

肿瘤放疗优化设计

摘要

本文通过**最小二乘法**、**非线性曲线拟合**等方法，利用 Gompertz 模型与 Logistic 模型建立了某 x 肿瘤的生长模型，使用 L-Q Model (线性-二次方模型) 建立单次放疗模型，通过**正态分布**模型来调整肿瘤生长模型并与单次放疗模型来构成分次放疗模型。

针对问题 1：首先使用 Gompertz 模型作为肿瘤生长模型，使用**三段法**求出参数近似解，利用严密解法将近似解作为初值进行迭代求得参数精确解 $a=-108.5$ $b=0.9061$ $k=7.8072$ ；然后使用 Logistic 模型作为肿瘤生长模型，以 2400 作为最大体积，利用最小二乘法求得参数 $r=0.1499$ ，通过循环遍历参数 r ，比较标准差得到更精确的参数 $r=0.1528$ 。最后比较二者与实际数据的误差，选取参数 $r=0.1528$ 的 logistic 模型作为肿瘤生长模型。

针对问题 2：选取 L-Q 模型作为单次放疗模型，通过 Matlab 中 **nlinfit** 函数和迭代算法对附件 2 的两组数据进行拟合求解参数 $\alpha=-20.8385$ ； $\beta=-2.0697$ ；用附件 3 的每组数据进行**正态拟合**，并对题 1 得到的肿瘤增长模型进行加权修正，得到适用于题 3 数据的肿瘤增长模型。最后结合单次放疗模型进行**迭代**，得到每次放疗前后的肿瘤体积。

针对问题 3：首先考虑小分割放疗对正常组织的伤害作用很小，可以忽略；然后运用 EDQ2 的基本换算公式分析得出单位放疗剂量为 2.5Gy 时治疗效果最好，即患者需要放疗 20 次；接着秉承整个疗程中**周末不放疗**，由于治疗过程中应保持规律的放疗时间，可以从周一至周五中选择一天时间作为修养时间，不进行放疗，其余时间间隔 1 天放疗一次，每次放疗时间为 0.004 天，以 5 周疗程后的肿瘤最终体积为判别标准，分别计算周一到周五哪一天作为修养日合适，运用题 2 的分次放疗模型求解结果，建立最佳治疗效果模型，最终得出设计方案：选取单位放疗剂量为 2.5Gy，除周末以及周三不放疗外，其余时间间隔 1 天放疗一次，每次放疗时间为 0.004 天，进行 5 周疗程。

针对问题 4：大分割放疗需要考虑放疗对正常组织的伤害效果，因此可以确定**优化指标**：选定 $1/EDQ2$ 、总剂量、肿瘤最终体积为优化目标，用**层次分析法**确定各指标的权重系数，对三个指标作**归一化**处理，得到**综合优化指标**。优化目标为综合优化指标尽可能小。通过综合运用分次放疗模型以及最佳治疗效果模型，利用分段选取法确定**最优解的范围**，然后运用二分法分析比较，得出最终设计方案：选取单位放疗剂量为 4.5Gy，放疗总剂量为 51Gy，除周末以及周三不放疗外，其余时间间隔 1 天放疗一次，每次放疗时间为 0.004 天，进行 3 周疗程。

本模型建立中运用 Matlab r2019a (图像绘制，方程求解，最优规划)，从而使建模过程顺利进行，使所建模型更加精简。

关键词：Gompertz 模型，Logistic 模型，L-Q 模型，正态分布，层次分析法，循环遍历法，二分法，EQD2

一、 问题重述

本题考察的是利用数学手段合理设计对肿瘤放射治疗的数学模型。

1. 根据某 X 肿瘤生长数据建立该肿瘤生长的数学模型。
2. 根据单次放疗与分次不同剂量放疗过程某 X 肿瘤变化数据，建立对该肿瘤放疗的数学模型。假设肿瘤初始体积为 $1400(\text{mm}^3)$ ，间隔 1 天放疗一次，每次放疗时间为 $0.004(\text{天})$ ，每次放疗剂量 $2.5(\text{Gy})$ ，计算出 15 次放疗前后肿瘤数据。
3. 某 X 肿瘤早期肿瘤患者接受放疗的时间为 5 周疗程，且每次分割剂量不大于 2.5Gy ，在疗程总剂量为定值（不妨设 50Gy 定值）前提下，建立数学模型，设计疗程，放疗次数、每次合适的分割剂量、时间规划表，以达到最佳治疗效果。
4. 有些患者因病情需要接受高剂量的放射治疗（大分割放疗，假设每次分割剂量大于 2.5Gy ，但不超过 6.5Gy ），治疗时间缩短为 3 周疗程。基于问题 3 的研究基础，分别设计疗程总剂量，及放疗时间规划与每次分割剂量，以达到最佳治疗效果。

二、 问题分析

问题一：

先对所给的某 x 肿瘤的生长数据进行拟合，得到一条 s 型曲线。先假设生长模型为 Gompertz 模型，三段法求出近似解，再将近似解通过严密解法迭代回归曲线，得到的 Gompertz 模型与实际数据的首尾段存在较大误差。故转用 logistic 模型，利用最小二乘法求出模型参数 r ，得到的曲线基本吻合实际数据。为进一步精确，对 r 循环遍历，得出标准差最小的值作为最终模型参数 r 。

问题二：

选取应用最成熟和最广泛的线性-二次方模型为单次放疗模型，通过 matlab 中 `nlinfit` 函数实现数据非线性拟合得到模型参数 α 与 β ；将再对附录 3 的每组数据进行正态拟合来修正题 1 的肿瘤生长模型在题 2 的误差值。最后将修正后的肿瘤增长模型与单次放疗模型结合进行迭代运算，得出每次放疗前后的肿瘤体积；

问题三：

首先考虑小分割放疗对正常组织的伤害作用很小，可以忽略；然后运用 EDQ2 的基本换算公式分析得出单位放疗剂量为 2.5Gy 时治疗效果最好，即患者需要放疗 20 次；接着秉承整个疗程中周末不放疗，由于治疗过程中应保持规律的放疗时间，可以从周一至周五中选择一天时间作为修养时间，不进行放疗，其余时间间隔 1 天放疗一次，每次放疗时间为 0.004 天，以 5 周疗程后的肿瘤最终体积为判别标准，分别计算周一到周五哪一天作为修养日合适，运用题 2 的分次放疗模型求解结果，建立最佳治疗效果模型。

