



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI INGEGNERIA

UN MODELLO POROELASTICO PER LO STUDIO DELL'INFUSIONE DI UN
FARMACO ALL'INTERNO DI UN TESSUTO TUMORALE

Relatore:

Chiar.mo prof. Alessandro Bottaro

Allievo:

Tobias Analdi

Tesi per il conseguimento della Laurea Triennale

in

INGEGNERIA MECCANICA

Anno accademico 2009/2010

Marzo 2011



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTA' DI INGEGNERIA

A POROELASTIC MODEL FOR THE STUDY OF DRUG INFUSION INSIDE A
TUMOR TISSUE

Abstract

The direct infusion of an agent into a solid tumor, modeled as a spherical poroelastic material with anisotropic dependence of the tumor hydraulic conductivity upon the tissue deformation, is treated both by solving the coupled fluid/elastic equations, and by expressing the solution as an asymptotic expansion in terms of a small parameter, ratio between the driving pressure force in the fluid system and the elastic properties of the solid. Results at order one match almost perfectly the solutions of the full system over a large range of infusion pressures. A comparison with experimental results by McGuire et al. (2006) provides acceptable agreement after the hydraulic conductivity of the medium is properly calibrated. Given the wide range of variation of some model constants, the order zero solution of the expansion – for which fluid and porous matrix are decoupled – yields acceptable values and trends for all the physical fields of interest. When the deformation of the tissue becomes large nonlinear elasticity theory must be resorted to.

Prefazione

Lo studio si occupa di modellare l'infusione di un agente terapeutico all'interno di un tumore solido di forma sferica considerato come materiale poroelastico con una conduttività idraulica dipendente dalla deformazione che il mezzo subisce. Sono risolte le equazioni che regolano il modello con un metodo asintotico che esprime le variabili come potenze di un piccolo parametro, rapporto tra la pressione esercitata sul sistema fluido e le proprietà elastiche del solido. I risultati coincidono con quelli completi per una grande gamma di valori della pressione d'infusione. Una paragone con i risultati sperimentali trovati da McGuire et al. (2006) mostra un accordo accettabile con i dati solo dopo una calibrazione della conduttività idraulica del mezzo, calibrazione che porta a valori della conduttività più vicini a quelli tipicamente utilizzati in letteratura. Nonostante il grande range di variazione di alcune costanti del modello, l'ordine zero dello sviluppo asintotico, che considera disaccoppiate la conduttività e la deformazione, dà risultati molto soddisfacenti per quasi tutta la gamma di valori di interesse fisico. Per pressioni d'infusione troppo elevate le deformazioni non possono più essere considerate in campo elastico, bisognerà fare riferimento alla teoria dell'elasticità nonlineare.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Cos'è un tumore?	1
1.2	Trattamento sistemico e localizzato	2
2	I modelli	4
2.1	Modelli presenti in letteratura	4
2.1.1	Modello di Darcy	5
2.1.2	Modello di Brinkman	5
2.1.3	Modello di Brinkman-Forchheimer-Darcy	6
2.1.4	Modello di Biot's	6
2.2	Il nostro modello	7
3	Le equazioni poroelastiche	12
3.1	Descrizione delle equazioni che governano il flusso	12
3.2	Normalizzazione delle equazioni	16
3.3	Analisi semplificata	17
3.4	Analisi perturbativa	18
4	Risultati	20
5	Conclusioni	30

Elenco delle figure

1.1	Sviluppo di un tumore a partire da una unica cellula “modificata” . . .	2
2.1	Tessuto umano con caratteristiche molto simili ad un mezzo poroso . .	4
2.2	Inizialmente il tumore prende i nutrienti dai vasi circostanti (colore rosso), Quando le sue dimensioni diventano dell’ordine di 1 cm per continuare a crescere deve formare una propria rete vascolare (colore viola) a questo punto l’espansione può continuare indefinitamente.	8
2.3	Comparazione tra la rete vascolare sana e la rete vascolare presente nei tumori solidi in genere	9
2.4	Rappresentazione delle cellule tumorali e della matrice extracellulare (ECM) nelle vicinanze di un capillare	10
2.5	In figura sono rappresentate schematicamente le ipotesi tipiche sulla composizione di un tumore solido.	11
3.1	Schematizzazione grafica del nostro modello	13
3.2	L’equilibrio tra la pressione esterna alla cavità e la pressione interna ad essa deve essere soddisfatto	16
4.1	Le tre diverse configurazioni di L_p in funzione di r	24
4.2	Soluzione ottenuta implementando il modello completo per un valore di $\delta = 0.05$. Partendo da sinistra in senso orario si ha: distribuzione radiale dello spostamento u , della conduttività idraulica del tessuto K , del flusso Q che attraversa la superficie sferica di raggio r e della IFP. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. Tutti i parametri raffigurati sono adimensionali.	25
4.3	Soluzione ottenuta implementando il modello completo per un valore di $\delta = 0.2$. Partendo da sinistra in senso orario si ha: distribuzione radiale dello spostamento u , della conduttività idraulica del tessuto K , del flusso Q che attraversa la superficie sferica di raggio r e della IFP. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. Tutti i parametri raffigurati sono adimensionali.	26

- 4.4 $Q_{infusione}$ in funzione di p_{inf} . I segni + indicano i risultati ottenuti sperimentalmente da McGuire et al. Le curve sono disegnate mantenendo lo stesso stile delle linee a seconda dei tre casi. la curva in alto fa riferimento ad un valore di $K = 3 \cdot 10^{-5} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$; La curva in basso invece ha un valore di $K = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. L'ordine 0 risultante dal modello asintotico è disegnato con linea sottile e fa riferimento al caso in cui $L_p = L_{p0}$, Non si hanno grosse variazioni a seconda del valore di L_p scelto. 27
- 4.5 Metodo iterativo (linea continua), ordine zero (linea continua sottile) e ordine 1 (linea tratteggiata) per $P_{inf} = 43.75mmHg$ ($\delta = 0.1$) e $K_0 = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. l'ordine zero di u è pari a zero, mentre l'ordine zero di K è pari a uno. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. 28
- 4.6 Metodo iterativo (linea continua), ordine zero (linea continua sottile) e ordine 1 (linea tratteggiata) per $P_{inf} = 108.75mmHg$ ($\delta = 0.3$) e $K_0 = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. l'ordine zero di u è pari a zero, mentre l'ordine zero di K è pari a uno. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. 29

Capitolo 1

Introduzione

L'obbiettivo di questa tesi è di trovare un semplice modello matematico per studiare l'infusione di un fluido (soluzione acquosa contenente il farmaco) all'interno di un tessuto tumorale.

1.1 Cos'è un tumore?

Prima di procedere con la trattazione è necessario conoscere almeno a grandi linee cos'è un tumore.

Il tumore (dal latino tumor, rigonfiamento) o in senso generale neoplasia (dal greco neo, nuovo, e plasia, formazione) si presenta sia in forma benigna che in quella maligna (assumendo in questo secondo caso il nome di cancro), è una intera classe di malattie caratterizzate da una incontrollata riproduzione di alcune cellule dell'organismo, che smettono di rispondere ai meccanismi fisiologici di controllo cellulare a seguito di danni al loro patrimonio genetico. Nel processo di rigenerazione del DNA, responsabile dell'evoluzione, della proliferazione e della morte della cellula (detta appunto morte programmata), può avvenire che una cellula per diversi fattori subisca un danneggiamento del proprio DNA. Esistono tuttavia dei geni controllori che riparano i danni del DNA, se questi geni vengono mutati ci sono altri sistemi di supercontrollo che correggono i danni che la cellula subisce.

Se in nessun modo si riuscisse a riparare il danno parte l'input per la morte della cellula. Questo è ciò che avviene normalmente all'interno del nostro organismo; purtroppo esistono agenti esterne: quali virus, batteri, funghi o sostanze chimiche cancerogene che possono interferire con tali sistemi di sicurezza e mandarli in tilt.

Solo dopo che sono stati inibiti tutti questi sistemi di controllo la cellula "impazzita" diventa tumorale.

La formazione di un tumore ha sempre origine monoclonale, ovvero si sviluppa a partire da una singola cellula; infatti l'alterazione cromosomica delle cellule tumorali è talmente estesa e complessa da rendere altamente improbabile l'eventualità di due cellule madri diverse che hanno subito per caso la stessa serie di mutazioni. La cellula

“impazzita” inizia a proliferare senza controllo creandone altre che hanno tutte lo stesso difetto di regolazione. Le cellule normali finiscono quindi per essere soppiantate dalle incontrollate cellule tumorali che formano in questo modo il tessuto tumorale.

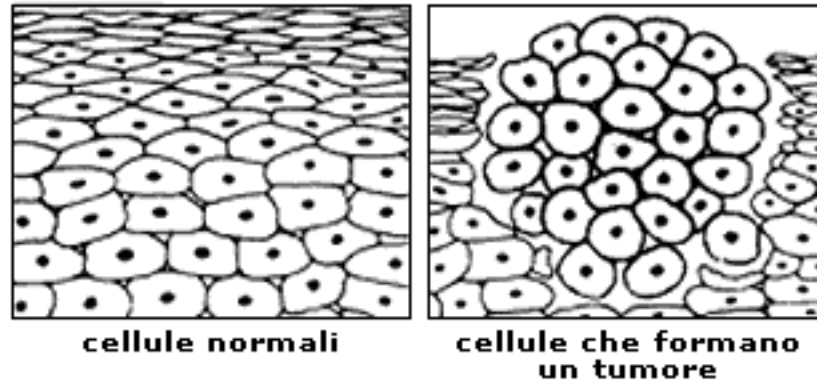


Figura 1.1: Sviluppo di un tumore a partire da una unica cellula “modificata”

Il tessuto tumorale è una struttura composta da vasi, cellule cancerogene, e varie macromolecole costituenti tenute insieme da una complessa rete di fibre di elastina e collagene.

Il tumore a questo livello è una fittissima matrice disordinata di cellule tumorali intersecate da una densa rete di vasi. I vasi arteriosi, detti capillari, sono attraversati dal flusso sanguigno; essi sono permeabili alla parte più liquida del sangue che viene rilasciata nel tessuto nutrendolo, i vasi venosi, detti capillari venosi, provvedono a ritirare il sangue ormai ricco dei rifiuti del metabolismo cellulare. Possiamo quindi immaginare il tessuto come immerso in un liquido ricco di nutrimenti che viene continuamente depurato e arricchito dal sangue che lo attraversa .

1.2 Trattamento sistemico e localizzato

La scelta del trattamento e le possibilità di guarigione dipendono dallo stadio di sviluppo del tumore (dal fatto cioè che sia localizzato o che si sia propagato ad altre zone) e dalle condizioni generali del paziente.

Quando è possibile, la chirurgia è generalmente il trattamento di prima scelta e l'intervento prevede l'asportazione di tutto il tumore o di una parte significativa di esso.

La chemioterapia consiste nella somministrazione di farmaci che uccidono selettivamente le cellule cancerose, può essere localizzata, il farmaco è iniettato direttamente nel tumore, oppure, può consistere nell'assunzione di compresse o nella somministrazione endovenosa del farmaco.

L'ultima tecnica viene definita "trattamento sistemico" in quanto il farmaco viene immesso nel sangue, viaggia attraverso il corpo e, a differenza della chemioterapia localizzata, può uccidere le cellule cancerogene anche al di fuori della zona tumorale.

Noi ci occuperemo esclusivamente di chemioterapia localizzata.

Questa tecnica essendo localizzata offre la possibilità di introdurre un concentrazione molto più elevata di farmaco e quindi un netto aumento della probabilità di eliminare completamente il tumore. In realtà, questo metodo, non è ancora così efficace a causa di barriere fisiologiche:

1. il più importante ostacolo è la pressione interstiziale (IFP) della matrice extracellulare che è estremamente alta,
2. la densità cellulare in un tumore è enormemente più alta rispetto a quella che si registrerebbe in un tessuto normale, questo ovviamente ostacola il trasporto del farmaco e restringe i vasi ,
3. esiste, a volte, un gradiente di pressione nella periferia del tumore (confine) che fa sì che gli agenti terapeutici si espandano anche nei tessuti sani distruggendoli,
4. le distanze che il farmaco deve compiere possono essere elevate, questo comporta una maggiore interazione tra gli agenti terapeutici e i vasi,
5. gli agenti terapeutici possono essere inattivati negli spazi interstiziali prima di raggiungere il loro obiettivo.

Tutte queste caratteristiche citate sono un grande ostacolo per la penetrazione del farmaco, limitano l'accessibilità degli agenti terapeutici di raggiungere i loro obiettivi, e quindi riducono l'efficacia della terapia molecolare per il trattamento del cancro.

Per questo oggi sono in fase di studio modelli sempre più sofisticati in grado di ottimizzare le condizioni per l'iniezione del farmaco.

Capitolo 2

I modelli

2.1 Modelli presenti in letteratura

Quasi Tutti i modelli presenti in letteratura considerano la struttura del tessuto umano, tumorale o non, come quella di un mezzo poroso immerso in un fluido ricco di sostanze nutritive, minerali ecc. (che servono per alimentare le cellule che formano il tessuto stesso).

Anche se il tumore è da considerarsi fortemente eterogeneo, in molti casi come ipotesi semplificativa può essere considerato omogeneo se studiato in scale di lunghezza ben più grandi di quelle microscopiche.

In generale con mezzo poroso si intende un volume costituito da una matrice solida interconnessa dal vuoto.

