



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

Computational modelling of solid tumour vascularization using the finite element method.

Autor

Sergio Ibor Castel

Directores

José Manuel García Aznar
Diego Sainz de Mena

Titulación del autor

Ingeniería Mecánica

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA
2021/2022

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

Resumen

A pesar de los grandes avances conseguidos en la investigación del cáncer, todavía esta enfermedad sigue siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial. Es una enfermedad muy compleja y heterogénea, debido a los numerosos factores biológicos y mecánicos que controlan el crecimiento tumoral y la eficacia de los tratamientos.

Los tumores sólidos, en concreto, se caracterizan por una vascularización muy heterogénea que supone que tanto los nutrientes como los distintos tratamientos se repartan de forma poco uniforme en el tumor. Esta heterogeneidad en la distribución de los tratamientos afecta significativamente al éxito de los mismos.

Para evaluar el grado de vascularización de estos tumores se utilizan, en el ámbito clínico, modalidades de imagen no invasivas, como son las resonancias magnéticas con contraste dinámico (DCE-MRI de sus siglas en inglés).

Estudios previos han desarrollado modelos fármaco-cinéticos que son capaces de obtener variables que cuantifican el estado de la red vascular a partir de los resultados de estas pruebas de imagen. No obstante, estos modelos se centran en la escala macroscópica, asumiendo ciertas simplificaciones sobre los procesos que tienen lugar en la escala microscópica.

El objetivo de este trabajo es, por tanto, conocer la influencia que tienen estos procesos del ambiente microscópico en los modelos macroscópicos.

Para ello, se ha diseñado un modelo a escala microscópica de una red vascular en la que se han estudiado los fenómenos de extravasación y difusión del agente de contraste desde los capilares a los tejidos. Este modelo se ha desarrollado usando el método de los elementos finitos.

A partir de este modelo, se han generado una serie de casos con distintas características del sistema microvascular, como son el grado de agrupamiento celular o la permeabilidad de los capilares, analizando posteriormente el efecto de cada una de estas variaciones sobre las variables de los modelos macroscópicos fármaco-cinéticos.

Los resultados obtenidos muestran que tanto el agrupamiento celular como el valor de la permeabilidad juegan un papel muy importante en la distribución del agente de contraste dentro del volumen de referencia. Se ha confirmado, además, que la difusión de agente de contraste dentro del volumen de referencia es un proceso muy importante, tal y como han señalado otros autores previamente.

Este trabajo sienta las bases para futuros estudios que continúen evaluando la influencia del ambiente microscópico sobre los modelos fármaco-cinéticos mencionados.

Índice

Resumen.....	1
Índice.....	2
1. Introducción.....	3
1.1 Antecedentes.....	4
1.2 Objetivo y Alcance.....	5
2. Materiales y Métodos.....	6
2.1 Modelo fármaco-cinético.....	6
2.2 Modelo de elementos finitos.....	8
2.2.1 Geometría y malla.....	8
2.2.2 Cargas y condiciones de contorno.....	11
3. Resultados.....	13
3.1 Tiempo de simulación.....	13
3.2 Estudio de Celularidad.....	14
3.3 Estudio de la Permeabilidad.....	18
4. Conclusiones.....	20
5. Bibliografía.....	22

1. Introducción

Las resonancias magnéticas (MRI de sus siglas en inglés) son una tecnología de imagen médica no invasiva en la que se obtienen imágenes anatómicas detalladas y en alta resolución en las tres dimensiones a partir de la creación de un campo magnético y ondas de radio por un emisor. La mayoría de los dispositivos de resonancia magnética son grandes imanes con forma de tubo, en los que el campo magnético que se crea dentro realinea temporalmente los protones de las moléculas de agua de los tejidos vivos. Este realineamiento hace que los átomos produzcan señales débiles que son medidas por la propia máquina y convertidas en la intensidad de imagen obtenida.

Cuando la máquina deja de emitir el campo magnético, el realineamiento desaparece, no dejando ningún tipo de secuela en el tejido, lo que convierte la MRI en no invasiva, a diferencia de otras técnicas como la tomografía computarizada (TAC) o las radiografías que usan radiación ionizante. Dado el mínimo trastorno que generan en el paciente, son muy utilizadas en todo el ámbito clínico. Es muy común su uso para la obtención de imágenes de partes no óseas o tejidos blandos como podrían ser el cerebro, la médula espinal, músculos, ligamentos o tendones.

Hay ciertos tipos de resonancia magnética que se emplean para medir propiedades de los tejidos visualizados. Algunos ejemplos son: la resonancia magnética ponderada en difusión (DWI de sus siglas en inglés), usada para evaluar el nivel de celularidad de los tejidos; y la resonancia magnética funcional (fMRI), la cual produce imágenes del flujo sanguíneo del cerebro que miden la correcta función del mismo.

Otro tipo muy utilizado son las resonancias magnéticas con contraste dinámico (DCE) en las cuales se administra exógenamente un agente de contraste (AC), que suele ser gadolinio (Gd). Son empleadas como herramientas en el ámbito clínico para evaluar el estado de vascularización de los tejidos. Concretamente, se usan en oncología para evaluar la eficacia de los distintos fármacos antiangiogénicos administrados. Estos fármacos limitan la red vascular de los tumores con el objetivo de evitar su crecimiento. Así, tomando imágenes de MRI antes y después de administrarlos, el médico puede cuantificar el éxito del tratamiento. Esta técnica se basa en el efecto potenciador de la intensidad de señal que tiene el Gd sobre los tejidos. La prueba comienza con la toma de imágenes de MRI cada cierto intervalo definido, que suele ser de unos pocos segundos. Tras ello, se inyecta un bolo de AC en el sistema sanguíneo del paciente, siguiendo unas pautas de velocidad y concentración estipuladas. Conforme el AC se distribuye por el sistema vascular, este se acumula dentro del espacio extracelular del tejido a una velocidad determinada por el flujo sanguíneo, la permeabilidad capilar y el área superficial de los capilares de dicho tejido. Cuando el agente de contraste entra en los tejidos produce un aumento de la intensidad de señal, seguida de una atenuación y disminución de la señal hasta volver a su valor original conforme va saliendo del tejido. Así, para cada vóxel del tejido se obtiene una curva de intensidad de señal frente a tiempo que es posteriormente analizada.

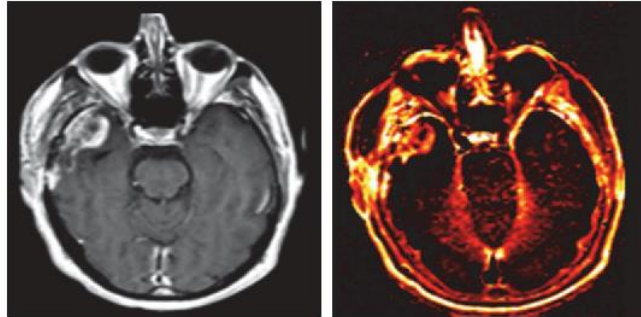


Figura 1. MRI de un cerebro humano (izquierda) y mapa del parámetro de extravasación en el mismo cerebro (derecha). Fuente: (Zhang et al., 2017)

Existen principalmente tres modelos de análisis de estas curvas (Khalifa et al., 2014): un análisis subjetivo basado en la visualización de estas imágenes por un médico experimentado; un análisis semicuantitativo de las curvas, con el que se obtienen métricas como la pendiente inicial o el área bajo la curva a los 60s; y, por último, el ajuste de modelos farmacocinéticos a estas curvas, que necesitan de una primera conversión de intensidad de señal a agente de contraste. Estos modelos describen los procesos biológicos subyacentes mediante una serie de ecuaciones y variables (S. Sourbron, 2014; S. P. Sourbron & Buckley, 2013). Estas ecuaciones se ajustan a las curvas de concentración de agente de contraste vs. tiempo para obtener los parámetros que describen la vascularización de cada uno de los vóxeles. Dos de los modelos farmacocinéticos más usados son el modelo de Tofts (TM) (Tofts & Kermode, 1991) y el modelo extendido de Tofts (ETM) (Tofts et al., 1999).

