

Ein diskreter Ansatz zur Modellierung von Tumorwachstum und Strahlentherapie

Y. Schröder¹, S. Becker^{1,2}, A. Toma^{1,2}, A. Mang¹, T.A. Schütz^{1,3}, 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. Der Einfluss einer Radiotherapie auf die Progression von primären Hirntumoren wird modelliert. Ein hybrider Ansatz wird für zelluläres Tumorwachstum und die Veränderung lokaler Nährstoffkonzentrationen genutzt. Die Nährstoffverteilung wird durch zwei partielle Differentialgleichungen beschrieben und hat direkten Einfluss auf die durch das Modell abgebildeten zellulären Prozesse und umgekehrt. Diese beinhalten Mitose, Chemotaxis und Nekrose, werden mittels eines zellulären Automaten beschrieben und in Abhängigkeit von der Nährstoffkonzentration und der jeweiligen Populationsanzahl durch wahrrscheinlichkeitsbedingte Modelle gesteuert. Der Effekt einer Therapie mittels Bestrahlung wird mit Hilfe des linear-quadratischen Modells beschrieben. Dieses ermöglicht die Quantifizierung des Bestrahlungseffekts verschiedener Fraktionierungsschemata. Zusätzlich erlaubt die Integration des Zellzyklus in das Wachstumsmodell eine Abbildung der Variabilität der Radiosensitivität einzelner Zellen. Eine qualitative Beurteilung erster Ergebnisse zeigt eine plausible Beschreibung des Tumorwachstums und des Effekts einer Bestrahlung.

1 Einleitung

Das Interesse an einer mathematischen Beschreibung der raumzeitlichen Entwicklung von Tumoren ist vielseitig. Trotz stetiger Bemühungen, Behandlungsmethoden weiterzuentwickeln, verbleibt die Prognose für Patienten mit malignen Hirntumoren schlecht. Ein solides Modell zur Beschreibung des Tumorwachstums erlaubt es, der Medizin wertvolle zusätzliche Informationen über die raumzeitliche Entwicklung zu liefern und ermöglicht folglich Aussagen über den patientenindividuellen Verlauf. Die zusätzlich Modellierung des Effekts einer Bestrahlung des Tumors könnte die Entwicklung geeigneterer, räumlich-adaptiver Behandlungsmethoden erlauben und dadurch zu einer Verbesserung und Vorhersage des Therapieverlaufs (z.B. die Lokalisation des Rezidives) führen.

Die Modellierung der Progression von Hirntumoren ist ein aktives Forschungsgebiet. Mathematische Modelle können dabei in diskrete und kontinuierliche Modelle unterteilt werden. In [1] wird ein drei-dimensionales Modell der Tumorprogression vorgestellt. Neben einer makroskopischen Beschreibung des Tu-

morwachstums 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. Eine Beschreibung des diffusen Charakters des Tumors wird nicht vorgenommen. Das in [2] vorgestellte Modell beschreibt die Progression des Tumors auf Basis einer Reaktions-Diffusionsgleichung. Die unterschiedliche Motilität von Krebszellen innerhalb der grauen und weißen Hirnmasse wird hierbei mittels eines anisotropen Diffusionskoeffizienten integriert. Dieser Ansatz kann ebenfalls um den Effekt einer Strahlentherapie erweitert werden [3]. Diese Modelle vereinfachen jedoch die komplexen Vorgänge auf der mikroskopischen und molekularen Ebene. Das in [4] vorgestellte Modell basiert auf einem wahrscheinlichkeitsbedingten Ansatz, welcher die unterschiedlichen Prozesse (Migration, Proliferation, Zelltod) auf zellulärer Ebene simuliert. Prozesse der Angiogenese und des Effekts einer Radiotherapie, wie sie in [5] beschrieben werden, werden hier vernachlässigt.

