

EVALUACION DEL CONTENIDO DE OXÍGENO EN TEJIDOS TUMORALES

Angélica C. Boucíguez^a, Liliana I. Lazo^b y Luis T. Villa^c

^aFacultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, 4400 - Salta, Argentina, bouciga@unsa.edu.ar.

^bFacultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Intendente Güiraldes 2160. Ciudad Universitaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, lazoliliana@yahoo.com.ar.

^cFacultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, INIQUI (UNS –CONICET) Av. Bolivia 5150, 4400 - Salta, Argentina, villal@unsa.edu.ar.

Palabras Claves: contenido de oxígeno, tejidos tumorales, difusión de oxígeno.

Resumen. La presencia de oxígeno en los tejidos tumorales contribuye a una mejor absorción de la radiación y por ende a una mayor efectividad en el tratamiento por radiación. La susceptibilidad de las células cancerosas a la radiación incrementa con el aumento de concentración de oxígeno en el tejido. Por tanto, se introduce oxígeno en el interior de éstos, exponiendo su superficie a altas concentraciones y permitiendo que se absorba hasta que se alcance el estado estacionario. Una vez alcanzado el estado estacionario se sella la superficie exterior y comienza el tratamiento con radiación. Al mismo tiempo, el oxígeno en el interior del tejido continúa siendo absorbido y consumido. La remoción del oxígeno altera el perfil estacionario inicial y gradualmente el punto de concentración cero, se mueve hacia la superficie hasta que el oxígeno desaparece por completo del tejido. El planteo matemático que describe este proceso constituye un problema en que el dominio de trabajo varía en el tiempo. Se determina tal variación y la cantidad de oxígeno presente en el dominio que éste encierra, en geometría plana y esférica.

1 INTRODUCCION

En el tratamiento de tumores, es un hecho conocido que la presencia de oxígeno en los tejidos contribuye a una mejor absorción de la radiación y por ende a una mayor efectividad del tratamiento, dado que la susceptibilidad de las células cancerosas a la radiación incrementa con el aumento de concentración de oxígeno en su interior.

La técnica general consiste en introducir oxígeno en el tejido, exponiendo su superficie a altas concentraciones, permitiendo que éste lo absorba hasta que se alcance el estado estacionario. La superficie puede ser considerada con una concentración de oxígeno proporcional a la de la fuente que lo introdujo, la que disminuye hacia el interior hasta llegar a cero en el punto más interno. Una vez alcanzado el estado estacionario se sella la superficie exterior y comienza el tratamiento con radiación. Al mismo tiempo, el oxígeno en el interior del tejido continúa siendo absorbido y consumido. La remoción del oxígeno altera el perfil estacionario inicial y gradualmente el punto de concentración cero, se mueve hacia la superficie hasta que el oxígeno desaparece por completo del tejido.

El problema ha sido abordado por diversos autores, (Crack y Gupta, 1972; Berger et al., 1975; Liapis et al., 1982; Byrne, 1999; Friedman y Reitich, 1999; Aschieri y Turner, 2001; Çatal, 2003; Ahmed, 2006) quienes plantean distintas formas de tratamiento, en coordenadas cartesianas y esféricas, aunque mayoritariamente en las primeras, con una razón de consumo de oxígeno constante en el tiempo y utilizando modelos adimensionales.

El modelo matemático que lo representa responde a un modelo difusivo en una ecuación no homogénea, debida precisamente a la razón de consumo de oxígeno en el tejido, que puede ser constante o variable con la concentración de oxígeno en el tejido, cuya resolución puede encararse mediante un algoritmo de cálculo que contemple tal dependencia. (Zerroukat y Chatwin, 1994)

En este trabajo se presenta el tratamiento del problema en forma sistemática, con vistas a obtener la concentración de oxígeno en el tejido y su dependencia con los parámetros que influyen en el consumo de éste en el interior del mismo.

2 FORMULACION MATEMATICA Y PLANTEO DEL PROBLEMA

El problema físico resulta completamente descrito por la ecuación de difusión no homogénea. El mismo puede ser planteado en cualquier sistema coordenado. En particular, en este trabajo se presenta la geometría plana y la esférica, que responden al planteo unidimensional en coordenadas cartesianas y esféricas, respectivamente.

En ambos casos, las condiciones físicas a tener en cuenta son la cantidad de oxígeno presente en el tejido, su concentración y la posición límite de absorción del mismo, la que al ser variable en el tiempo, es una incógnita adicional, por lo que constituye un problema de frontera libre. Por ello, será necesario determinar conjuntamente la posición de tal frontera denotada con $s(t)$ y la concentración de oxígeno presente en el dominio que ella encierra. Este límite se determina evaluando la concentración de oxígeno en el interior del tejido; cuando ésta es nula queda determinada la posición de tal frontera, es decir la permanencia de oxígeno en el tejido.