El modelo extendido de Tofts es un modelo compartimental, que considera que cada vóxel de tejido está compuesto por dos compartimentos: el extracelular y el intravascular. El AC que llega a través del plasma sanguíneo (compartimento intravascular) extravasa a través del endotelio vascular hacia el espacio extracelular.

Aunque existen más modelos farmacocinéticos, el trabajo se centrará en el ETM ya que es más preciso que el TM y, junto a este, el más usado de la práctica clínica.

1.1 Antecedentes

La principal característica del TM y ETM es que, al basarse en compartimentos, consideran que el agente de contraste se distribuye homogénea e instantáneamente en cada compartimento, sin considerar posibles gradientes de concentración dentro de cada vóxel. Existen trabajos en la literatura que han medido el error en los parámetros asociados a la vascularización debido a estas simplificaciones y han hallado que hay un efecto importante debido a la difusión de agente de contraste dentro del espacio extracelular del vóxel (Barnes et al., 2014; Woodall et al., 2018).

Aunque ha habido otros estudios que han medido la influencia de distintas variables (protocolo de adquisición, características de las curvas de concentración, etc.) (Yankeelov et al., 2005), hasta donde se conoce, no se ha estudiado cómo influyen las características del tejido sobre el parámetro que mide el ratio de extravasación.

1.2 Objetivo y Alcance

El objetivo de este trabajo es, por tanto, entender cuál es el impacto de las características microscópicas del tejido sobre el parámetro de extravasación del ETM cuando se tiene en cuenta, además, el fenómeno de difusión de AC dentro del vóxel que se ha explicado anteriormente.

Para poder ver este efecto se va a resolver el problema proponiendo un modelo, a escala microscópica, compuesto por un vóxel donde hay extravasación y difusión de un AC. Para realizar estos cálculos se utilizará el método de los elementos finitos (EF) y una vez obtenidas las curvas los resultados se ajustarán a la ecuación del ETM para obtener el parámetro de extravasación.

Se van a simular una serie de casos donde se estudiará cómo afecta tanto la variación del grado de agrupamiento celular como la permeabilidad capilar en el parámetro de extravasación en cada uno de ellos.

El resultado de estos estudios permitirá estudiar la influencia que tienen las distintas variables del ambiente microscópico en un parámetro de carácter macroscópico como es el ratio de extravasación.

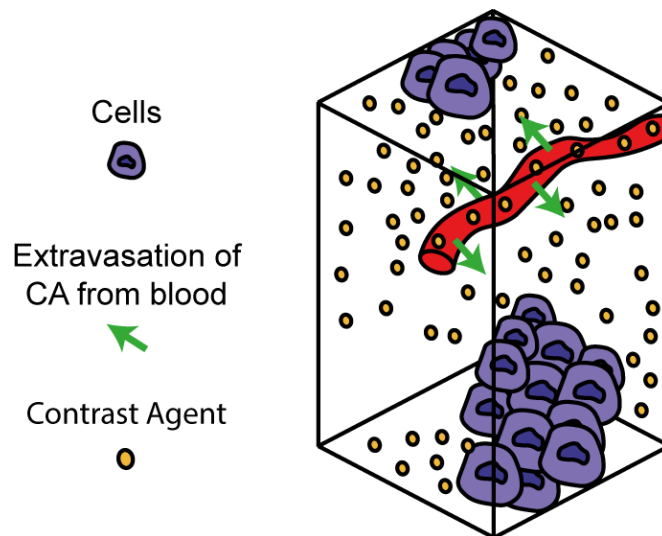


Figura 2. Esquema del ambiente microscópico dentro de un vóxel.
Fuente: (Sainz-DeMena et al., 2022)

2. Materiales y Métodos

2.1 Modelo fármaco-cinético

En esta sección se presenta la formulación del ETM, sobre el que se basa este trabajo, así como el modelo de difusión de AC a escala microscópica que se ha desarrollado.

El ETM considera que cada vóxel está compuesto por tres compartimentos: espacio extracelular (EES), células y vasos sanguíneos. No obstante, dada la impermeabilidad de las células ante el AC, únicamente se modelan los compartimentos extracelular e intravascular. Este modelo considera que el AC extravasa desde el espacio intravascular al extracelular a través de las paredes de los capilares.

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{Trans}(C_p(t) - C_e(t)) + v_p \frac{dC_p(t)}{dt} \quad (Ec. 1)$$

$$C_t(t) = v_e \cdot C_e(t) + v_p \cdot C_p(t) \quad (Ec. 2)$$

La ecuación diferencial ordinaria lineal (Ec. 1) describe la ecuación fundamental del ETM donde las distintas variables son:

- $C_e(t)$ es la concentración de AC en el espacio extracelular (EES).
- $C_t(t)$ es la concentración de AC en el vóxel.
- $C_p(t)$ es la concentración de AC en los vasos sanguíneos.
- K^{trans} en s^{-1} es la tasa de transferencia de AC del plasma sanguíneo al compartimento extracelular.
- v_p es la fracción de volumen de los vasos respecto al volumen total del vóxel.
- v_e es la fracción de volumen de espacio extracelular (EES) respecto el volumen total del vóxel.

Nuestro modelo está basado en la formulación propuesta por Tofts, pero éste no tiene cuenta el transporte de AC a través de fenómenos pasivos, como la difusión. Es la principal limitación que tiene este modelo, ya que, asume que la llegada del AC a la región de interés es el resultado de la extravasación/perfusión activa del suministro de sangre. Tampoco fue formulado para estudiar regiones de interés alejadas de los capilares donde el AC no alcanzara bien a difundir (Tofts, 1997). Varios autores en los que nos hemos apoyado han realizado sus estudios teniendo presente este fenómeno difusivo y han demostrado que es necesario incluirlo en los cálculos. (Azzi et al., 2013; Cantrell et al., 2017; Fluckiger et al., 2013; Jia et al., 2008; Koh et al., 2013; Pellerin et al., 2007; Sainz-DeMena et al., 2022; Sinno et al., 2021; Woodall et al., 2018)

Se ha usado el método de los EF para crear el modelo microscópico en 3D. Este modelo está basado en las leyes de Fick (Ec. 3), que son las que rigen el fenómeno difusivo.

$$\{J\} = -[D]\nabla C + \{v\}C \quad (Ec. 3)$$

El término J representa el vector de flujo de difusión según el cual el flujo va desde una región de alta concentración a otras regiones con una concentración más baja, siendo proporcional al gradiente de concentración. El proceso de difusión también está regido por la ecuación de balance de masa (Ec. 4), donde G es el término del ratio de generación de la sustancia difusiva por unidad de volumen.

$$\nabla \cdot \{J\} + \frac{\partial C}{\partial t} = G \quad (Ec. 4)$$

Combinando estas dos ecuaciones se llega a la segunda Ley de Fick (Ec. 5), donde los términos de la derecha representan el término difusivo, el término convectivo y el de generación. Siguiendo la línea de trabajos previos (Woodall et al., 2018), se desprecian los efectos convectivos respecto al efecto de la difusión.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot ([D]\nabla C) - \nabla \cdot (\{v\}C) + G \quad (Ec. 5)$$