问题四：

大分割放疗需要考虑放疗对正常组织的伤害效果，因此可以确定优化指标：选定 $1/\text{EDQ2}$ 、总剂量、肿瘤最终体积为优化目标，用层次分析法确定各指标的权重系数，对三个指标作归一化处理，得到综合优化指标。优化目标为综合优化指标尽可能小。通过综合运用分次放疗模型以及最佳治疗效果模型，利用分段选取法确定最优解的范围，然后运用二分法分析比较，得出最终设计方案。

三、模型假设

1. 单次放疗过程中不考虑肿瘤的增值生长；
2. 假设分次放疗的单位放疗剂量不变；
3. 每次放疗时间均为 0.004 天；
4. 肿瘤初始体积为 1400mm^3 ；
5. 假设病人在放疗过程中生命体征正常；
6. 小分割放疗不考虑分次间隔太短，存在的不完全修复的情况(带有不完全修复因子的 LQ 等效换算公式)；
7. 不考虑总治疗时间延长，早反应组织增值的情况(带有时间因子的 LQ 等效换算公式)；
8. 不考虑肿瘤细胞的抗性。

四、符号说明

符号表示	文字说明
t	时间
y	肿瘤体积
k	Gompertz 模型参数
a	Gompertz 模型参数
b	Gompertz 模型参数
r	Logistic 模型参数
y_m	自然资源与环境条件所能容纳的最大肿瘤体积
y_0	初始肿瘤体积
α	L-Q 模型参数
β	L-Q 模型参数
D	单位放疗剂量
D_N	总放疗剂量
(t_0, t^*)	放疗持续时间
(t_0, t_d)	相邻两次放疗间隔时间
N	N 为放疗分次总次数
$T1$	放疗后的肿瘤体积
$T2$	放疗前的肿瘤体积

五、 模型建构

5.1 模型一 某 X 肿瘤的生长模型

5.1.1. Gompertz 模型

该模型最初由 Gompertz 提出作为动物种群生长模型，用于描述种群的消亡规律。目前研究肿瘤的生长过程，较为成熟的模型是 Gompertz 模型，该模型其表达式为：

$$y = me^{-ne^{-kx}} \quad (1.1)$$

可以变形为：

$$y = e^{k+ab^t} \quad (1.2)$$

其中 y 为所求肿瘤体积， t 为时间， k 、 a 、 b 均为参数，用三段法^[1]求出近似解，

$$\ln y = k + ab^t$$

将预测对象的时间系列的实际数据取自然对数，均分为三段分别求和，得 $\sum_1 \ln y$, $\sum_2 \ln y$, $\sum_3 \ln y$. 设各段数据个数为 m ，按下列各式解出模型参数 k , a , b ;

$$b = \frac{m \sqrt{\sum_3 \ln y - \sum_2 \ln y}}{\sqrt{\sum_2 \ln y - \sum_1 \ln y}} \quad (1.3)$$

$$a = \frac{b-1}{b(b^m-1)^2} (\sum_2 \ln y - \sum_1 \ln y) \quad (1.4)$$

$$k = \frac{(\sum_3 \ln y)(\sum_1 \ln y) - (\sum_2 \ln y)^2}{m(\sum_3 \ln y + \sum_1 \ln y - 2 \sum_2 \ln y)} \quad (1.5)$$

近似解： $b = 0.9588$

$a = -10.534$

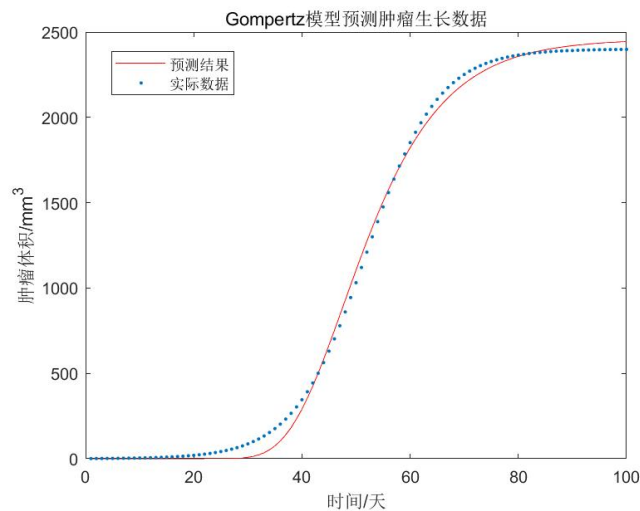
$k = 8.10850$

再对时间系列求解回归曲线模型参数，曲线模型参数的严密解应在残差平方和最小的约束条件求出；

$b = 0.9064$

$a = -108.5$

$k = 7.8072$



图(1) Gompertz 模型曲线

这一结果对于中段的曲线较吻合，但是与并不与前后段的曲线吻合，由图像易得实际数据汇成的曲线是对称的，因此改用 Logistic 模型。

5.1.2. Logistic 模型

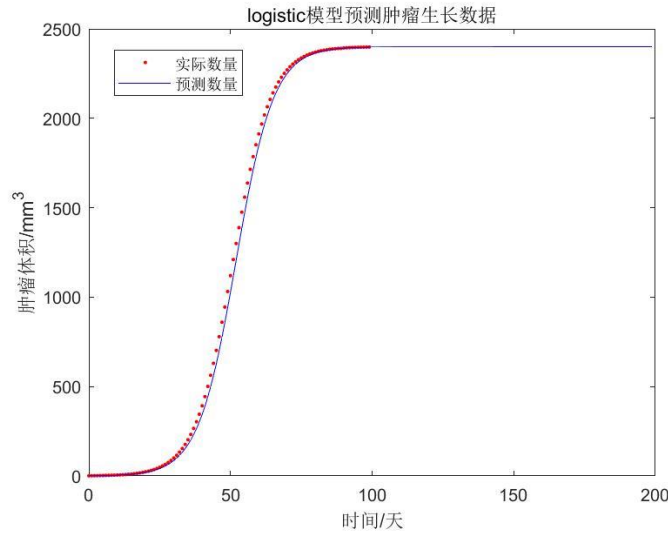
Logistic 模型更多时候会以 Logistic 回归模型的形式出现，Logistic 回归是一种广义的线性回归分析模型，也可以用于肿瘤生长过程的模型构建。该模型用方程表达：

