

UMA SOLUÇÃO ANALÍTICA PARA EFEITOS MECÂNICOS EM TUMORES SÓLIDOS AVASCULARIZADOS

Francisco José Vargas da Silva, e-mail: fjvsvargas7@gmail.com
Fernando Pereira Duda, e-mail¹: duda@mecanica.coppe.ufrj.br

¹Programa de engenharia mecânica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo. Neste artigo, apresenta-se uma solução analítica para o cálculo de efeitos mecânicos: tensão e deformação em tumores sólidos avascularizados, instalados e crescendo em um tecido biológico. A literatura científica, vem destacando, nas últimas décadas, a importância dos aspectos mecânicos da estrutura onde o tumor se instala/cria e evolui, no entendimento do câncer. Metodologia: tendo como base uma revisão da literatura da área, considerando as características físicas, biológicas do meio, o tumor pode ser visto como um meio poroso deformável, tendo dois principais componentes: uma matriz elástica, que lhe dá forma e uma parte fluida, as células tumorais, que proliferam e migram pela estrutura produzindo os efeitos mecânicos. A formulação matemática teve como base uma equação de balanço de massa para descrever a proliferação, o crescimento e migração da massa tumoral, uma de reação e difusão para captação e distribuição de nutrientes no interior do tumor. A essas equações acrescentou-se uma equação de movimento, onde desconsiderou-se forças de corpo e efeitos inerciais. Desenvolveu-se um tensor tendo como base conceitual: a parte mecânica da 2ª lei da termodinâmica, a teoria do potencial químico, considerando o regime de pequenas deformações. No item, 3.1.1, apresentam-se soluções na geometria esférica, no item 4, gráficos e item 5 a conclusão.

Palavras chave: tumor, matriz, stress, tensão, deformação.

Abstract. In this article, an analytical solution for the calculation of mechanical effects is presented: tension and deformation in solid avascularized tumors, installed and growing in a biological tissue. The scientific literature has been highlighting, in the last decades, the importance of the mechanical aspects of the structure where the tumor installs / creates and evolves, in the understanding of cancer. Methodology: based on a review of the literature in the area, considering the physical and biological characteristics of the environment, the tumor can be seen as a deformable porous medium, having two main components: an elastic matrix, which gives it shape and a fluid part, tumor cells, which proliferate and migrate through the structure producing mechanical effects. The mathematical formulation was based on a mass balance equation to describe the proliferation, growth and migration of the tumor mass, one of reaction and diffusion for the capture and distribution of nutrients inside the tumor. To these equations was added an equation of motion, where body forces and inertial effects were disregarded. A tensor was developed with the conceptual basis: the mechanical part of the 2nd law of thermodynamics, the theory of chemical potential, considering the regime of small deformations. In item 3.1.1, solutions are presented in spherical geometry, in item 4, graphs and item 5 the conclusion.

Keywords: tumors, matrix, tension, strains, stress

1. Introdução

O câncer é uma das doenças que mais matam no mundo ocidental. Sua complexidade e variedade de causas e sintomas tornam o seu tratamento e detecção difíceis, e em geral, quando diagnosticado já se encontra em estágios avançados com grande índice de mortalidade.

Uma das espécies de câncer são tumores sólidos. Durante sua evolução, passa por vários estágios desde sua instalação em um determinado local até sua migração para outras regiões.

Conforme se encontra em Ambrosi et al (2002), Cristini et al (2003), Lowengrub et al (2007). Ele é classificado como maligno ou benigno. Se for benigno, crescerá de forma simétrica e localizada e não possui poder de invasão ou migração. Sendo maligno, assume contornos irregulares possuem poder de invasão local e pode migrar para outros locais.

Suas dimensões, fornecem, muitas informações sobre o estágio de seus processos fisiológicos; quando instalado em um tecido biológico. Em geral, até o diâmetro de 2 mm possui forma simétrica e não se pode afirmar se é maligno ou

benigno; a partir desse diâmetro e até aproximadamente 4 mm dá início às fases e aos processos mais letais da doença. Principalmente, metástases e invasão local.

Os tempos de execução dos processos fisiológicos variam no interior do tumor. Alguns eventos iniciam de forma simultânea, mais sua realização pode demorar horas, minutos e segundos; como por exemplo: a divisão descontrolada das células tumorais ou levarem dias, meses e anos, como o crescimento da massa tumoral e metástases.