Eliminando ese término y formulando la ecuación que usamos en el término de generación (G) nos queda la siguiente ecuación (Ec. 6). Donde S es el área de los vasos sanguíneos desde los que extravasa el AC y la P es la permeabilidad de estos vasos.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot ([D]\nabla C) + S \cdot P(C_p - C_t) \quad (Ec. 6)$$

2.2 Modelo de elementos finitos

2.2.1 Geometría y malla

Se ha construido una red vascular con los capilares en un orden antisimétrico y aleatorio, simulando la que podría haber en un tumor real (Figura 3). Con el fin de eliminar la posible arbitrariedad en los resultados debido a la geometría, se ha diseñado con la herramienta SpaceClaim del programa ANSYS, un modelo en 3D de la red vascular con vasos sanguíneos de diámetro fisiológico entre $40\ \mu\text{m}$ y $50\ \mu\text{m}$, la cual ha sido dividida en vóxeles de dimensiones $0,5 \times 0,5 \times 0,5\ \text{mm}$, que es un tamaño inspirado en la literatura (Woodall et al., 2018). De todos los vóxeles se han seleccionado los tres más representativos para el estudio que se va a realizar, uno poco vascularizado, otro caso con una vascularización intermedia y un último con una vascularización mayor (Figura 4).

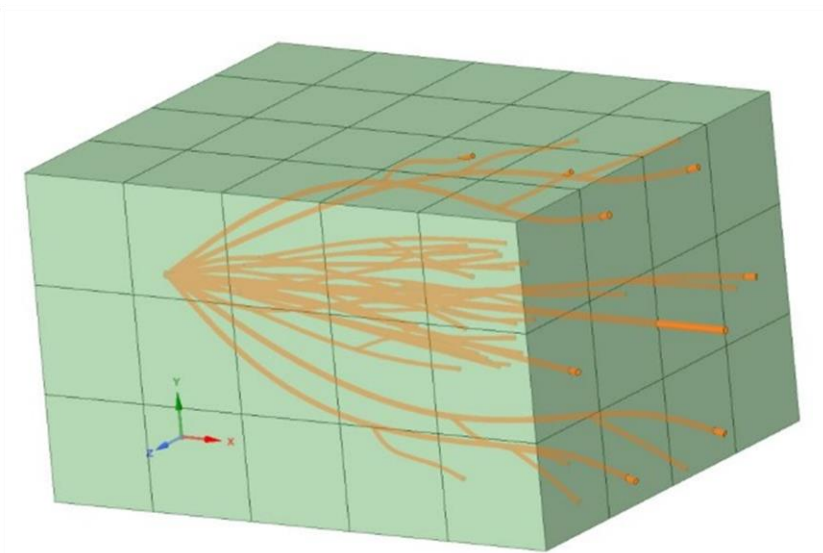


Figura 3. Modelo ANSYS red vascular dividida en vóxeles.

Los tejidos biológicos están fundamentalmente compuestos por matriz extracelular (ECM) y células, siendo estas últimas impermeables a la difusión del gadolinio al no poder atravesar la membrana celular. Las células pueden estar repartidas de distintas formas en el tejido: dispersas uniformemente por la matriz o agrupadas formando clústeres (grandes agrupaciones de células).

Para ver el efecto de la distribución de células se han modelado 3 casos con diferentes niveles de celularidad: uno con un elevado grado de agrupamiento, donde las células están repartidas en pocos clústeres de gran tamaño; otro con un grado intermedio de agrupamiento, formando un mayor número de clústeres de menor tamaño; y, por último, un caso en el que se considera que no hay agrupamiento. Para minimizar la complejidad del modelo, los clústeres se han modelado usando esferas de distinto tamaño, en función del grado de agrupamiento. Se ha estimado una celularidad del vóxel entorno al 40% de su volumen total y, para los dos casos que hay agrupamiento, se han distribuido de forma azarosa por dentro del vóxel para conseguir la máxima aleatoriedad posible.

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

En el caso en el que no hay agrupamiento, se ha considerado que las células están distribuidas por toda la matriz, tal y como ocurre con los poros en los materiales porosos. Dada esta similitud, se puede introducir el concepto de difusividad efectiva (D_{eff}) (Tao & Nicholson, 2004) para tener en cuenta el efecto de las células sobre el coeficiente de difusión del vóxel (Sainz-DeMena et al., 2022):

$$D_{eff} = \frac{2D}{3 - v_e} \quad (Ec. 7)$$

Donde D es el coeficiente de difusión utilizado en los cálculos previos y v_e es la fracción de volumen extracelular tal y como se ha definido previamente.

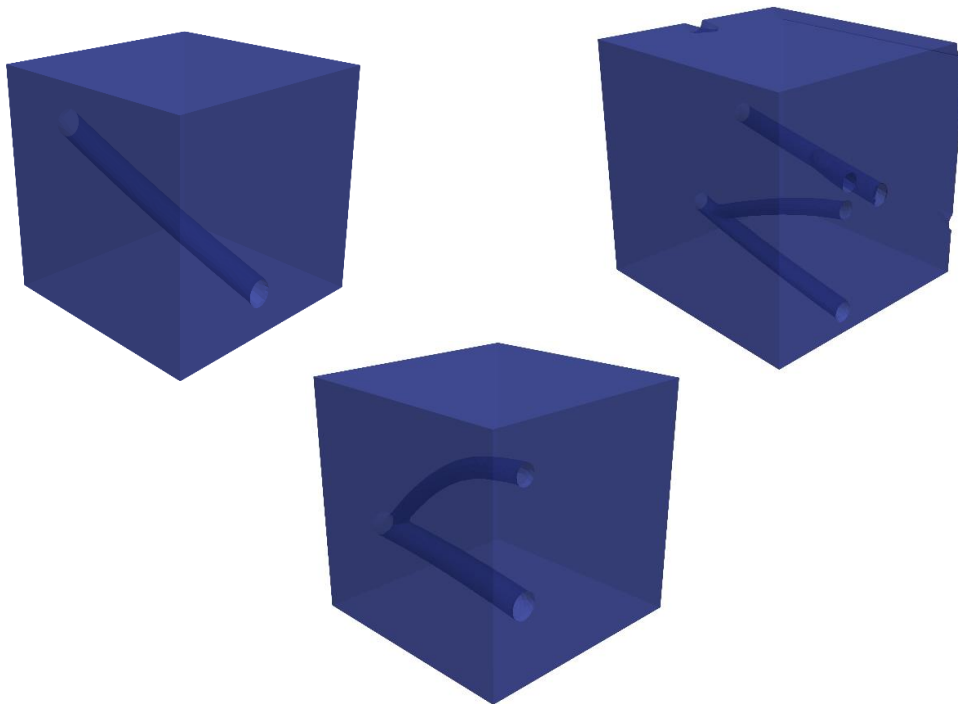


Figura 4. Vóxel poco vascularizado (arriba izquierda). Vóxel alta vascularización (arriba derecha). Vóxel vascularización intermedia (abajo centro).

Todos los vóxeles han sido mallados con el mallador de ANSYS. Se ha mallado usando tetraedros lineales de 4 nodos para conseguir una mejor adaptación a la geometría, manteniendo un coste computacional moderado. Las mallas son del orden de los 100.000 nodos y 500.000 elementos para todos los modelos de vóxel (Figura 5), con un tamaño de elemento medio de $10 \mu\text{m}$. Se ha elegido un tamaño de malla tan reducido ya que el cálculo de difusión es muy susceptible al tamaño de la malla, como demostraron las simulaciones iniciales que se generaron.