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = r(1 - \frac{y}{y_m})x & (1.6) \\ x(t_0) = x_0 & (1.7) \end{cases}$$

可分离变量方程：

$$y(t) = \frac{y_m}{1 + (\frac{y_m}{y_0} - 1)e^{-r(t-t_0)}} \quad (1.8)$$

其中 y 为所求肿瘤体积， y_m 为自然资源与环境条件所能容纳的最大肿瘤体积， t 为时间， t_0 为第一天， y_0 为初始肿瘤体积， r 为参数，用最小二乘法^[2] 求得肿瘤生长过程的曲线：



图(2) Logistic 模型与数据

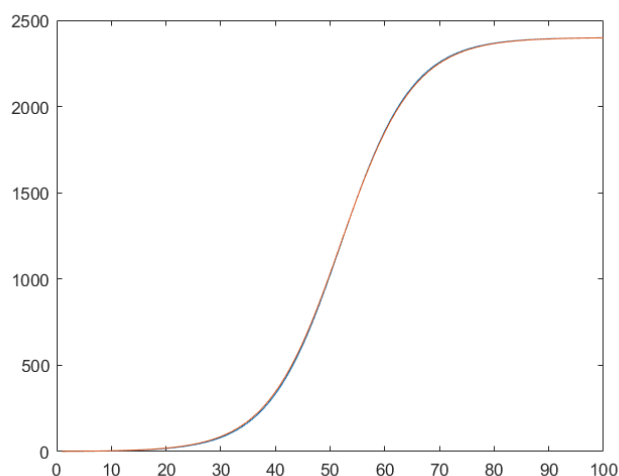
得出 $y_m=2400\text{mm}^3$ ，参数 r 为 0.1499，可以看出曲线更为接近，各参数值相差不大。从侧面验证了 Logistic 模型的合理性和准确性。

5.1.3. 模型检验

为了更加精确地求出最终的参数，对 r 运用循环遍历法，设步长为 0.00001；在遍历 10000 次中选取标准差最小的参数值为 0.1528，则最终 Logistic 模型用方程表达为：

$$y(t) = \frac{2400}{1 + 2399e^{-0.1528(t-1)}} \quad (1.9)$$

即为某 X 肿瘤生长的模型。如图曲线得出这一结果对于中段的曲线十分吻合，并与前后段的曲线较为吻合，该模型十分符合所给出的实际数据。



图(3) 最终 Logistic 模型曲线

5.2 模型二 放疗模型

5.2.1 单次放疗模型

5.2.1.1. 模型建构

单次放疗过程中，放疗剂量的影响处于绝对主导地位，肿瘤在放疗过程中的增值效果可以完全忽略不计，基于线性-二次方模型(Linear-Quadratic Model)^[3],其微分方程表达式为

$$\frac{dy}{dt} = -(\alpha D + 2\beta D^2)y \quad (2.1)$$

运用 matlab 的 dsolve 求出其原函数为：

$$y = y_0 e^{-D(\alpha + 2\beta D)t} \quad (2.2)$$

其中 t 为放疗时间, y 为肿瘤体积, y₀ 为肿瘤初始体积 1400, D 为单次放疗剂量, α、β 为系数。将 $-D(\alpha + 2\beta D)t$ 看作一个整体 Kt；将其原函数看作指数型函数，由单次放疗剂量 20Gy 与单次放疗剂量 30Gy 的数据通过 matlab 中 nlinfit 函数实现数据非线性拟合得到 **K₁**, **K₂** 值；再代回，由过渡方程求出 α 与 β。

5.2.1.2. 模型检验与求值

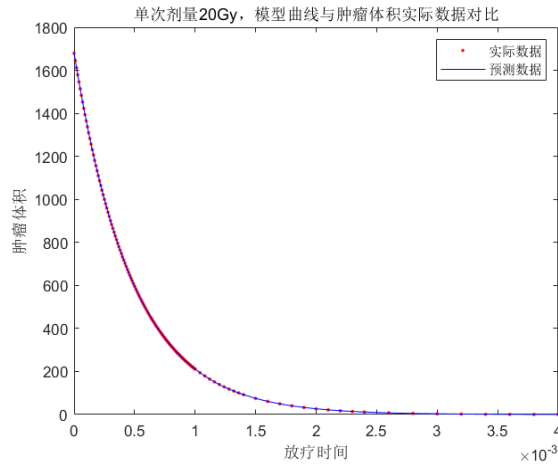
运用 matlab 的 nlinfit 函数，迭代 200 次，得到 **K₁ = 2072.5** **K₂ = 4350.6** 并得出单次放疗剂量 20Gy 的标准误差为 0.07, 单位放疗剂量 20Gy 的标准误差为 0.06, 误差很小，侧面证明了模型的合理性和准确性。
通过解过渡方程：

$$\begin{cases} -20(\alpha + 2\beta * 20) = K_1 & (2.3) \\ -30(\alpha + 2\beta * 30) = K_2 & (2.4) \end{cases}$$