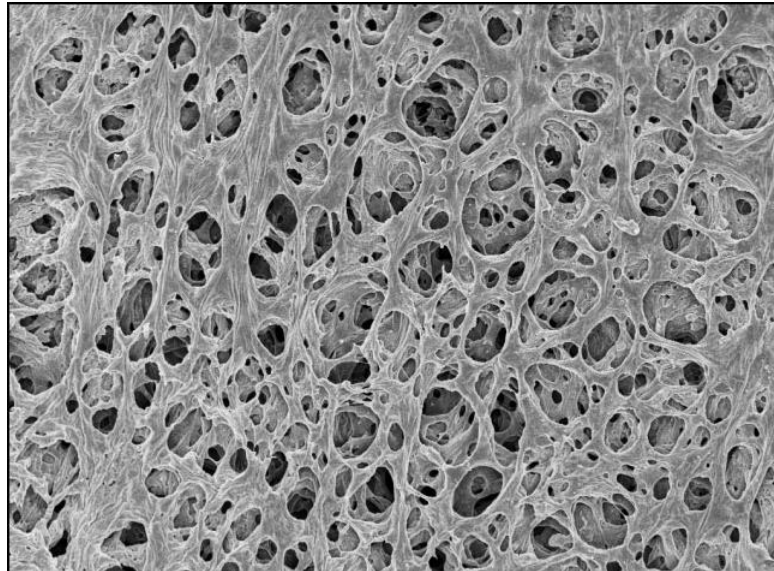


Figura 2.1: Tessuto umano con caratteristiche molto simili ad un mezzo poroso

Si considera il tessuto umano come mezzo poroso composto da cellule separate e disperse all'interno di un volume ed interconnesse tra loro dal liquido interstiziale.

L'apporto di sostanze nutritive nei tessuti avviene per *convezione* e per *diffusione*:

- La diffusione è il movimento di molecole da un'area a concentrazione elevata verso una a concentrazione più bassa. Non è influenzata da gradienti di pressione. Il tempo richiesto per compiere un certo tratto è proporzionale al quadrato della distanza
- La convezione è il trasporto di molecole da parte di un liquido che fluisce. A differenza della diffusione, la convezione dipende da quest'ultimo, un liquido scorre dalle zone con pressione più elevata alle zone con pressione più bassa, trasportando con sé le molecole. Il tempo richiesto per compiere un certo tratto è direttamente proporzionale alla distanza.

Questo fenomeno può essere sfruttato anche per il trasporto di farmaci.

In molte applicazioni mediche il solo fenomeno della diffusione non è sufficiente per il trasporto di una certa massa nelle strutture porose. Si cerca quindi di far sviluppare il fluido per convezione applicando cioè un Δp all'interno del tumore. La crescita del tumore e la sua risposta alla terapia è determinata dal trasporto del farmaco in tutte le cellule cancerogene.

Per fare ciò si studiano modelli sempre più completi.

2.1.1 Modello di Darcy

E' la base su cui si sviluppano tutti i modelli, essendo questo il più semplice.

Darcy ipotizza una proporzionalità diretta tra la velocità del fluido e la differenza di pressione applicata:

$$\bar{q} = K \cdot \bar{\nabla} p \quad (2.1)$$

\bar{q} portata volumetrica del fluido per unità di area

p pressione del fluido interstiziale

K conduttività idraulica (per materiali isotropi la permeabilità è uno scalare e risulta $K = cost$).

$$K = \frac{k}{\mu} \quad (2.2)$$

k permeabilità del mezzo

μ viscosità dinamica

2.1.2 Modello di Brinkman

Se si vuole tenere conto anche degli effetti di bordo si può fare riferimento all'equazione di brinkman:

$\bar{\nabla} p = -\frac{\mu}{k}\bar{v} + \tilde{\mu}\nabla^2\bar{v}$ con, $\tilde{\mu}$ effettiva viscosità dinamica del mezzo poroso

Il primo termine è esattamente la legge di Darcy e quindi descrive il moto convettivo, mentre, il secondo termine si aggiunge per tenere conto anche della diffusione.

Si dimostra che per mezzi porosi la viscosità $\tilde{\mu}$ è in relazione con la tortuosità λ^* e la porosità ε attraverso la seguente legge: $\frac{\tilde{\mu}}{\mu} = \frac{1}{\varepsilon}\lambda^*$

Questo modello è stato effettivamente utilizzato in diversi lavori di ricerca biomedica.

2.1.3 Modello di Brinkman-Forchheimer-Darcy

Nel caso in cui l'inerzia del liquido non possa essere trascurata la resistenza del liquido sul solido inizia ad essere significativa .

Un gruppo di scienziati (Vafai and Tien (1984)) è riuscito a generalizzare un modello del flusso in un mezzo poroso tenendo conto non solo del fenomeno convettivo, ma anche delle interazioni dovute all'inerzia stessa del fluido :

$$\frac{\rho_f}{\varepsilon} \left[\frac{\delta \langle \bar{V} \rangle}{\delta t} + \langle (\bar{V} \cdot \nabla) \bar{V} \rangle \right] = -\nabla \langle P \rangle^f + \frac{\mu}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \bar{V} \rangle - \frac{\mu}{K} \langle \bar{V} \rangle - \frac{\rho_f \bar{F}_\varepsilon}{K^{\frac{1}{2}}} [\langle \bar{V} \rangle \cdot \langle \bar{V} \rangle] \bar{J} \quad (2.3)$$

dove \bar{F} e ρ_f rispettivamente il coefficiente adimensionale d'inerzia e la densità del fluido. I parametri $\langle P \rangle^f$ e \bar{J} sono rispettivamente la pressione media del fluido e il vettore unità orientato nel senso del vettore velocità \bar{V} . Le quantità $\langle \bar{V} \rangle$ e $\langle (\bar{V} \cdot \nabla) \bar{V} \rangle$ sono la media volumetrica locale di \bar{V} e $(\bar{V} \cdot \nabla) \bar{V}$

Per il momento questo modello non ha riscontrato molto successo negli studi medici, ma è importante utilizzarlo in tessuti che si trovano in prossimità dell'aorta o nei tessuti scheletrici i quali hanno un alto tasso di perfusione.

2.1.4 Modello di Biot's

Lo stress meccanico generato dalle celle tumorali e dall'interazione di esse con la matrice extracellulare può giocare un ruolo importante nella crescita del tumore. L'incontrollata proliferazione causata dalle cellule tumorali crea una tensione residua nel tumore e nei tessuti circostanti.

Conseguentemente la compressione di questi tessuti può compromettere le funzioni vitali degli organi. La tensione che si viene a creare influenza anche il tumore e le sue caratteristiche. Per esempio, la tensione di compressione è responsabile del collasso dei vasi nella zona più interna del tumore. In compenso lo scambio tra le cellule tumorali ed il fluido interstiziale è più elevato rispetto allo scambio con le cellule sane, il motivo è da ricercare nella mancanza di tenuta che i vasi hanno all'interno del tumore, questo fenomeno ha un ruolo determinante nella crescita del tumore.

Si è sviluppato un modello matematico che descrive le forze meccaniche agenti nel tessuto tumorale. Separatamente, la crescita del tumore viene descritta tenendo conto delle tensioni residue causate dalla espansione volumetrica.

La crescita del tumore dipende dalla combinazione di due effetti: la proliferazione cellulare e il movimento della superficie esterna del tumore.

L'espansione del tumore è modellata in funzione della deformazione, $\varepsilon^g(r)$, anche se in realtà un punto che non subisce alcun tipo di tensione può avere una deformazione diversa da zero.

Le due equazioni sono accoppiate ed insieme incorporano gli effetti della scarsa tenuta dei vasi, mancanza di nutrimenti, proliferazione e invasione cellulare. Grazie alle ipotesi di tumore solido con geometria sferica l'equazione di equilibrio si riduce a:

$$\frac{d\sigma_{rr}}{dr} + \frac{2}{r}(\sigma_{rr} - \sigma_{\vartheta\vartheta}) = 0 \quad (2.4)$$

dove r è la direzione radiale mentre $\sigma_{\vartheta\vartheta}, \sigma_{rr}$ sono rispettivamente le pressioni circonferenziali e radiali.

la crescita del tumore segue invece la seguente legge:

$$\sigma_{rr} + 2\sigma_{\vartheta\vartheta} + \frac{2(1-2\nu)}{1-\nu}p = -\frac{4G(1+\nu)}{1-\nu}\varepsilon^g(r) \quad (2.5)$$

dove ν è il coefficiente di Poisson's e G è il modulo di elasticità tangenziale del tessuto.

2.2 Il nostro modello

Come avviene per i tessuti sani, anche per i tumori solidi l'accrescimento e la sopravvivenza dipendono dalla presenza di una estesa rete di vasi sanguigni. Per crescere il tumore deve conquistare l'accesso alla rete vascolare e creare da lì una propria vascolarizzazione (angiogenesi tumorale), vedi figura 2.2.

Tuttavia la vascolarizzazione è differente da quella dei tessuti sani e presenta anomalie funzionali e strutturali. Si ha:

- profilo irregolare,
- diametro dilatato e non uniforme,
- tortuosità (rallentamento alla diffusione del fluido imposti dai confini locali o dalla viscosità locale),
- elevata permeabilità e tendenza all'emorragia.

Il tumore è incapace di formare un proprio sistema linfatico di drenaggio. La compressione esercitata dalle cellule, dalla matrice interstiziale e dalla pressione interstiziale, innalza la pressione dei vasi. I liquidi, anche a causa di una elevata permeabilità, fuoriescono copiosamente dai vasi nello spazio interstiziale e, in assenza di una pompa di drenaggio, non vengono rimossi. Perciò i liquidi si accumulano sempre di più nell'interstizio, la pressione interstiziale cresce fino a superare la già elevata pressione vascolare, il flusso convettivo tra vasi e interstizio è inibito.

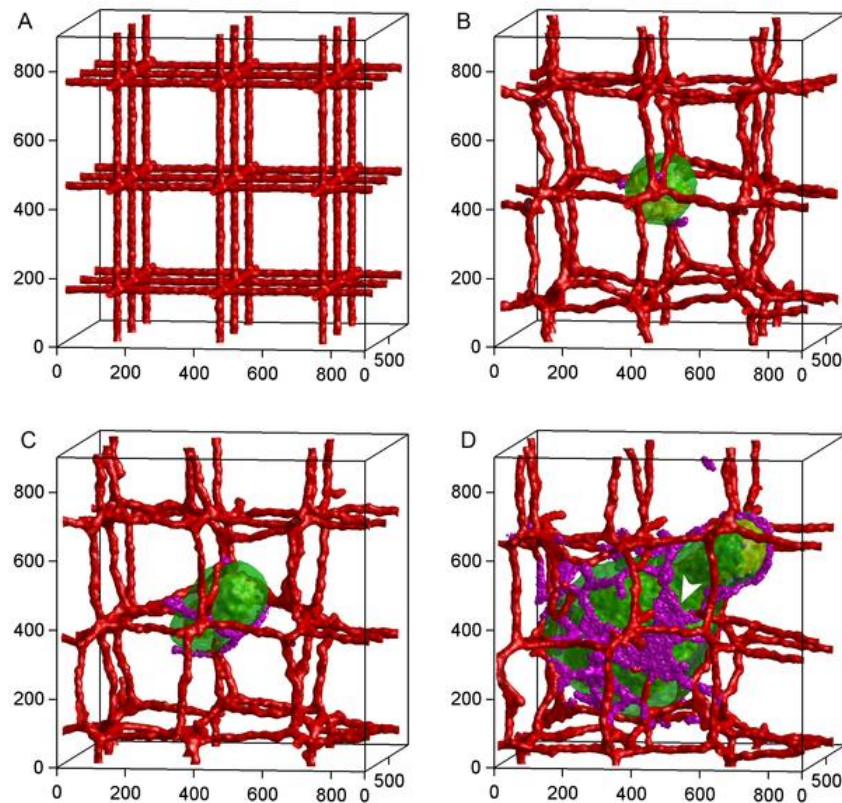


Figura 2.2: Inizialmente il tumore prende i nutrimenti dai vasi circostanti (colore rosso), Quando le sue dimensioni diventano dell'ordine di 1 cm per continuare a crescere deve formare una propria rete vascolare (colore viola) a questo punto l'espansione può continuare indefinitamente.

Come si vede in figura 2.4 l'assenza di una rete vascolare organizzata può portare alla morte cellulare.

I tumori solidi sono tipicamente caratterizzati da:

- una zona centrale detta *necrotica* dove l'apporto di ossigeno non riesce a soddisfare il bisogno delle cellule che quindi muoiono (in realtà le cellule tumorali di queste aree scarsamente irrorate appaiono ad una prima analisi morte, ma frequentemente tendono a riprendersi se, successivamente, vi è afflusso di sostanze nutritive),
- una zona *di quiescenza* dove le cellule si trovano in una sorta di equilibrio tra la rigenerazione e la morte,
- una zona *proliferativa* più esterna vicina ai tessuti sani e quindi ben rifornita con una alta proliferazione cellulare.

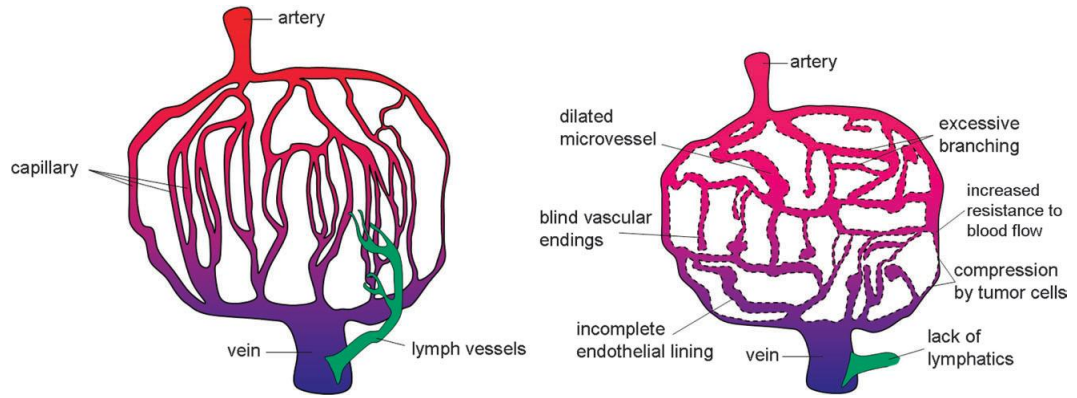


Figura 2.3: Comparazione tra la rete vascolare sana e la rete vascolare presente nei tumori solidi in genere

Possiamo quindi schematizzare il tumore come una sfera con al centro una zona necrotica dove la proliferazione cellulare è assente mentre la crescita del tumore è da ricercarsi nelle zone più esterne ben irrorate dalle sostanze nutritive.