Simulación computacional de la vascularización
de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

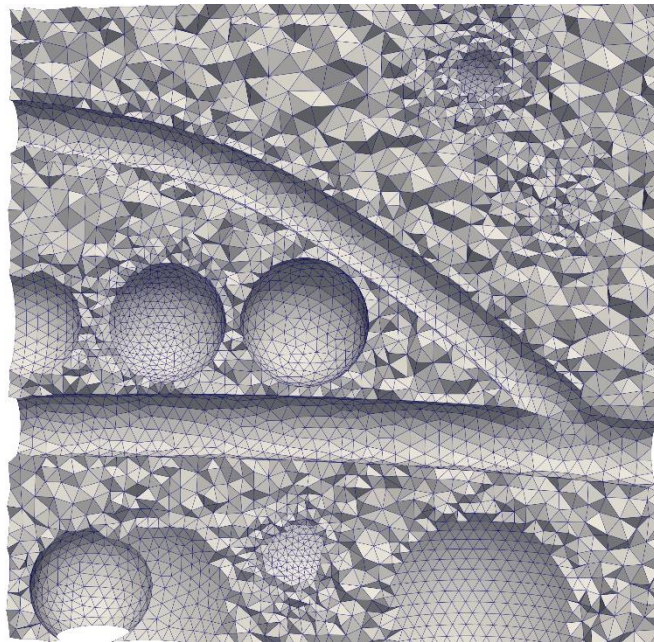


Figura 5. Malla de la geometría correspondiente al vóxel con vascularización intermedia con un grado de agrupamiento celular medio.

Para el cálculo de difusión se ha creado un set de nodos compuesto por todos los nodos que componen las paredes de los capilares por donde va a extravasar el agente de contraste, ya que en ellos se definen las cargas y condiciones de contorno del modelo (Figura 6).

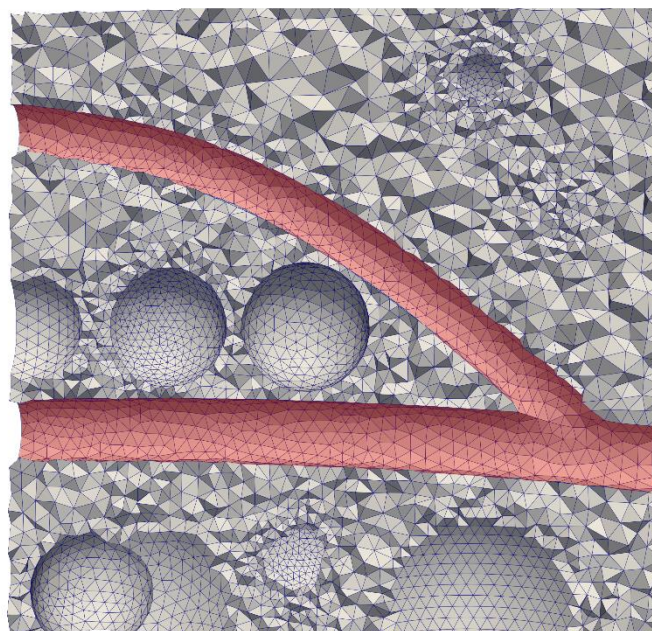


Figura 6. Nodos seleccionados de los capilares.

2.2.2 Cargas y condiciones de contorno.

Los tumores, al desarrollarse, crean sus propias redes vasculares conforme van creciendo (angiogénesis). Estas redes son muy caóticas y heterogéneas, es decir, hay zonas muy vascularizadas y otras muy poco. Además, estos nuevos vasos creados se caracterizan por una permeabilidad muy superior a la del sistema vascular fisiológico (Azzi et al., 2013).

Dadas estas características de la red vascular, se ha mayorado 100 veces el valor de permeabilidad hidráulica del gadolinio en el tejido vascular encontrado en literatura, pasando de $2,8e-6$ a $2,8 e-4$ mm/s. El coeficiente de difusión dentro del vóxel es de $2,5e-4$ mm²/s, ambos dentro de los parámetros fisiológicos. (Reitan et al., 2010; Woodall et al., 2018)

Para simplificar el cálculo y, siguiendo las hipótesis del ETM, todos los vóxeles se consideran impermeables por lo que el AC no difunde fuera del vóxel. Además, dado que se simula el tiempo completo de la prueba de contraste, la concentración inicial del AC es 0 en todo el dominio.

El tiempo de simulación ha sido determinado en función en lo que dura típicamente una prueba de DCE-MRI (4-10 min). Se ha elegido un tiempo de 360 segundos (6 minutos), un valor intermedio dentro de este rango.

Como se ha dicho previamente, se ha tenido en cuenta los efectos pasivos de la difusión. Este término de carga, denominado antes generación, es el que produce la concentración de AC que difunde desde los vasos por todo el vóxel y viene determinado por (Ec. 8):

$$G = S \cdot P(C_p(t) - C_t(t)) \quad (Ec. 8)$$

Donde $C_p(t)$ varia con el tiempo y es la concentración en los vasos que está inspirada en las curvas reales de difusión de AC (Figura 7)(Pellerin et al., 2007).

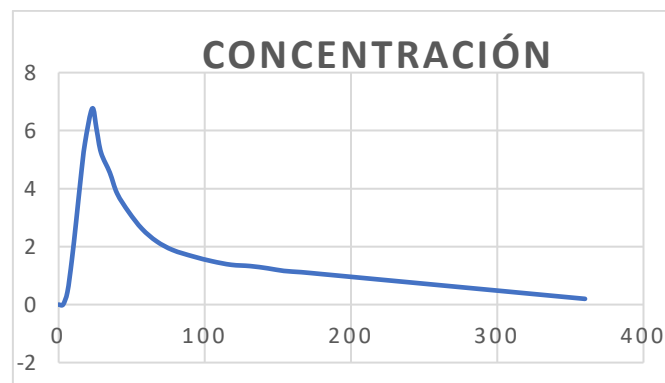


Figura 7. Curva Concentración-Tiempo Cp(t).

Para desarrollar este modelo en ANSYS se han programado Scripts de APDL los cuales utilizan esta curva concentración-tiempo para calcular la concentración de cada nodo de la malla en cada instante temporal. Con el fin de tener en cuenta un modelo más realista, en el cálculo del término total de carga de cada nodo se tiene en cuenta la concentración, no solo de ese nodo, sino también de los elementos adyacentes a este y se calcula la media de estos para los todos los instantes de tiempo.

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

Como se puede ver ilustrado en la Figura 8, los elementos adyacentes al nodo 1 serían todos los elementos de la sección sombreada de color amarillo. La media de concentración de estos elementos se usa para obtener el término de extravasación del nodo 1.

