



Doctoral Thesis

Computational modeling of tumor growth

Author(s):

Lloyd, Bryn Alexander

Publication Date:

2010

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006088514> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 18949

Computational Modeling of Tumor Growth

A dissertation submitted to the
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

BRYN ALEXANDER LLOYD

MSc. ETH in Electrical Engineering and Information Technology

born 11 April 1980

citizen of Wetzikon (ZH), Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Gábor Székely, examiner

Prof. Dr. Petros Koumoutsakos, co-examiner

PD Dr. Matthias Harders, co-examiner

Dr. Dominik Szczerba, co-examiner

2010

Abstract

Cancer research has generated a large body of knowledge over the past decades, demonstrating the amazing complexity of the cellular and molecular events taking place. Angiogenesis - the tumors ability to induce new growth of vessels - has long been identified as one of the major factors in the development of the neoplasm. Once initiated, it allows the formation of vessels in the tumor, enabling the neoplasm to continue to grow and gain momentum.

Simultaneously, the wealth of imaging methods available today has given researchers the possibility to observe the tissue in all its complexity. This includes tissue-level imaging using MR images, functional imaging techniques such as PET, as well as high resolution synchrotron μ -CT. Even if such information can be collected from an individual, there are no means available today to sensibly combine them to a coherent and possibly comprehensive description.

This thesis aims to develop concepts and methods which can be applied for tumor modeling, including such important factors as tumor induced angiogenesis. As part of this project we have worked on three main problems.

The first question we studied was the deformation behavior of soft tissue. We investigated a fast method often used in virtual reality simulations which is based on assemblies of masses and springs. These so-called mass spring systems are somewhat heuristic with regards to accuracy and parameters. In this thesis we studied how these parameters can be estimated.

The second main focus of the thesis was to develop a model of tumor growth including angiogenesis. Previous work had suggested an angiogenesis model, which we combined with several other factors, including

the oxygen metabolism, hypoxia and growth factor signaling as well as the mechanical deformation of the growing neoplasm into a single simulation model. The suggested approach may be used as a framework for further modeling efforts to study additional factors or alternative mechanical tissue behaviors.

The final problem investigated during the thesis is how the available image data can be utilized for model building. For this project murine tumor models have been have been imaged with several types of MR protocols. In this context we identified the need to initialize the state of the virtual tumor using these data. The proposed method constructs a model of the vasculature in the tissue surrounding the tumor at an early stage of its development using the MR images.

Zusammenfassung

Die Krebsforschung hat in den letzten Jahrzehnten ein beträchtliches Wissen erarbeitet und die erstaunliche Komplexität der zellulären und molekularen Vorgänge aufgezeigt. Als einer der wichtigsten Faktoren bei der Entstehung von Tumoren, wird die Angiogenese betrachtet. Sie bezeichnet das Wachstum von Blutgefässen, welche das Gewebe mit wichtigen Nährstoffen versorgen und es dem Tumor ermöglichen weiterzuwachsen.

Zugleich hat die Fülle von bildgebenden Verfahren, welche heute zur Verfügung stehen, Forschern die Möglichkeit gegeben das Gewebe in ihrer ganzen Komplexität zu betrachten. Dazu gehören spezielle MR Protokolle, funktionelle bildgebende Verfahren wie PET, sowie hochauflösende Synchrotron-Mikro-CT. Es gibt jedoch zur Zeit keine Mittel um diese Informationen sinnvoll zu einer kohärenten und möglicherweise umfassenden Beschreibung zu kombinieren.

Ziel dieser Dissertation ist es Konzepte und Methoden zu entwickeln, welche für die Tumor- und Angiogenese-Modellierung angewandt werden können. Im Rahmen dieses Projekts haben wir uns auf drei wesentliche Probleme konzentriert.

Als erstes untersuchten wir das Verformungsverhalten des weichen Gewebes. Insbesondere betrachteten wir eine Methode basierend auf Massen und Federn, die oft in "virtual reality" Simulationen verwendet wird. Diese sogenannten Masse-Feder-Systeme sind in ihrer Beschreibung intuitiv, aber etwas heuristisch in Bezug auf Genauigkeit und Wahl der Modell-Parameter. In dieser Arbeit wurde untersucht, wie diese Parameter systematisch geschätzt werden können.

Der zweite Schwerpunkt der Arbeit war es, ein Modell des Tumorwachstums einschliesslich der Angiogenese zu entwickeln. Frühere Studien hatten bereits ein Angiogenese-Modell vorgeschlagen. Wir haben dieses mit

einigen anderen Faktoren kombiniert, einschliesslich der Sauerstoffverbrennung, der Hypoxie und Signalisierung durch Wachstumsfaktoren, sowie der mechanische Verformung des wachsenden Tumors. Dieser Modellierungsansatz kann als Rahmen für neue Modelle und Erweiterungen verwendet werden, zum Beispiel zur Prüfung weiterer Faktoren oder alternativer biomechanischer Modelle.

Der letzte Teil dieser Arbeit untersucht, wie die verfügbaren Bilddaten für die Modellierung verwendet werden können. Es standen dazu mehrere Arten von Magnetresonanzbildern zur Verfügung, welche das Gewebe einschliesslich der Blutgefässe charakterisieren. Die Bilder stammen von einem Tierexperiment in dem Kolonkarzinomzellen subkutan in die Flanke einer Maus injiziert wurden. Als ersten Schritt in Richtung Parameterschätzung und Validierung des Tumor-Modells, haben wir damit begonnen dieses anhand der Bilddaten zu initialisieren. Dazu haben wir eine Methode entwickelt, welche mit Hilfe der vorhandenen MR-Bilder ein Modell der Blutgefässe in einem frühen Stadium der Entwicklung der Tumoren konstruiert.