Denotando con c a la concentración de oxígeno, con D a su difusividad en el tejido y con $f(c)$ a la función que determina el consumo de oxígeno en el tejido, se establece la ecuación de difusión en cada geometría estudiada. La concentración inicial C_0 , función de la respectiva coordenada, es máxima al inicio del proceso. El problema queda completamente descrito por la ecuación de difusión en las respectivas coordenadas (cartesianas o esféricas) sujeto a las correspondientes condiciones iniciales y de contorno.

2.1 Geometría plana.

El modelo matemático del problema, corresponde a la ecuación de difusión unidimensional en coordenadas cartesianas (eje x) sujeto a las correspondientes condiciones iniciales y de contorno, las que se expresan en las ecuaciones (1) a (6)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - f(c) \quad 0 < x < s(t) \quad t > 0 \quad (1)$$

$$c(x, 0) = C_0(x) \quad 0 \leq x \leq x_0 \quad (2)$$

$$c(0, t) = 0 \quad t > 0 \quad (3)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x}(0, t) = 0 \quad t > 0 \quad (4)$$

$$c(s(t), t) = \frac{\partial c}{\partial x}(s(t), t) = 0 \quad t > 0 \quad (5)$$

$$s(0) = x_0 \quad t > 0 \quad (6)$$

En estas ecuaciones x_0 denota la distancia a la que ha penetrado el oxígeno en el tejido, la que inicialmente coincide con la posición de la frontera $s(0)$ en $t=0$.

Debido a que el oxígeno es absorbido hasta alcanzar el estado estacionario, el valor de x_0 se determina anulando la derivada temporal en la ecuación (1), el que resultará dependiente de la cantidad de oxígeno absorbido por el tejido.

Se ha trabajado considerando que la función $f(c)$ es constante o es una función lineal de la concentración. En el primer caso, se ha tomado $f(c)=b$, en el segundo $f(c)=ac+b$, con a y b positivos. Obsérvese que como $f(c)$ está dado en unidades de % de concentración por unidad de tiempo [%/seg], entonces, b está dado en estas unidades mientras que a resulta en unidades de la inversa del tiempo. Se ha considerado que x_0 alcanza dos posibles valores: 10 y 5 cm. Con ellos se ha evaluado el coeficiente b , cuando la función $f(c)=b$, lo que ha arrojado valores de 0.0008 y 0.032, respectivamente. El coeficiente a , se ha tomado en 0.0001 y 0.0005, para ambos valores b , los correspondientes valores de x_0 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Valores de los coeficientes a , b y de la penetración inicial x_0

b (% seg ⁻¹)	a (seg ⁻¹)	Penetración inicial ($x=x_0$) (m)	
		$f(c)=b$	$f(c)=ac+b$
0.0008	-----	0.10	-----
0.0008	0.0001	-----	0.066
0.0008	0.0005	-----	0.043
0.0032	-----	0.05	-----
0.0032	0.0001	-----	0.042
0.0032	0.0005	-----	0.031

Es de hacer notar que si la función $f(c)$ fuera exponencial, para pequeños valores del exponente la función lineal utilizada constituye una buena aproximación.

La resolución del problema estacionario lleva a las relaciones entre los coeficientes a y b , con x_0 , C_0 y D , que se expresan en las ecuaciones (7) y (8).

$$\text{Si } f(c)=b \quad x_0^2 = \frac{2C_0D}{b} \quad (7)$$

$$\text{Si } f(c)=ac+b \quad x_0 = \sqrt{\frac{D}{a} \ln \left[\frac{aC_0}{b} + 1 + \sqrt{\frac{aC_0}{b} \left(2 + \frac{aC_0}{b} \right)} \right]} \quad (8)$$

2.2 Geometría esférica

El modelo matemático del problema, corresponde a la ecuación de difusión en coordenadas esféricas, con simetría angular, es decir sólo depende del radio r , sujeta a las correspondientes condiciones iniciales y de contorno, las que se expresan en las ecuaciones (9) a (14)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) \right] - f(c) \quad 0 < r < s(t) \quad t > 0 \quad (9)$$

$$c(r,0) = C_0(r) \quad 0 \leq r \leq r_0 \quad (10)$$

$$c(0,t) = 0 \quad t > 0 \quad (11)$$

$$\frac{\partial c}{\partial r}(0,t) = 0 \quad t > 0 \quad (12)$$

$$c(s(t),t) = \frac{\partial c}{\partial r}(s(t),t) = 0 \quad t > 0 \quad (13)$$

$$s(0) = 0 \quad t = 0 \quad (14)$$

En estas ecuaciones R_0 denota el radio total en que el oxígeno se ha expandido dentro del tejido, la posición de la frontera libre se toma inicialmente en el centro de esta esfera.

