

- doi:10.1016/S1470-2045(08)70035-4
3. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(1):141-148. doi:10.1093/annonc/mdu472
4. Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, Mikhail NN. Surgical Treatment for Locally Advanced Lower Third Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation with Capecitabine:

- Prospective Phase II Trial. *World Journal of Surgical Oncology.* Jun 9 2009;7:52.
5. Nguyễn Minh P. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ TS1-CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K. Thesis. ĐHY; 2020. Accessed August 23, 2022. <http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/1156>
6. Hiền ĐT, Phương PC. KẾT QUẢ HOA TRỊ PHÁC ĐỒ CÓ TS-1 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN. *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2021;506(1). doi:10.51298/vmj.v506i1.1220

ỨNG DỤNG HIỆU ỨNG ALLEE TRONG XÂY DỰNG LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Hoàng Mai Hương¹, Bùi Thị Hồng Nhung², Lê Minh Đạt³

TÓM TẮT

Hiệu ứng Allee mô tả một kịch bản trong đó các quần thể ở số lượng thấp bị ảnh hưởng bởi mối quan hệ thuận chiều giữa tỷ lệ tăng trưởng và mật độ dân số, điều này làm tăng khả năng tuyệt chủng của chúng. Tâm quan trọng của quá trình này trong sinh thái học đã bị đánh giá thấp và các bằng chứng gần đây cho thấy rằng nó có thể có tác động đến động thái dân số của nhiều loài động thực vật. Các nghiên cứu về cơ chế nhân quả tạo ra hiệu ứng Allee trong các quần thể có thể cung cấp chìa khóa để hiểu động lực học của quần thể. Hiện nay, hầu hết các mô hình ung thư đều giả định rằng quần thể tế bào khối u, ở mật độ thấp, phát triển theo cấp số nhân để cuối cùng bị giới hạn bởi số lượng tài nguyên sẵn có như không gian và chất dinh dưỡng. Tuy nhiên, dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng gần đây về sự khởi phát hoặc tái phát của ung thư cho thấy sự hiện diện của động lực của quần thể, trong đó tốc độ phát triển tăng lên theo số lượng tế bào. Hiệu ứng như vậy tương tự như hành vi hợp tác trong một hệ sinh thái được mô tả bằng hiệu ứng Allee. Trong bài báo này, chúng tôi mô hình hóa hiệu ứng Allee đối với sự phát triển của ung thư thông qua các đặc tính của mô hình động lực học để nghiên cứu sự phát triển của quần thể các tế bào ung thư từ đó lựa chọn các liệu pháp điều trị thích hợp hơn.

Từ khóa: hiệu ứng Allee, tốc độ tăng trưởng, phương trình vi phân.

SUMMARY

APPLICATION OF ALLEE EFFECT IN CANCER TREATMENT

The Allee effect describes a scenario in which populations at low numbers are influenced by a

positive relationship between growth rate and population density, which increases their likelihood of extinction. The importance of this process in ecology has been underestimated, and recent evidence suggests that it may have an impact on the population dynamics of many plant and animal species. Studies of the causal mechanisms that produce the Allee effect in populations may provide the key to understanding population dynamics. Currently, most cancer models assume that tumor cell populations, at low densities, grow exponentially to eventually be limited by the number of available resources such as space and substance. However, recent preclinical and clinical data on the onset or recurrence of cancer suggest the presence of population dynamics, in which the growth rate increases with cell number. Such an effect is similar to the cooperative behavior in an ecosystem described by the Allee effect. In this paper, we model the Allee effect on cancer growth through the properties of the dynamical model to study the growth of the population of cancer cells from which to select more appropriate therapies.

