

## Strålebehandling af cancer - Bertalanffys model

Ved Johnny T. Ottesen & Morten Andersen, Roskilde Universitet.

Problemstillinger er inspireret af Allan Baktoft Jakobsen: Supplement A om Strålebehandling i bogen Matematik i virkeligheden.

I 1960 foreslog von Bertalanffy<sup>1</sup> en simpel model for cancervækst. Han antog at det kun var cellerne på overfladen af en kugleformet cancerknude, der har nok adgang til næring til at kunne dele sig. Hvis cancerens volumen er  $W$  så er tilvæksten af nye cancercellers volumen per tid proportional med  $W^{2/3}$ , dvs. lig med  $aW^{2/3}$ , hvor  $a$  er en konstant. Bertalanffy antog desuden at alle cancercellerne kunne dø, dvs. at en bestemt brøkdel  $b$  af cancercellerne dør per tid. Således fødes der hele tiden nye celler ind i systemet mens der løbende dør celler. Dermed bliver den totale tilvækst i cellernes volumen per tid,

$$W'(t) \equiv \frac{dW(t)}{dt} = aW(t)^{2/3} - bW(t)$$

- Forklar hvorfor raten  $a$  har enhed  $10^{-2}$  millimeter per dag og  $b$  har enheden per dag, hvis tiden angives i dage og volumen i  $10^{-6}$  kubikmillimeter.
- Forklar potensen  $2/3$  i Bertalanffy's model ved at beregne overfladearealet af en kugle som funktion af kuglens volumen. Denne type argument kaldes 'Allometri' og det var netop den slags argument Bertalanffy benyttede da han opstillede modellen i 1960.
- Hvis hver celle fylder lige meget (lad os sige at en celle har volumen  $V$ ), så vil  $n$  celler fylde  $W=nV$ . Vis, at differentialligningen for antallet af cancerceller  $n$  kan skrives

$$n'(t) \equiv \frac{dn(t)}{dt} = \tilde{a}n(t)^{2/3} - \tilde{b}n(t),$$

og angiv hvordan  $\tilde{a}$  og  $\tilde{b}$  kan beskrives ved de allerede indførte størrelser og angiv deres enheder.

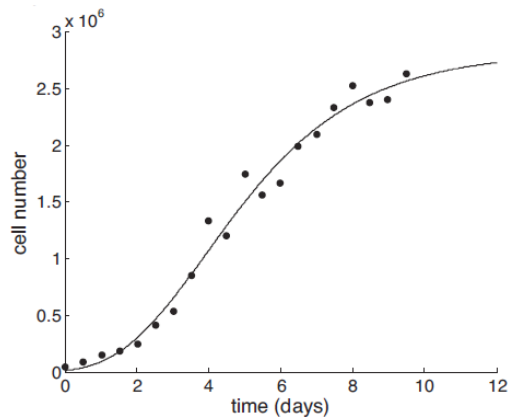
Differentialligningen beskriver altså hvordan tilvæksten i antallet eller volumen af cancerceller afhænger af mængden af cancerceller (målt i antal eller volumen) til ethvert tidspunkt. Ofte skriver man lidt sjusket  $W$  for  $W(t)$  hhv  $n$  for  $n(t)$ , og lader det dermed være op til den opmærksomme læser at holde styr på hvilke størrelser der er funktioner af tiden  $t$ .

- Aflæs data på nedenstående figur for Jurkat T-celle leukemi<sup>2</sup> og forsøg at bestemme parameterverdierne  $\tilde{a}$  og  $\tilde{b}$  så Bertalanffy's model fitter data godt. Kan du kvantificere (dvs. opstille en talværdi for) hvad der menes med 'hvor godt'?