Der wesentliche Beitrag dieser Arbeit liegt in der Erweiterung des hybriden Tumorwachstumsmodells aus [4] um eine Beschreibung der Proliferation auf Basis des Zellzyklus. Zusätzlich wird der Effekt einer Strahlentherapie basierend auf den linear-quadratischen Ansatz [5] integriert. Radiosensitivitätsparameter werden dabei entsprechend der Zellzyklusphase variiert.

2 Material und Methoden

Das Gewebe wird als ein zwei-dimensionales Gebiet $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$ mit Abschluss $\bar{\Omega}$ und Dirichlet- und Neumann-Rand $\Gamma_D \cup \Gamma_N = \Gamma = \partial\Omega$ dargestellt. Das Gebiet wird mit einem $m \times m$ Gitter versehen. Da eine Gitterzelle der Größe einer biologischen Zelle (Durchmesser: ca. 10 μm) entsprechen soll und das initiale Tumorwachstum bis zu einer Größe von 4 mm simuliert wird, ergibt sich für m ein Wert von 400. Somit kann jede Zelle des Gitters von einer einzelnen gesunden, nekrotischen oder tumorartigen Zelle oder von einer Immunzelle besetzt werden.

2.1 Wachstumsmodell

Der verwendete mathematische Ansatz für die Progression des Tumors basiert auf einem hybriden Modell zur Beschreibung der Nährstoffverteilung und der unterschiedlichen zellulären Prozesse [4]. Für die Nährstoffversorgung wird angenommen, dass sich Blutgefäße am Rand befinden. Für die Verteilung von z.B. Glucose und Sauerstoff werden zwei Reaktions-Diffusions-Gleichungen verwendet, um die Dichte der Nährstoffe für die Proliferation N_1 bzw. die Migration N_2 in jedem Zeitschritt zu beschreiben. Es gilt [6]

$$\frac{\partial N_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 N_i - (c_{1_i} H + c_{2_i} T + c_{3_i} I) N_i, \quad \text{in } [0, 1]^2 \times [0, T] \quad (1)$$

wobei $D_i, i = 1, 2$ Diffusionskoeffizienten sind und c_{1_i}, c_{2_i} und c_{3_i} entsprechende Verbrauchsraten bezeichnen. Die Anzahl an gesunden Zellen, sowie Tumor- und Immunzellen werden mit H, T und I gekennzeichnet.

Ein zellulärer Automat wird zur Beschreibung der verschiedenen Prozesse für Tumor- und Immunzellen verwendet. Für jede Tumorzelle werden die in [4] vorgestellten Wahrscheinlichkeiten genutzt, um die Migration, den Zelltod durch unzureichende Nährstoffe oder durch Immunzellen sowie den Ruhezustand zu simulieren, wobei für Immunzellen analoge Prozesse implementiert sind. Der in [4] vorgestellte Ansatz wird um die Integration des Zellzyklus erweitert, um somit den komplexen Prozess der Proliferation biologisch korrekter abzubilden. Analog zu [1] wird für die Dauer des Zellzyklus T_C ein Wert von 30 h angenommen. Für die Dauer der einzelnen Zellzyklusphasen gilt $T_P = 17$ h und $T_S = 13$ h, wobei P die postmitotische (G_1), prämitotische (G_2) und Mitosephase (M) umfasst. S bezeichnet die Synthesephase.

Initial wird eine kleine Gruppe von neun Tumorzellen in der Mitte des Gebietes Ω verteilt. Die initial Verteilung der Phasen innerhalb des Zellzyklus erfolgt zufällig. In jedem Iterationsschritt $t_j = j \cdot \Delta t, j \in \mathbb{N}_0, \Delta t = 1$ h werden anschließend die Gleichungssysteme gelöst und die Zellaktionen in Abhängigkeit von der lokalen Nährstoffdichte, den berechneten Wahrscheinlichkeiten und der aktuellen Zellzyklusphase aktualisiert.