Keywords: Allee effect, growth rate, differential equation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiệu ứng Allee được phát biểu là tốc độ tăng kích thước của một quần thể tỉ lệ với số lượng cá thể của của quần thể đó. Nói cách khác, những con cái sẽ sinh nhiều hơn khi mật độ dân số cao hơn. Hiệu ứng này được đặt tên theo tên của nhà động vật học người Mỹ Walter Clyde Allee. Hiệu ứng này đã thay đổi những suy nghĩ thông thường về sự gia tăng kích thước quần thể theo sinh học thông thường. Tại thời điểm cuộc nghiên cứu diễn ra, mọi người vẫn tin rằng một loài sẽ phát triển thịnh vượng hơn tại một mức dân số thấp hơn, vì nguồn thức ăn khi ấy sẽ trở nên dồi dào hơn. Tuy nhiên, Allee đã chứng minh rằng khi dân số giảm sẽ khiến khả năng bảo vệ bầy đàn cũng theo đó mà giảm. Tức là, một nhóm càng đông thì sẽ càng phát triển nhanh, ở

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Học viện Ngân hàng

³Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Mai Hương

Email: hoangmai.huong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 18.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 13.9.2022

Ngày duyệt bài: 20.9.2022

một giai đoạn nào đó.

Allee quan sát thấy rằng nhiều loài động vật và thực vật bị giảm tỷ lệ gia tăng bình quân đầu người khi quần thể của chúng đạt kích thước nhỏ hoặc mật độ thấp. Trong những điều kiện như vậy, tốc độ gia tăng có thể đạt đến giá trị không, hoặc thậm chí âm, do giảm khả năng sinh sản và/hoặc khả năng sống sót khi các cá thể cụ thể không đủ nhiều: "dưới sự đông đúc, cũng như quá tải, có thể hạn chế". Một trong những cộng tác viên của Allee, E.P. Odum, lần đầu tiên gọi quá trình này là Nguyên tắc Allee, nhưng bây giờ nó thường được gọi là hiệu ứng Allee.

Quan điểm cho rằng ung thư là một quá trình tiến hóa, được thúc đẩy bởi các đột biến và chọn lọc ngẫu nhiên của những bản sao phù hợp nhất, đã trở nên phổ biến. Quả thực là đột biến ngẫu nhiên là nguồn gốc của sự đa dạng di truyền của quần thể vô tính có liên quan nhiều đến giải thích sự xuất hiện của các loại ung thư kháng lại các liệu pháp điều trị. Mặt khác, sự phát triển của khối u phụ thuộc vào cách chúng có thể tiếp cận các nguồn tài nguyên một cách hiệu quả, chúng phát triển các cơ chế ngăn chặn sự phát hiện và loại bỏ bởi hệ thống miễn dịch [1]. Tiến thêm một bước nữa, người ta có thể nói rằng ung thư là một hệ sinh thái [2, 3] được hình thành bởi các quần thể cùng tồn tại, được nhúng trong môi trường bao gồm tế bào bình thường và tế bào miễn dịch [4].

Sự đa dạng của các loài trong quần thể ung thư có liên quan rõ ràng đến việc thiết kế các liệu pháp điều trị vì tính không đồng nhất là một yếu tố chính dẫn đến tình trạng kháng thuốc ung thư, mặc dù một liệu pháp có thể tiêu diệt một loại ung thư, một hoặc nhiều biến thể của quần thể khối u tồn tại có khả năng kháng, thúc đẩy sự trở dậy của bệnh khó điều trị. Quan sát này đã dẫn đến ý tưởng của liệu pháp kết hợp, trong đó các tác nhân với các hoạt động khác nhau được kết hợp làm tăng khả năng hiệp đồng tác dụng chống khối u. Một cách tiếp cận triệt để hơn cho rằng không thể loại bỏ tất cả các loại ung thư nên thích hợp hơn là đưa ra các liệu pháp để giữ số lượng tế bào ung thư dưới sự kiểm soát: đây được gọi là liệu pháp thích ứng [5, 6, 7]. Đặc biệt, một số đóng góp có thể được tìm thấy trong khung của động lực quần thể: trong số những người khác về tương tác miễn dịch của khối u, một số quần thể được xem xét trong [8, 9] và động lực không gian-thời gian trong [10].

