

Ein kontinuierlicher Ansatz zur Modellierung von Tumorwachstum und Strahlentherapie

A. Heye¹, S. Becker^{1,2}, A. Mang¹, T.A. Schütz^{1,3}, A. Toma^{1,2}, T.M. Buzug¹

¹Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck

²Kompetenzzentrum für Medizintechnik (TANDEM)

³Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften, Uni Lübeck

becker@imt.uni-luebeck.de

Kurzfassung. In der vorliegenden Arbeit wird ein kontinuierlicher Ansatz zur Modellierung des Einflusses von Radiotherapie auf die Progression von primären Hirntumoren vorgestellt. Das Wachstum des Tumors beruht auf einer partiellen Differentialgleichung, die sowohl die Proliferation neuer Tumorzellen als auch die anisotrope Diffusion in umliegenden Gewebe betrachtet. Die Modellierung des Effekts von Strahlentherapie erfolgt anhand des linear-quadratischen Modells. Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Bestrahlungswirkung zu berücksichtigen, wird das vorhandene Modell um die Variation der Strahlensensitivität innerhalb des Tumorgewebes erweitert. Zusätzlich wird der Effekt von Strahlentherapie auf gesundes Gewebe betrachtet und ermöglicht somit die Quantifizierung des Bestrahlungseffekts verschiedener Fraktionierungsschemata. Eine qualitative Beurteilung erster Ergebnisse zeigt eine plausible Beschreibung des Effekts einer Bestrahlung auf das Tumorwachstum und das gesunde Gewebe.

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem kontinuierlichen Modell zur Beschreibung der Progression von Hirntumoren. Eine der häufigsten und aggressivsten Entitäten primärer Hirntumoren ist das Glioblastoma multiforme (GBM). Eine zentrale Rolle bei der Behandlung des GBM spielt die Strahlentherapie. Das Ziel der Strahlentherapie ist dabei die Vernichtung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes. Um die zeitliche und räumliche Dosisverteilung und somit den Behandlungserfolg zu optimieren, ist es von großer Bedeutung, den biologischen Effekt der Bestrahlung auf das Tumor- und Normalgewebe quantitativ einschätzen zu können. Eine solide, mathematische Beschreibung des Tumorwachstums und der Strahlentherapie könnte eine patientenindividuelle, zuverlässige Aussage über den Behandlungseffekt liefern. Dies würde es ultimativ ermöglichen, die Parameter des Behandlungsplans so zu wählen, dass die Tumorkontrolle maximiert und gleichzeitig das Risiko unerwünschter Strahlenschäden minimiert würde.

2 Stand der Forschung und wesentlicher Beitrag

Prinzipiell lassen sich bei der mathematischen Modellierung der Progression von Hirntumoren kontinuierliche und diskrete Modelle unterscheiden. In [1] wird ein drei-dimensionales Modell der Tumorstadiumprogression vorgestellt. Neben einer Beschreibung des Wachstums des Tumors anhand des Zellzyklus wird ebenfalls der Einfluss der Strahlentherapie betrachtet. Der Schwerpunkt wird dabei auf die Variation der Radiosensitivität in Abhängigkeit von der Zellzyklusphase gelegt. In [2] wird ein Modell verwendet, das sowohl die Proliferation als auch die Infiltration gesunden Gewebes mittels isotroper Diffusion beschreibt. Dieses Modell kann zusätzlich um eine anisotrope Diffusion [3, 4], den Einfluss von Nährstoffmangel sowie Gefäßneubildung [3] erweitert werden. Das Modell aus [5] integriert zusätzlich den Effekt einer Strahlentherapie. Die in [1] beschriebene Variation der Strahlensensitivität wird in [5] jedoch nicht berücksichtigt.

Der wesentliche Beitrag der vorliegenden Arbeit liegt in der Erweiterung des in [5] beschriebenen Modells um Prozesse der Tumorstadiumprogression und des Bestrahlungseffekts. Neben einer anisotropen Diffusion gemäß [4] wird zusätzlich der durch die Bestrahlung verursachte Zelltod, sowohl von Tumorzellen als auch von gesunden Zellen, modelliert. Dem Ansatz aus [1] folgend wird zur Berücksichtigung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die lokale Tumorkontrolle eine Variation der Radiosensitivität innerhalb des Gewebes vorgenommen. Der Masseffekt des Tumors und die Angiogenese werden zunächst vernachlässigt.