In questo studio consideriamo un tumore solido di forma sferica. Le deformazioni che il tumore subisce sono da considerarsi infinitesime cosicchè possiamo rimanere in campo elastico.

Il trasporto del farmaco nel tumore si studia considerando un mezzo poroso caratterizzato dalla conduttività idraulica K (dato dal rapporto tra la permeabilità del mezzo e la viscosità dinamica del farmaco) del tessuto e dai coefficienti di Lamè, G e λ .

L'interazione tra farmaco e vasi è governata dalla legge di Starling (il drenaggio linfatico si assume trascurabile per i motivi sopra citati):

$$\Omega = L_p \frac{S}{V} (p_e - p) \quad (2.6)$$

dove:

L_p = conduttività vascolare $[\frac{cm}{mmHg \cdot s}]$

$\frac{S}{V}$ = superficie vascolare per unità di volume $[\frac{cm^2}{cm^3}]$

p_e = pressione vascolare effettiva $[mmHg]$.

p = pressione interstiziale $[mmHg]$.

Ω può agire sia da pozzo che da sorgente a seconda che la IFP sia maggiore o minore di quella vascolare.

I parametri macroscopici sono di regola ottenuti dalla omogeneizzazione delle caratteristiche microscopiche del tumore, la struttura microscopica del tumore è formata da fibre, proteine, fluido nella matrice interstiziale ed include lo scambio con i capillari e il fluido interstiziale. Recenti progressi nella procedura di omogeneizzazione dei parametri sono stati effettuati da Shipley and Chapman (2010), la loro idea è stata quella di partire da un modello microscopico del tumore con i propri vasi e spazio interstiziale ed riprodurlo nello spazio 2D svariate volte, proprio come un muro costruito da mattoni tutti uguali, dal modello così ricavato hanno estratto i parametri omogeneizzati.

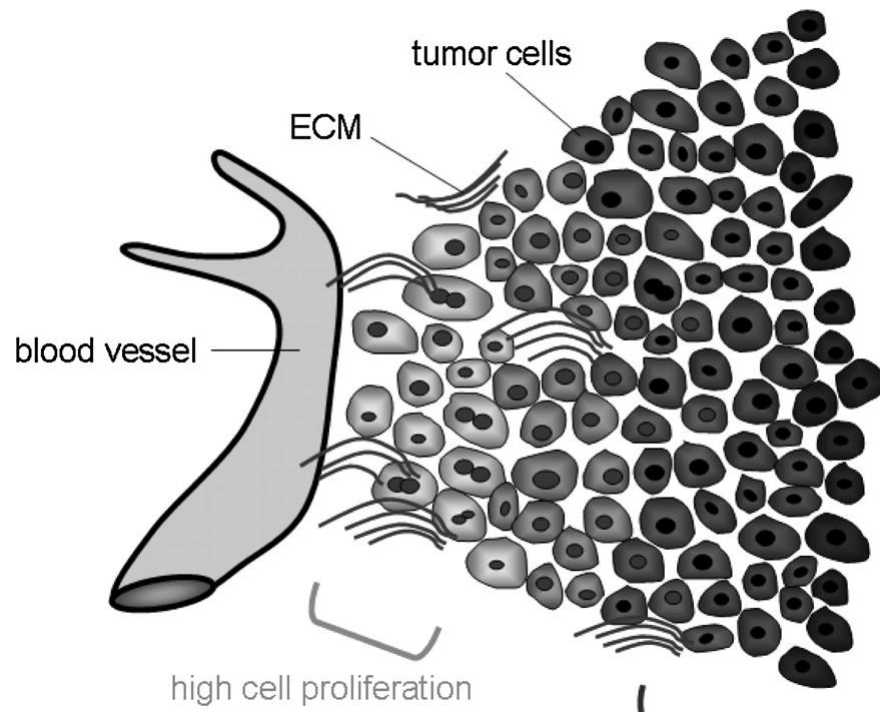


Figura 2.4: Rappresentazione delle cellule tumorali e della matrice extracellulare (ECM) nelle vicinanze di un capillare

Un approccio più comune per ricavare questi parametri (spesso assunti costanti) è quello di misurarli direttamente *in vivo* o *in vitro*. Smith e Humprey (2007) hanno effettuato una recente revisione dei valori presenti in letteratura.

La portata di fluido che attraversa il tumore dipende dal valore di K del tessuto, il quale, può subire significative variazioni in funzione della deformazione che il tumore subisce. Si è osservato (Zhang et al. 2000) che può avvenire una variazione di diversi ordini di grandezza della conduttività idraulica K per un aumento di quattro volte della pressione di infusione, come risultato dell'espansione e compressione del tumore.

La relazione che intercorre tra K e la deformazione è quindi cruciale, ed il suo utilizzo nella teoria poroelastica è stata proposto, per esempio, da Netti et al. (1995) o Santinoranont et al. (2003). Relazioni empiriche di K in funzione di u ($K = K(u)$), con u spostamento del tumore solido, sono presenti in letteratura (Lai e Mow (1980); Barry a Aldis (1990)), ma solo McGuire et al. (2006) considerano una relazione anisotropa e non lineare.

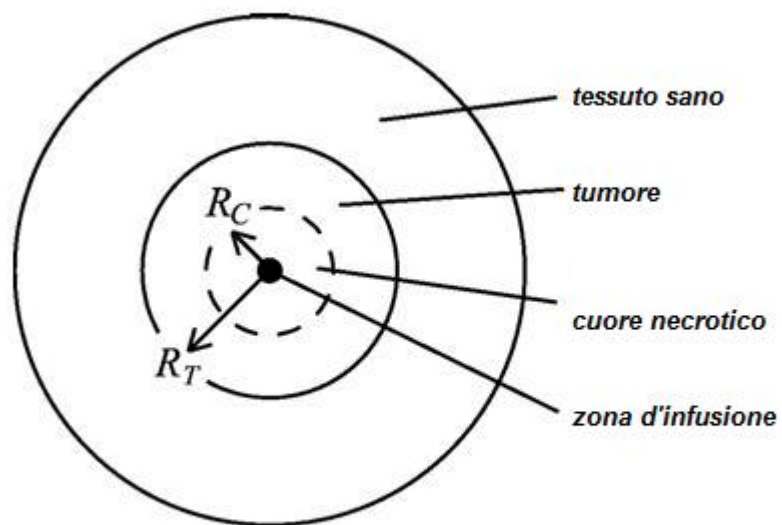


Figura 2.5: In figura sono rappresentate schematicamente le ipotesi tipiche sulla composizione di un tumore solido.

Capitolo 3

Le equazioni poroelastiche

3.1 Descrizione delle equazioni che governano il flusso

In questo lavoro seguiamo la strada di McGuire et al. (2006) che considerano il tumore di forma sferica avente raggio R per trovare così le condizioni di infusione ottimali per la totale penetrazione del farmaco nel tumore.

Il tumore, che per sua natura è fortemente eterogeneo, viene comunemente schematizzato da strati di spessore diverso che si differenziano in relazione alla loro attività cellulare. Come già detto quindi, si avrà una zona necrotica, una di quiescenza ed in fine lo strato di proliferazione vero e proprio. Noi consideriamo l'inomogeneità solo in direzione radiale la quale è espressa mediante la conduttività idraulica del tumore K e la conduttività idraulica delle pareti dei capillari L_p . Il farmaco viene introdotto nel centro del tumore, creando una piccola cavità di raggio a di dimensioni pari al raggio della punta dell'ago. In generale lo sforzo agente sul tumore sarà:

$$\underline{\underline{T}} = \underline{\underline{\sigma}} - p\underline{\underline{I}} \quad (3.1)$$

$\underline{\underline{T}}$ = tensore delle tensioni effettive

$\underline{\underline{\sigma}}$ = tensore delle tensioni di contatto

p = pressione interstiziale (IFP).

Per i materiali elastici, la relazione tra tensione-deformazione è governata dalla legge di Hooke.

Dall'equazione di legame si ricava:

$$\underline{\underline{T}} = -p\underline{\underline{I}} + \lambda(\nabla \cdot \bar{u})\underline{\underline{I}} + 2G[\frac{1}{2}((\nabla \bar{u}) + (\nabla \bar{u})^T)] \quad (3.2)$$

dove

$$\lambda = \frac{2\nu}{1-2\nu}G \quad (3.3)$$

dove

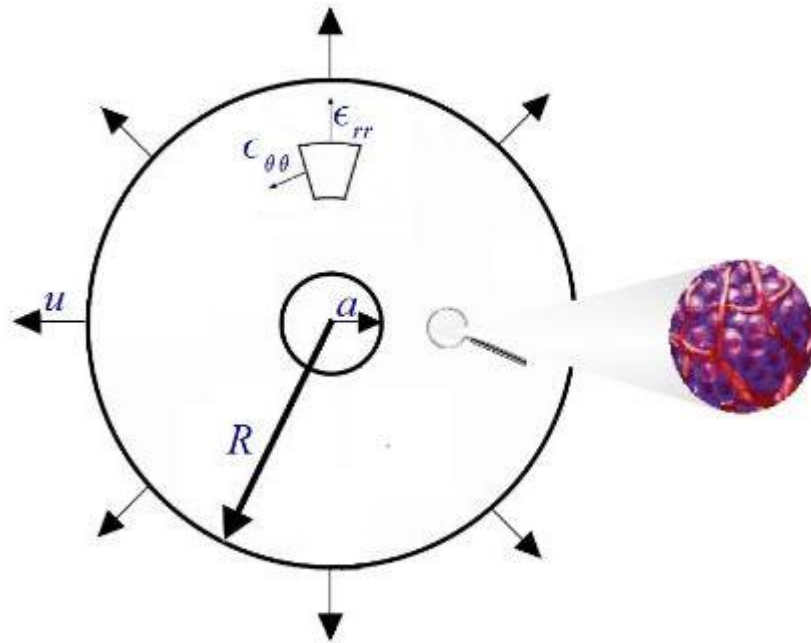


Figura 3.1: Schematizzazione grafica del nostro modello

ν = coefficiente di Poisson

Ipotizzando di trovarci in condizioni stazionarie dall'equilibrio delle forze si ha:

$$\nabla \cdot \bar{T} = \bar{0} \iff G \nabla^2 \bar{u} + (G + \lambda) \nabla (\nabla \cdot \bar{u}) = \nabla p \quad (3.4)$$

Trasformando in coordinate cilindriche e ricordando che tutte le variabili sono per ipotesi espresse unicamente in funzione della coordinata radiale r si ottiene:

$$(2G + \lambda) \frac{d}{dr} \left(\frac{du}{dr} + \frac{2u}{r} \right) = \frac{dp}{dr} \quad (3.5)$$

Per poter trovare la distribuzione di pressione e deformazione abbiamo bisogno di un'altra equazione.

Facciamo, allora, riferimento alla conservazione della massa.

Nelle ipotesi di stazionarietà il flusso che attraversa un qualsiasi volume di controllo tutto contenuto all'interno del nostro spazio (tumore), delimitato dalle due sfere di raggio a e R , sarà pari al flusso che esce da questo stesso volume di controllo + (-) un'eventuale sorgente (pozzo). Quindi si ha:

$$\bar{\nabla} \cdot (\bar{q}) = \Omega \quad (3.6)$$

Si noti che il termine \bar{q} ha la direzione, il verso e le dimensioni della velocità, ma in realtà non si tratta della velocità effettiva all'interno dei pori ma della portata volumetrica per unità di area $q = \frac{Q}{4\pi r^2}$.

Il secondo termine della 3.6 rappresenta l'interazione tra rete vascolare e farmaco che avviene durante l'evoluzione di quest'ultimo.

Un fluido che evolve all'interno di un mezzo poroso è descritto dalla legge di Darcy 2.1 tenendo conto anche della 2.6 la 3.6 diventa:

$$\bar{\nabla} \cdot (-K \nabla p) = L_p \frac{S}{v} (p_e - p) \quad (3.7)$$

L_p = conduttività vascolare

$\frac{S}{v}$ = superficie vascolare per unità di volume

p_e = pressione vascolare effettiva

Si può osservare che il secondo termine dell'equazione 3.7 può sia agire come sorgente che come pozzo, termine che non può essere trascurato a causa della mancanza di tenuta della rete vascolare di un tumore. La pressione vascolare effettiva p_e non è uniforme, infatti, non solo dipende dal diametro del vaso, ma è più alta nei capillari arteriosi e scende fino quasi ad annullarsi nei capillari venosi. Nei tumori, però, l'insolita struttura del sistema vascolare tumorale, tortuosa e irregolare, e l'elevata viscosità del sangue, tenderebbero ad alzare la pressione vascolare (Nacci et al. (2001)). Considerare p_e , ai fini dello studio, costante e pari ad un valor medio è la soluzione comunemente utilizzata, quasi inevitabile, per la difficoltà di esprimere un parametro così eterogeneo anche in scala microscopica. La diversa attività delle cellule tumorali (vedi 2.5) va ricercata nella incapacità del tumore di creare una rete vascolare organizzata e funzionale; avvicinandosi al tessuto sano il sistema linfatico inizia a ritornare attivo e la rete vascolare più organizzata e simile a quella sana. Nel nostro lavoro Ω descrive la capacità variabile dei vasi a interagire con il fluido interstiziale, per questo scopo abbiamo deciso di agire su uno dei parametri contenuti in Ω .

Il rapporto tra superficie vascolare e volume occupato dai vasi $\frac{S}{V}$ non abbiamo motivo di credere che vari sensibilmente lungo il tumore.