Trong hầu hết các mô hình, người ta cho rằng ung thư phát triển bằng cách tăng sinh tự động của tế bào, được biểu hiện dưới dạng sự gia tăng

số lượng tế bào ban đầu theo cấp số nhân [3]. Tuy nhiên, ngày càng nhiều nghiên cứu cho thấy rằng, trong một số trường hợp, sự phát triển ung thư ở mật độ thấp khác với sự phát triển theo cấp số nhân và động học của quần thể tế bào được mô tả tốt nhất bằng cách xem xét các mô hình quy trình liên quan đến hiệu ứng Allee, một hiện tượng sinh học được đặc trưng bởi một mối tương quan thuận giữa kích thước hoặc mật độ quần thể và thể trạng trung bình của từng cá thể của một quần thể hoặc loài.

Đặc biệt, có thể xảy ra hai loại hiệu ứng Allee: yếu hoặc mạnh. Trong hiệu ứng yếu, tỷ lệ tốc độ tăng trưởng tăng theo mật độ dân số và luôn ở mức dương; hiệu ứng mạnh được đặc trưng bởi một ngưỡng mà dưới ngưỡng đó dân số giảm cho đến khi đạt đến mức tuyệt chủng [7].

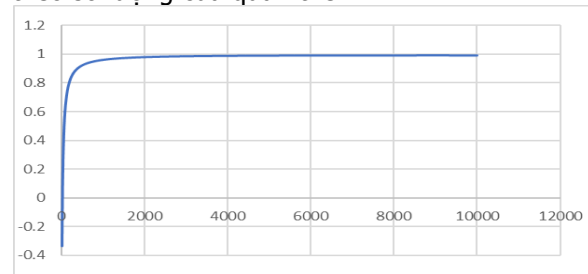
II. MÔ HÌNH ĐỘNG HỌC CỦA QUẦN THỂ TẾ BÀO UNG THƯ

Phần này sẽ nghiên cứu trường hợp của một loài hoặc nhân bản ung thư đơn lẻ, chỉ ra sự khác biệt giữa các phương trình tăng trưởng thông thường và các phương trình kết hợp hiệu ứng Allee (yếu và mạnh).

Gọi N số lượng nguyên tử trong quần thể (trong trường hợp của chúng ta là tế bào ung thư), Mô hình động học của quần thể tế bào ung thư được viết như sau:

$$\frac{dN}{Ndt} = r \left(1 - \frac{N}{K} \right) \left(1 - \frac{A+c}{N+c} \right) \quad (1)$$

trong đó r là tốc độ tái tạo và K tương ứng với khả năng chứa khối u của cơ thể, tức là giá trị lớn nhất mà N có thể nhận. Tham số A là một ngưỡng: $A > 0$ tương ứng với hiệu ứng Allee mạnh trong khi đó $A \leq 0$ tương ứng với hiệu ứng Allee yếu. Tham số C đo lường số lượng hợp tác mà một quần thể cần để phát triển. Vế trái là tốc độ tăng trưởng của tế bào ung thư. Dưới đây là đồ thị mô tả tốc độ tăng trưởng theo số lượng của quần thể.



Hình 1. Tốc độ tăng trưởng của tế bào ung thư được cho bởi phương trình (1)

Định lý. Nghiệm của phương trình (1) thỏa

mãn phương trình tích phân sau đây:

$$\frac{\ln(K - N)}{K(K - A)} + \frac{\ln(N - A)}{A(K - A)} - \frac{\ln N}{AK} = \frac{rt}{Kc} + \ln N_0$$

Trong đó N_0 là số lượng tế bào ung thư ban đầu.