Nutrientes e oxigênio, atravessam o contorno do tumor e migram para o interior por difusão. À medida que o tumor vai crescendo, as células vão se superpondo dificultando o alcance dessas substâncias químicas ao seu interior. Ao longo do tempo, as localizadas no interior vão morrendo por falta de nutrientes e oxigênio.

Três grandes regiões surgem: uma formada por células mortas e em vários estágios de deterioração, denominada de necrose, uma em torno a ela, onde as células estão vivas, mais em estado inerte; e uma mais na periferia formada por células vivas e em proliferação descontrolada.

Nas últimas décadas, a pesquisa científica vem destacando a importância dos efeitos mecânicos no entendimento, tratamento e detecção do câncer, isto pode ser visto em Araújo et al (2004), Ambrosi et al (2002), Lowengrub et al (2007).

Em termos matemáticos, geralmente, tem-se para modelagem do crescimento e migração das células tumorais equações de balanço de massa e para distribuição e captação de substância química equação de reação e difusão.

A essas equações, neste artigo, acrescentaram-se efeitos mecânicos. Desenvolvendo-se um tensor. Tendo como base as equações anteriores, acrescentando-se a teoria do potencial químico, a parte mecânica da 2ª lei da termodinâmica para o cálculo da tensão e deformação da matriz extracelular no interior e imediação do tumor durante seu crescimento.

Em termos materiais, o tumor pode ser visto como um meio poroso, deformável. Possuindo, dois grandes componentes. uma estrutura rígida elástica; que lhe dá forma a matriz extracelular a ECM. Uma fluida, que prolifera e migra através da ECM causando os efeitos mecânicos as células do tumor, Duda et al (2010) .

Uma solução analítica, na geometria esférica, é apresentada para a descrição do campo de tensões e deformação no interior do tumor; tomando-se como base, uma expressão para pressão apresentada em Lowengrub et al (2007).

Um estudo dos efeitos mecânicos em forma de gráfico é apresentado, considerando-se, um valor hipotético para módulo de rigidez da matriz extracelular (ECM). Para confecção dos gráficos utilizou-se o aplicativo MATLAB.

2. Metodologia

Inicialmente, fez-se uma revisão bibliográfica na literatura sobre o que é o câncer. Considerando-se a medicina, biologia e artigos científicos que buscassem trazer uma visão de engenharia, ou equações matemáticas e conceitos de física para tentar traduzir uma patologia tão complexa.

A partir dessa análise, escolheu-se estudar, tumores sólidos avascularizados instalados e crescendo em um tecido biológico; e como eram apresentadas equações para descrever o crescimento e a captação e distribuição de nutrientes no interior do tumor.

O passo seguinte, com base nas características físicas e biológicas. A matriz extracelular pode ser vista como um material visco-elástico. Interpretou-se o tumor como um meio poroso deformável por onde as células proliferam e migram como um fluido.

A partir daí, uma equação de movimento poderia ser aplicada. As diferenças de tempo entre: a proliferação e a migração das células (minutos, hora) e o crescimento da massa tumoral (dias, meses, anos) apontou o surgimento de efeitos mecânicos: tensão e deformação.

Desenvolveu-se um tensor tendo como fonte: a teoria do potencial químico, a parte mecânica da 2ª lei da termodinâmica, mecânica do contínuo.

Uma solução analítica, para tensão, deformação no interior do tumor; na geometria esférica em uma dimensão foi buscada.

Tomou-se, uma expressão analítica para pressão apresentada em Lowengrub et al (2007), com objetivo de se visualizar uma expressão matemática para tais efeitos.

3. Desenvolvimento

Em qualquer microregião, em um tecido biológico, ocorrem os seguintes processos fisiológicos: duplicação celular, distribuição e captação de nutrientes, migração.

A esse cenário, acrescentou-se efeitos mecânicos ocasionados pela proliferação descontrolada da células tumorais e a conseqüente deformação da ECM no local.