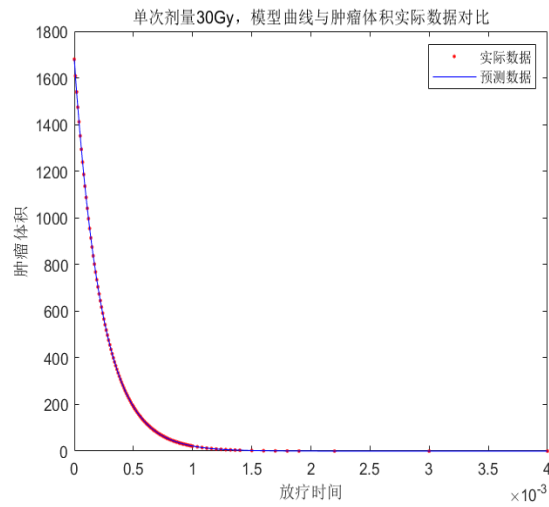
得到 α = -20.8385; β = -2.0697

最终的单次放疗模型为：

$$y_0 e^{D(20.8385 + 4.1394D)t} \quad (2.5)$$



图(4) 单位剂量 20Gy 的拟合曲线



图(5) 单位剂量 30Gy 的拟合曲线

可以看出，数据十分符合。验证了单次放疗模型的合理性和准确性。

5.2.2 分次放疗模型

5.2.2.1. 模型建构

分次放疗需要考虑放疗间隔期间内的肿瘤细胞增值，即运用某 X 肿瘤的生长模型以及单次放疗模型，用分段积分来模拟分次放疗过程：

$$y = \sum_{i=1}^N (\int_{t_0}^{t^*} -(\alpha D + 2\beta D^2) y_i dt + \frac{2400}{1+2399e^{-0.1528(t-1)}} \Big|_{t_0}^{t_d}) \quad (2.6)$$

化为原函数：

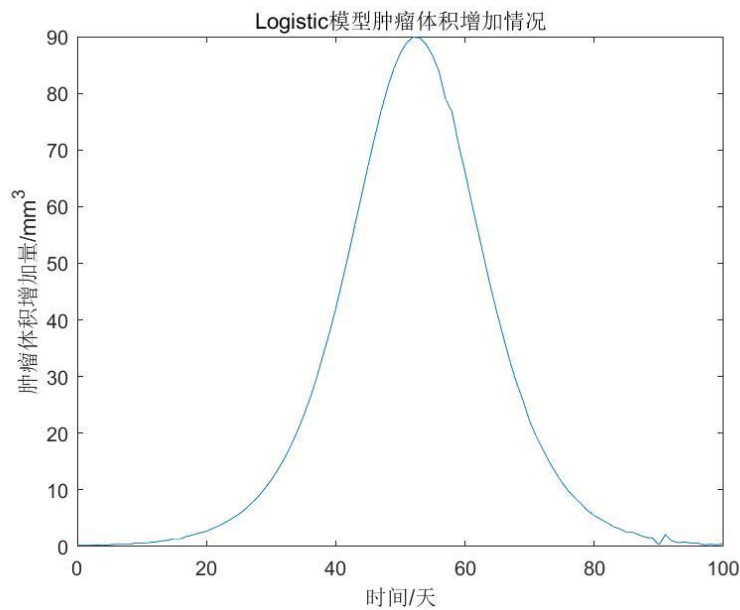
$$y = \sum_{i=1}^N (y_i e^{tD(20.8385+4.1394D)} \Big|_{t_0}^{t^*} + \frac{2400}{1+2399e^{-0.1528(t-1)}} \Big|_{t_0}^{t_d}) \quad (2.7)$$

其中 y 为肿瘤体积， N 为放疗分次总次数， (t_0, t^*) 为放疗持续时间， (t_0, t^d) 为相邻两次放疗间隔时间， D 为单位放疗剂量。通过迭代得出每次放疗前后的肿瘤体积，对于肿瘤放疗时，通过改变 y_i 求得对应当前肿瘤体积通过放疗后的减少量（预测的减少体积与实际减少体积十分吻合）；

对于肿瘤生长时，通过 matlab 中 solve 函数解方程：

$$\frac{2400}{1+2399e^{-0.1528(t-1)}} = y_i \quad (2.8)$$

求出当前肿瘤体积所对应的时间，再代回肿瘤生长函数，求得经过一天时间的肿瘤体积增长(预测的增长体积普遍大于实际增长，并非十分吻合)；
 对于肿瘤生长模型近一步拓展：肿瘤体积成正态分布如图：



图(6) Logistic 模型的增长量曲线

同理对附表 3 的每组数据用 fit 函数进行拟合求参，确定一组合适参数；
 得到正态体积增长函数：

$$dy = \frac{e^{\frac{-(t-0.014)^2}{2*8.796^2}}}{8.796*\sqrt{2*pi}} \tag{2.9}$$

求得经过一天的体积增长(预测的增长体积普遍小于实际增长，并非十分吻合)。
 综合前面两个肿瘤体积增长模型，将两个模型求出的一天的肿瘤体积增长以进行加权修正，最终得到权重为(1/2, 1/2)时结果比较吻合，由此得到新的肿瘤体积增长模型。经检验，新的肿瘤增长模型的误差很小，故采用新的肿瘤模型做为分次放疗模型的生长模型。

5. 2. 2. 2. 模型检验

附件 3 所给出的肿瘤增长数据与附件 1 的肿瘤增长数据的差距十分大导致题 1 的肿瘤生长模型无法直接在分次放疗模型直接使用，通过引入一个新的肿瘤增长的正态分布模型进行加权来减小误差。

5. 2. 2. 3. 计算问题二：

表 1 分割剂量为 2. 5Gy 时 15 次放疗前后肿瘤数据

放疗次数	1	2	3	4	5	6	7
放疗前	1400	1070.189	837.2325	660.6398	524.7467	418.9504	335.8337
放疗后	1024.877	795.5778	624.0612	493.4256	392.5356	313.7724	251.7599

8	9	10	11	12	13	14	15
270.0653	217.7277	175.8888	142.321	115.3102	93.5244	75.91937	61.67083
202.6074	163.44	132.0959	106.9265	86.65974	70.30433	57.08166	46.37607

5. 3 模型三 最佳治疗效果模型

5.3.1 小分割放疗模型

考虑到射线对正常组织的伤害作用，既需要一定的时间修复正常组织，也需要在单次放疗剂量之间寻找一个最佳的平衡点。而且根据医院的疗程，将周一到周五作为治疗时间，周末作为修养时间。