La conduttività vascolare invece cambia sensibilmente dalla quasi totale inefficienza dei vasi nel cuore necrotico alla abnorme funzionalità nella zona prossima al tessuto sano. Abbiamo così simulato alcuni casi in cui:

$$L_p = L_{p0} \cdot f\left(\frac{r}{R}\right) \quad (3.8)$$

dove $f(r/R)$ è una funzione adimensionale compresa tra $[0, 1]$.

Si dimostrerà in seguito che i risultati trovati sono poco influenzati dalla scelta di f .

Trasformando la 3.7 in coordinate sferiche si ha:

$$-\frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} (r^2 K \frac{dp}{dr}) = L_p \frac{s}{v} (p_e - p) \quad (3.9)$$

Per quanto riguarda la conduttività idraulica del tumore K seguendo la strada di McGuire et al. (2006) si ha:

$$K = K_0 e^{M[\alpha \epsilon_{rr} + \frac{(1-\alpha)}{2} \cdot (\epsilon_{\theta\theta} + \epsilon_{\phi\phi})]} \quad (3.10)$$

si noti che K_0 è la conduttività quando la deformazione è zero.

K_0 , M e α sono costanti i cui valori sono stati ricavati empiricamente.

ϵ_{rr} , $\epsilon_{\theta\theta}$ e $\epsilon_{\phi\phi}$ sono le componenti del tensore di deformazione definite da

$$\epsilon_{rr} = \frac{\partial u}{\partial r} \quad (3.11)$$

$$\epsilon_{\theta\theta} = \epsilon_{\phi\phi} = \frac{u}{r} \quad (3.12)$$

le equazioni sono chiuse dalle condizioni al contorno:

$$\begin{cases} p = -u(R) \frac{\partial p}{\partial r} \Big|_{r=R}; & r = R \\ p = p_{inf} - u(a) \frac{\partial p}{\partial r} \Big|_{r=a} & r = a \\ (2G + \lambda) \frac{du}{dr} + 2\lambda \frac{u}{r} = 0; & r = R \\ (2G + \lambda) \frac{du}{dr} + 2\lambda \frac{u}{r} = 0; & r = a \end{cases} \quad (3.13)$$

Queste c.c. fissano la FPI all'interfaccia fluido-solido pari alla pressione d'ingresso p_{inf} , mentre ipotizzano la FPI pari a quella del tessuto sano, ovvero zero se si trascurano le eventuali pressioni di contatto presenti tra tessuto sano e tumore al confine di questo.

Per scrivere le condizioni al contorno bisogna tenere conto del fatto che dopo l'infusione la cavità di raggio a creata dalla punta della siringa si espande leggermente sotto l'azione della pressione di infusione, chiamiamo a' ed R' i due raggi post-infusione. Per cui all'interfaccia si ha $p(a') = p_{inf}$, $p(R') = 0$.

Dopo il breve periodo di transizione, nella superficie della cavità di raggio a' dovrà esistere una condizione di equilibrio tra interno ed esterno ($\sum F = 0$)

Forza di contatto + pressione = 0 $\implies \sigma_{rr} + p_{inf} = 0 \implies (2G + \lambda) \frac{du}{dr} + 2\lambda \frac{u}{r} + p(a') = p_{inf}$

Lo stesso discorso è valido per $r = R'$ dove come detto si ipotizzano nulle le pressioni di contatto con il tumore sano, quindi in questo secondo caso si ottiene:

Forza di contatto + pressione = 0 $\implies \sigma_{rr} = 0 \implies (2G + \lambda) \frac{du}{dr} + 2\lambda \frac{u}{r} + p(R') = 0$.

Sempre nelle ipotesi di piccole deformazioni si ha $p(a') \simeq p(a) + (a' - a) \frac{\partial p}{\partial r}$, ma:

$$a' - a = u(a) \implies p(a') \simeq p(a) + u(a) \frac{\partial p}{\partial r}. \quad (3.14)$$

Analogamente

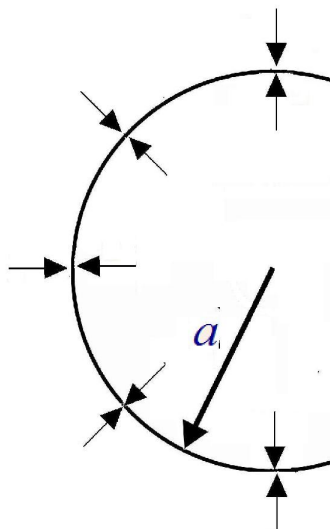


Figura 3.2: L'equilibrio tra la pressione esterna alla cavità e la pressione interna ad essa deve essere soddisfatto

$$p(R') \simeq p(R) + u(R) \frac{\partial p}{\partial r} \quad (3.15)$$

, sostituendo otteniamo le c.c. di cui sopra.

3.2 Normalizzazione delle equazioni

Normalizzando le equazioni e le condizioni al contorno con i parametri più rappresentativi di questo modello:

$$p^* = \frac{p}{p_{inf} - p_e}; \quad \bar{T}^* = \frac{\bar{T}}{2G + \lambda}; \quad r^* = \frac{r}{R}; \quad u^* = \frac{u}{R}; \quad K^* = \frac{K}{K_0};$$

le equazioni diventano:

$$\frac{d}{dr^*} \left(\frac{du^*}{dr^*} + 2 \frac{u^*}{r^*} \right) = \delta \frac{dp^*}{dr^*} \quad (3.16)$$

$$\frac{d}{dr^*} \left(r^{*2} K^* \frac{dp^*}{dr^*} \right) = r^{*2} \gamma^2 \left(p^* - \frac{p_e}{p_{inf} - p_e} \right) \quad (3.17)$$

$$K^* = e^{M \left[\alpha \frac{du^*}{dr^*} + (1 - \alpha) \frac{u^*}{r^*} \right]} \quad (3.18)$$

avendo posto $\gamma^2 = \frac{l_p}{k_0} \frac{s}{v} R^2$ e $\delta = \frac{p_{inf} - p_e}{2G + \lambda}$

le condizioni al contorno:

$$\begin{cases} p^* = -u^*(1) \cdot \frac{\partial p^*}{\partial r^*} \Big|_{r=1}; & r^* = 1 \\ p^* = p_{inf}^* - u^*\left(\frac{a}{R}\right) \cdot \frac{\partial p^*}{\partial r^*} \Big|_{r^*=\frac{a}{R}}; & r^* = \frac{a}{R} \\ (2G + \lambda) \frac{du^*}{dr^*} + 2\lambda \frac{u^*}{r^*} = 0; & r^* = 1 \\ \frac{du^*}{dr^*} + \frac{2\nu}{1-\nu} \frac{u^*}{r^*} = 0; & r^* = \frac{a}{R} \end{cases} \quad (3.19)$$

Dall'adimensionalizzazione escono fuori due importanti parametri rappresentativi del fenomeno δ e γ

$$\delta = \frac{(p_{inf} - p_e)}{2G + \lambda} \quad (3.20)$$

$$\gamma^2 = \frac{L_{p0}}{K_0} R^2 \frac{S}{V} \quad (3.21)$$

δ è il rapporto tra l'incremento di pressione imposto e le proprietà elastiche del solido. Tipicamente $\delta \ll 1$.

γ misura l'importanza dello scambio vasi-fluido interstiziale rispetto alla propensione all'avanzamento che ha il fluido. Tipicamente $\gamma \approx 1$.

Le equazioni 3.16,3.17,3.18,3.19 sono risolte con uno schema iterativo alle differenze finite del secondo ordine.

Un secondo approccio per la risoluzione del problema consiste, come vedremo più avanti, nell'esprimere le incognite in termini di potenze di δ .

Riportiamo di seguito soluzioni del problema in condizioni particolari

3.3 Analisi semplificata

il caso più semplice si ha quando $\gamma^2 = 0$ e $K = K_0$, Cioè quando si trascura l'effetto del pozzo e K rimane costante anche dopo la deformazione; in queste ipotesi le equazioni già adimensionalizzate diventano:

$$\frac{d}{dr^*} \left(\frac{du^*}{dr^*} + 2 \frac{u^*}{r^*} \right) = \delta \frac{dp^*}{dr^*} \quad (3.22)$$

$$\frac{d}{dr^*} \left(r^{*2} \frac{dp^*}{dr^*} \right) = 0 \quad (3.23)$$

$$k^* = 1 \quad (3.24)$$

c.c.

$$\begin{cases} p^* = p_{inf}^*; & r^* = \frac{a}{R} \\ p^* = 0; & r^* = 1 \end{cases} \quad (3.25)$$

posto $\frac{du^*}{dr^*} + 2\frac{u^*}{r^*} = e$ si risolve semplicemente il sistema e imponendo le condizioni al contorno otteniamo:

$$p^* = \frac{a}{a-R} \cdot p_{inf}^* \left(1 - \frac{1}{r^*}\right) \quad (3.26)$$

3.4 Analisi perturbativa

Per risolvere le nostre equazioni al completo 3.16,3.17,3.18,3.19 una strada possibile è quella di esprimere le nostre incognite come potenze di δ .

Seguendo Bonfiglio et al.(2010) si ha:

$$u^* = u_0^* + u_1^* \delta + u_2^* \delta^2 \dots \quad (3.27)$$

$$K^* = K_0^* + K_1^* \delta + \dots \quad (3.28)$$

$$p^* = p_o^* + p_1^* \delta + \dots \quad (3.29)$$

Si noti che essendo nell'ipotesi di piccoli spostamenti possiamo scriverlo come lo sviluppo in serie di McLaurin per l'esponenziale:

$$K^* = 1 + M \left[\alpha \frac{du^*}{dr^*} + (1 - \alpha) \frac{u^*}{r^*} \right] \quad (3.30)$$

quindi all'ordine δ^0 si ha:

$$\frac{d}{dr^*} \left(\frac{du_0^*}{dr^*} + 2 \frac{u_0^*}{r^*} \right) = 0 \quad (3.31)$$

$$\frac{d}{dr^*} (r^{*2} K_0 \cdot \frac{dp_0^*}{dr^*}) = r^{*2} \gamma^2 (p_0^* - p_e^*) \quad (3.32)$$

$$K_o^* = 1 + M \left[\alpha \frac{du_0^*}{dr^*} + (1 - \alpha) \frac{u_0^*}{r^*} \right] \quad (3.33)$$

le condizioni al contorno sono:

$$\begin{cases} p_0^* = 0; & r^* = 1 \\ p_0^* = p_{inf}^*; & r^* = \frac{a}{R} \\ \frac{du_0^*}{dr^*} + \frac{2\nu}{1-\nu} \frac{u_0^*}{r^*} = 0; & r^* = 1 \\ \frac{du_0^*}{dr^*} + \frac{2\nu}{1-\nu} \frac{u_0^*}{r^*} = 0; & r^* = \frac{a}{R} \end{cases} \quad (3.34)$$

si dimostra facilmente che $u_0^* = 0 \implies h_0^* = 1$, quindi:

$$\frac{d}{dr^*} (r^{*2} \cdot \frac{dp^*}{dr^*}) = r^{*2} \gamma^2 \left(p^* - \frac{p_e}{p_{inf} - p_e} \right) \quad (3.35)$$

Ponendo $p^* - p_e^* = \frac{P}{r^*} \rightarrow r^{*2} \left(\frac{dp^*}{dr^*} \right) = r \underline{P}' - \underline{P}$ e risolvendo analiticamente l'equazione, si ottiene:

$$p = p_e^* + \frac{A}{r^*} e^{\gamma r^*} + \frac{B}{r^*} e^{-\gamma r^*} \quad (3.36)$$

dalle c.c si trovano i valori di A e B :

$$A = \frac{-p_e^* - B e^{-\gamma}}{e^{\gamma}} \quad (3.37)$$

$$B = \frac{a p_{inf}^* - p_e^* + \frac{R}{a} p_e^* e^{\gamma \left(\frac{a}{R} - 1 \right)}}{R - e^{(-2 + \frac{a}{R})\gamma} + e^{-\gamma \frac{a}{R}}} \quad (3.38)$$

all'ordine (δ^1) le equazioni sono:

$$\frac{d}{dr^*} \left[r^{*2} \left(\frac{dp_1^*}{dr^*} + k_1^* \frac{dp_0^*}{dr^*} \right) \right] = r^{*2} \gamma^2 p_1^* \quad (3.39)$$

$$\frac{d}{dr^*} \left(\frac{du_1^*}{dr^*} + 2 \frac{u_1^*}{r^*} \right) = \frac{dp_0^*}{dr^*} \quad (3.40)$$

$$K_o^* = 1 + M \left[\alpha \frac{du_1^*}{dr^*} + (1 - \alpha) \frac{u_1^*}{r^*} \right] \quad (3.41)$$

c.c.

$$\begin{cases} p_1^* = -u_1^* \frac{\partial p_0^*}{\partial r^*}; & r^* = 1 \\ p_1^* = -u_1^* \frac{\partial p_0^*}{\partial r^*}; & r^* = \frac{a}{R} \\ \frac{du_1^*}{dr^*} + \frac{2\nu}{1-\nu} \frac{u_1^*}{r^*} = 0; & r^* = 1 \\ \frac{du_1^*}{dr^*} + \frac{2\nu}{1-\nu} \frac{u_1^*}{r^*} = p_{inf}^*; & r^* = \frac{a}{R} \end{cases} \quad (3.42)$$

Le variabili p_1, K_1, u_1 sono state ricavate con un metodo numerico alle differenze finite simile a quello utilizzato per risolvere le equazioni 3.16, 3.17, 3.18, 3.19. In entrambi i casi abbiamo impiegato una griglia radiale di 6000 punti equidistanti tra loro e distribuiti lungo tutta la lunghezza così da assicurarci la convergenza dei risultati.

Abbiamo espresso anche la portata per unità di area q seguendo questo metodo e si ha:

$$q_0^* = -K_0^* \cdot \frac{\partial p_0^*}{\partial r^*} \quad (3.43)$$

$$q_1^* = -K_1^* \cdot \frac{\partial p_0^*}{\partial r^*} - K_0^* \frac{\partial p_1^*}{\partial r^*} \quad (3.44)$$

Dalle equazioni 3.43,3.44 si ricava la portata adimensionale

$$Q^* = 4\pi r^{*2} \cdot (q_0^* + \delta q_1^*) \quad (3.45)$$

Anche questo parametro è stato implementato in Matlab e si riportano i risultati nel capitolo seguente.