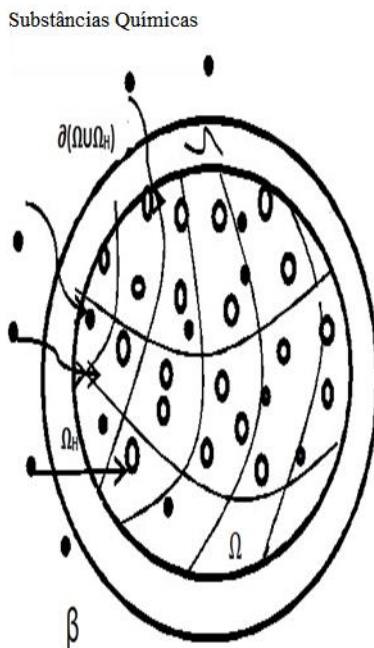


Figura 1. Esquema da interação entre as células e a ECM. A região Ω representa o tumor sólido. Os círculos as células tumorais. As linhas curvas a ECM. Pontos pretos as substâncias químicas. Ω_h a região em torno do tumor que sofre ação direta do crescimento.

Os componentes, principais, que compõem o volume da região Ω , em um dado instante são:

$$\phi_T = \phi_n + \phi_m + \phi_A + \phi_Q \quad (1)$$

Algumas suposições, com base em aspectos biológicos, podem ser consideradas: o tumor ϕ_T é formado: pelo volume das células tumorais ϕ_n , matriz extracelular (ECM) ϕ_m , água ϕ_A e das substâncias químicas ϕ_Q . A água, entra e sai do volume não contribuindo para sua variação, as substâncias químicas possuem volume desprezível e são captadas pelas células tumorais e uma parte pelas células normais.

Com base nas considerações acima, o tumor possui dois componentes principais: uma estrutura porosa elástica, a ECM que lhe dá a forma, uma parte fluida; as células tumorais que proliferam e migram pela estrutura.

Considerando, o regime das pequenas deformações \mathbf{E} . A deformação na região Ω seria o resultado da soma entre:

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_n + \mathbf{E}_m + \mathbf{E}_Q \quad (2)$$

\mathbf{E}_n é a deformação devido à proliferação e migração das células tumorais, \mathbf{E}_m deformação ocasionada pela ECM; \mathbf{E}_Q é a provocada pelas substâncias químicas. As diferentes escalas de tempo entre a proliferação e o crescimento da ECM e o volume desprezível e a captação dos nutrientes, reduzem a equação 2, para:

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_n = \frac{n n_c}{V} \quad (3)$$

Na “equação 3”, tem-se que n_c é o volume de uma célula do tumor; n é o número de células tumorais presentes na região em um dado instante.

A esse processo de crescimento descontrolado do número de células, incluiu-se a parte mecânica da 2ª lei da termodinâmica:

$$\frac{\partial e}{\partial t} \leq P_M + P_Q \quad (4)$$

Em que “e” é a energia, P_M é o potencial mecânico e P_Q potencial químico. Em um determinado ponto da região Ω , ocorre a seguinte variação de energia no tempo.

$$\frac{\partial e}{\partial t} \leq \mathbf{Tn} \cdot \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial t} + \mathbf{b} \cdot \mathbf{v} - \mu_n \mathbf{J}_n \cdot \mathbf{n} - \mu_c \mathbf{J}_c \cdot \mathbf{n} + (\mu_n R_n + \mu_c R_c) \quad (5)$$

Na “equação 5”, tem-se \mathbf{T} o tensor tensões resultante, \mathbf{n} o vetor normal unitário, \mathbf{F} uma lei de deformação, t o tempo, \mathbf{v} o vetor velocidade, \mathbf{b} força de corpo, μ_n potencial químico devido as células tumorais, μ_c potencial relativo aos nutrientes, \mathbf{J}_n e \mathbf{J}_c termos de fluxos; R_n e R_c são termos reativos.

Desprezando-se forças de corpo, termos reativos, a ação das substancias químicas na região tem-se:

$$\frac{\partial e}{\partial t} \leq \mathbf{Tn} \cdot \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial t} - \mu_n \mathbf{J}_n \quad (6)$$

A tensão resultante \mathbf{T} é o resultado entre a tensão elástica referente a ECM e as células tumorais.