根据 EDQ2 的基本换算公式^[4]：

$$EDQ2 = \frac{D_N \left(D + \frac{\alpha}{\beta} \right)}{2 + \frac{\alpha}{\beta}} \quad (3.1)$$

$$D_N = ND \quad (3.2)$$

EDQ2 的值越大，治疗效果越好^[4]，且 D_N 为定值 50Gy，通过简单分析可以看出，在 2.5Gy 内，D 值越大，治疗效果越好。

而且问题三中每次放疗剂量不大于 2.5Gy，因此射线对人体伤害较小，而且根据附件 3：分次放疗不同分割剂量肿瘤数据可以发现，在 2.5Gy 内，放疗剂量越大，肿瘤体积越小，侧面表明了治疗效果越好，说明模型的合理性和精确性。

因此将小分割放疗模型的每次放疗剂量 D 定为 2.5Gy，只考虑放疗间隔时间即可。由于医院放疗治疗过程为定期放疗，因此简化为 5 周内考虑周六不放疗，以达到治疗效果最好。

运用分次放疗模型，分别计算周一至周六不放疗情况下，5 周放疗后的肿瘤体积 (mm^3) 为：

表 2 周放疗肿瘤最终体积

每周一不放疗	33.17
每周二不放疗	33.66
每周三不放疗	25.26
每周四不放疗	25.47
每周五不放疗	25.64

可以看出，每周三不放疗的肿瘤最终体积最小，治疗效果最好。

因此最佳方案：每次放疗时间 0.004 天，间隔 1 天治疗一次，单位放疗剂量为 2.5Gy，每周三不放疗，周末不放疗，放疗 20 次，持续 5 周。

5.3.2 大分割放疗模型

5.3.2.1. 综合优化指标

高剂量的放疗对正常组织的伤害作用较大，需要考虑在治疗效果内，而放疗总剂量 D_N 越小，对患者的伤害作用越小，也更容易修复正常组织。通过运用小分割放疗模型，再以 EDQ2 的值、 D_N 大小和肿瘤最终体积作为优化指标。这如果单独考虑某一个指标可能可以不断优化，但这三项指标的值相互存在关联，因此考虑将三个优化指标综合考虑。

接下来，采用层次分析法^[5]，根据前三问的计算及题目要求，确定了 D_N 、 $\frac{1}{EDQ2}$ 、 y 三个指标的判别矩阵 A。

$$A = \begin{bmatrix} 1 & \frac{1}{2} & \frac{1}{5} \\ 2 & 1 & 5 \\ 5 & \frac{1}{5} & 1 \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

采用规范列平均法（和法）求出各指标的权重系数，步骤如下：

矩阵 A 每一列归一化得到矩阵 B；

将矩阵 B 每一行元素的平均值得到一个一行 n 行的矩阵 C；

矩阵 C 即为所求权重向量。

求得 D_N 、 $\frac{1}{EDQ2}$ 、 y 三个指标的权重系数分别为 0.15, 0.55, 0.3,

综合指标优化为 f , 得出公式:

$$f=0.15 D_N+0.55\frac{1}{EDQ2}+0.3y. \quad (4.2)$$

即 EQD2 越大, $\frac{1}{EDQ2}$ 越小, D_N 越小, y 越小, 治疗效果越好;

即 f 越小, 治疗效果越好。

5.3.2.2 最佳的肿瘤最终体积

假设肿瘤初始体积也为 1400mm^3 , 问题四 D 的范围为 2.5Gy—6.5Gy, 则可以分为 2.5Gy、3.5Gy、4.5Gy、5.5Gy、6.5Gy, 秉承周末不放疗的原则, 运用小分割放疗模型, 以下为程序求解的肿瘤最终体积 (mm^3):

表 3 分次放疗剂量分段的肿瘤最终体积

	2.5Gy	3.5Gy	4.5Gy	5.5Gy	6.5Gy
每周一不放疗	33.17	19.68	2.36	0.61	0.49
每周二不放疗	33.66	20.01	2.40	0.62	0.49
每周三不放疗	25.26	14.64	1.59	0.54	0.48
每周四不放疗	25.47	14.74	1.60	0.54	0.48
每周五不放疗	25.64	14.80	1.60	0.54	0.48

最优解:

表 4 分次放疗剂量分段的肿瘤最终体积的最优解

2.5Gy	3.5Gy	4.5Gy	5.5Gy	6.5Gy
25.26	14.64	1.59	0.54	0.48

7.3.2.3 模型求解

将数据代入 f 中求解:

表 5 综合优化指标 (1)

	D_N	$\frac{1}{EDQ2}$	$y (\text{mm}^3)$	f
2.5Gy	30	0.0320	25.26	12.0956
3.5Gy	42	0.0212	14.64	10.7037
4.5Gy	54	0.0153	1.59	8.5854
5.5Gy	66	0.0117	0.54	10.0684
6.5Gy	78	0.0093	0.48	11.8491

得出 4.5Gy 情况的优化指标最小, 治疗效果最好, 但是仍有很多剂量没有考虑在内, 需要继续优化。

7.3.2.3 模型优化

利用二分法求解精确值:

表 6 综合优化指标 (2)

	D_N	$\frac{1}{EDQ2}$	$y (\text{mm}^3)$	f
4Gy	48	0.0179	4.66	8.6078
4.25Gy	51	0.0165	2.66	8.4571

4.5Gy	54	0.0153	1.59	8.5854
4.75Gy	57	0.0143	1.03	8.8669
5Gy	60	0.0133	0.74	9.2293

表 7 综合优化指标 (3)

	D_N	$\frac{1}{EDQ2}$	$y(\text{mm}^3)$	f
4. Gy	48	0.0179	4.66	8.6078
4.125Gy	49.5	0.0172	3.51	8.4874
4.25Gy	51	0.0165	2.66	8.4571
4.325Gy	51.9	0.0162	2.27	8.4749
4.5Gy	54	0.0153	1.59	8.5854

得出单位放疗剂量为 4.25Gy 时效果最好，因此最佳方案：每次放疗时间 0.004 天，间隔 1 天治疗一次，单位放疗剂量为 4.5Gy，每周三不放疗，周末不放疗，放疗 12 次，持续 3 周。