2.2 Bestrahlungsmodell

Die Beschreibung des Einflusses einer Bestrahlung auf das Tumorwachstum basiert auf dem linear-quadratischen Modell [1, 3, 5]. Der Anteil überlebender Zellen S nach einer Bestrahlung mit der Dosis $D \in \mathbb{R}^+$ ist gegeben durch

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (2)$$

Hierbei sind $\alpha, \beta \in \mathbb{R}^+$ Parameter, die die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes angeben und in Abhängigkeit von der Zellzyklusphase variieren. Basierend auf (2) lassen sich so Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines letalen (P_{lh}) bzw. subletalen Treffers (P_{slh}) berechnen

$$P_{\text{lh}} = 1 - e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (3)$$

$$P_{\text{slh}} = 1 - e^{-\beta D} \quad (4)$$

In Abhängigkeit einer Zufallszahl $z \in [0, 1]$ und den Wahrscheinlichkeiten P_{lh} und P_{slh} werden für jede Tumorzelle die folgenden drei Fälle unterschieden:

1. Gilt $0 \leq z < P_{\text{lh}}$, wird die Tumorzelle letal getroffen. Die Zelle stirbt.
2. Gilt $P_{\text{lh}} \leq z < P_{\text{lh}} + P_{\text{slh}}$, wird die Zelle subletal getroffen. Die Zelle kann repariert werden.
3. Gilt $P_{\text{lh}} + P_{\text{slh}} \leq z$, wurde die Zelle nicht getroffen. Die Zelle lebt weiter.

Am Ende jeder Iteration beginnen die Zellen mit der Reparatur, wobei angenommen wird, dass alle subletal getroffenen Zellen nach sechs Stunden repariert sind. Während der Reparatur nehmen die Zellen nicht am Zellzyklus teil. Der Großteil der letal getroffenen Zellen stirbt während der nächsten Mitose-Phase.

Beschädigungen werden innerhalb dieser Phase erkannt und der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet. Einige dieser Zellen können sich noch wenige Male teilen. Analog zu [5] wird für diesen als postmitotisches Überleben bezeichneten Prozess eine Wahrscheinlichkeit von $P_{\text{pms}} = 0.3$ angenommen. Neugebildete Tochterzellen erben dabei die Schäden der Mutterzelle und werden ebenfalls als letal getroffen markiert.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden erste Ergebnisse des vorgestellten Modells präsentiert. Abbildung 1a zeigt den Tumor nach 1198 Iterationsschritten (ca. 50 Tage), wobei die Nährstoffversorgung durch Blutgefäße im oberen und unteren Randbereich gesichert wird. In rot und hellrot werden aktive bzw. in der Ruhephase befindliche Tumorzellen dargestellt. Gelbe und orange Bereiche entsprechen durch Immunzellen bzw. aufgrund von Nahrungsmangel und Strahlentherapie abgestorbenen Zellen. In Abbildung 1b ist der Tumor entsprechend am Ende der simulierten Bestrahlung dargestellt. Als Standardbehandlungsplan wird eine konventionelle Fraktionierung (Bestrahlung über 6 Wochen in 30 Fraktionen) mit einer Gesamtdosis von 60 Gray festgelegt. Die Strahlenempfindlichkeiten variieren entsprechend der Zellzyklusphase (P/S/G₀): $\alpha = 0.4/0.3/0.2$ und $\alpha/\beta = 10$ [1]. Die zeitliche Entwicklung der Tumorzellpopulation ist in Abbildung 1c visualisiert. Nach einer anfänglich exponentiellen Zunahme an Tumorzellen, führt die durch Nährstoffmangel einsetzende Nekrose im weiteren Verlauf zu einem linearen Wachstumsverhalten. Während der Therapie nimmt die Population stetig ab, wobei innerhalb der Behandlungspausen ein erneuter, leichter Wiederanstieg der Population erkennbar ist.

