

## Hvad er den korrekte dosis ved strålingsbehandling?

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

Kun 5-10 år efter opdagelsen af røntgenstråler i 1885 af Røntgen, begyndte flere forskere at spekulere på om denne form for stråling kunne bruges til behandling af kræft. Idéen kom af at eksperimenter viste, at de hurtigt vækstende kræftceller var mere sensitive overfor røntgenstråler end normale celler. Efter opdagelsen af DNA'et og mekanismerne bag DNA replikation, kunne dette forklares ud fra to relationer. Skaden som stråling forårsager i DNA strukturen har en større chance for at skabe nedbrud i kromosomerne i de hurtigt vækstende kræftceller sammenlignet med de normale celler. Der er simpelthen kortere tid mellem DNA replikationerne til at kunne reparere skaden. Ydermere, så producerer strålingen såkaldte frie radikaler inde i cellerne – f.eks. hydrogen atomer med en ekstra elektron. Disse frie hyper reaktive radikaler, angriber DNA'et under replikations fasen og kan derved forårsage brud på DNA strengene, hvilket kan give kromosomnedbrud i forbindelse med replikationen. Kræftceller er meget sensitive overfor denne type af kemiske angreb på DNA'et, da replikationen af deres DNA sker meget hurtigere end hos de normale celler. Forskellen i sensitivitet på ioniserende stråling gør det muligt at behandle ondsindede kræftsvulster med stråling også kendt som strålingsterapi. Dog bliver normale cellers væv også skadet af den ioniserende stråling blot i mindre grad. Hver serie af strålingsterapi skal derfor planlægges med forsigtighed. Dosis og frekvens af behandling bør blive valgt således at tumoren skrumpet medens massen af normale celler ikke bliver reduceret for meget. Til sidst bør tumorcellernes masse være fjernet eller skrumpet så meget, at det ikke længere udgør et helbredsproblem for patienten. Tumoren som selvfølgelig vokser mellem behandlingerne, må under ingen omstændigheder vokse så meget at der er en risiko for at den sender metastaser ud i blodcirkulationen. På den anden side, må behandlingen ikke have seriøse sideeffekter på de normale celler i det omkringliggende væv. Forberedelsen af strålingsterapi af kræftceller er derfor et optimerings problem. Optimering af strålingsterapi har faktisk udviklet sig til at være sin egen separate disciplin inden for matematisk modellering<sup>1</sup>.

Modellerne hviler på antagelsen om at den effektive celledødning ved strålingsterapi sker på grund af en række af hændelser. Antag at den effektive celledødning skyldes to hændelser; først så forårsager strålingsterapien et brud på en af strengene på DNA'et og herefter at dette brud fører til et brud på kromosomet efter næste replikation hvorved cellen efterfølgende dør. Denne situation kan beskrives med et såkaldt kompartmentdiagram med tre kompartmenter. Det første kompartment (L) består af antallet af de fuldt funktionelle kræftceller,  $L(t)$ , det andet kompartment (B) består af de beskadigede kræftceller, og det tredje kompartment (D) består af de døde kræftceller,  $D(t)$ , som funktioner af tid  $t$ . Under

---

<sup>1</sup> Swan, G.W. (1981) *Optimization of Human Cancer Radiotherapy*, Springer-Verlag, New York

strålingsterapi vil flowet fra L til B og fra B til D selvfølgelig afhænge af intensiteten af strålingsterapi,  $p$ , målt i [rad/min]. Det antages at flowet fra L til B og B til D er proportionalt til intensiteten af strålingsterapien. Men kræftcellerne i L og i B er ikke ligeligt modtagelige overfor strålingen. Her antager vi at sandsynligheden for at beskadige en funktionel celle er højere end sandsynligheden for dræbe en beskadiget celle. Vi introducere derfor to sensitivetsparametre,  $q$  og  $w$ , med enheden [rad<sup>-1</sup>], således at flowet fra L til B kan beskrives med et udtryk på formen  $q \cdot p \cdot L$ , og flowet fra B til D kan beskrives med  $w \cdot p \cdot B$ .

**Opgave 1.** Lav en illustration af de forskellige kompartments og flows imellem dem for modellen af strålingsterapi beskrevet i teksten. Opstil derefter et system af differentialligninger baseret på dette kompartmentdiagram. (Et kompartment er illustreres som en boks og repræsenterer en bevarelsesligning ligesom saldoen på en bank konti, hvor penge bliver indsat (strømmer ind per tid) og bliver trukket ud (strømmer ud per tid). Ændringen i saldoen (balancen) beregnes ved differencen mellem det der strømmer ind per tid og det der strømmer ud per tid, hvilket kaldes en bevarelseslov).