六、 模型评价

6.1 模型二

6.1.1 误差分析

1. Logistic 生长模型是附表 1 的结果，效果很好，但与附表 3 的数据不符，误差较大；
2. 正态分布模型是附表 1 的结果，效果很好，但与附表 3 的数据不符，误差较小；
3. 两模型的权重可能不精确，对结果有一定的影响。

6.1.2 模型评价

单次放疗模型吻合程度极高，但是分次放疗模型的生长模型存在误差，导致分次放疗模型建构较差，对结果有影响。

6.2 模型三

6.2.1 小分割放疗模型

由于分次放疗模型建构较差，可能对最优解产生一定的影响，而现实生活中患者和放疗疗程安排可能不遵循假设规律，因此应用范围较小，但也为一个较好的治疗方案。

6.2.2 大分割放疗模型

本模型建立了综合优化指标，并且在中值单位剂量下寻求最优的设计方案，同时满足放疗的正常工作，总体上是一个较好的设计方案。实际放疗情况较为复杂且放疗对正常组织的伤害作用也比较复杂，但作为一个设计模型满足了设计的需求，是一个符合设计功能的较为简易的模型。

七、 应用拓展

在放射治疗中，数学早已获得了充分的应用，本题结合实际情况，通过构建数学模型，尝试解决放射治疗的剂量选取和时间分配问题，为实际问题作出了良好的回应。同时，不同的肿瘤有各自的 α / β 值，因此建立一个较完备的肿瘤细胞 α / β 数据库是个体化放疗的重要的前提条件。而且，寻找一个最合适的分割剂量，也是肿瘤问题一直在研究的方向，因此需要大量的临床实验，为放疗的个体化提供大数据支持，“纸上得来终觉浅，绝知此事要躬行。”

八、 参考文献

- [1]李泽球, Gompertz 曲线模型参数的严密算法, 武汉电力职业技术学院学报, 2004 年 12 月第 2 卷第 3 期: 5-6 页。
- [2]朱珉仁, Gompertz 模型和 Logistic 模型的拟合, 数学的实践与认识, 2002 年 9 月第 32 卷第 5 期: 706-707 页。
- [3]洪文松、张力、陈兵峰、李桢、黄凯玲, 基于 Gompertz 模型肿瘤放疗分析与模拟, 中国医学物理学杂志, 2018 年 1 月第 35 卷第 1 期: 6 页。
- [4]复旦大学肿瘤医院放疗中心, LQ 模型在放疗临床工作的应用, 2017 年 2 月 8 日: <http://www.liangyihui.net/doc/35093>。
- [5]百度百科, 层次分析法, [层次分析法（运筹学理论） 百度百科 \(baidu.com\)](https://baike.baidu.com/item/层次分析法/104717)。

附录

以下为 matlab 软件代码。

附件 1 问题一 Gompertz 模型代码

```
%x 为天数, g 为实际数据, y 为计算结果
a=[];
b=[];
k=[];
sy=[];
s1=0;
s2=0;
s3=0;
m=33;
for i=1:m
    s1=s1+log(g(i));
    s2=s2+log(g(i+33));
    s3=s3+log(g(i+66));
end
b(1)=((s3-s2)/(s2-s1)).^(1/m);
a(1)=((b(1)-1)*(s2-s1))/((b(1)*(b(1).^m-1).^2));
k(1)=(1/m)*((s3*s1)-s2.^2)/(s3+s1-2*s2);
%三段法求出近似值
for i=1:13
    m11=0;
    m12=0;
    m13=0;
    m21=0;
    m22=0;
    m23=0;
    m31=0;
    m32=0;
    m33=0;
    n1=0;
    n2=0;
    n3=0;
    vs=0;
for t=1:100
    fz=exp(k(i)+a(i)*b(i).^t);
    fk=1;
    fa=b(i).^t;
    fb=t*a(i)*b(i).^(t-1);
    ft=fz-g(t);
    fK=fk*fz;
```

```

    fA=fA*fz;
    fB=fB*fz;
    v2=(fK*k(i)+fA*a(i)+fB*b(i)+ft).^2;
    vs=vs+v2;
    m11=m11+fK*fK;
    m12=m12+fK*fA;
    m13=m13+fK*fB;
    m22=m22+fA*fA;
    m23=m23+fA*fB;
    m33=m33+fB*fB;
    m21=m12;
    m31=m13;
    m32=m23;
    n1=n1+fK*ft;
    n2=n2+fA*ft;
    n3=n3+fB*ft;
end
sy(i)=(vs/97).^(1/2);
syms dk da db;

eqns=[m11*dk+m12*da+m13*db+n1==0, m21*dk+m22*da+m23*db+n2==0, m31*d
k+m32*da+m33*db+n3==0];
vars=[dk, da, db];
[dk, da, db]=solve(eqns, vars);
k(i+1)=k(i)+dk;
a(i+1)=a(i)+da;
b(i+1)=b(i)+db;
end
x=[];
y=[];
for i=1:100
    x(i)=i;
    y(i)=exp(k(10)+a(10)*b(10).^i);
end
plot(x, y, 'r');
hold on
plot(x, g, '.');
title('Gompertz 模型预测肿瘤生长数据');
xlabel('时间/天');
ylabel('肿瘤体积/mm^3');
legend('预测结果', '实际数据');

```

附件 2 问题一 logistic 模型代码

%t 为天数，A 为实际数据，F 为计算结果

```

syms a b;
c=[a, b];
n=length(A);
for i=2:n
    H(i)=A(i)-A(i-1);
end
H(1)=[];
for i=2:n
    C(i)=(A(i)+A(i-1))/2;
end
C(1)=[];
D=[-C;C.^2];
Y=H;
Y=Y';
c=inv(D*D')*D*Y;
c=c';
a=c(1);
b=c(2);
F=[];
F(1)=A(1);
for i=2:(n+n)
    F(i)=2400/(1+2399*exp((a*(i-1))));
end
t1 = 0:n-1;
t2=0:2*n-1;
plot(t1,A,'r. ');
hold on;
plot(t2,F,'b');
title('logistic 模型预测肿瘤生长数据');
xlabel('时间/天');
ylabel('肿瘤体积/mm^3');
legend('实际数量','预测数量');