$$\mathbf{T} = \mathbf{T}^e - \pi \mathbf{I} \quad (7)$$

Assumindo-se a tensão elástica $\mathbf{T}^e = 2G_r \mathbf{E}$, onde G_r é o módulo de elasticidade da ECM; π um multiplicador de Lagrange que descreve a variação do potencial provocado pelas células tumorais no local, isto é:

$$\pi = \frac{\mu_n - \mu_n^0}{V} \quad (8)$$

Conforme Duda et al (2010), a variação do potencial entre a produção e a saída de células no local dá origem a pressão p . Substituindo a “eq 8” na “eq 7” tem-se:

$$\mathbf{T} = 2G_r \mathbf{E} - p \mathbf{I} \quad (9)$$

3.1. Equações de Governo

Em qualquer ponto da região Ω A equação que descreve: o crescimento, migração e proliferação descontrolada das células tumorais

$$\frac{\partial n(\mathbf{x},t)}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J}_n + P_n \quad (10)$$

A variável $n(\mathbf{x},t)$ representa o número de células tumorais por volume de referencia. \mathbf{J}_n o termo de fluxo. P_n é o termo produtivo e está relacionado as características genéticas das células, e a velocidade de captação de nutrientes.

Para captação, distribuição de nutrientes, no interior do tumor:

$$\frac{\partial c(\mathbf{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot \mathbf{J}_c - R_c \quad (11)$$

$c(\mathbf{x},t)$ é a concentração de nutrientes em um determinado instante e posição. \mathbf{J}_c é o termo de fluxo por difusão de nutrientes para o interior do tumor. R_c é o termo reativo e está relacionado a captação de nutrientes pelas células tumorais e varia ao longo do tempo e posição.

A esse cenário, supondo um regime de pequenas deformações, foi acrescentado a deformação da ECM.

Para descrição do deslocamento da ECM, em cada ponto da região Ω , desprezando-se forças de corpo e efeitos inerciais:

$$\text{Div } \mathbf{T} = \mathbf{0} \quad (12)$$

Sendo $\mathbf{T}(\mathbf{x},t)$ o tensor tensões. Dado por:

$$\mathbf{T} = 2G_r \mathbf{E} - p \mathbf{I} \quad (13)$$

G_r é o módulo de elasticidade da matriz extracelular; $\mathbf{E}(\mathbf{x},t)$ é tensor pequenas deformações; p é a pressão um dado do problema, \mathbf{I} é o tensor identidade.

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T) \quad (14)$$

$\mathbf{u}(\mathbf{x},t)$ representa o vetor deslocamento da matriz.

3.1.1. Soluções analíticas na geometria esférica

Os resultados a seguir, representam expressões para os efeitos mecânicos, na direção \mathbf{u} . A pressão é um dado do problema, tomou-se uma solução analítica, equação 6, proposta em Lowengrub et al (2007).

$$p(r) = -\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + \frac{1}{4} AGR^2 \ln R + G - \frac{1}{4} AGR^2 + \frac{1}{R} \ln r - \ln R \ln r + G \ln r - \frac{1}{4} AGR^2 \ln r - G \frac{I_0(r)}{I_0(R)} + \frac{1}{4} \quad (15)$$

Considerando a simetria do problema, o regime de pequenas deformações. A equação 14, torna-se $\nabla \mathbf{u} = \nabla \mathbf{u}^T$, $\mathbf{E} = \nabla \mathbf{u}$ em coordenadas esféricas:

$$\nabla \mathbf{u} = \mathbf{u}' + \frac{\mathbf{u}}{r} (\mathbf{I} - \mathbf{e} \otimes \mathbf{e}) \quad (16)$$

O tensor tensão em coordenadas esféricas:

$$\mathbf{T} = \sigma_r \mathbf{e} \otimes \mathbf{e} + \sigma_\theta (\mathbf{I} - \mathbf{e} \otimes \mathbf{e}) \quad (17)$$

Em que $\sigma_r = 2G_r \mathbf{u}' - p(r)$, $\sigma_\theta = 2G_r \frac{\mathbf{u}}{r} - p(r)$. A “eq12”, em coordenadas esféricas torna-se:

$$\sigma_r' + \frac{2(\sigma_r - \sigma_\theta)}{r} = 0 \quad (18)$$

Substituindo, as equações da tensão na “eq 18” e assumindo-se continuidade no contorno e $\mathbf{u}(0)=0$ tem-se as seguintes soluções para o deslocamento no interior e na região em torno ao tumor (Ω_H):

$$\mathbf{u}(r) = \begin{cases} \frac{1}{r^2} \int_0^r r^2 \frac{p(r)}{2G_r} dr + c_1 \frac{r}{3} & \text{se } 0 < r < a \\ \frac{1}{r^2} \int_a^r r^2 \frac{p(r)}{2G_H} dr + c_3 \frac{r}{3} + \frac{c_4}{r^2} & \text{se } a < r < b \end{cases} \quad (19)$$