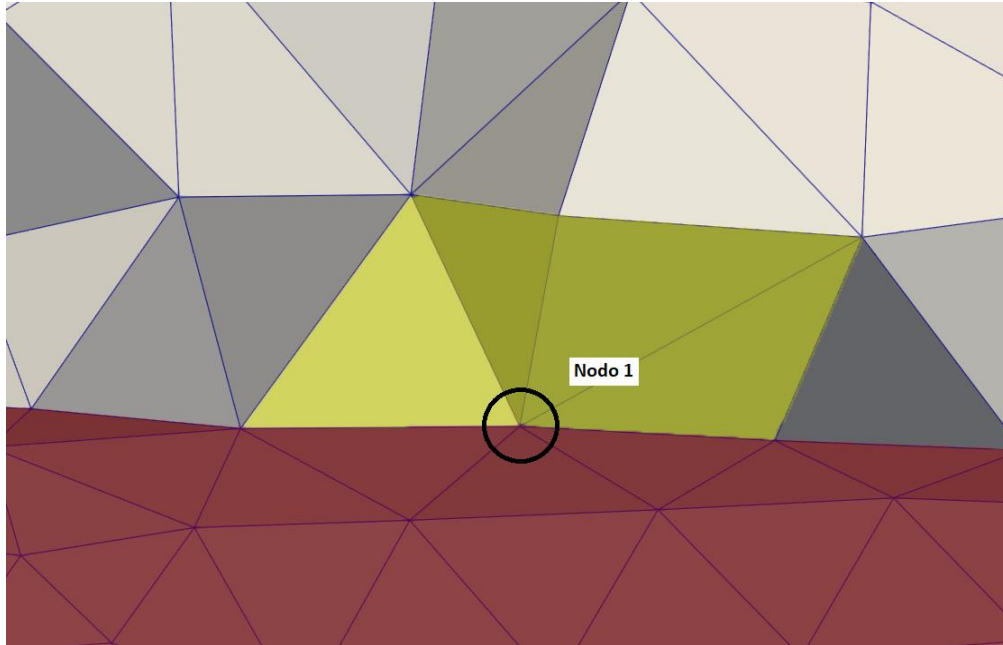


Figura 8. Nodos adyacentes de la malla.

Una vez obtenidos los resultados de la simulación, son procesados en un script de Python para poder obtener las curvas de concentración media de cada vóxel para cada instante de tiempo, las mismas curvas que se obtendrían en un estudio de DCE. Estas curvas son ajustadas después usando el ETM y así obtener los valores de K^{trans} de cada vóxel simulado. Dada la importancia de esta variable para la práctica clínica, nos vamos a centrar en los parámetros que puedan influir en ella realizando diversos casos de estudios.

Se han simulado distintos casos, que podemos ver en la tabla 1, para cada uno de los tres vóxeles con diferente grado de vascularización. Primero se va a estudiar cómo afecta la celularidad mediante distintos modelos con distintos grados de agrupación celular en clústeres de células grandes y pequeñas y células totalmente disueltas en la matriz extracelular, todos estos casos con una permeabilidad base. Para finalizar se estudiará para este último caso de agrupamiento celular, como afecta la variación de la permeabilidad variando su valor base entre ordenes de magnitud.

		Permeabilidad [mm/s]		
		Base	x10	x0.1
Grado Vascularización	Alta	2.5e-4	2.5e-3	2.5e-5
	Media	2.5e-4	2.5e-3	2.5e-5
	Baja	2.5e-4	2.5e-3	2.5e-5

Tabla 1. Casos estudio.

3. Resultados

Una vez realizadas las simulaciones de los vóxeles más interesantes mencionados previamente, se comparan los resultados con el modelo macroscópico. Se obtiene una curva de concentración contra tiempo media de todo el vóxel que se ajusta posteriormente con el ETM. Así, se obtienen los valores de la fracción del volumen extracelular (v_e), la del volumen de vascularización (v_p) y el ratio de extravasación K^{Trans} para cada vóxel. Este ratio de extravasación es el que se va a analizar en cada uno de los casos para ver cómo influyen en él las distintas variables.

Este apartado se va a dividir en tres secciones según la variable analizada: el tiempo de simulación total, la celularidad de los vóxeles y la permeabilidad hidráulica.

3.1 Tiempo de simulación

En primer lugar, se realizaron dos simulaciones con distinto tiempo de simulación para el vóxel de vascularización intermedia y con un grado de agrupación celular alta. El tiempo de simulación era 360 y 540 segundos para cada una y se vio que conforme más larga era la simulación, mejor ajuste había mediante el ETM en la variable v_e respecto al valor individual calculado de cada vóxel.

Para cada una de las simulaciones se obtuvieron estas curvas al ajustarlas con el ETM:

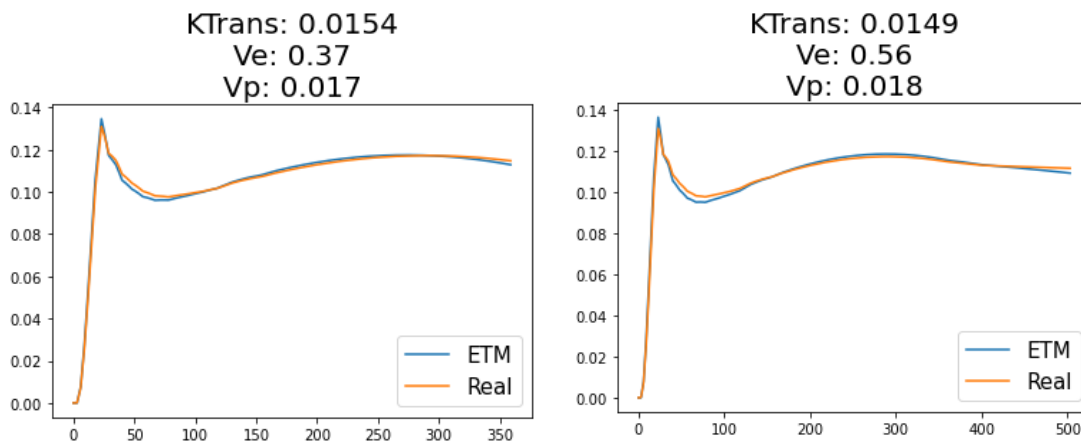


Figura 9. Ajuste ETM en el vóxel con vascularización intermedia y grado de celularidad alta. Tiempo simulación $t=360s$ (izquierda). Tiempo simulación $t=540s$ (derecha). Resultado del ajuste del ratio de extravasación (K^{Trans}), el volumen parcial extracelular (v_e) y el volumen parcial de los vasos (v_p).

Como se puede ver en la Figura 9, el error de la K^{trans} es del 3% y el error en la variable v_e es de más del 30%, siendo 0,625 el valor de v_e real. Dado que el coste computacional era muy elevado y esta última variable no era caso de nuestro estudio, se decidió realizar las simulaciones de 360 segundos. Además de optimizar el tiempo de estudio de vóxel se vio que el error relativo para la principal variable del estudio (K^{trans}) era inferior a un 5% (Figura 10), en torno a los 360 segundos, por tanto, era despreciable y se decidió que ese tiempo era suficiente para el objetivo.

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

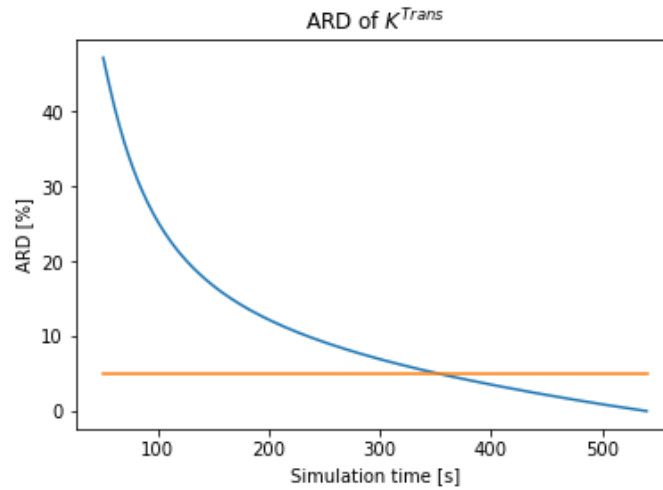


Figura 10. Gráfica % error K^{trans} (curva Azul) en el tiempo respecto $t=540s$. Eje al 5% error (línea naranja).