```

附件3 问题一 对 logistic 模型的 r 参数循环遍历求出较优解代码

```

%a 为 r
x=[];
y=[];
v=[];
vs=[];
a=[];
a(1)=-0.1499;
min=1;
for r=1:10000;
    vs(r)=0;

```

```

for i=1:100;
    v(i)=2400/(1+2399*exp(a(r)*(i-1)))-g(i);
    vs(r)=vs(r)+(v(i).^2);
end
vs(r)=sqrt(vs(r)/100)
a(r+1)=a(r)-0.00001;
if vs(r)<vs(min)
    min=r;
end
end
m=a(min);
disp(m);

```

附件 4 问题二 单次放疗模型的 α 和 β 求解

1. nlinfit 函数拟合

```

%%非线性回归，指数模型
x=[];
y=[];
x=t2;
y=d2;
plot(x,y,'r. '); %%绘制散点图
xlabel('Distance');
ylabel('Average density');
hold on
beta0=[0,0]; %%设定迭代的初始值
Option=statset('MaxIter',200); %%设定最大迭代次数
[B,E,J]=nlinfit(x,y,'myfun',beta0,Option); %%非线性拟合
a=B(1); %%模型常数
b=-B(2); %%回归系数
f=a*exp(-b*x); %%模型表达式
plot(x,f,'b- ');
hold off
s=sqrt(sumsqr(y-f)/(length(f)-2)); %%计算标准误差
a,b,s %%输出主要变量结果

```

2. 创建过渡函数

```

%定义一个过渡函数
function yhat = myfun(beta,x)
    b1=beta(1);
    b2=beta(2);
    yhat = b1*exp(b2*x);
end

```

3. 联合求解

```

%A 为  $\alpha$  , B 为  $\beta$ 
syms A B;

```



```

eqns=[-20*(A+40*B)-2072.51==0,-30*(A+60*B)-4350.57==0];
vars=[A,B];
[A,B]=solve(eqns,vars);
disp(A);
disp(B);

```

附件 5 问题二 分次放疗模型

1. 迭代求分割计量为 2.5Gy 的放疗前后的肿瘤数据

```

T1=[];
T2=[];
T0=1400;
T1(1)=T0+reduce(2.5,T0);
for i=1:25
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t)))==T1(i),t);
    T2(i)=T1(i)+grow(t);
    T1(i+1)=T2(i)+reduce(2.5,T1(i));
End

```

2. 每隔一天的肿瘤体积增长函数

```

function s = grow1(t)
    s=2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t+1)))-2400/(1+2399*exp(-0.15283*t));
end

```

3. 对于附件三中的增长体积的正态拟合

```

x=(1:1:25)';
%1Gy
%y=[9.2 15.7 20.1 23.4 25.2 26.7 27.4 27.9 28 27.5 27.7 27.5 26.7 26.3 26
25.5 24.9 24.2 23.6 23.1 22.6 22 20.4 20.9 20.4 ]';
%2Gy
%y=[19 25.6 28 27.6 26 23.7 21.3 19 16 4.6 12.2 10.6 9.3 8.1 7 6 5.1 4.5
3.8 3.3 2.8 2.2 2.2 1.9 1.6]';
%3Gy
%y=[24.3 27.9 24.9 20.3 15.8 12 9 6.7 5 3.6 2.6 1.9 1.4 1 0.8]';
%0.5Gy
%y=[4.6 8.3 11.4 13.7 15.6 17.8 16.1 20.8 21.6 22.7 23.4 24 24.6 25.1
25.5 25.7 26.1 26.3 26.6 26 27 27.1 27.3 27.4 36.5 36.4]';
syms t;
f=fitttype(' (1/((2*pi)^(1/2)*b))*exp(-(t-a)^2/(2*b^2))','independent','t','coefficients',{'a','b'});
cfun=fit(x,y,f);
disp(cfun);

```

4. 正态分布的增长函数;

```

function s = grow2(i)
    s=(1/((2*3.14)^(1/2)*8.667))*exp(-(i-0.014)^2/(2*8.667^2));

```

end

5. 对两个体积增长函数加权

```
function s = grow(t,i)
    s1=(1/2)*(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t)))-
    2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t-1))));
    s2=(1/2)*(1/((2*3.14)^(1/2)*8.796))*exp(-(i-
    0.014)^2/(2*8.796^2));
    s=s1+s2;
end
```

6. 放疗 dGy 持续时间为 0.004 天肿瘤减少的函数

```
function r = reduce(d,T)
    r=T*(exp(-d*(20.84+2*2.07*d)*(0.004))-1);
end
```

附件 6 问题三 小分割模型

1. 每周一不放疗

```
y=[];
y1=[];
y2=[];
y3=[];
h=[];
d=2.5;
y(1)=1400;
for i=1:5
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t)))==y(i),t);
    yy=y(i)+grow1(t);
    y1(1)=yy+reduce(d,yy);
    for j=1:4
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t)))==y1(j),t);
        y2(j)=y1(j)+grow1(t);
        y1(j+1)=y2(j)+reduce(d,y1(j));
    end
    y3(1)=y2(4);
    for k=1:2
        syms x;
        x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x)))==y3(k),x);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(x);
    end
    y(i+1)=y3(3);
end
h(1)=y(6);
for i=1:35
```

```

        h(i+1)=h(i)+grow2(i);
    end
    disp(h(36));
2. 每周二不放疗
    y=[];
    y1=[];
    y2=[];
    y3=[];
    h=[];
    d=2.5;
    y(1)=1400;
    for i=1:5
        yy=y(i)+reduce(d,y(i));
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t)))==yy,t);
        y1(1)=yy+grow1(t);
        for j=1:4
            syms x;
            x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x)))==y1(j),x);
            y2(j)=y1(j)+grow1(x);
            y1(j+1)=y2(j)+reduce(d,y1(j));
        end
        y3(1)=y2(4);
        for k=1:2
            syms e;
            e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e)))==y3(k),e);
            y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
        end
        y(i+1)=y3(3);
    end
    h(1)=y(6);
    for i=1:35
        h(i+1)=h(i)+grow2(i);
    end
    disp(h(36));
3. 每周三不放疗
    y1=[];
    y2=[];
    y3=[];
    y4=[];
    y5=[];
    y=[];
    h=[];
    d=2.5;