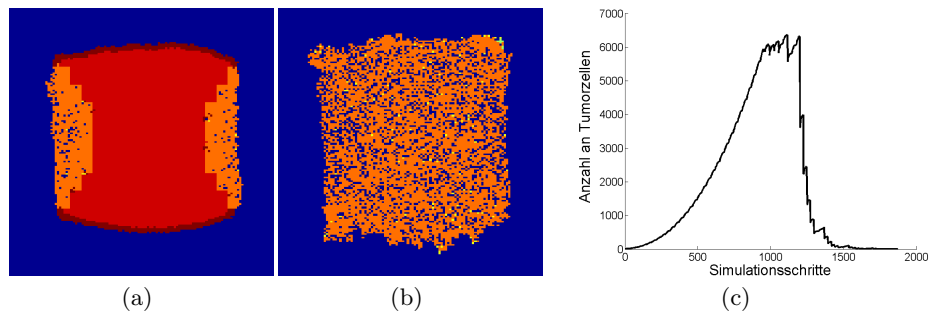


Abb. 1. Tumor vor (a) und nach (b) der Bestrahlung (rot: proliferierende Zellen; hellrot: Zellen in der Ruhephase; gelb bzw. orange: durch Immunzellen bzw. Nährstoffmangel und Strahlentherapie abgestorbene Zellen) (c) Zeitliche Entwicklung der Tumorzellpopulation.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Weiterentwicklung eines Modells zur Beschreibung des Tumorwachstums und die Integration eines Modells für die Strahlentherapie auf zellulärer Ebene vorgestellt. Dem Ansatz aus [4] folgend werden die verschiedenen Prozesse während des Tumorwachstums auf Basis von nährstoffabhängigen Wahrscheinlichkeitsfunktionen simuliert. Die Beschreibung des Effekts von Radiotherapie basiert auf dem linear-quadratischen Modell [1, 3, 5]. Die Integration des Zellzyklus ermöglicht, den komplexen Prozess der Proliferation biologisch korrekter abzubilden und erlaubt zusätzlich die Variation der Radiosensitivitäten in Abhängigkeit von der Zellzyklusphase [1].

Die Berücksichtigung weiterer Faktoren auf die Strahlensensitivität (z.B. Strahlenart) sowie die Integration weiterer Prozesse (z.B. Angiogenese) bilden die Basis unserer aktuellen Forschung. Das von uns vorgestellte Modell bildet das durch die Literatur beschriebene und experimentell bestätigte Verhalten individueller Tumorzellen ab. Zweifelsfrei unterliegt die raumzeitliche Entwicklung von Hirntumoren komplexen, auf unterschiedlichen Ebenen stattfindenden Mechanismen. Neben der Erweiterung dieses Modells in Form eines Multiskalen-Ansatzes, bestehend aus einer gemeinsamen Modellierung von Tumorwachstum und Radiotherapie auf zellulärer und makroskopischer Ebene, steht ein Vergleich zu Patientenhistologien und in-vitro Experimenten zur Quantifizierung der Ergebnisse aus. Ein derartiger Vergleich erfordert die Integration und Schätzung patientenindividueller Parameter und eine detailgetreue Modellierung der in-vivo und in-vitro vorliegenden Mikroumgebung. 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 tumour response to radiotherapy in vivo: parametric validation considering radiosensitivity, genetic profile and fractionation. *J Theor Biol.* 2004;230:1–20.
2. Becker S, et al. 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.
3. Rockne R, et al. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *J Math Biol.* 2009;58:561–78.
4. Toma A, et al. Ein hybrides Modell zur Beschreibung von avaskulärem Tumorwachstum. *Biomed Tech.* 2010;55(Suppl. 1):BMT.2010.699.
5. Borkenstein K, et al. Modeling and computer simulations of tumor growth and tumor response to Radiotherapy. *Radiat Res.* 2004;162:71–83.
6. Ferreira Jr SC, et al. A reaction-diffusion-model for the growth of avascular tumor. *Phys Rev E.* 2002;65(2):21907–15.