Capitolo 4

Risultati

Le configurazioni esaminate fanno riferimento ai valori sperimentali trovati dallo studio di McGuire et al.(2006) per un particolare tumore denominato 4T1. Durante tutto l'esperimento il tumore è stato mantenuto alla temperatura di 37° C in una atmosfera controllata (95% aria 5% CO₂). 4T1 è il carcinoma mammario di un muride; 4T1 si è lasciato crescere all'interno dell'animale fino al raggiungimento di 1 cm di diametro. Questo tipo di tumore ha la concentrazione di collagene più alta tra quelle che hanno analizzato e mostra una forte non-linearità tra pressione d' infusione e portata d' infusione. La soluzione è stata iniettata al centro del tumore con una siringa, formando una piccola cavità fluida di raggio approssimativamente uguale a quello della punta dell'ago (per questo esperimento si è usato un ago da 28 G (equivalente a 0.036 cm di diametro)).

In particolare nell'esperimento gli autori hanno calcolato la portata di infusione, che noi indicheremo con Q_{inf} , per tre valori della pressione di infusione ($p_{inf}=36.8, 51.5, 69.2$ mmHg).

Si considerano tre differenti casi, denotati come, caso 1, 2 e 3. Il primo caso assume un valore di L_p costante ($L_p = L_{p0} \implies f(r^*) = 1$).

Il secondo caso assume che L_p aumenti radialmente secondo la legge $L_p = L_{p0} \cdot e^{(b \cdot \frac{r^*-1}{1-a^*})}$, con $b = \ln(10)$; il valore di L_p coincide con L_{p0} per $r = R$, mentre risulta essere 10 volte più piccolo quando $r = a$. La scelta di 10 è arbitraria, ma in accordo con la gamma di valori riportati in letteratura (Baxter and Jain 1989; Smith and Humphrey 1997). Nel terzo caso consideriamo come se la rete vascolare sia funzionale solo in prossimità del tessuto sano mentre lo scambio risulta trascurabile all'interno, a causa di tutti i problemi riguardanti l'angiogenesi di un tumore citati precedentemente. In questo terzo caso $L_p = L_{p0} \cdot e^{-150(r-1)^2}$; il valore di 150 è stato scelto affinché L_p inizia ad incrementare sensibilmente per valori del raggio pari all' 80% del raggio totale.

I tre diversi valori di L_p in funzione del raggio sono rappresentati in figura 4.1

Nelle figure 4.2 e 4.3 sono riportati i valori della simulazione ottenuta risolvendo le equazioni

3.16, 3.17, 3.18, 3.19 con lo schema iterativo per valori di $\delta = 0.05$ ($p_{inf} = 27.5mmHg$) e $\delta = 0.2$ ($p_{inf} = 76.25$).

Come aspettato la deformazione u aumenta all'aumentare della pressione di infusione p_{inf} . Il valore della conduttività idraulica del tumore K è leggermente influenzato dalla variazione della conduttività idraulica delle pareti dei capillari L_p ; questo effetto è dovuto alla differente deformazione che il tumore subisce a seconda dello scambio transvascolare scelto. In entrambe le figure 4.2 e 4.3 si osserva una forte variazione di K vicino al punto di infusione seguita da una rapida tendenza all'equilibrio intorno a $K^* = 1$. Inaspettatamente aumentando la p_{inf} si ha una diminuzione del valore di K , ma come vedremo in seguito sperimentalmente si osserva lo stesso fenomeno. La IFP ha un andamento monotonicamente decrescente dal valore di p_{inf} fino a 0, IFP aumenta in accordo con un maggiore travaso di fluido dai vasi nello spazio interstiziale, fluido che non viene riassorbito dal sistema linfatico e che quindi aumenta la IFP.

Denotando con $Q_{infusione}$ la portata di farmaco entrante nel tumore la figura 4.3 mostra l'andamento della portata in ingresso Q_{inf} in funzione della pressione di infusione p_{inf} (questa volta i parametri sono dimensionali) per i tre casi di figura 4.1.

E' interessante notare che quando si utilizza il K_0 suggerito da McGuire et al. il valore del flusso è sovrastimato. D'altra parte, però, i valori di K_0 presenti in letteratura sono assai inferiori. Smith and Humphrey (2007) dopo avere analizzato una serie di risultati trovati in letteratura stimano un range della conduttività K che va da $4 \cdot 10^{-9} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$ fino ad un massimo di $2.5 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. In effetti i nostri valori con un K dieci volte più piccolo di quello indicato da McGuire et al. mostrano valori più vicini a quelli sperimentali. Questi autori hanno osservato sperimentalmente un crollo improvviso della portata d'infusione un volta superato il valore di $p_{inf} \simeq 50mmHg$ questo fatto lo hanno spiegato come causa della elevata concentrazione di collagene all'interno di questo specifico tumore. Vi è un altro importante fenomeno; esiste, infatti, una pressione soglia sotto la quale la portata d'infusione è nulla. Questo fenomeno è stato da loro descritto come dovuto alla chiusura dei pori sotto l'azione della pressione d'infusione, che formano così una sottile membrana che blocca il flusso di farmaco. Superata questa pressione-soglia i pori si aprono e il flusso di farmaco può iniziare ad evolvere all'interno del tumore. Questo modello però non tiene conto dello scambio di fluido tra rete vascolare e spazio interstiziale responsabile come visto nelle figure 4.2, 4.3 di un innalzamento della IFP.

In 4.5 si mostrano i risultati ottenuti con il metodo asintotico e con il metodo iterativo nel caso limite dopo il quale non può più essere considerato attendibile il calcolo asintotico e cioè per $\delta = 0.1$; inoltre per questi calcoli si è considerato un valore di L_p costante e pari ad L_{p0} (caso 1).

Se provassimo a confrontare i due metodi quando δ è estremamente grande $\delta = 0.3$ come aspettato i risultati si differenziano notevolmente vedasi figura 4.6.

Nelle figure 4.5 e 4.6 è riportato anche l'andamento del metodo asintotico di ordine zero con linea continua sottile.

Per questa stima della conduttività idraulica, dove le incertezze sia sul suo valore di K_0 , ma anche proprio sulla legge che lo lega alle deformazioni certamente non mancano,

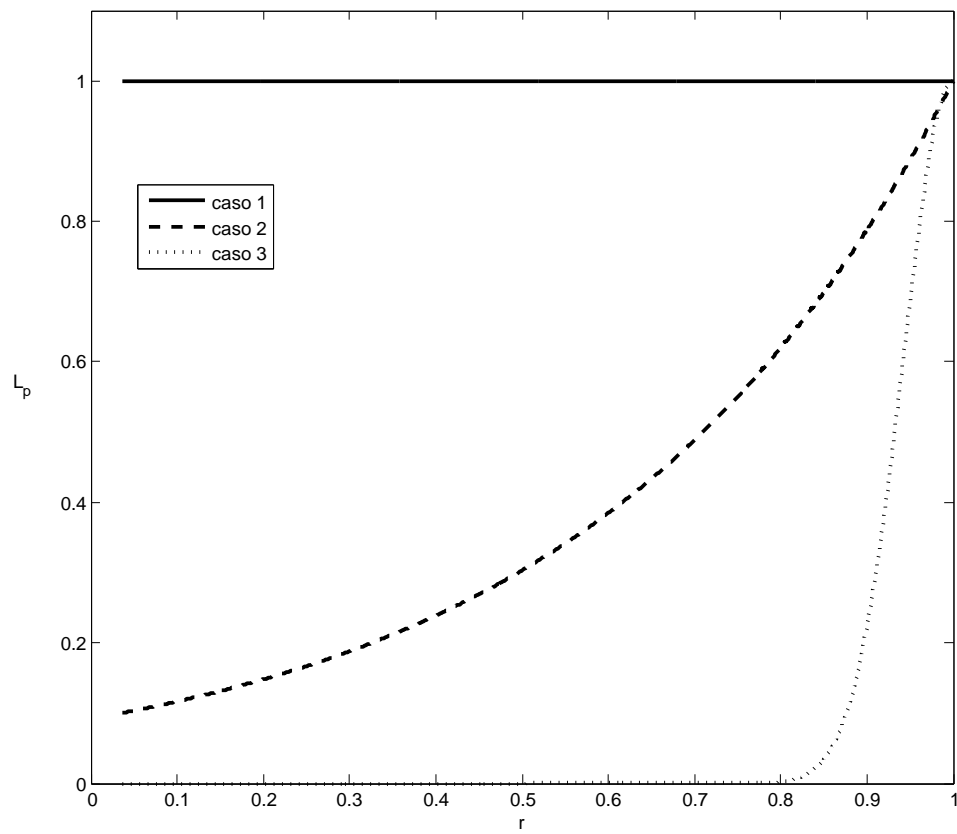
sembra che per piccoli valori di δ e quindi piccoli valori delle deformazioni e dello spostamento l'ordine zero, con conduttività costante e pari al valore pre-deformazione K_0 , sia già sufficientemente accurato. D'altra parte grandi valori di δ e quindi grandi valori delle deformazioni sono in contrasto con le ipotesi iniziali di deformazione lineare del solido; se questa ipotesi venisse a mancare allora si potrebbe pensare di espandere il metodo asintotico ad ordini più elevati. Un'altra conseguenza delle grandi deformazioni è che le equazioni 3.14 e 3.15 perdono tutta la loro validità e portano ad enormi errori di approssimazioni.

A $\delta = 0.1$ e $\delta = 0.3$ corrispondono rispettivamente $p_{inf} = 43.75mmHg$ e $p_{inf} = 108.75mmHg$. Il caso 1 è l'unico caso trattato nelle figure 4.5 e 4.6. Si riscontra un buon accordo tra i due metodi, soprattutto se si considera che il valore della pressione di infusione più alta non solo eccede di molto i valori comunemente usati in letteratura ma non soddisfa neanche le ipotesi di elasticità di partenza; è quindi da considerarsi sbagliato a priori. Infatti questo studio è stato effettuato solo per testare le limitazioni del modello asintotico. La validità di quest'ultima affermazione deriva anche dagli studi effettuati da Jain (1987) che ha stimato un valore della porosità ϕ della matrice interstiziale pari a 0.2. Ciò significa che la velocità dei pori (pari al flusso di Darcy diviso la porosità $v = \frac{q}{\phi}$) può essere rappresentata dal modello asintotico solo se $\delta \ll 0.2$.

I risultati mostrati nelle figure 4.5 e 4.6 fanno riferimento a $K_0 = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$, valore che risulta esprimere in maniera più soddisfacente i risultati sperimentali della portata in ingresso $Q_{infusione}$. Le distribuzioni della IFP sono in accordo con quelli stimati da Smith and Humphrey (2007). La pressione inizialmente decade rapidamente per piccoli valori del raggio, essa si stabilizza al valore della pressione vascolare, per poi crollare di nuovo verso la pressione imposta ai margini del tumore. Quando la pressione d'infusione è molto grande ($\delta = 0.3$) i valori trovati con il calcolo asintotico si discostano molto da quelli ottenuti con il calcolo iterativo, in particolare la soluzione di u è molto differente e porta ad un valore della conduttività idraulica K negativo per i primi valori di r . Si potrebbe pensare di andare al secondo ordine per vedere se effettivamente vi è un miglioramento dei risultati trovati, ma la teoria elastico-lineare prevede una deformazione al primo ordine.

Variabili fisiche o costanti del modello	Definizione	Corrispondente valore adimensionale
$a = 0.18 \text{ mm}$	Raggio della siringa con cui si effettuano le iniezioni	$a^* = 0.036$
$R = 0.5 \text{ cm}$	Raggio del tumore solido studiato	$R^* = 1$
$K_0 = 3 \cdot 10^{-5} \frac{\text{cm}^2}{\text{mmHg}\cdot\text{s}}$; Si fa riferimento al valore utilizzato da McGuire et al. anche se in letteratura tipicamente si trovano valori più piccoli (Smith and Humphrey 2007)	Conduttività idraulica del tumore per deformazioni sono nulle	
$M = 10$	Costante del modello	
$0 < \alpha < 1$; $\alpha = 0.733$ valore che meglio rappresenta i dati sperimentali nel modello di McGuire et al. (2006)	Costante del modello	
$P_e = 11.25 \text{ mmHg}$	Pressione vascolare effettiva. (Smith and Humphrey 2007)	
$30\text{mmHg} < p_{inf} < 70\text{mmHg}$	Pressione di infusione	
$L_{p0} = 1.3332 \cdot 10^{-6} \frac{\text{cm}}{\text{mmHg}\cdot\text{s}}$	Conduttività idraulica del sistema vascolare (Smith and Humphrey 2007)	$\gamma^2 = 2.2222$ equazione 3.21
$\frac{S}{V} = 200 \frac{\text{cm}^2}{\text{cm}^3}$; in letteratura si fa quasi sempre riferimento a questo valore	Superficie vascolare per unità di volume	
$10\text{mmHg} < \lambda < 1000\text{mmHg}$; $\lambda = 175\text{mmHg}$ valore che meglio rappresenta i dati sperimentali nel modello di McGuire et al. (2006)	Coefficiente di Lamè	
$\nu = 0.35$ Si fa riferimento al valore utilizzato da McGuire et al. anche se in letteratura tipicamente si trovano valori più alti (Smith and Humphrey 2007)	Coefficiente di Poisson	
$G = 75\text{mmHg}$ corrispondente ai valori di $\lambda = 175\text{mmHg}$ e $\nu = 0.35$	Modulo di elasticità tangenziale	
$0.05769 < \delta < 0.1807$	Parametro che rimane piccolo durante l'espansione (3.20)	

Tabella 4.1: Lista dei più importanti parametri dimensionali e adimensionali. Tutti i parametri ad eccezione di quelli in cui viene esplicitamente citata la fonte fanno riferimento a quelli indicati da McGuire et al. (2006)