Na “equação 19”, tem-se um tumor de raio a e a imediação em torno raio b. O deslocamento $\mathbf{u}(\mathbf{r},t)$ em Ω , considerando a solução analítica para pressão:

$$\mathbf{u}(r) = \frac{1}{2G_r R} \left[\left(-\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + G \right) \frac{r^3}{3} + \left(\frac{1}{R} - \ln R + G \right) \left[\frac{r^3 \ln r}{3} - \frac{1}{3} r^3 \right] - \frac{G}{I_0(R)} \frac{1}{3} r_1^3 F_2 \left(\frac{3}{2}; 1, \frac{5}{2}; \frac{r^2}{4} \right) \right] + \frac{r}{3} \quad (20)$$

tensão no interior do tumor:

$$\sigma_r(r) = \left\{ \frac{1}{R} \left[\left(-\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + G \right) r^2 + \left(\frac{1}{R} - \ln R + G \right) \left[r^2 \ln r + \frac{r^2}{3} - r^2 \right] - \frac{G}{I_0(R)} r_1^2 F_2 \left(\frac{3}{2}; 1, \frac{5}{2}; \frac{r^2}{4} \right) - 1,5 - \left(-\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + \frac{1}{4} AGR^2 \ln R + G - \frac{1}{4} AG \frac{1}{R} \ln r - \ln R \ln r + G \ln r - \frac{1}{4} AGR^2 \ln r - G \frac{I_0(r)}{I_0(R)} + \frac{1}{4} \right) \right] \right\} \quad (21)$$

Deformação:

$$\epsilon(r) = \left\{ \frac{1}{2G_r} \left[\left(-\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + G \right) r^2 + \left(\frac{1}{R} - \ln R + G \right) \left[r^2 \ln r + \frac{r^2}{3} - r^2 \right] - \frac{G}{I_0(R)} \left(r_1^2 F_2 \left(\frac{3}{2}; 1, \frac{5}{2}; \frac{r^2}{4} \right) + \frac{3}{5} r_1^3 F_2 \left(\frac{3}{2}; 1, \frac{5}{2}; \frac{r^2}{4} \right) \right) \right] \right\} - 1,5 - \left\{ -\frac{1}{R} \ln R + \ln R \ln R - G \ln R + \frac{1}{4} AGR^2 \ln R + G - \frac{1}{4} AGR^2 + \frac{1}{R} \ln r - \ln R \ln r + G \ln r - \frac{1}{4} AGR^2 \ln r - G \frac{I_0(r)}{I_0(R)} + \frac{1}{4} \right\} \quad (22)$$

A constante “A” mede a taxa de mitose em relação a apoptosi; G representa a agressividade do tumor. I_0 é a função de Bessel de ordem zero. F é a função hipergeométrica.

4. Gráficos

Os gráficos a seguir, apresentam os resultados para deformação e tensão no interior de um tumor sólido. Supondo um valor, hipotético, de rigidez para a matriz extracelular de 450. Os valores de $A=0$, $G=20$ são dados fornecidos no artigo, em Lowengrub et al 2007.

Foi utilizado o aplicativo Matlab 2013b como apoio na elaboração de cada um dos gráficos.