---

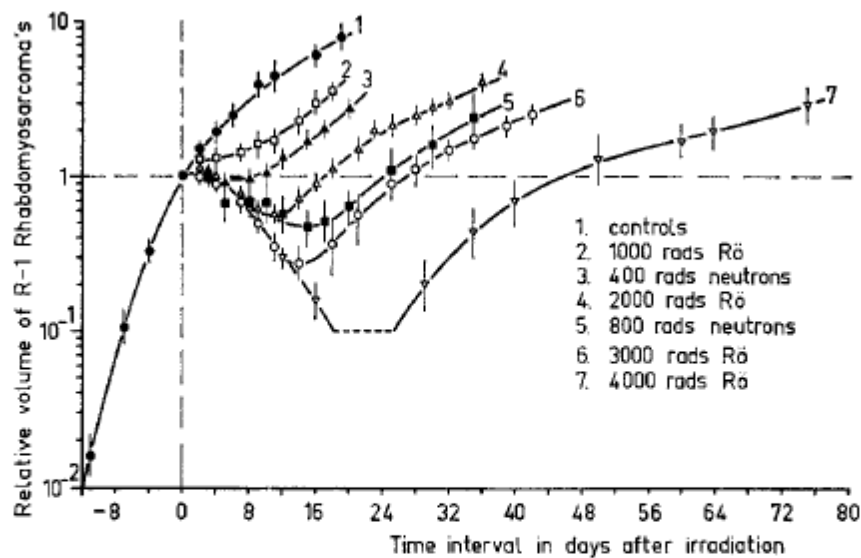
<sup>1</sup> L. von Bertalanffy (1960) *Principles and theory of growth* In: W.W. Nowinski (Ed.), *Fundamental Aspects of Normal and Malignant Growth*, Elsevier, Amsterdam, pp. 137-259

<sup>2</sup> Reuss et al (2004) *Intracellular delivery of carbohydrates into mammalian cells through swelling-activated pathways* Journal of Membrane Biology 200(2): 67-81



En effektiv behandlingsform ses ved visse typer cancer at være bestråling af cancer med enten neutroner eller røntgenstråler. Strålingsdata fra Barendsen og Broerse<sup>3</sup> ses nedenfor,

*Effects of 15 MeV Neutrons and 300 kV X-Rays on a Rat Rhabdomyosarcoma*



*Fig. 3. Volume changes of R-1 rhabdomyosarcomas as a function of the time interval after irradiation. The points indicate mean values of the ratios of the volume measured at a given time and the volume at the time of irradiation.*

*Curve 1 represents the growth of unirradiated tumours.*

*Curves 2, 4, 6 and 7 were obtained after irradiation with 1000, 2000, 3000 and 4000 rad of 300 kV X-rays respectively.*

*Curves 3 and 5 were obtained after irradiation with 400 and 800 rad of 15 MeV neutrons respectively.*

<sup>3</sup> Barendsen and Broerse (1969) Experimental Radiotherapy of a Rat Rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutroner and 300 kV røntgenstråler. Europ. J. Cancer, 5:373-391

Data for behandlingernes effekt samt for ubehandlede er aflæst på grafen til:

**Serie 1.**

t1 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 1.976200798, 3.937966014, 5.899254378, 8.898409051, 10.97795648, 15.944837, 19.06296601];

V1 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.536251455, 1.958982818, 2.570218114, 4.002717997, 4.490327813, 6.245877509, 7.969033029];

**Serie 2.**

t2 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 2.094459858, 4.060039882, 6.949757239, 9.028827813, 10.99393099, 13.99570834, 15.95699671, 18.03559043];

V2 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.313548181, 1.333662867, 1.434112608, 1.655302385, 1.729212739, 2.30246351, 3.020870509, 3.587543948];

**Serie 3.**

t3 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 2.907967748, 5.107204786, 7.996922143, 10.1925828, 12.03895006, 14.92604474, 17.00440003, 20.12157534];

V3 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.031484993, 0.908357, 0.97677326, 1.065050416, 1.33883971, 1.683861873, 2.028416342, 2.739752499];

**Serie 4.**

t4 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 4.065285244, 6.960009537, 9.045279175, 11.01252818, 14.01549766, 16.09266083, 18.0549029, 21.05668025, 23.01796861, 25.21362927, 28.10239293, 30.1814635, 31.91457864, 35.84168545];

V4 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 0.974910373, 0.777331083, 0.619550464, 0.569348422, 0.705984014, 0.913215109, 1.131801785, 1.507005039, 1.977215733, 2.155909182, 2.45419871, 2.832721054, 3.088038294, 4.05542679];

**Serie 5.**

t5 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 3.023604127, 5.227609676, 8.11804231, 10.08433761, 12.05301717, 15.06242414, 17.14268684, 20.03001994, 25.10919889, 30.07512572, 34.80977978];

V5 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.03154291, 0.683235805, 0.703965315, 0.684848901, 0.577807398, 0.487742828, 0.524272883, 0.650054482, 1.103790854, 1.625340187, 2.39305669];

**Serie 6.**

t6 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 2.098751517, 4.066477371, 6.961916941, 8.119949714, 9.048855557, 11.1360326, 14.03099532, 17.95786371, 21.07289319, 25.11253685, 27.99963152, 32.04237472, 34.93018467, 38.97435842, 42.09391798];