**Opgave 2.** Løs systemet af differentialligninger. Du kan sætte parameter værdierne til:  $p=5$ , [rad/min],  $q=4 \cdot 10^{-3}$  [rad<sup>-1</sup>] og  $w=0.5 \cdot q$ . Fremfor at beregne et absolut antal celler kan du sætte  $L(0)=1$ , og herefter beregne det relative antal cellers udvikling i de tre kompartments under en stråleterapi behandling. Tegn løsningskurverne for de tre tilstands variable  $L(t)$ ,  $B(t)$  og  $D(t)$  som funktioner af tiden  $t$ . Lav en graf der viser udviklingen i andelen af overlevende celler.

**Opgave 3.** Hvor lang tid skal man udsætte en kræftsvulst for strålingsterapi for at reducere andelen af fuldt funktionelle kræftceller med 25%? Hvor lang tid skal der til for at reducere antallet af overlevende kræftceller med 25%?

**Opgave 4.** For normalt raske celler kan  $q$  sættes til  $4 \cdot 10^{-4}$  [rad<sup>-1</sup>]. Hvad er forskellen i sensitivitet for raske celler og kræftcellerne, målt i antallet af overlevende celler efter 30 minutter af behandling, med antagelsen om at begge celletyper følger modellen som er illustreret med dit kompartment diagram (opgave 1) uden at celletyperne kobler til hinanden.

**Opgave 5.** Både raske celler og kræftceller kan reparere DNA skader forårsaget af stråling. Reparationsraten for raske celler kan sættes til  $r = 0.03 \text{ min}^{-1}$ , medens at samme rate for kræftceller kan antages at være substantielt lavere f.eks. en tredjedel af  $r$ . Udvid modellen så den inkluderer muligheden for at reparere beskadiget celler. Løs den udvidede model for både kræft- og raske celler og tegn en passende graf af løsningerne. Hvad er forskellen i sensitivitet for den udvidet model målt i andelen af overlevende celler efter 30 minutters behandling?

En kræftsvulst vokser selvfølgelig imellem behandlingerne med strålingsterapi. Mange forskellige matematiske modeller har forsøgt at beskrive væksten af forskellige typer af

kræftsvulster. Her antager vi at væksten følger en logistisk vækst dvs. at en svulst vokser i overensstemmelse med modellen  $y' = k \cdot y \cdot (1-y)$ , hvor  $y' = y'(t)$  betegner den tidsafledte.

**Opgave 6.** Lave et skema over et behandlingsforløb, der sikrer at svulsten bliver reduceret til 1% af dens oprindelige størrelse. Det kan antages at svulsten vokser logistisk med en vækstrate  $k=10$  per uge (hvor bæringkapaciteten  $m=1$ ). Størrelse af svulsten i starten af behandlingen kan f.eks. være sat til  $y_0 = 0.95$ . Den totale dosis ved hver behandling må aldrig overskride 25 rad per dag og patienten må kun blive udsat for 200 rad per uge. Foretag en simulering af behandlingsserien. Hvor lang tid tager det at reducere tumoren til 1% af dens oprindelige størrelse med dit design af et behandlingsforløb? Beregn den totale cellemasse  $L(t)+B(t)+D(t)$  og kommentér på dit resultat.

**Opgave 7.** En patient var udsat for 25 rad per minut i 20 minutter dagligt bortset fra i weekenden over en periode. Nogle parametre afhænger af svulsten og af den specifikke patient f.eks. sensitivitetsparametrene  $q$  og  $w$ . Estimer sensitivitetsparametrene  $q$  og  $w$  for en specifik svulst hos en specifik patient der har de normaliseret data der fremgår af nedenstående tabel (udstyret kan ikke måle under 1%).

Målinger af funktionelle og beskadiget kræftceller ( $L(t)+B(t)$ ):

Dag	1	2	2	3	3	4	4	5	5	weekend	8	8	9	9
Tid	09:00	07:00	21:00	07:00	21:00	07:00	21:00	07:00	21:00	-	07:00	09:00	07:00	09:00
Kræft-celler	0.95	0.96	0.61	0.65	0.27	0.30	0.16	0.13	0.06	-	0.07	0.03	0.03	0.00

Du kan definere dit ur til at være nul 09:00 den første dag dvs. ved den første måling.

Behandlinger:

Dag	1	2	3	4	5	weekend	8	9
Stråttid	-	08:00	08:00	08:00	08:00	-	08:00	08:00
Varighed (min)	-	20	20	20	20	-	20	20
Intensitet $p$	0	25	25	25	25	0	25	25

Beregn andelen af fuldt funktionelle kræftceller baseret på dit patient specifikke estimat for  $q$  og  $w=q$  (du kan antage at  $w=0.5q$ ) for det viste 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)