3 Material und Methoden

Sei $\Omega = (0, 1)^3 \subset \mathbb{R}^3$ der Bildbereich und $\Omega_B \subset \Omega$ der Teilbereich, mit Rand $\partial\Omega_B$ und Abschluss $\bar{\Omega}_B$, der durch das zerebrale Gewebe eingenommen wird. Weiter sei $\mathbf{x} \in \Omega$ und t die Zeit innerhalb eines definierten Zeitfensters $[0, \tau] \subset \mathbb{R}_0^+$. Die skalaren Funktionen $c_T: \Psi \rightarrow [0, 1], (\mathbf{x}, t) \mapsto c_T(\mathbf{x}, t)$ und $c_D: \Psi \rightarrow [0, 1], (\mathbf{x}, t) \mapsto c_D(\mathbf{x}, t)$ beschreiben die gesuchten relativen Konzentrationen an Tumorzellen und toten Zellen, wobei $\Psi = \bar{\Omega}_B \times [0, \tau]$. Die relative Konzentration gesunder Zellen ist durch $c_H(\mathbf{x}, t) = 1 - c_T(\mathbf{x}, t) - c_D(\mathbf{x}, t)$ gegeben.

3.1 Modellbeschreibung

Das verwendete mathematische Modell für die Progression des Tumors basiert auf dem in [4] vorgestellten Ansatz. Es werden zwei wesentliche Prozesse des Tumorstadiumwachstums modelliert, nämlich (i) die anisotrope, gewebeabhängige Diffusion maligner Zellen in das umliegende Gewebe und (ii) die Proliferation neuer Tumorzellen. Zur Beschreibung des Einfluss einer Radiotherapie wird dieser Ansatz analog zu [5] um einen Behandlungsterm erweitert. Die raumzeitliche Entwicklung der Tumorzellen ergibt sich somit zu

$$\partial_t c_T = \underbrace{\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c_T)}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\rho c_T (1 - c_T - c_D)}_{\text{Proliferation}} - \underbrace{R(\alpha_T, \beta_T, d) c_T}_{\text{Behandlung}} \quad (1)$$

$\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c_T)$, $\mathbf{D}: \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^{3 \times 3}$ in (1) bezeichnet die Infiltration des umliegenden Gewebes durch Tumorzellen auf Basis einer passiven Diffusion [4]. Die Proliferation des Tumors wird mittels einer logistischen Zunahme an kanzerösen Zellen mit der Wachstumsrate $\rho \in \mathbb{R}^+$ modelliert. Der letzte Term in (1) beschreibt den Effekt der Strahlentherapie und wird anhand des linear-quadratischen (LQ-)Modells definiert. Das LQ-Modell basiert auf der Zerlegung der Zellüberlebensrate S in einen linearen und einen quadratischen Anteil gemäß

$$S(\alpha, \beta, d) = e^{-\alpha d - \beta d^2} \quad (2)$$

wobei $d: \bar{\Omega} \times [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R}^+$ die applizierte Strahlendosis bezeichnet. Über das Verhältnis der Sensitivitätsparameter $\alpha, \beta: \bar{\Omega} \times [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R}^+$ kann die Strahlensensibilität unterschiedlicher Gewebe simuliert werden. Mit der Definition der Überlebensrate S kann nun der in Gleichung (1) verwendete Term R als

$$R(\alpha, \beta, d)(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} 0, & \text{falls } t \notin \text{Therapie} \\ 1 - S(\alpha, \beta, d)(\mathbf{x}, t) & \text{falls } t \in \text{Therapie} \end{cases} \quad (3)$$

bestimmt werden.

Zur Beschreibung der raumzeitlichen Entwicklung der Konzentration an abgestorbenem Zellmaterial wird zusätzlich die folgende partielle Differentialgleichung eingeführt

$$\partial_t c_D = R(\alpha_T, \beta_T, d) c_T + R(\alpha_H, \beta_H, d) c_H - \kappa c_D \quad (4)$$