Debido a que el oxígeno es absorbido hasta alcanzar el estado estacionario, el valor de R_0 se determina anulando la derivada temporal en la ecuación (9), el que resultará dependiente de la cantidad de oxígeno absorbido por el tejido, así como de la difusividad y de la razón de consumo de oxígeno dado por la expresión de $f(c)$.

En este caso se ha considerado $f(c)=b$, con b constante, de modo que R_0 resulte igual a 5 y 7.5 cm, lo que arroja valores de b iguales a 0.0096 y 0.0043, respectivamente.

La resolución del problema estacionario lleva a la relación del coeficiente b , con R_0 , C_0 y D , que se expresan en la ecuación (15), donde c_0 es la concentración inicial en el borde de la tumoración, es decir en R_0 .

$$R_0^2 = \frac{6C_0D}{b} \quad (15)$$

3 MODELO DE CÁLCULO Y RESULTADOS OBTENIDOS

En ambas geometrías se ha trabajado con un modelo de simulación numérica en diferencias finitas explícitas, utilizando el lenguaje MATLAB, que permite obtener la concentración para cada par de valores de la respectiva coordenada, esto es (x,t) ó (r,t) de acuerdo a la geometría. El valor de C_0 , se ha fijado en 100 a fin de uniformizar los cálculos y observar, en los resultados, cuanto ha disminuido porcentualmente la concentración de oxígeno en el tejido.

Los resultados obtenidos se presentan en las Figuras 1 a 6 para coordenadas cartesianas y en las Figuras 7 y 8 para las esféricas. En todas ellas en la parte a , se muestra la concentración

en función de la posición, a distintos tiempos, desde que se ha suspendido el ingreso de oxígeno en el tejido, mientras que la parte *b*, se exhibe la concentración en función del tiempo, a distintas profundidades, medidas desde el borde de la tumoración. La posición de la frontera para ambas coordenadas se presenta en la Figura 9.

En la Figura 1, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=b=0.0008$, con este valor x_0 resulta igual a 10 cm.

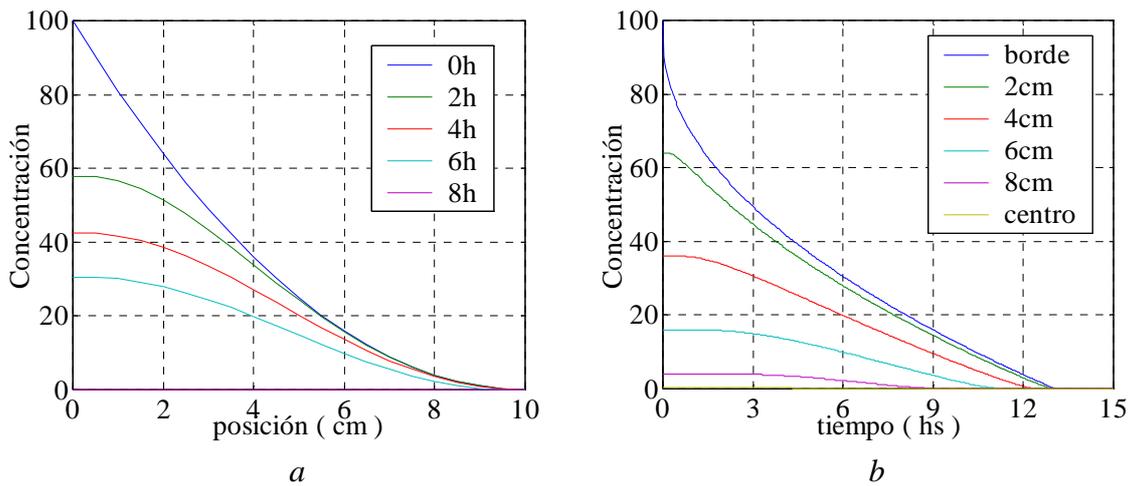


Figura 1: Concentración para geometría lineal con $f(c)=b=0.0008$.

En la Figura 2, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0001c+0.0008$, con este valor x_0 resulta igual a 6.6 cm.