Chứng minh: Phương trình (1) tương đương với:

$$\frac{(N + c)dN}{N(K - N)(N - A)} = \frac{rdt}{K}$$

$$\Leftrightarrow \left[\frac{1}{K(K - A)(K - N)} + \frac{1}{A(K - A)(N - A)} - \frac{1}{AKN} \right] dN = \frac{rdt}{Kc}$$

Lấy tích phân 2 vế ta được:

$$\frac{\ln(K - N)}{K(K - A)} + \frac{\ln(N - A)}{A(K - A)} - \frac{\ln N}{AK} = \frac{rt}{Kc} + \ln N_0 \quad (2)$$

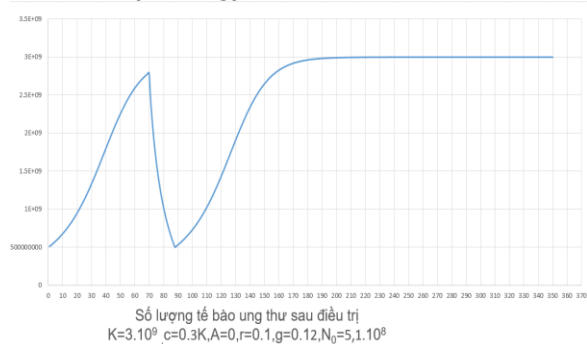
Định lý đã được chứng minh.

III. ỨNG DỤNG

Từ công thức nghiệm (2) ta thấy nếu $N_0 > A$ (Với A dương, tương ứng với hiệu ứng Allee mạnh) thì N sẽ tiến dần tới K nhanh hay chậm tùy theo tốc độ tái tạo Y . Còn nếu $N_0 < A$ thì tốc độ tăng trưởng tế bào ung thư sẽ âm do:

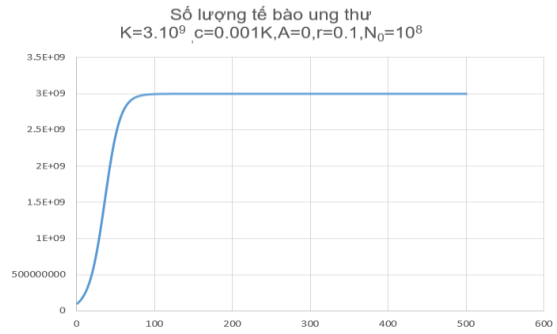
$$\frac{dN}{Ndt} = r \left(1 - \frac{N}{K} \right) \left(1 - \frac{A + c}{N + c} \right) < 0$$

vì vậy số lượng tế bào sẽ có xu hướng tiến dần về 0. Nếu A nhỏ hơn hay bằng 0 (tương ứng với hiệu ứng Allee yếu) thì N sẽ luôn tiến dần tới K khi t tăng. Hình dưới đây cho biết nếu hiệu ứng Allee là yếu thì sau khi điều trị đưa số lượng tế bào ung thư xuống dưới mức ban đầu nhưng sau đó nếu không điều trị nữa thì số lượng tế bào ung thư sẽ nhanh chóng phát triển tiến tới K (tử vong).

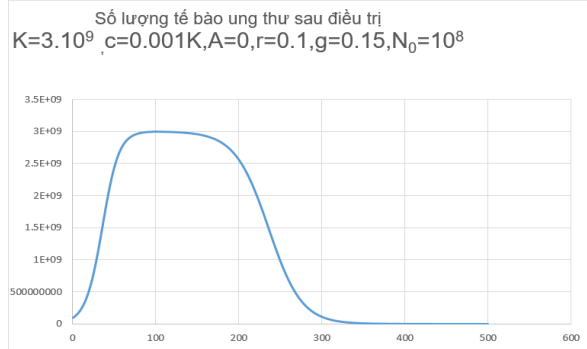


Hình 2. Số lượng tế bào trước và sau khi điều trị trong trường hợp hiệu ứng Allee yếu

Trong Hình 2, bệnh nhân bắt đầu được điều trị từ ngày thứ 71, kết thúc vào ngày thứ 88. Từ ngày thứ 89 không điều trị nữa, ta thấy số lượng tế bào tăng nhanh chóng và bệnh nhân có thể tử vong 3-4 tháng sau đó.