Figura 4.1: Le tre diverse configurazioni di L_p in funzione di r

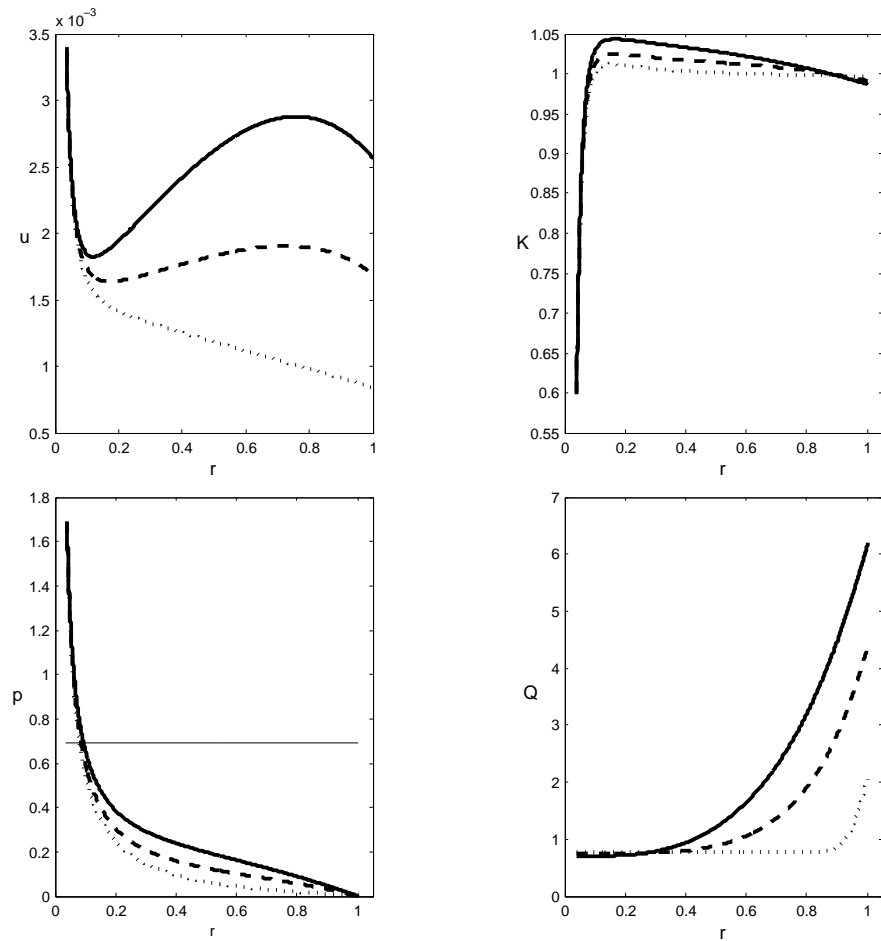


Figura 4.2: Soluzione ottenuta implementando il modello completo per un valore di $\delta = 0.05$. Partendo da sinistra in senso orario si ha: distribuzione radiale dello spostamento u , della conduttività idraulica del tessuto K , del flusso Q che attraversa la superficie sferica di raggio r e della IFP. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. Tutti i parametri raffigurati sono adimensionali.

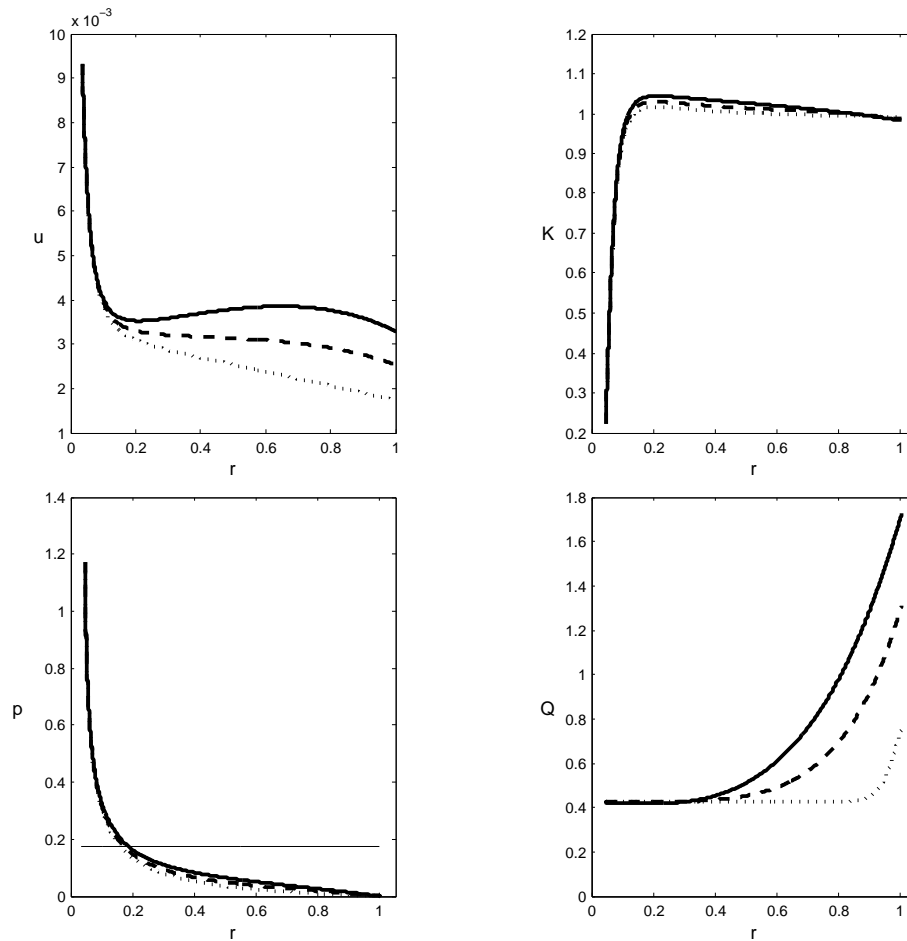


Figura 4.3: Soluzione ottenuta implementando il modello completo per un valore di $\delta = 0.2$. Partendo da sinistra in senso orario si ha: distribuzione radiale dello spostamento u , della conduttività idraulica del tessuto K , del flusso Q che attraversa la superficie sferica di raggio r e della IFP. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva. Tutti i parametri raffigurati sono adimensionali.

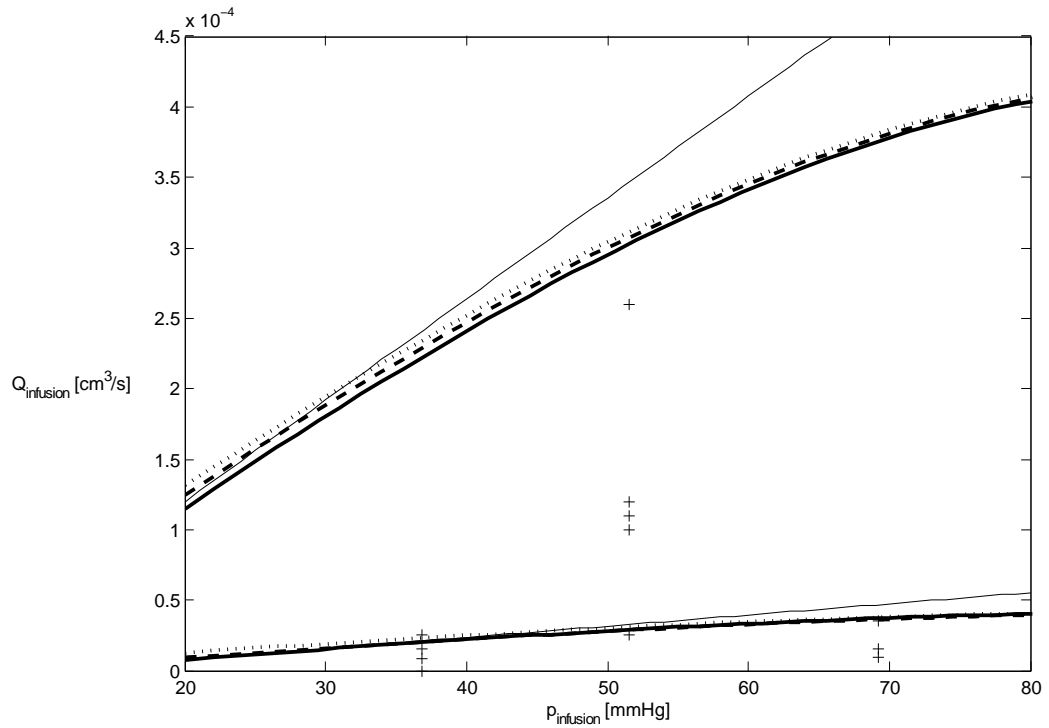


Figura 4.4: $Q_{infusione}$ in funzione di p_{inf} . I segni + indicano i risultati ottenuti sperimentalmente da McGuire et al. Le curve sono disegnate mantenendo lo stesso stile delle linee a seconda dei tre casi. la curva in alto fa riferimento ad un valore di $K = 3 \cdot 10^{-5} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$; La curva in basso invece ha un valore di $K = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. L'ordine 0 risultante dal modello asintotico è disegnato con linea sottile e fa riferimento al caso in cui $L_p = L_{p0}$, Non si hanno grosse variazioni a seconda del valore di L_p scelto.

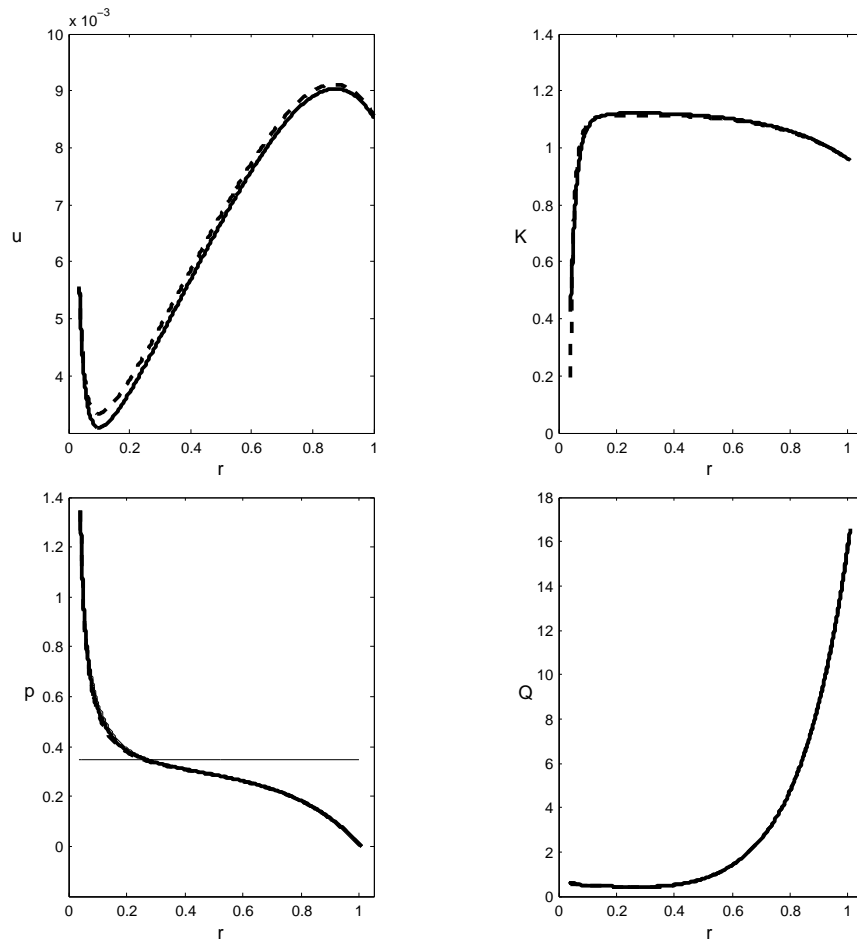


Figura 4.5: Metodo iterativo (linea continua), ordine zero (linea continua sottile) e ordine 1 (linea tratteggiata) per $P_{inf} = 43.75mmHg$ ($\delta = 0.1$) e $K_0 = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. l'ordine zero di u è pari a zero, mentre l'ordine zero di K è pari a uno. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva.

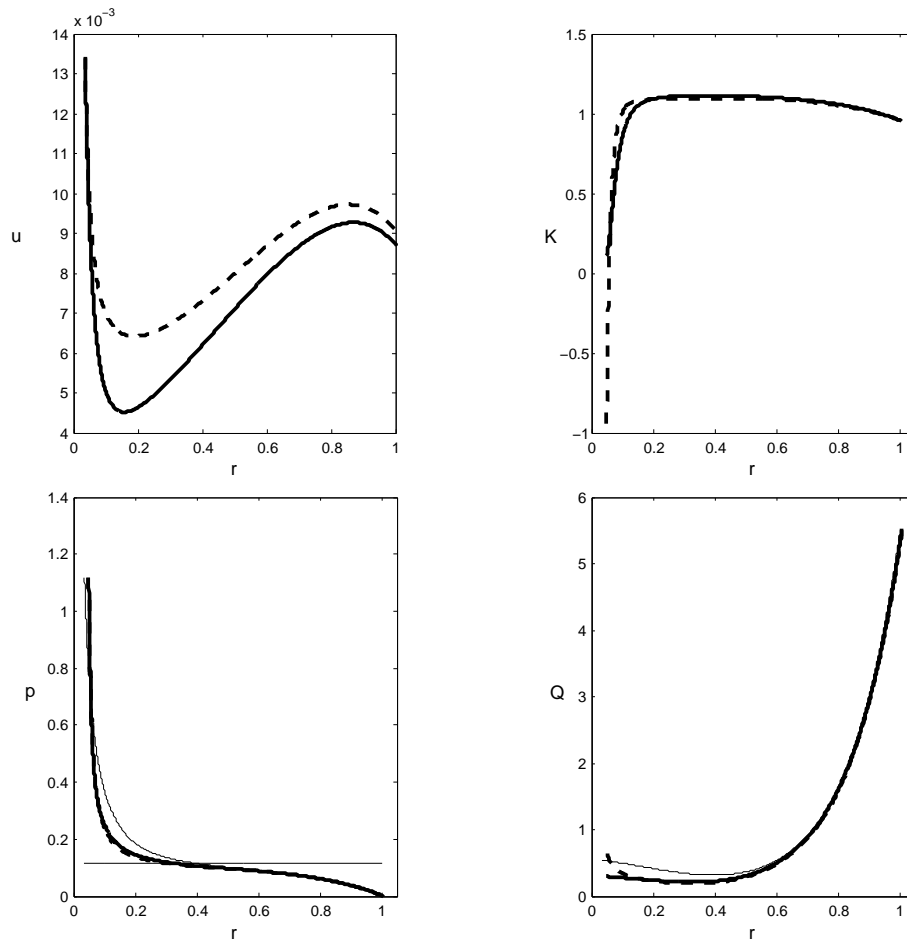


Figura 4.6: Metodo iterativo (linea continua), ordine zero (linea continua sottile) e ordine 1 (linea tratteggiata) per $P_{inf} = 108.75 mmHg$ ($\delta = 0.3$) e $K_0 = 3 \cdot 10^{-6} \frac{cm^2}{mmHg \cdot s}$. l'ordine zero di u è pari a zero, mentre l'ordine zero di K è pari a uno. La sottile linea orizzontale nella figura con la IFP indica la pressione vascolare effettiva.