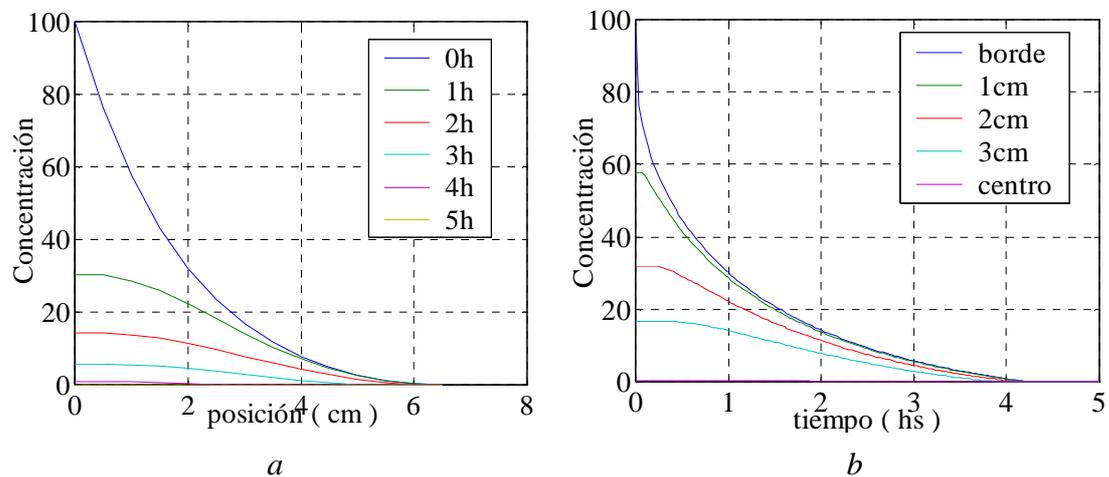


Figura 2: Concentración para geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0001c+0.0008$.

En la Figura 3, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0005c+0.0008$, con este valor x_0 resulta igual a 4.3 cm.

En la Figura 4, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=b=0.0032$, con este valor x_0 resulta igual a 5 cm.

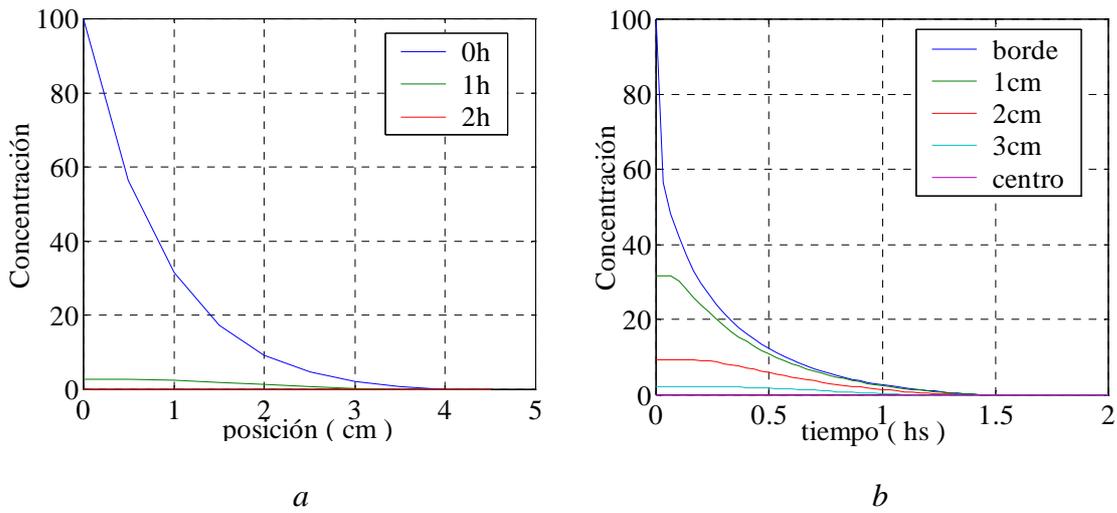


Figura 3: Concentración para geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0005c+0.0008$