```

```

y(1)=1400;
for i=1:5
    y1(1)=y(i)+reduce(d,y(i));
    for m=1:2
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m),t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d,y2(m));
    end
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y2(2),t);
    yy=y2(2)+grow1(t);
    y4(1)=yy+reduce(d,yy);
    for j=1:2
        syms x;
        x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x))))==y4(j),x);
        y3(j)=y4(j)+grow1(x);
        y4(j+1)=y3(j)+reduce(d,y3(j));
    end
    y5(1)=y3(2);
    for k=1:2
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y5(k),e);
        y5(k+1)=y5(k)+grow1(e);
    end
    y(i+1)=y5(3);
end
h(1)=y(6);
for i=1:35
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(36));

```

4. 每周四不放疗

```

y1=[];
y2=[];
y4=[];
y3=[];
y=[];
h=[];
y(1)=1400;
d=2.5;
for i=1:5
    y1(1)=y(i)+reduce(d,y(i));
    for m=1:3

```

```

        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m), t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d, y2(m));
    end
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y2(3), t);
    yy=y2(3)+grow1(t);
    y3(1)=yy+reduce(d, yy);
    for k=1:3
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y3(k), e);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
    end
    y(i+1)=y3(4);
end
h(1)=y(6);
for i=1:35
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(36));

```

5. 每周五不放疗

```

y1=[];
y2=[];
y4=[];
y3=[];
y=[];
h=[];
y(1)=1400;
d=2.5;
for i=1:5
    y1(1)=y(i)+reduce(d, y(i));
    for m=1:4
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m), t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d, y2(m));
    end
    y3(1)=y2(4);
    for k=1:3
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y3(k), e);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
    end
end

```

```

        y(i+1)=y3(4);
    end
    h(1)=y(6);
    for i=1:35
        h(i+1)=h(i)+grow2(i);
    end
    disp(h(36));

```

附件 7 问题四 大分割模型

1. 一天不放疗（只需改变 d 值即可）

(1) 周一

```

y=[];
y1=[];
y2=[];
y3=[];
h=[];
d=3.5;
y(1)=1400;
for i=1:3
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y(i), t);
    yy=y(i)+grow1(t);
    y1(1)=yy+reduce(d, yy);
    for j=1:4
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(j), t);
        y2(j)=y1(j)+grow1(t);
        y1(j+1)=y2(j)+reduce(d, y1(j));
    end
    y3(1)=y2(4);
    for k=1:2
        syms x;
        x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x))))==y3(k), x);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(x);
    end
    y(i+1)=y3(3);
end
h(1)=y(4);
for i=1:21
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(22));

```

(2) 周二

```

y=[];

```

```

y1=[];
y2=[];
y3=[];
h=[];
d=3.5;
y(1)=1400;
for i=1:3
    yy=y(i)+reduce(d,y(i));
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==yy,t);
    y1(1)=yy+grow1(t);
    for j=1:4
        syms x;
        x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x))))==y1(j),x);
        y2(j)=y1(j)+grow1(x);
        y1(j+1)=y2(j)+reduce(d,y1(j));
    end
    y3(1)=y2(4);
    for k=1:2
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y3(k),e);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
    end
    y(i+1)=y3(3);
end
h(1)=y(4);
for i=1:21
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(22));

```

(3) 周三

```

y1=[];
y2=[];
y3=[];
y4=[];
y5=[];
y=[];
h=[];
d=3.5;
y(1)=1400;
for i=1:3
    y1(1)=y(i)+reduce(d,y(i));
    for m=1:2
        syms t;

```

```

        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m), t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d, y2(m));
    end
    syms t;
    t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y2(2), t);
    yy=y2(2)+grow1(t);
    y4(1)=yy+reduce(d, yy);
    for j=1:2
        syms x;
        x=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(x))))==y4(j), x);
        y3(j)=y4(j)+grow1(x);
        y4(j+1)=y3(j)+reduce(d, y3(j));
    end
    y5(1)=y3(2);
    for k=1:2
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y5(k), e);
        y5(k+1)=y5(k)+grow1(e);
    end
    y(i+1)=y5(3);
end
h(1)=y(4);
for i=1:21
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(22));

```

(4) 周四

```

y1=[];
y2=[];
y4=[];
y3=[];
y=[];
h=[];
y(1)=1400;
d=3.5;
for i=1:3
    y1(1)=y(i)+reduce(d, y(i));
    for m=1:3
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m), t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d, y2(m));
    end
end

```



```

syms t;
t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y2(3), t);
yy=y2(3)+grow1(t);
y3(1)=yy+reduce(d, yy);
for k=1:3
    syms e;
    e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y3(k), e);
    y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
end
y(i+1)=y3(4);
end
h(1)=y(4);
for i=1:22
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end
disp(h(22));

```

(5) 周五

```

y1=[];
y2=[];
y4=[];
y3=[];
y=[];
h=[];
y(1)=1400;
d=3.5;
for i=1:3
    y1(1)=y(i)+reduce(d, y(i));
    for m=1:4
        syms t;
        t=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(t))))==y1(m), t);
        y2(m)=y1(m)+grow1(t);
        y1(m+1)=y2(m)+reduce(d, y2(m));
    end
    y3(1)=y2(4);
    for k=1:3
        syms e;
        e=solve(2400/(1+2399*exp(-0.15283*(e))))==y3(k), e);
        y3(k+1)=y3(k)+grow1(e);
    end
    y(i+1)=y3(4);
end
h(1)=y(4);
for i=1:21
    h(i+1)=h(i)+grow2(i);
end

```

```

        end
        disp(h(22));
2. 层次分析法
%x 为单位放疗剂量，y 为最佳肿瘤体积
D=x.*12;
b=(2+10.068367396241001)./(D.*(x+10.068367396241001));
f=0.15*D+0.55*b+0.3*y;

```