Capitolo 5

Conclusioni

Questo lavoro propone un approccio asintotico per lo studio dell'infusione di un agente terapeutico all'interno di un tumore solido. Il tumore è stato schematizzato come un mezzo poroelastico con conduttività dipendente dalle deformazioni che il materiale subisce. In questo modello è stato incluso lo scambio di flusso tra il fluido e i capillari e al variare di L_p si è osservata una modesta influenza sui risultati ottenuti. Il parametro che maggiormente influenza il modello è la conduttività idraulica media del tessuto K_0 . Per questo parametro in letteratura vi è una discordanza sul valore molto grande a volte anche di diversi ordini di grandezza ed inoltre sembra quasi che non sia molto importante trovare una relazione che leghi la deformazione alla conduttività idraulica ai fini dei risultati trovati. Per piccoli valori della pressione d'infusione l'ordine zero (conduttività costante) sembra più che sufficiente a descrivere accuratamente i risultati ottenuti; questo non è più vero per valori della pressione d'infusione più alti, ma in queste condizioni il modello stesso perde validità in quanto le ipotesi fatte non sono più verificate.

Diverse linee di ricerca nascono alla luce dei risultati ottenuti. Uno è basato sull'uso di una teoria non lineare per il comportamento di materiali sottoposti a forti deformazioni. I materiali neo-Hookean, spesso utilizzati per la modellazione di elastina e collagene, potrebbe essere eventualmente utilizzato, così come anche il modello Fung-elastico (Fung 1993, Sun and Sacks 2005) è appropriato per tessuti molli caratterizzati da pronunciata anisotropia meccanica, relazione tensione-deformazione fortemente non lineare, grandi deformazioni e viscoelasticità non trascurabile. Un'altra strada di ricerca è quella di sviluppare un modello che abbini coerentemente il flusso interstiziale con il flusso intravascolare, riducendo così la necessità di utilizzare costanti ricavate in modo quanto meno dubbio. Progressi in questa direzione sono stati fatti recentemente da Wu et al. (2008 2009). Infine, anche ammettendo che il tumore abbia una forma sferoidale, la presenza aleatoria di zone ipossiche e necrotiche nel tessuto rendono il flusso ben diverso da quello ipotizzato con distribuzione sferica. Si calcola che solo un 20% dei tumori presenta una distribuzione della portata simile a quella ipotizzata nel nostro modello mentre in tutti gli altri casi si ha una distribuzione irregolare e tridimensionale ed proprio questo il vero ostacolo per la modellazione dell'infusione intratumorale.

Appendice

Metodi numerici per la risoluzione di equazioni alle derivate parziali (eq. di Burgers e equazioni delle onde):

Lo studio inizia svolgendo una semplice equazione alle derivate parziali lineare, detta equazione di Burger, nella forma:

$$\frac{\partial(u(x,t))}{\partial t} + a \frac{\partial(u(x,t))}{\partial x} = 0 \text{ con } x \in [a, b], t \in [0, t_f]$$

c.i.

$$u(x, 0) = f_1(x)$$

c.c

$$u(a, t) = f_2(t)$$

$$u(b, t) = f_3(t)$$

questa eq. è stata risolta in matlab ponendo come condizioni al contorno:

$$u(a, t) = u(b, t) \forall t$$

```

function [uf,u0,x,up]=lburgers(a,b,c,d,nx,nt,bound,vel)
%mi risolve la eq. di burgers lineare nella forma:
%d(u)/d(t)+vel*d(u)/d(x)=0
%a,b estremi di x
%c,d estremi di t
x=linspace(a,b,nx);
t=linspace(c,d,nt);
l=(t(2)-t(1))/(x(2)-x(1));
for n=(1:nx)
    u0(n)=bound(x(n));
end
%a questo punto u è def per t=0
cost=l*vel/2;
up(1)=0;
up(nx+2)=0;
for j=(2:nx+1)
    up(j)=u0(j-1);
end

for g=1:nt
    for i=1:nx
        uf(i)=up(i+1)-cost*(up(i+2)-up(i));
    end
    up(2:nx+1)=uf;
    up(1)=uf(nx);
    up(nx+2)=uf(1);
end

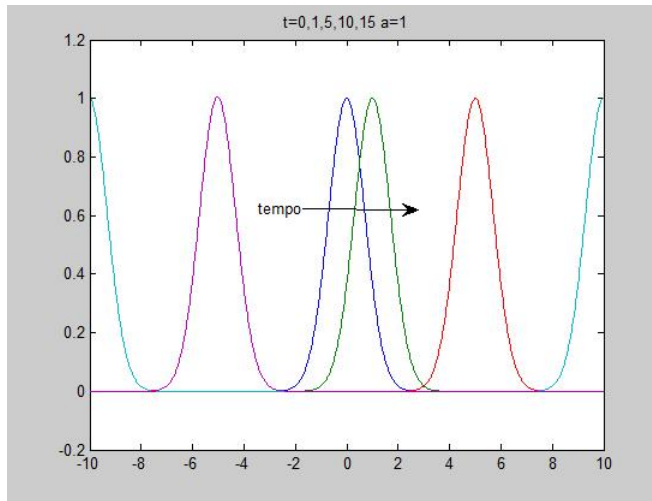
```

dove la derivata temporale è stata svolta con Eulero in avanti, mentre quella spaziale con Eulero centrato ottenendo:

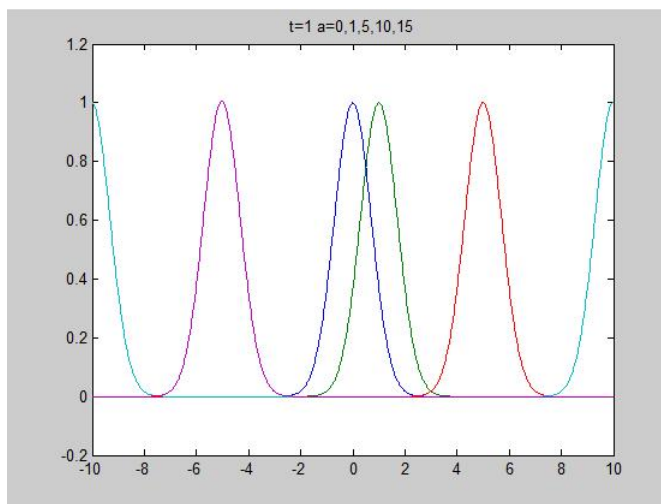
$$u_i^{j+1} = -\frac{a\nabla t}{2\nabla x}(u_{i+1}^j - u_{i-1}^j) + u_i^j$$

i risultati ottenuti sono riportati nelle figure che seguono:

tenendo fisso a e variando t si ottiene



tenendo fisso t ($t = 1$) e variando a



le due funzioni sono identiche.

la stessa equazione con il termine non lineare è detta equazione di Burgers non lineare e diventa:

$$\frac{\partial(u(x,t))}{\partial t} + u \frac{\partial(u(x,t))}{\partial x} = 0 \text{ con } x \in [a, b], t \in [0, t_f]$$

c.i.

$$u(x, 0) = f_1(x)$$

c.c

$$u(a, t) = f_2(t)$$

$$u(b, t) = f_3(t)$$

questa eq. è stata risolta in matlab ponendo come condizioni al contorno:

$$u(a, t) = u(b, t) \quad \forall t$$

Si sono sviluppati diversi metodi per la risoluzione del problema in matlab.

I metodi sviluppati che hanno dato le migliori risposte sono

```
function [uf,u0,x]=nlburgersb(a,b,d,nx,nt)
%mi risolve la eq. di burgers non lineare nella forma:d(u)/d(t)+u*d(u)/d(x)=0
%con a,b estremi di x e c,d estremi di t
%condizioni iniziali:
bound=@(x)exp(-x^2);
x=linspace(a,b,nx);
t=linspace(0,d,nt);
dt=t(2)-t(1);
dx=x(2)-x(1);
cost=dt/dx;
for n=(1:nx)
    u0(n)=bound(x(n));
end
%a questo punto u è def per t=0
%condizioni al contorno:
up(1)=0;up(2)=0;
up(nx+3)=0;up(nx+4)=0;
for j=(3:nx+2)
    up(j)=u0(j-2);
end
for g=(1:nt)
    for i=(2:nx+1)
        uf(i-1)=up(i+1)+(cost/4*(up(i)^2-up(i+2)^2))/(1+dt/12*(-
up(i+3)+8*up(i+2)-8*...
        up(i)+up(i-1))+6*dt*up(i+1)*((up(i+2)+up(i)-1/16*...
        up(i+3)-1/16*up(i-1)-15/8*...
        up(i+1))/(-up(i+3)+8*up(i+2)-8*up(i)+up(i-1)));
    end
    up(3:nx+2)=uf;
    up(1)=uf(nx);
    up(nx+2)=uf(1);
end
```

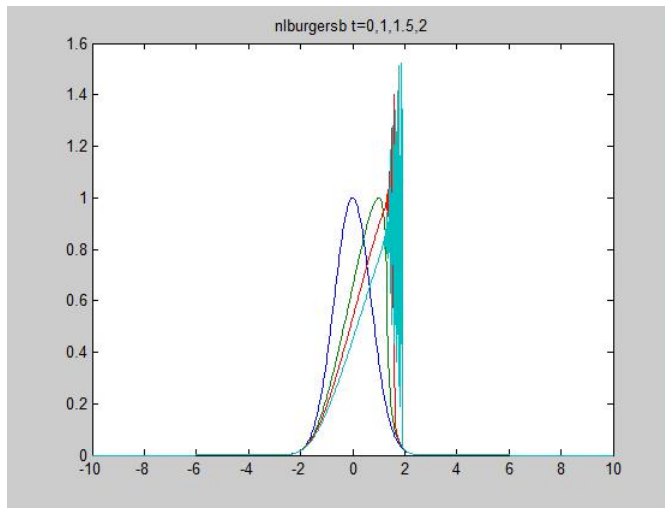
ed il metodo di Mc Cormack:

```

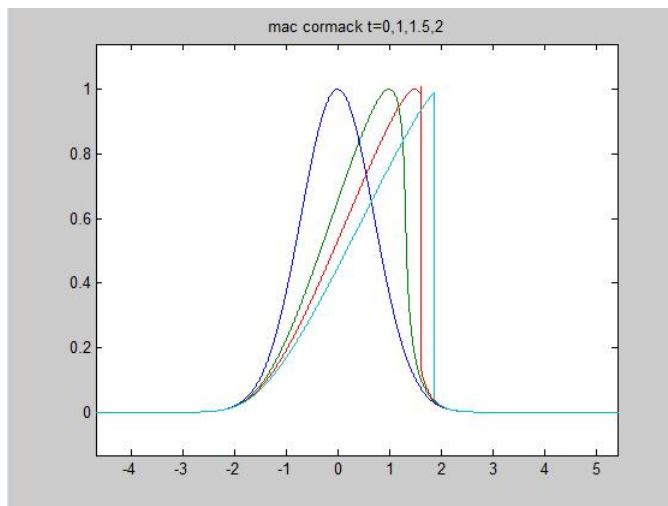
function [uf,u0,x]=mormackp(a,b,d,nx,nt,ni)
%mi risolve la eq. differenziale non lineare nella forma:
% $d(u)/d(t)+u*d(u)/d(x)-ni*dd(u)/dxdx=0$ 
%a,b estremi di x
%c,d estremi di t
bound=@(x)exp(-x^2);
x=linspace(a,b,nx); t=linspace(0,d,nt);
dt=t(2)-t(1); dx=x(2)-x(1); l=dt/dx;
for n=(1:nx)
    u0(n)=bound(x(n));
end
%a questo punto u è def per t=0
%condizioni al contorno:
up(1)=0; up(nx+2)=0; us(1)=0; us(nx+2)=0;
for j=(2:nx+1)
    up(j)=u0(j-1);
end
for g=(1:nt)
    for i=(1:nx)
        ut(i)=up(i+1)+1/2*(up(i+1)^2-up(i+2)^2)+ni*l/dx*...
            (up(i+2)-2*up(i+1)+up(i));
        us(i+1)=ut(i);
    end
    for j=(1:nx)
        uf(j)=0.5*(up(j+1)+us(j+1))+1/4*(us(j)^2-us(j+1)^2)+...
            ni*l/dx*0.5*(us(j+2)-2*us(j+1)+us(j));
    end
    up(2:nx+1)=uf; up(nx+2)=uf(1); up(1)=uf(nx); us(1)=uf(nx); us(nx+2)=uf(1);
end
end
end