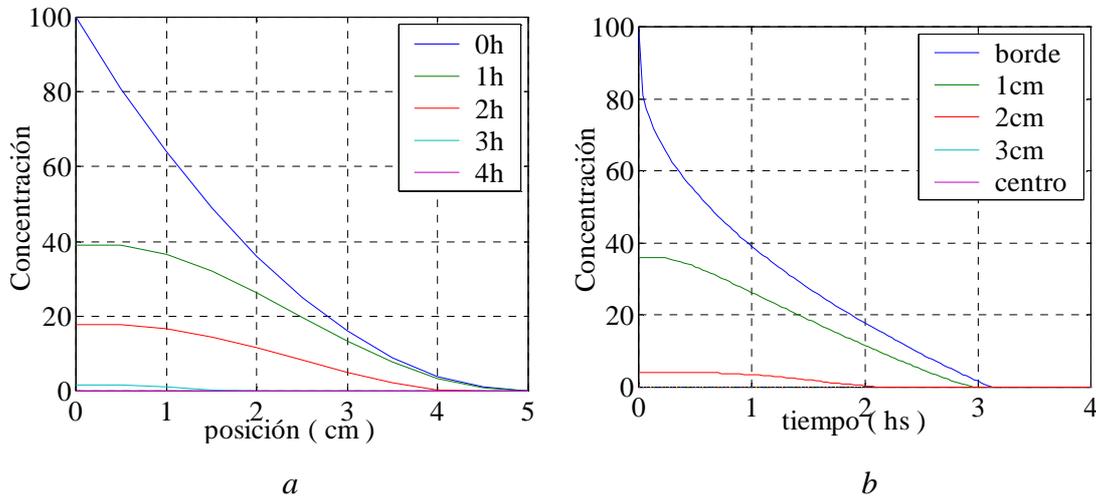


Figura 4: Concentración para geometría lineal con $f(c)=b=0.0032$

En la **Figura 5**, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0001c+0.0032$, con este valor x_0 resulta igual a 4.2 cm.

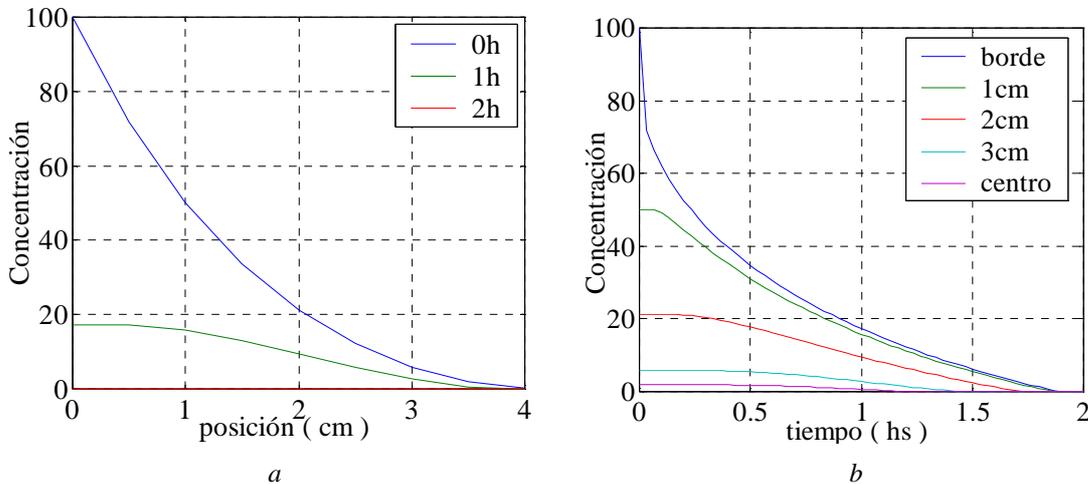


Figura 5: Concentración para geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0001c+0.0032$

En la **Figura 6**, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0005c+0.0032$, con este valor x_0 resulta igual a 3.1 cm.

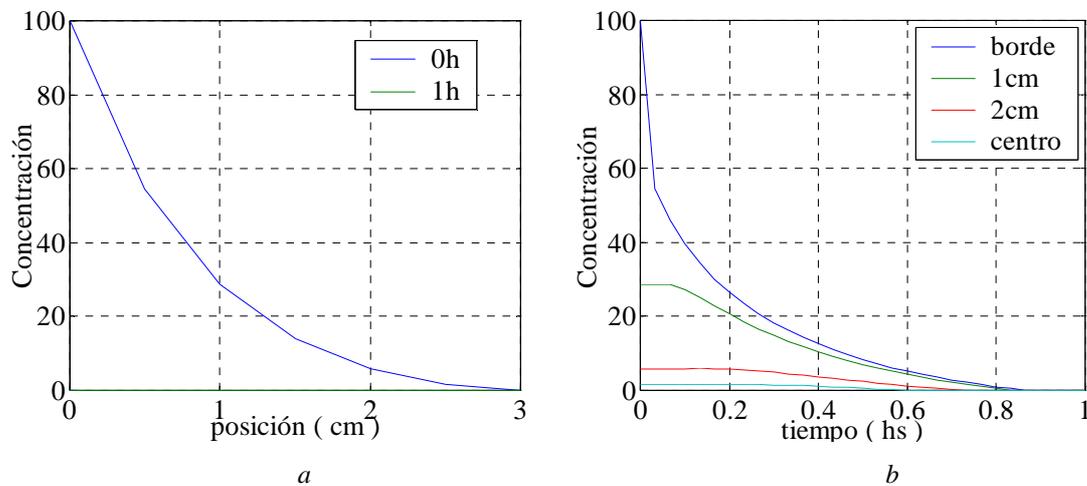


Figura 6: Concentración para geometría lineal con $f(c)=ac+b=0.0005c+0.0032$

En las **Figuras 1 a 6** se observa que la concentración depende fuertemente de los valores de los coeficientes a y b . Cuanto más pequeño es el valor de a , mayor es la penetración de oxígeno en el tejido, así como su permanencia; lo mismo ocurre con el valor de b para un dado valor a .