Dabei bezeichnet $R(\alpha_T, \beta_T, d)$ den zuvor beschriebenen Effekt einer Strahlentherapie auf Tumorgewebe. Analog dazu ist der Effekt auf gesundes Gewebe c_H definiert ($R(\alpha_H, \beta_H, d)$), wobei α_H, β_H die Strahlensensitivität des gesunden Gewebes beschreiben. Der Term κc_D in Gleichung (4) modelliert die Tatsache, dass abgestorbene Zellen durch Phagozytose mit einer Rate $\kappa \in \mathbb{R}^+$ abgebaut werden können. Im Tumorgewebe wird der Sensitivitätsparameter α_T zur Integration der radiosensitiven Wirkung von Sauerstoff mit dem Kehrwert des Sauerstoffverstärkungsfaktors (OER) gewichtet. Der OER ist dabei ein Maß für die Sauerstoffversorgung und somit für die Strahlensensitivität des Gewebes. Im Randbereich des Tumors kann von einer guten Sauerstoffversorgung ausgegangen werden ($\text{OER}_{\min} = 1$), während in der Mitte des Tumors aufgrund der geringen Gefäßdichte anaerobe Bedingungen herrschen ($\text{OER}_{\max} = 3.5$ [6]). Im mittleren Bereich des Tumors werden die Zellen grundsätzlich noch mit Sauerstoff versorgt, sind aber hypoxisch ($\text{OER}_{\min} < \text{OER} < \text{OER}_{\max}$). Hierbei wird angenommen, dass der OER linear mit der Tumorzellkonzentration zunimmt. Für α_T ergibt sich insgesamt

$$\alpha_T(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} \alpha_0 & \text{falls } c_T(\mathbf{x}, t) \leq \frac{1}{\text{OER}_{\max}} \\ \frac{\alpha_0}{\text{OER}_{\max} c_T(\mathbf{x}, t)} & \text{sonst} \end{cases} \quad (5)$$

wobei $\alpha_0 \in \mathbb{R}^+$ die Radiosensitivität des Tumorgewebes bei optimaler Nährstoffversorgung bezeichnet. Zur Modellierung des Effekts von Strahlung auf gesundes

Gewebe wird angenommen, dass dieses um einen Faktor 5 strahlenresistenter ist als gut versorgtes Tumorgewebe. Es gilt $\alpha_H(\mathbf{x}, t) = 0.2\alpha_0$. Die räumliche Dosisverteilung wird wie folgt definiert: Innerhalb des klinischen Zielvolumens (CTV) wird die maximale Dosis pro Bestrahlungsfraction (DPF) appliziert, wobei zum CTV alle Orte \mathbf{x} gezählt werden, deren Tumorzellkonzentration entweder größer als eine minimale Detektionsschwelle von 8000 Zellen/mm³ (für Computer-Tomographie) [2] ist, oder die innerhalb eines Sicherheitsraums der Breite $b_1 \in \mathbb{R}^+$ um den detektierbaren Tumor liegen. Außerhalb des CTV nimmt die Dosis in Abhängigkeit des Parameters $\delta \in \mathbb{R}^+$ exponentiell mit dem Abstand zum nächstgelegenen Ort im CTV (\mathbf{x}_{CTV}) bis zu einer maximalen Entfernung $b_2 \in \mathbb{R}^+$ ab. Damit ergibt sich die räumliche Dosisverteilung insgesamt zu

$$d(\mathbf{x}) = \begin{cases} \text{DPF} \cdot e^{-\delta \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{\text{CTV}}\|_2} & \text{falls } 0 \leq \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{\text{CTV}}\|_2 < b_2 \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (6)$$

3.2 Datenbasis und Modellparameter

Die Gewebeanforderungen liefert der auf dem synthetischen MNI-Datensatz [7] (isotrope Auflösung von 1 mm) basierende Atlas. Die Parameter des Wachstumsmodells werden analog zu [4] gewählt. Über das festgelegte α/β -Verhältnis ($\alpha_T/\beta_T = 10 \text{ Gy}$, $\alpha_H/\beta_H = 2 \text{ Gy}$) und $\alpha_0 = 0.03 \text{ Gy}^{-1}$ kann β bestimmt werden. Der Abbauparameter wird als $\kappa = 0.005 \text{ d}^{-1}$ bestimmt. Als Standardbehandlungsplan wird eine konventionelle Fraktionierung (Bestrahlung über 6 Wochen in 30 Fraktionen) mit einer Gesamtdosis von 60 Gray festgelegt (DPF = 2 Gy). Weiter werden folgende Parameter verwendet: $b_1 = 10 \text{ mm}$, $b_2 = 5 \text{ mm}$, $\delta = 0.1 \text{ mm}^{-1}$. Der Startpunkt $\mathbf{x}_s \in \Omega_B$ wird interaktiv gewählt.