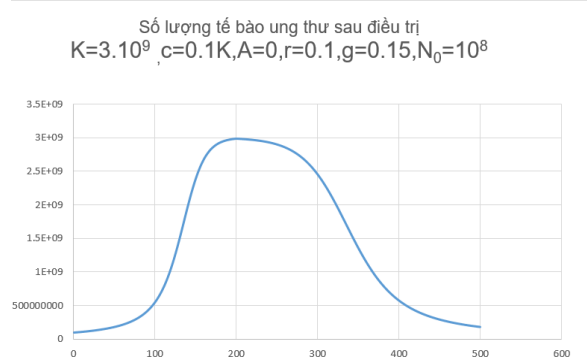


Hình 3. Số lượng tế bào ung thư sẽ nhanh chóng đạt ngưỡng K trong vòng 100 ngày nếu $C = 0,001K$ và hiệu ứng Allee yếu.



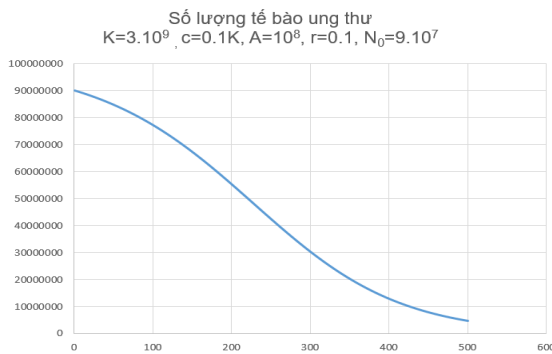
Hình 4. Số lượng tế bào ung thư sẽ giảm nhanh chóng sau khi gần đạt ngưỡng K trong vòng 100 ngày nếu $c=0,001K$, hiệu ứng Allee yếu và bắt đầu điều trị từ ngày thứ 101 với tốc độ tiêu diệt tế bào ung thư là $g=0,15$.

Với tốc độ điều trị để diệt tế bào $g=0,15 > 0,1$ là tốc độ tái tạo thì sau khoảng hơn 200 ngày số lượng tế bào trở về gần 0.



Hình 5. Số lượng tế bào ung thư đạt ngưỡng K trong vòng 200 ngày nếu $c=0,1K$ và hiệu ứng Allee yếu điều trị liên tục từ ngày thứ 201 với tốc độ tiêu diệt tế bào ung thư $g=0,15$.

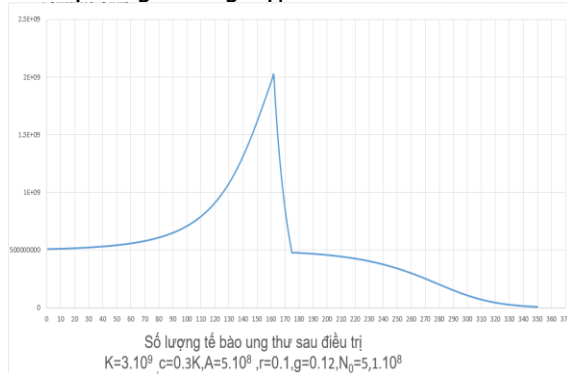
Hình 5 cho thấy, với $c=0,1K$ số lượng tế bào ung thư tăng chậm hơn và điều trị chỉ đưa được số lượng tế bào về ban đầu, không thể đưa về 0.



Hình 6. Số lượng tế bào ung thư giảm dần về 0 nếu $c=0,1K$ và hiệu ứng Allee mạnh

với $A = 10^8 > N_0 = 9.10^7$

Hình 6 cho thấy nếu số lượng tế bào ung thư ban đầu nhỏ hơn A - tham số trong hiệu ứng Allee mạnh thì số lượng tế bào sẽ giảm dần về 0 mà không cần điều trị. Từ đó cho ta liệu pháp điều trị trong trường hợp $A < N_0$.



Hình 7. Đồ thị biểu thị số lượng tế bào ung thư với 3 giai đoạn: phát triển tự nhiên, điều trị và ngừng điều trị.