En la **Figura 7**, se muestra la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría esférica con $f(c)=b=0.0096$, con este valor R_0 resulta igual a 5 cm. En ella, en la parte a , se presenta la concentración en función de la posición para distintos tiempos y en la parte b la concentración en función del tiempo para distintas profundidades en el tejido.

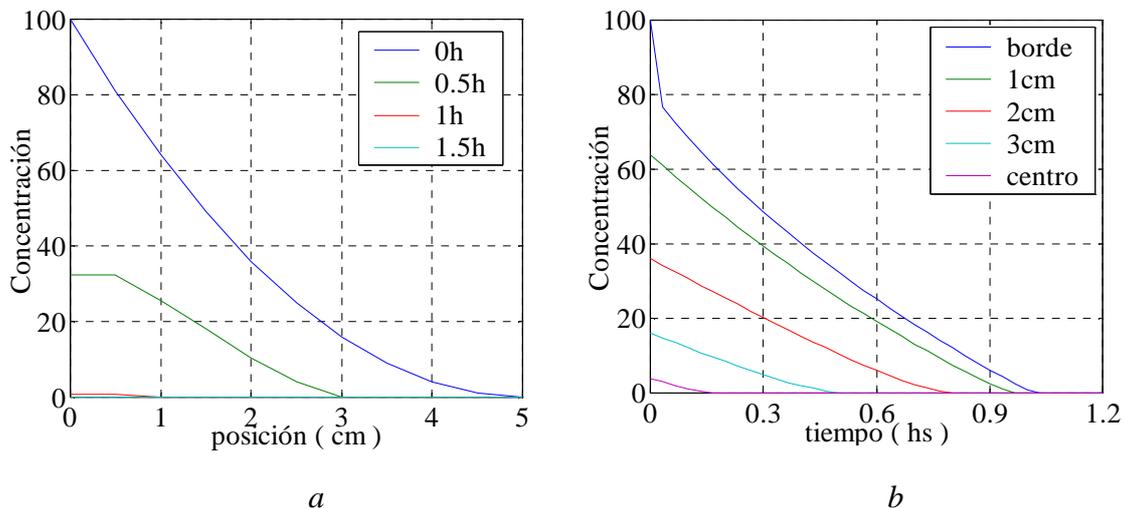


Figura 7: Concentración para geometría esférica con $f(c)=b=0.0096$.

En la **Figura 8**, se presenta la concentración de oxígeno en el tejido para el caso de geometría esférica con $f(c)=b=0.0043$, con este valor R_0 resulta igual a 7.5 cm. En ella, la parte a , muestra la concentración en función de la posición para distintos tiempos desde que se cortó el suministro de oxígeno y la parte b en función del tiempo para distintas profundidades.

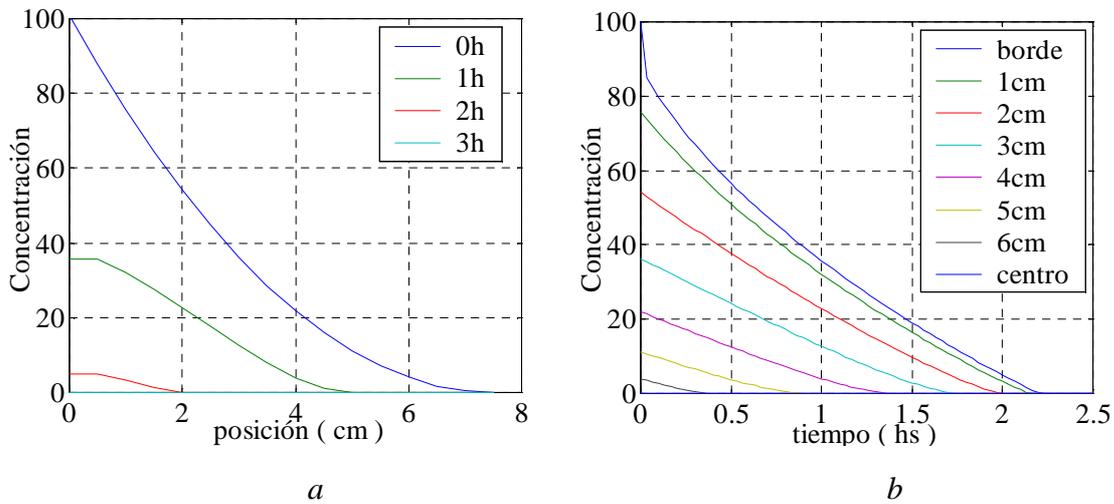


Figura 8: Concentración para geometría esférica con $f(c)=b=0.0043$.