3.2 Estudio de Celularidad

Para ver la influencia de las células se simuló, para cada uno de los vóxeles de interés, diferentes distribuciones de células agrupadas formando clústeres. El volumen de células para cada vóxel es siempre el mismo, entre 30-35% del volumen total del vóxel, dependiendo de la posición de cada una de estas dentro del modelo ya que su localización es aleatoria en cada modelo para evitar todo lo posible la arbitrariedad debida al diseño de la geometría.

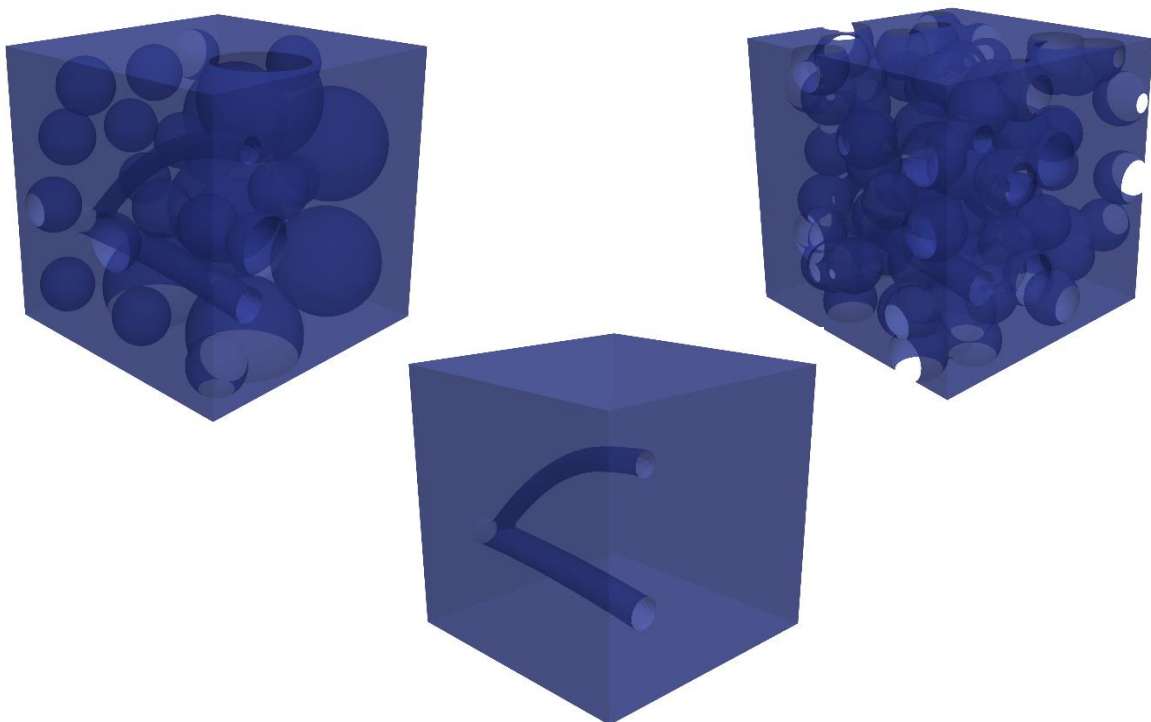


Figura 11. Geometría del vóxel con vascularización intermedia. Caso en que el grado de agrupamiento celular es alto (izquierda arriba), caso con un bajo grado de agrupamiento celular (derecha arriba) y geometría sin células (abajo).

En la Figura 11, se muestran los tres casos a estudiar con diferente grado de agrupamiento celular para cada vóxel de interés. Comenzaremos hablando del menos vascularizado de los tres, el cual contiene un volumen de vascularización parcial del 1% respecto del volumen total del vóxel.

Una vez ajustado el ETM para este conjunto de vóxeles se pueden observar que las curvas de concentración-tiempo de los casos con alto grado de agrupamiento celular y con las células disueltas en la matriz son bastante similares. Esto es debido a que el AC difunde por todo el vóxel homogéneamente, al contrario que pasa con el vóxel con bajo grado de agrupamiento celular, en el tenemos valores más heterogéneos. Como se puede observar en la curva de difusión, los efectos de la extravasación del AC se pueden ver en la primera parte. En el tramo final los efectos difusivos cobran fuerza y el AC sobrepasa al final de la curva el pico de concentración que hay en los primeros 60 segundos. Esto es debido a que el mayor tamaño de las agrupaciones de células esféricas genera cuellos de botella en la difusión, donde el AC se acumula en reservorios. De esta manera, cuando el AC debería reabsorberse de nuevo a la sangre, como ocurre los otros dos casos, este difunde por el resto del vóxel. (Figura 12)

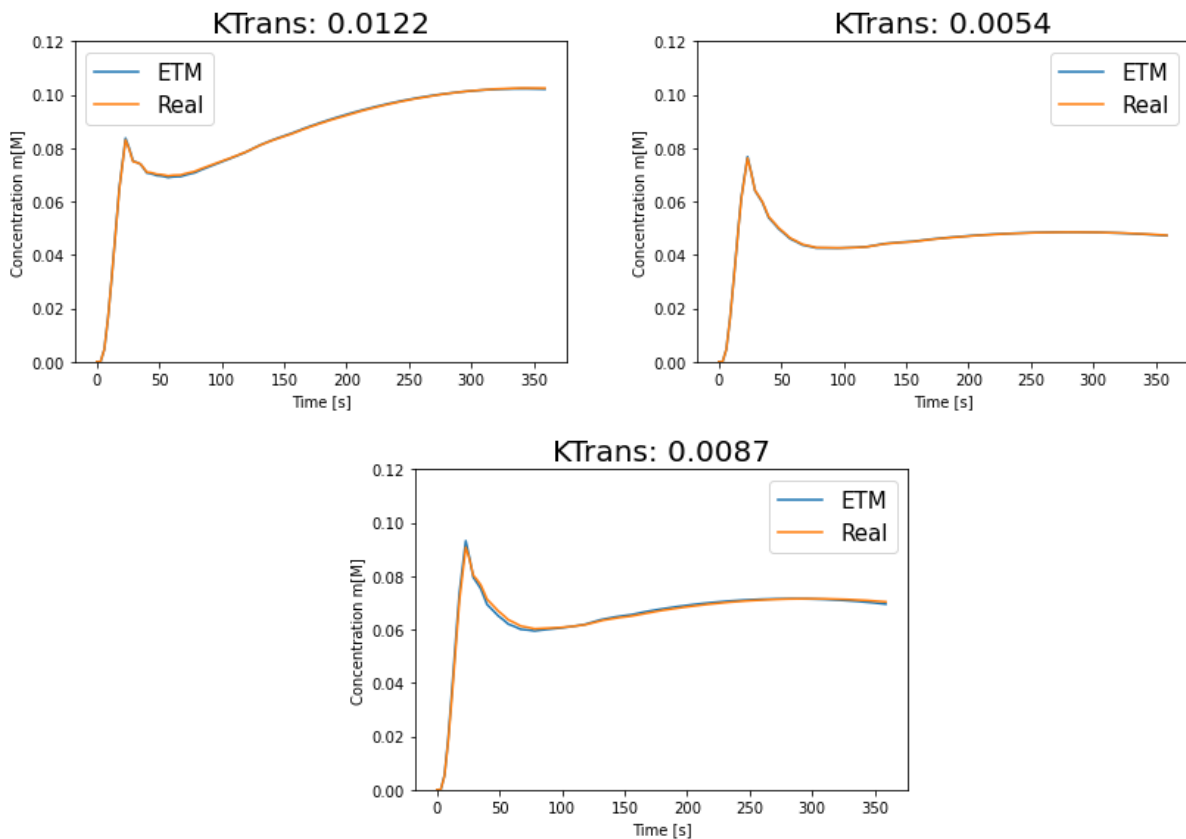


Figura 12. Ajuste del ETM en el vóxel con vascularización baja. Caso con un alto grado de agrupamiento celular (arriba izquierda). Caso con bajo grado de agrupamiento celular (arriba derecha). Caso con las células disueltas matriz (abajo centro).