```

i risultati ottenuti sono i seguenti:



Con questo metodo i risultati mostrano grossi errori di dispersione, mentre con il metodo di Mc Cormack i risultati sono più attendibili:



Con il metodo di Mac Cormack è anche possibile studiare la stessa equazione con in più il parametro di diffusività:

$$\frac{\partial(u(x,t))}{\partial t} + u \frac{\partial(u(x,t))}{\partial x} - \nu \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0 \text{ con } x \in [a, b], t \in [0, t_f]$$

c.i.

$$u(x, 0) = f_1(x)$$

c.c

$$u(a, t) = f_2(t)$$

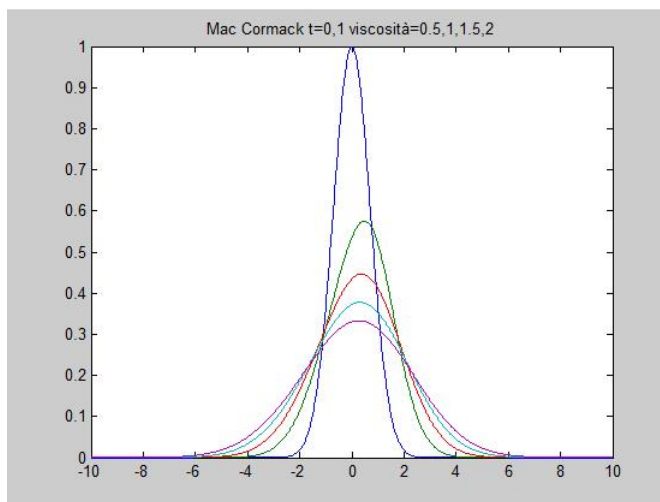
$$u(b, t) = f_3(t)$$

questa eq. è stata risolta in matlab ponendo come condizioni al contorno:

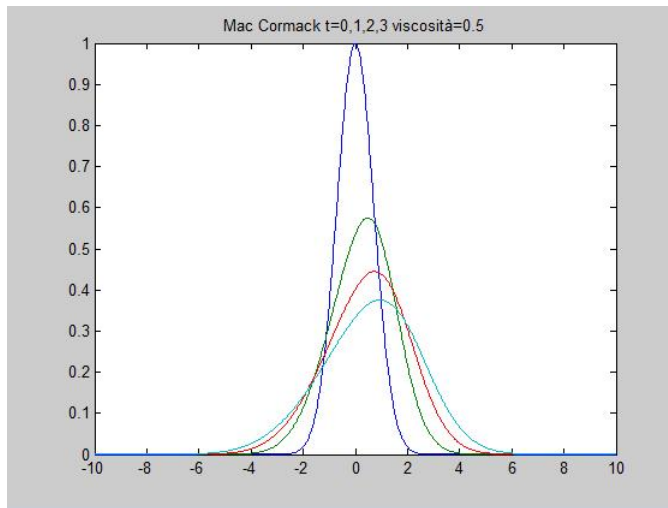
$$u(a, t) = u(b, t) \quad \forall t$$

I risultati che si ottengono introducendo la viscosità sono nelle figure che seguono.

I diversi tipi di onda (con diverse viscosità) al tempo $t=1$ si trovano smorzate grazie all'effetto della viscosità nelle posizioni indicate



mentre l'onda con una viscosità = cost con cost=0.5 si propaga nel tempo nel modo indicato sotto



Infine si è analizzato il caso 2D, l'equazione diventa:

$$\frac{\partial(V(x,y,t))}{\partial t} + a \frac{\partial(u(x,y,t))}{\partial x} = 0 \text{ con } x \in [a_1, a_2], y \in [b_1, b_2], t \in [0, t_f]$$

c.i.

$$u(x, y, 0) = f_1(x, y)$$

c.c

$$u(a_1, y, t) = f_2(t)$$

$$u(a_2, y, t) = f_3(t)$$

$$u(x, b_1, t) = f_4(t)$$

$$u(x, b_2, t) = f_5(t)$$

questa eq. è stata risolta in matlab ponendo come condizioni al contorno:

$$u(a_1, y, t) = u(a_2, y, t - \delta t) \quad \forall t$$

$$u(x, b_1, t) = u(x, b_2, t - \delta t) \quad \forall t$$

avendo posto $\delta t = \frac{t_f}{n_t}$, n_t = numero di spazi in cui si è diviso la griglia temporale

Per semplicità si è scelto di studiare l'onda all'interno di uno spazio quadrato, ovvero,

$$a_1 = b_1 \text{ e } a_2 = b_2$$

La funzione scritta in matlab per risolvere questo problema è:

```

function [uf,u0,x]=mccormackp2D(a,b,d,nx,nt,ni)
%mi risolve la eq. differenziale non lineare nella forma:d(u)/d(t)+u*d(u)/d(x)-ni*dd(u)/dxdx=0
%a,b estremi di x e d estremo di t
bound=@(x,y)exp(-(0.3*x^2+0.3*y^2));
x=linspace(a,b,nx); t=linspace(0,d,nt);
dt=t(2)-t(1); dx=x(2)-x(1); l=dt/dx;
for x2=(1:nx) ...
%a questo punto u(x1,x2,t) è def per t=0
up=zeros(nx+2,nx+2); us=zeros(nx+2,nx+2);
for i=(2:nx+1) ...
for n=(1:nt)
for a=(1:nx)
for i=(1:nx)
ut(i,a)=up(i+1,a+1)+1/2*(up(i+1,a+1)^2-up(i+2,a+2)^2)+ni*l/dx*...
(up(i+2,a+2)-2*up(i+1,a+1)+up(i,a));
us(i+1,a+1)=ut(i,a);
end
end
for k=(1:nx)
for j=(1:nx)
uf(j,k)=0.5*(up(j+1,k+1)+us(j+1,k+1))+1/4*(us(j,k)^2-us(j+1,k+1)^2)+...
ni*l/dx*0.5*(us(j+2,k+2)-2*us(j+1,k+1)+us(j,k));
end
end
up(2:nx+1,2:nx+1)=uf(1:nx,1:nx);

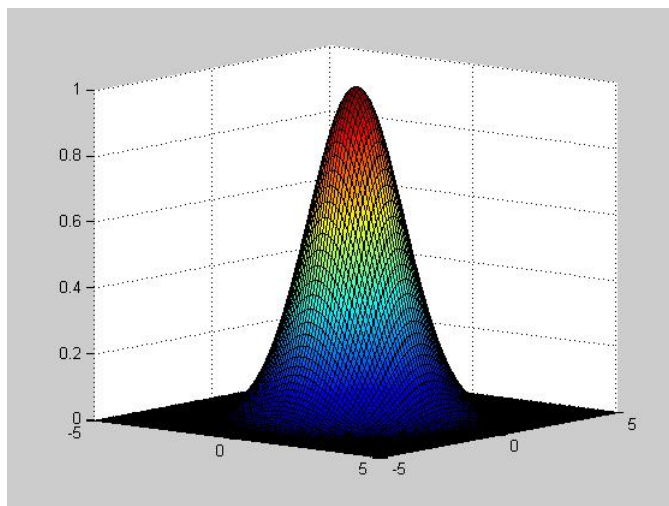
for i=(1:nx)
up(i,1)=uf(nx+1-i,nx);
us(i,1)=uf(nx+1-i,nx);
end
for j=(1:nx)
up(1,j)=uf(nx,nx+1-j);
us(1,j)=uf(nx,nx+1-j);
end
end
end

```

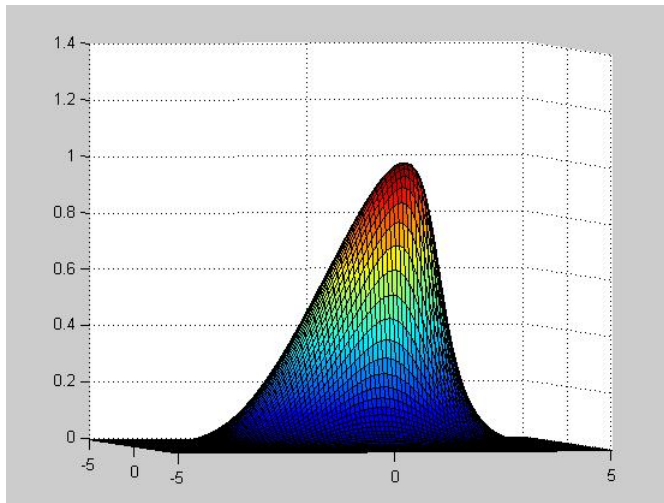
nel nostro esempio si è posto

$$f_1(x) = e^{-(0.3x^2+0.3y^2)}$$

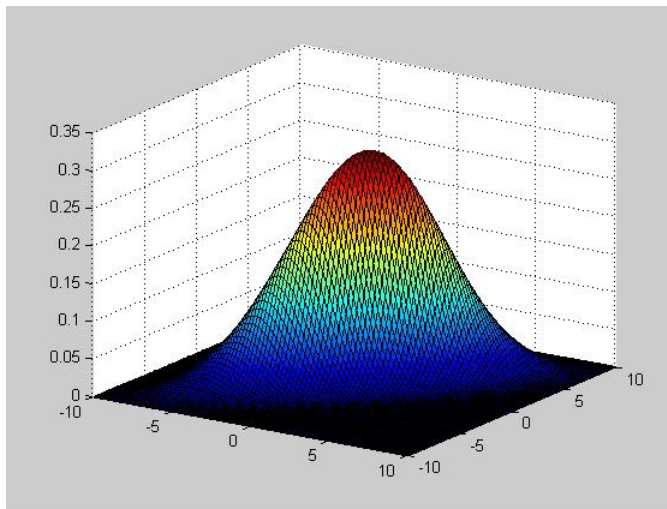
e la sua rappresentazione grafica nello spazio è:



dopo un tempo $t=1$ l'onda d'urto con viscosità nulla si trova nella seguente configurazione:



mentre se si inserisce una viscosità=2 l'effetto di smorzamento che si ottiene è:



Bibliografia

- [1] Barry, S.I., Aldis, G.K., 1990. Comparison of models for flow induced deformation of soft biological tissues. *J. Biomech.* 23, 647-654
- [2] Baxter, L.T., Jain, R.K., 1989. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc. Res.* 37, 77-104
- [3] Baxter, L.T., Jain, R.K., 1990. Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics. *Microvasc. Res.* 40, 246-263
- [4] Bonfiglio, A., Leungchavaphongse, K., Repetto, R., Siggers, J. H., 2010. Mathematical modeling of the circulation in the liver lobule. *J. Biomech. Eng (ASME)*, 132, 111011
- [5] Boucher, Y., J., Kirkwood, M., Opacic, D., Desantis, M., Jain, R.K., 1991. Interstitial hypertension in superficial metastatic melanomas in patients. *Cancer Res.* 51, 6691-6694
- [6] Fung, Y.C., 1993. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues.* Springer
- [7] Gutmann, R., Leunig, M., Feyh, J., Goetz, A.E., Messmer, K., Kastenbauer, E., Jain, R.K., 1992. Interstitial hypertension in head and neck tumors in patients: Correlation with tumor size. *Cancer Res.* 52, 1993-1995
- [8] Jain, R.K., 1987. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Res.* 47, 3039-3051
- [9] Lai, W.M., Mow, V.C., 1980. Drag-induced compression of articular cartilage during a permeation experiment. *Biorheology* 17, 111-123
- [10] McGuire, S., Yuan, F., 2001. Quantitative analysis of intratumoral infusion of color molecules. *Am. J. Physiol.* 281, H715-H721
- [11] McGuire, S., Zaharoff, D., Yuan, F., 2006. Nonlinear dependence of hydraulic conductivity on tissue deformation during intratumoral infusion. *Annals Biomed. Eng.* 34, 1173-1181
- [12] Netti, P.A., Baxter, L.T., Boucher, Y., Skalak, R.K., Jain, R.K., 1995. A poroelastic model for interstitial pressure in tumors. *Biorheology* 32, 346

- [13] Roh, H. D., Boucher, Y., Kalnicki, S., Buchsbaum, R., Bloomer, W.D., Jain, R.K., 1991. Interstitial hypertension in carcinoma of uterine cervix in patients: Possible correlation with tumor oxygenation and radiation response. *Cancer Res.* 51, 6695–6698
- [14] Sarntinoranont M., Rooney, F., Ferrari, M., 2003. Interstitial stress and fluid pressure within a growing tumor. *Annals Biomed. Eng.* 31, 327-335
- [15] Shipley, R.J., and Chapman, S.J., 2010. Multiscale modelling of fluid and drug transport in vascular tumours. *Bull. Math. Biology* 72, 1464-1491
- [16] Smith, J.H., Humphrey, J.A.C., 2007. Interstitial transport and transvascular fluid exchange during infusion into brain and tumor tissue. *Microvascular Res.* 73, 58-73
- [17] Wu, J., Long, Q., Xu, S., Padhani, A.R., 2009 Study of tumor blood perfusion and its variation due to vascular normalization by anti-angiogenic therapy based on 3D angiogenic microvasculature. *J. Biomech.* 42, 712-721
- [18] Wu, J., Xu, S., Long, Q., Collins, M.W., König C.S., Zhao, G., Jiang Y., Padhani A.R., 2008. Coupled modeling of blood perfusion in intravascular, interstitial spaces in tumor microvasculature. *J. Biomech.* 41, 996-1004
- [19] Zhang, X.-Y., Luck, J., Dewhirst, W.M., Yuan, F., 2000. Interstitial hydraulic conductivity in a fibrosarcoma. *Am. J. Physiol.* 279, H2726-H2734
- [20] Nacci,G.,2001. Gli Anticorpi Monoclonali (MoAbs) nella terapia anti-cancro. Parzialmente tratto da : La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare, Italo Svevo Editore, maggio 2000
- [21] k. Vafai, C.L. Tien, boundary and inertial effects on convective mass transfer in porous media, *Int. J. heat Mass Transfer* 25 (1982) 1183-1190.