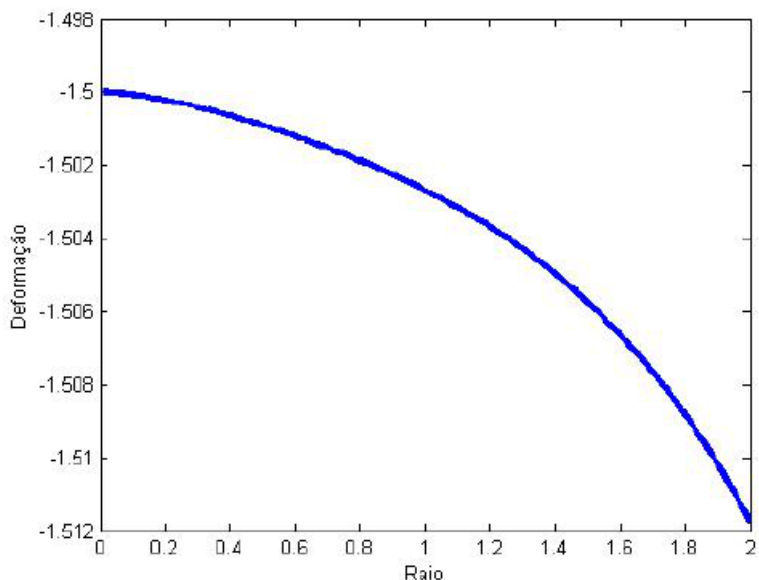


Figura 2. Deformação no interior do tumor.

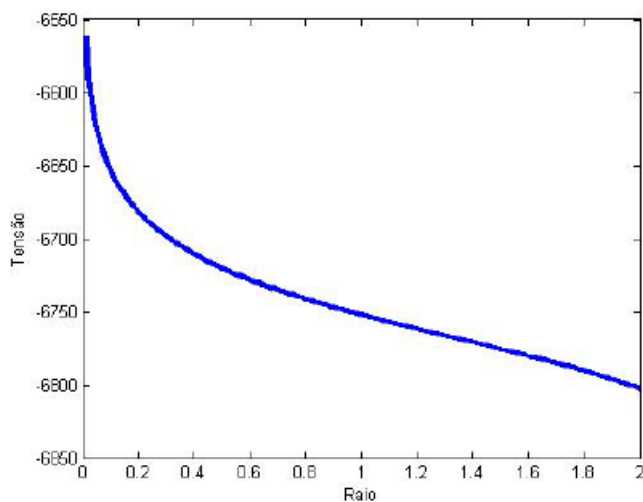


Figura 3. Tensão no interior do tumor.

5. Conclusão

Neste artigo, assumindo-se certas condições, como por exemplo: geometria esférica e condições de simetria; é possível desenvolver-se, uma solução analítica, em uma dimensão, na direção u_r , para efeitos mecânicos no interior de um tumor sólido avascularizado crescendo em uma determinada microrregião do tecido..

A solução apresentada, tem a importância e inovação considerar; além dos aspectos genéticos, geralmente relacionados às características das células tumorais; os efeitos das propriedades físicas, visco-elástica da matriz-extracelular nos processos fisiológicos de evolução e instalação do tumor em uma região do corpo.

Os resultados mostrados, esboçados graficamente, apontam para a variação nos valores da tensão e deformação no interior do tumor sólido; podendo ser uma fonte de informação para o entendimento e tratamento dessa patologia e um balizador para o efeito de quimioterápicos no combate ao crescimento do tumor.

Efeitos mecânicos, se mensurados, podem contribuir para o entendimento do surgimento de estágios mais avançados e letais do câncer, como metástase e fragmentação por exemplo.

6. Agradecimentos

Aos meus pais, “in memoriam”, meus irmãos, por tudo o que sou.

As minhas filhas: Thais e Louise a minha esposa. Que são a inspiração para tudo o que me tornei.

Ao amigo e orientador Dr Fernando Duda pelas horas de debates, por tudo que me ensinou e companheiro de outros projetos.

6. REFERÊNCIAS

- Ambrosi D., Mollica F., 40 (2002) 1297-1396, *On the mechanics of a growing tumor, International Journal of Engineering Science.*
- Angelis, E De and Preziosi, L, 2000, Advection-diffusion models for solid tumour evolution in vivo and related free boundary problem, journal Mathematical Models and Methods in.
- Araujo, R. P. and McElwain, D. L S., 2004, *A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modeling. Bulletin of Mathematical Biology.*
- Cristini V., Lowengrub J., Nie, Q, 46 (2003) 191-224, *Nonlinear simulation of tumor growth, J. Math. Biol.*
- Duda, F.P., Souza, A. S., Fried, E., 58 (2010) 515-529, *A theory for species migration in a finitely strained solid with application to polymer network swelling, Journal of the Mechanics and Physics of Solids.*
- Lowengrub J., Macklin P., 245 (2007) 677–704, *Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth, Journal of Theoretical Biology.*

7. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

Os autores são os únicos responsáveis pelas informações incluídas neste trabalho.