En las Figuras 7 y 8 se observa que la concentración, depende fuertemente del valor del coeficiente b . Cuanto más pequeño es éste, mayor es la concentración de oxígeno en el tejido, así como su penetración en el mismo.

En la Figura 9, se muestra el límite de penetración de oxígeno en el tejido en función del tiempo, correspondiente a la geometría plana, para todos los casos analizados. La leyenda de cada figura corresponde a la utilizada en cada caso, así F1, corresponde al caso presentado en la Figura 1, F2, al presentado en la Figura 2, etc.

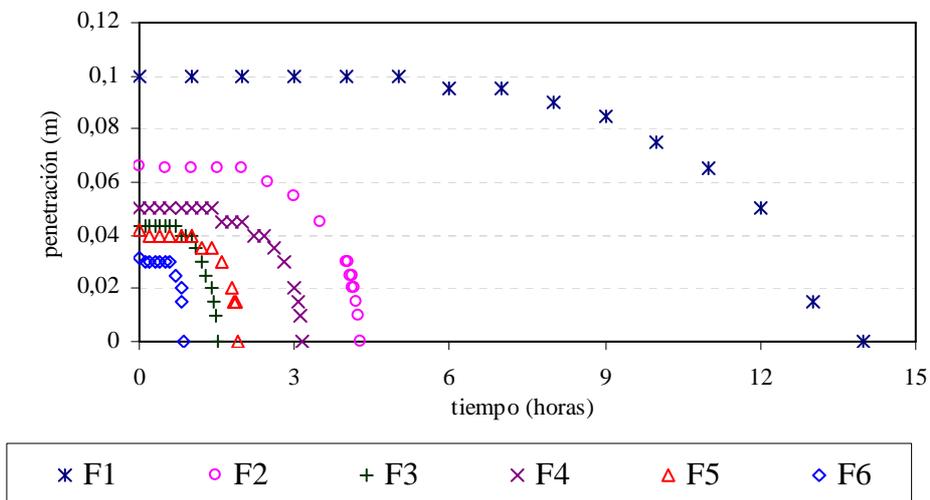


Figura 9: Penetración de oxígeno en el tejido para la geometría plana.

En la Figura 10, se muestra el límite de penetración de oxígeno en el tejido en función del tiempo, correspondiente a la geometría esférica, para los dos casos analizados. La leyenda de cada figura corresponde a la utilizada en cada caso, así F7, corresponde al caso presentado en la Figura 7 y F8, al presentado en la Figura 8.

En las Figuras 9 y 10, puede verse también la dependencia ya observada de la función $f(c)$

en las gráficas de concentración en función de la posición y del tiempo, para ambas geometrías.

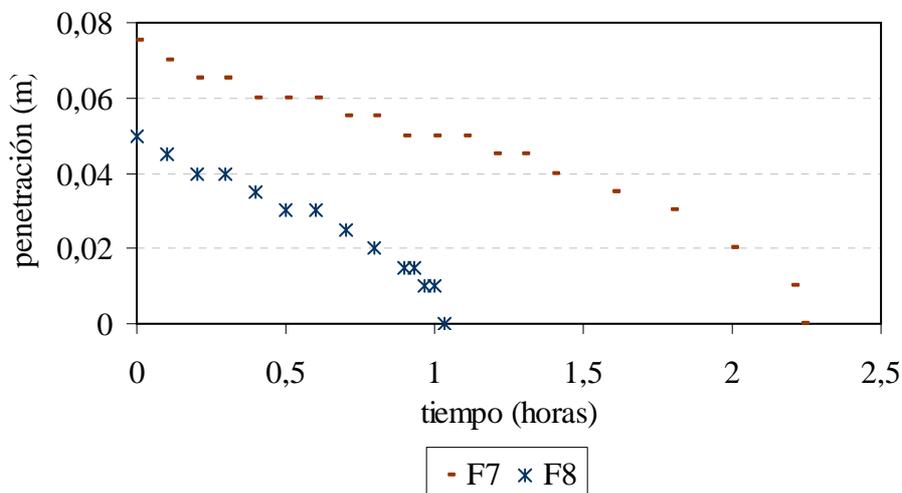


Figura 10: Penetración de oxígeno en el tejido para la geometría esférica.

4 ANALISIS DE RESULTADOS

En ambas geometrías se observa la dependencia de la concentración y permanencia del oxígeno en el tejido en función de su razón de consumo.