4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden erste qualitative Ergebnisse des vorgestellten Modells präsentiert. Abb. 1(a-c) zeigen die Tumorzellkonzentration c_T (jeweils links) und die Konzentration toter Zellen c_D (jeweils rechts) zu Beginn, in der Mitte

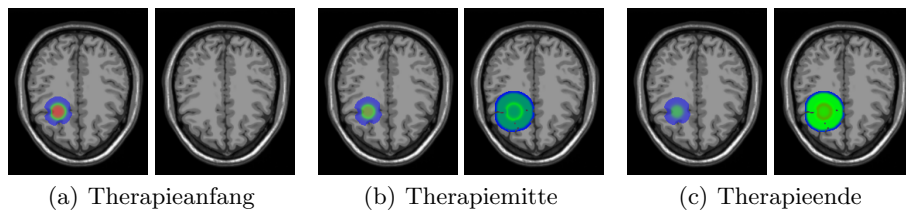


Abb. 1. Darstellung der Simulationsergebnisse unter Einblendung der Tumorzellkonzentration (jeweils links) und der Konzentration toter Zellen (jeweils rechts) zu verschiedenen Zeitpunkten (rot: hohe Konzentration; blau: niedrige Konzentration).

sowie am Ende der Therapie. Die Abnahme der Tumorzellkonzentration während der Bestrahlung und der zunehmende Zelltod sowohl im Tumor als auch im umliegenden gesunden Gewebe sind gut zu erkennen. Der schwächer ausgeprägte Bestrahlungseffekt im Tumorkern als im randständigen Tumorgewebe ist ebenfalls deutlich zu sehen (rötlicher Rand in Abb. 1 (c) rechts).

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein erweitertes, kontinuierliches Modell zur Beschreibung des Tumorwachstums und die Integration eines Modells für die Strahlentherapie vorgestellt. Die Modellierung der Tumorprogression basiert auf einer anisotropen, gewebeabhängigen Diffusion sowie einer Proliferation von Tumorzellen [4]. Die Beschreibung des Effekts von Strahlentherapie erfolgt über dem linear-quadratischen Modell [1, 5]. Die Variation der Sensitivitätsparameter in Abhängigkeit von der Tumorzellkonzentration und die zusätzliche Modellierung der Bestrahlung von gesundem Gewebe erlauben eine quantitative Einschätzung des Bestrahlungseffekts. Die gezeigten Ergebnisse deuten auf eine plausible Beschreibung des Einflusses von Radiotherapie auf Tumor- und gesundes Gewebe hin. Die Berücksichtigung weiterer Faktoren (z.B. Strahlenart, Zellzyklus) und die Integration zusätzlicher Prozesse, wie Angiogenese [3] und Masseffekt [4], stehen noch aus. Zur Validierung des Modells ist zweifelsfrei ein Vergleich zu individuellen Patientendaten notwendig. Ein derartiger Vergleich erfordert eine patientenspezifische Simulation, bei dem die individuellen, klinischen Bestrahlungspläne in das Modell integriert sowie Modellparameter aus den Patientendaten geschätzt werden müssen. Dieser Schritt ist schwierig und bildet einen zentralen Forschungsschwerpunkt unserer aktuellen Arbeit.

Danksagung. Wir danken der EU und dem Land Schleswig-Holstein (Zukunftsprog. Wirtschaft, 122-09-024) sowie der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften, Deutsche Exzellenzinitiative, DFG GSC 235/1.

Literaturverzeichnis

1. Dionysiou DD, et al. A four-dimensional simulation model of tumor response to radiotherapy in vivo: parametric validation considering radiosensitivity, genetic profile and fractionation. *J Theor Biol.* 2004;230:1–20.
2. Tracqui P, et al. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Prolif.* 1995;28(1):17–31.
3. Becker S. Ein kontinuierlicher Ansatz zur nährstoffbasierten Modellierung von Tumorwachstum und Angiogenese. *Biomed Tech.* 2010;55(Suppl. 1):BMT.2010.700.
4. et al SB. In-silico oncology: an approximate model of brain tumor mass effect based on directly manipulated free form deformation. *Int J Cars.* 2010;5(6):607–22.
5. Rockne R. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *J Math Biol.* 2009;58:561–78.
6. Herrmann T. *Klinische Strahlenbiologie.* Elsevier GmbH, München; 2006.
7. Collins DL. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging.* 1998;17(3):463–8.