Pasando al caso con una vascularización intermedia, compuesta por un 1,5% de volumen total del vóxel, lo que implica un aumento del 50% respecto al caso de estudio anterior, se ven los siguientes resultados.

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

Los valores de K^{trans} obtenidos una vez procesados los datos se asemejan más entre ellos en comparación con el vóxel anterior, el menos vascularizado. Principalmente se debe a que se ha aumentado el volumen de vascularización del vóxel y esto mismo se puede ver que los casos con alto grado de celularidad y las células disueltas en la matriz, sus curvas y valores de K^{trans} son más similares.

Analizando las curvas obtenidas se vuelve a ver el mismo patrón en el caso en que las células con mayor grado de agrupamiento celular del caso con menos vascularización (Figura 13). La curva de concentración vuelve a subir conforme aumenta el tiempo hasta valores más elevados que su pico de concentración inicial. Es debido a la geometría: las células grandes forman pequeños canales que impiden la extravasación constante del AC, por tanto, se generan pequeñas reservas de AC entre las células.

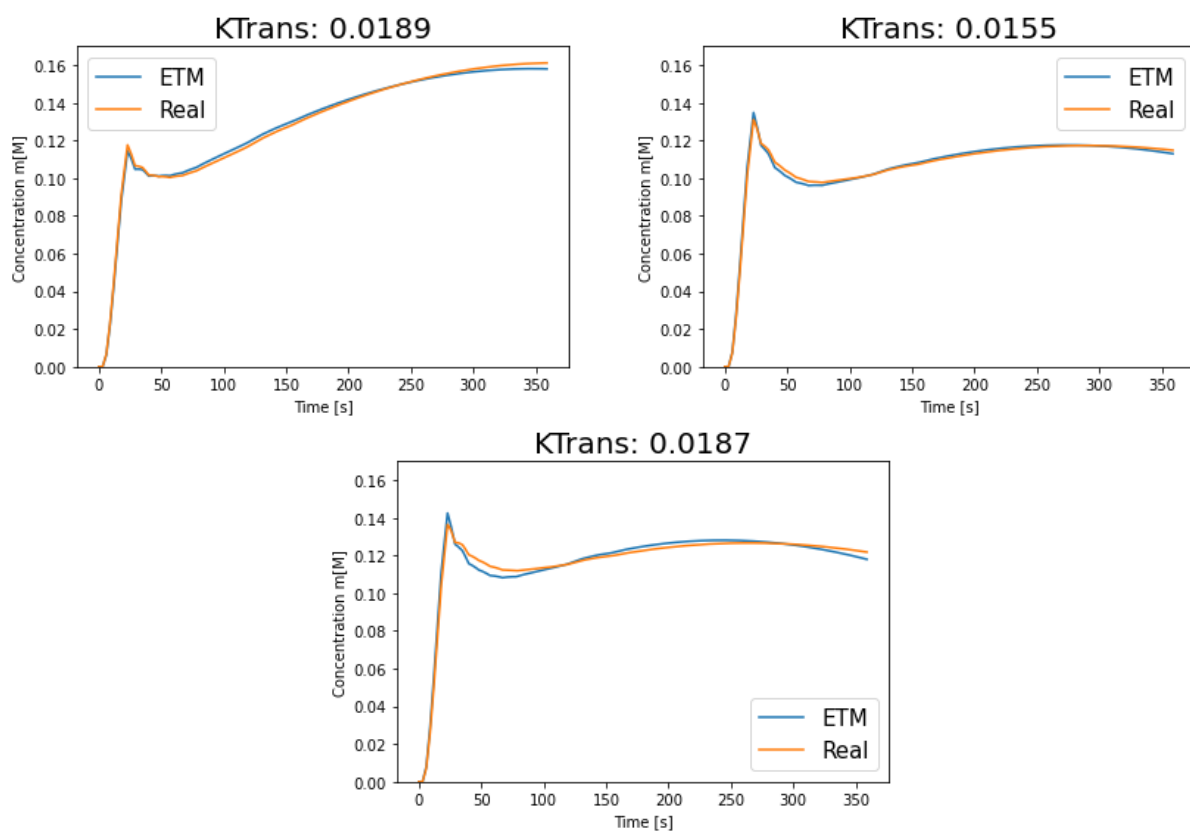


Figura 13. Ajuste del ETM en el vóxel con vascularización intermedia. Caso con un alto grado de agrupamiento celular (arriba izquierda). Caso con bajo grado de agrupamiento celular (arriba derecha). Caso con las células disueltas matriz (abajo centro).

La vascularización y el aumento de superficie de los capilares simulados cobra cada vez más importancia para la variable K^{trans} , que ya no le afecta tanto la geometría de las células ni la cantidad de ellas que haya dentro del vóxel, sus valores son cada vez más homogéneos y similares.

Por último, se va a analizar el caso más vascularizado de todos, el cual cuenta con un 2% del volumen total del vóxel, el doble de volumen que se tiene en el primero de los casos.

Al tener una vascularización muy alta, los valores de K^{trans} con alto y bajo grado de agrupamiento celular son prácticamente idénticos, la cantidad de los clústeres pasa a un segundo plano. En estos dos casos, se aprecia una difusión heterogénea (se están generando reservorios de AC) como se puede ver la parte media y final de las curvas (Figura 14), debido a la cantidad de superficie de intercambio en los capilares y la posición de las células dispersas por el vóxel. Lo contrario de esto ocurre cuando las células están disueltas en la matriz, no se genera ninguna reserva de AC porque difunde homogéneamente por todo el vóxel, por lo que se obtiene un valor de K^{trans} presumiblemente más preciso.