En este punto, es útil señalar que se ha tomado un valor máximo de 10 cm de penetración de oxígeno en el tejido a fin de poder evaluar su permanencia dentro del mismo. El tiempo empleado para el cálculo fue el necesario para observar la completa absorción de oxígeno en el tejido. Por otra parte, el valor $C_0=100$, asignado a la cantidad inicial de oxígeno, permite obtener rápidamente el porcentaje de permanencia o de pérdida de oxígeno en el tejido, directamente del gráfico.

En particular, en la geometría plana, tal como puede verse en las Figuras 1 a 6, y en la Figura 9, si el consumo de oxígeno es una función lineal, su permanencia en el tejido depende no sólo del coeficiente independiente de dicha función, sino del que acompaña a la concentración; a medida que éste aumenta, disminuye la cantidad de oxígeno. Se observa también que en los casos analizados, éstos constituyen una aproximación a la situación en que dicho consumo sea de tipo exponencial, dado el pequeño valor del coeficiente a .

En la geometría esférica, se han considerado valores del radio de 5 y 7.5 cm, que implican un diámetro de la tumoración de 10 y 15 cm, respectivamente, con el propósito de contar con un espesor que permita evaluar la penetración y el consumo de oxígeno en el tiempo. Tal como puede verse en las Figuras 7, 8 y 10, la cantidad de oxígeno presente en el tejido depende fuertemente de la razón con que se consume, dada por el coeficiente b en la expresión de la ecuación de difusión. Valores menores del radio hacen que la concentración de oxígeno en el tejido caiga rápidamente, en menos de una hora.

Comparando las dos geometrías estudiadas, se observa que la cantidad de oxígeno guarda una estrecha dependencia con la forma de la tumoración.

5 CONCLUSIONES

El modelo numérico utilizado para el cálculo permite evaluar rápidamente la cantidad de oxígeno presente en el tejido en función del tiempo y determinar su consumo, consecuentemente permite también obtener la distribución de oxígeno en el tejido.

Los valores asignados a la penetración inicial de oxígeno posibilitan la evaluación de la permanencia del oxígeno en el tejido. El valor tomado para la concentración en la superficie permite determinar rápidamente la cantidad de oxígeno presente y con éste, su consumo.

Como consecuencia del esquema de procesamiento numérico y los resultados obtenidos se ha logrado poner en evidencia la dependencia y sensibilidad de la concentración con la razón de consumo de oxígeno, tal como puede verse en las figuras que muestran la concentración de oxígeno en función de la posición y del tiempo para cada geometría.

En base a los modelos de cálculo pueden plantearse problemas que involucren otras razones de consumo de oxígeno, tales como la exponencial o cualquier otra que sea dependiente de la concentración. En particular, se pretende hacer esto con la geometría esférica, donde las expresiones de este consumo pueden conducir a la resolución de ecuaciones diferenciales más complicadas, como la de Bessel, en el caso de que exista un consumo lineal dependiente de la concentración.

6 AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se ha realizado en el marco del Proyecto de Investigación N° 1554 del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Salta, a quien se agradece su financiamiento.

REFERENCIAS

- Ahmed, S. A Numerical Method for Oxygen Diffusion and Absorption in a Sike Cell *Applied Mathematics and Computation* 173, 668-682, 2006
- Aschieri, M y Turner, C. El problema de difusión-consumo de oxígeno en tejidos vivos. *Mecánica Computacional*, XX, 577-584, 2001.
- Berger, A; Ciment, M y Rogers, J. Numerical Solution of a Diffusion Consumption Problem with a Free Boundary. *SIAM Journal Numerical Analysis*, 12, 4, 649-672, 1975
- Byrne, H. Using Mathematics to Study Solid Tumor Growth. *Proceeding of the Ninth General Meetings of European Women in Mathematics*, 81-107, 1999
- Çatal, S. Numerical Approximation for the Oxygen Diffusion Problem *Applied Mathematics and Computation*, 145, 2-3, 361-369, 2003
- Crack, J y Gupta, R. A Moving Boundary Problem Arising from the Diffusion of Oxygen in Absorbing Tissue. *Journal of Applied Mathematics*, 10, 19-33, 1972.
- Friedman, A y Reitich, F. Analysis of Mathematical Model for the Growth of Tumors. *Journal of Mathematical Biology*. 38, 262-289, 1999.
- Liapis, A. Lipscomb, G y Crosser, O. A Model of Oxygen Diffusion in Absorbing Tissue. *Mathematical Modeling*, 3, 83-92, 1982.
- Zerroukat, M y Chatwin, C. Computational Moving Boundary Problems. *John Wiley & Sons Inc.*, 1994.