V6 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.016498416, 0.907898101, 0.693620468, 0.628155443, 0.500373078, 0.355861048, 0.279728219, 0.372628171, 0.572136384, 0.904252164, 1.137280088, 1.493639218, 1.799977335, 2.170362161, 2.542326198];

**Serie 7.**

t7 = [-11.01465233, -6.999089648, -4.011617826, 0.017058263, 2.445183804, 7.770894746, 12.06326946, 16.00587394, 29.06873158, 34.95331195, 39.80241027, 49.7368866, 59.79272152, 63.60609936, 74.93202705];

V7 = [0.016237794, 0.108156895, 0.338477296, 1.030038134, 1.046046265, 0.71394314, 0.313188552, 0.162967566, 0.208934618, 0.452138942, 0.714879091, 1.325277654, 1.745633785, 2.045495407, 3.021322845];

- Beskriv med ord effekten af røntgen hhv. neutronstråling for varierende dosis vha. graferne.

Det viser sig, at Bertalanffy's model kun i ringe grad kan reproducere disse data, hvis behandlingen bygges ind i modellen. Vi udvider derfor Bertalanffy's model ved at forestille os, at cancercellerne nok følger Bertalanffy's modelligning i fravær af strålingsbehandling, men ved strålingsbehandling sker der mere. Udbygningen består i at en ekstra portion celler begynder en dødsproces ved bestråling, dvs. at der skal tilføjes et ekstra eliminationsled i ligningen, som beskriver at yderligere en brøkdel ( $d=d(t)$ ) af cancercellerne indtræder i en døende tilstand ved bestråling. Denne brøkdel afhænger af strålingsintensiteten (dosis) og er nul i fravær af bestråling. Bertalanffy's ligning ændres derfor til,

$$W' = aW^{2/3} - bW - dW$$

Bemærk at vi tænker at  $d$  er konstant for en given bestrålingsintensitet. Ud over antallet af cancerceller skal vi holde regnskab med antallet af cancerceller i den døende tilstand,

$$U' = dW - cU,$$

Hvor  $U=U(t)$  betegner mængden af døende cancerceller.

- Forklar hvorfor denne differentialligning ser ud som den gør og giv en fortolkning af den nye parameter  $c$ .

Vi er ikke helt færdige endnu da de bestrålede cancerceller udskiller cytotoxiske cytokiner ved deres ikke-naturlige dødsproces, dvs.  $U$  påvirker de nærmeste cancerceller ved at slå nogle af disse ihjel. Vi antager at den mængde cancerceller der yderligere dør per tid pga denne cytotoxiske effekt er proportional med produktet af antallet af cancerceller  $W$  og antallet af døende cancerceller  $U$ . Lad os betegne denne proportionalkonstant med  $h$ . Den samlede model bliver således,

$$\begin{aligned} W' &= aW^{2/3} - bW - dW - hWU \\ U' &= dW - cU \end{aligned}$$

Den observerede mængde cancerceller er  $V=W+U$ . Scenariet uden stråling kan beskrives ved modellen for  $c=d=h=0$ .

- Opstil en differentialligning som beskriver mængden af døde celler og forklar hvorfor de to øvrige differentialligninger kan løses numerisk uden hensyntagen til denne tredje differentialligning.
- Implementer først modellen i dit foretrukne CAS værktøj uden bestråling ( $U=0$ ) og bestem de to parametre så data for ubehandlede fittes bedst muligt (Vink:  $a$  skal være mellem 0 og 1 og  $b$  mellem 0 og 0,1 per dag).

- Implementer derefter hele modellen med bestråling for hver af bestrålingsintensitet. Fasthold parameterværdierne for  $a$  og  $b$ , da disse tænkes ikke at varierer mellem de forskellige scenarier (hvorfor?)
- Præsenter dine resultater i grafisk form, giv en vurdering af modellen og fortolk de fundne parameterværdier.
- Prøv om du kan finde ekstra data som modellen kan reproducere. Overvej hvor stor strålingsintensitet der skal til for at udryde canceren helt?
- Kan du kvantificere, hvor godt modellen passer med data?



*Vil du vide mere?*

[Matematik på RUC: ruc.dk/bachelor/mathematics](http://ruc.dk/bachelor/mathematics)

[Cancitis Forskningsgruppen: dirac.ruc.dk/cancitis](http://dirac.ruc.dk/cancitis)