Trong hình 7, ta xét mô hình quần thể tế bào ung thư chịu tác động của hiệu ứng Allee mạnh với tham số $A = 5.10^8$, số lượng tế bào ung thư ban đầu là $N_0 = 5.1.10^8 > A$. Giai đoạn đầu tế bào ung thư phát triển tự nhiên đến ngày thứ 163 khi đạt hơn 2.10^9 tế bào ung thư thì bắt đầu điều trị đến ngày thứ 175 cho số lượng tế bào ung thư nhỏ hơn A thì dừng điều trị và để khối u phát triển tự nhiên. Ta thấy số lượng tế bào giảm dần về 0 do tác động của hiệu ứng Allee mạnh.

IV. KẾT LUẬN

Kết quả của công việc hiện tại hỗ trợ rõ ràng cho ý tưởng rằng sự xuất hiện của hiệu ứng Allee ảnh hưởng khi ung thư khởi phát không chỉ để hiểu rõ hơn về động lực của bệnh ung thư mà còn để lựa chọn liệu pháp thích hợp nhất. Khi có

một hiệu ứng Allee, sử dụng liều tối đa có thể dung nạp được để đẩy số lượng tế bào khối u xuống dưới ngưỡng do đó đảm bảo tiêu diệt tận gốc. Trong trường hợp tác dụng yếu, khối u nhất thiết sẽ phát triển trở lại sau khi ngừng điều trị do vậy cần phải điều trị trong một khoảng thời gian dài để duy trì số lượng tế bào ung thư tương đối thấp.

Do đó, vấn đề là cần tìm ra các phương tiện thích hợp để xác định việc liệu một loại ung thư nhất định bị ảnh hưởng bởi hiệu ứng Allee mạnh hay yếu. Ngoài ra, bằng các thử nghiệm lâm sàng các nhà y học cần xác định được ngưỡng A của hiệu ứng Allee mạnh. Đó là vấn đề không dễ trong xét nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân ung thư hiện nay. Đối với hiệu ứng Allee yếu thì việc điều trị phải tiến hành liên tục với cường độ lớn hơn tốc độ tăng sinh tế bào ung thư, đối với hiệu ứng Allee mạnh thì chỉ cần điều trị để số lượng tế bào ung thư về dưới ngưỡng A của hiệu ứng, sau đó số lượng tế bào sẽ tự động giảm dần về 0.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **D. Hanahan and R. A. Weinberg**, Hallmarks of cancer: the next generation, *cell*, 144 (2011), 646–674.
2. **T. Hillen and M. A. Lewis**, *Mathematical ecology of cancer*, Managing Complexity, Reducing Perplexity, (2014), 1–13. Springer.
3. **J. M. Pacheco, F. C. Santos, D. Dingli**, The ecology of cancer from an evolutionary game theory perspective, *Interface focus*, 4 (2014), 20140019.
4. **A. Marusyk, V. Almendro, K. Polyak**, Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat. Rev. Cancer*, 12 (2012), 323–334.
5. **N. Bellomo, N. K. Li, Ph K. Maini**, On the foundations of cancer modelling: selected topics, speculations, and perspectives, *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.*, 18 (2008), 593–646
6. **R. Eftimie, J. L. Bramson, D. J. D. Earn**, Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models, *B. Math. Biol.*, 73 (2011), 2–32.
7. **K. P. Wilkie**, A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy, *Systems Biology of Tumor Dormancy*, (2013), 201–234. Spring
8. **L. G. De Pillis, W. Gu, A. E. Radunskaya**, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *J. Theor. Biol.*, 238 (2006), 841–862.
9. **S. Wilson and D. Levy**, A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy, *B. Math. Biol.*, 74 (2012), 1485–1500.
10. **M. Al-Tameemi, M. Chaplain, A. d’Onofrio**, Evasion of tumours from the control of the immune system: consequences of brief encounters, *Biol. direct*, 7 (2012), 31.