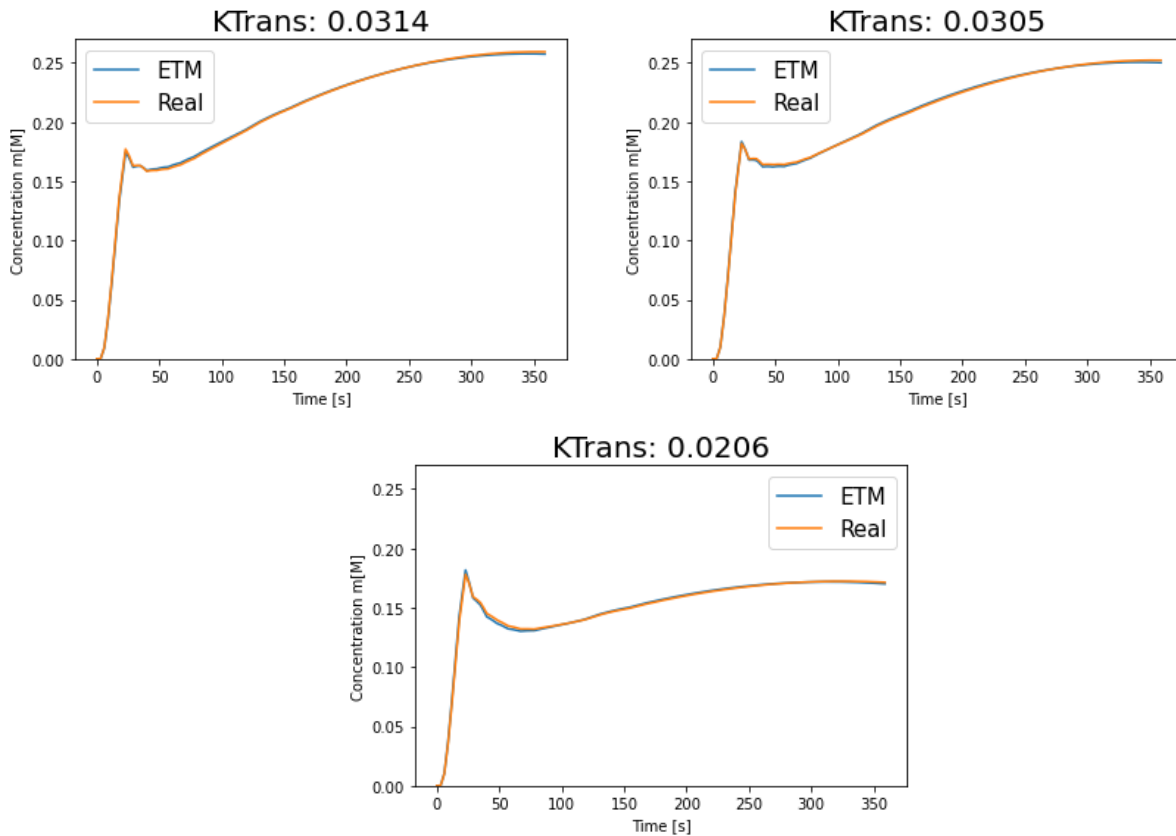


Figura 14. Ajuste del ETM en el vóxel con vascularización alta. Caso con un alto grado de agrupamiento celular (arriba izquierda). Caso con bajo grado de agrupamiento celular (arriba derecha). Caso con las células disueltas matriz (abajo centro).

Para ver el efecto que generan estos reservorios que previamente se ha comentado y visto en muchas de las curvas de concentración-tiempo resultantes, se ha programado un script de Python mediante el cual se ha podido visualizar en 3D toda la simulación. En la Figura 15. Se observan dos cortes de la geometría del vóxel con una vascularización baja, cada uno con distinto agrupamiento celular en un mismo instante de tiempo de simulación ($t=250s$). Se aprecia como el AC tiene una difusión por el voxel completamente diferente para los dos tipos de configuraciones de agrupamiento celular.

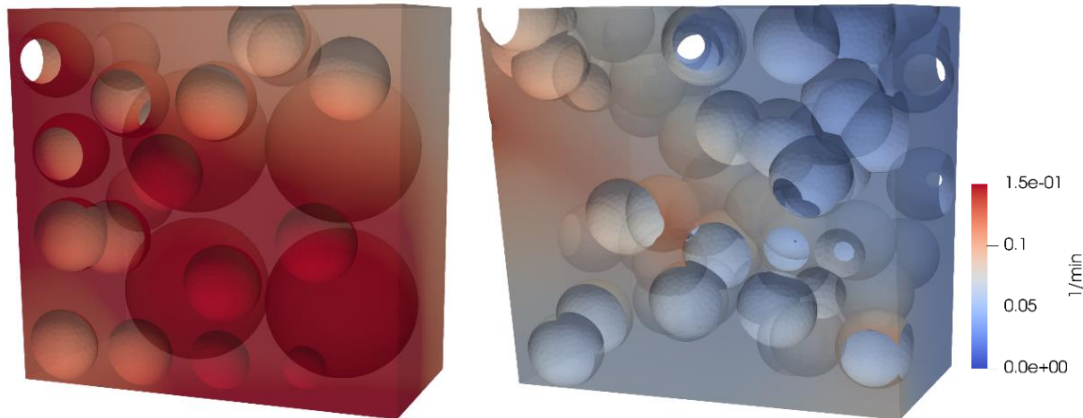


Figura 15. Visualización en 3D de la difusión en el instante de simulación $t=250s$. Corte realizado en el vóxel poco vascularizado, a la derecha el vóxel tiene un bajo grado de agrupamiento celular, mientras que, a la izquierda el grado de agrupamiento es alto. Se aprecia en el corte derecho más heterogeneidad en la distribución de concentración de AC entre las células que en la imagen izquierda.

3.3 Estudio de la Permeabilidad

Se ha analizado también cómo afecta la permeabilidad del AC en los tres vóxeles de nuestro estudio. Para ello se ha seleccionado el caso de estudio de la celularidad anterior que más se ajusta a la realidad. Este es el caso en el que se ha supuesto que las células están disueltas en la matriz extracelular. La geometría elegida es la correspondiente al tercer caso, siendo el valor de la difusividad efectiva (D_{eff}) calculado en la ecuación (Ec. 7). Además de esto se han simulado dos casos para cada uno de los vóxeles característicos, uno con una permeabilidad más elevada, 10 veces más, y otra mucho más baja, 10 veces menos, respecto a la utilizada en todos los casos anteriores.

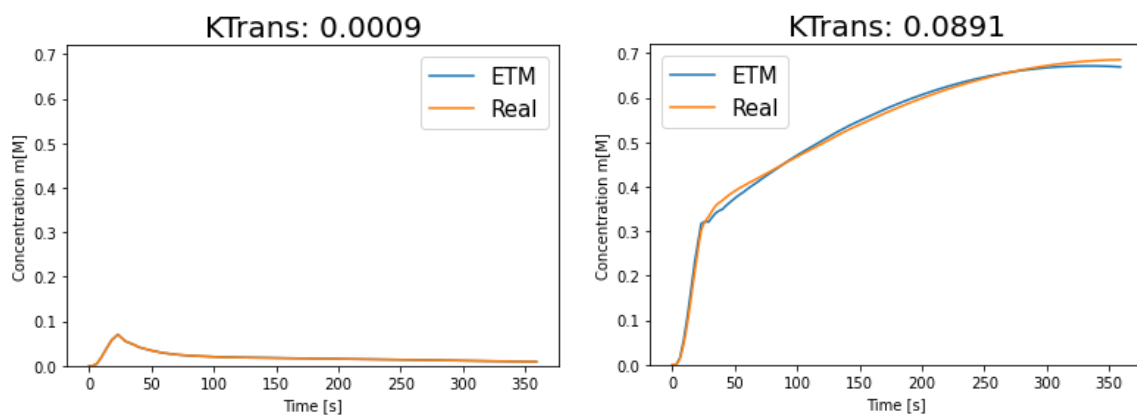


Figura 16. Ajuste ETM del vóxel con una vascularización baja. Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor $\times 0.1$ (izquierda). Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor $\times 10$ (derecha).

Se comienza analizando los resultados obtenidos para el vóxel menos vascularizado (Figura 16). Se observa cómo en el caso con más permeabilidad, la concentración alcanza su máximo al final de la simulación. Esto es debido a que el vóxel se ha considerado impermeable en el contorno y el AC difunde hasta el límite del vóxel. Dado que la fase de reabsorción es más lenta que la de

extravasación, el vaso no puede reabsorber todo el AC que ha extravasado y difundido por el vóxel. Esto mismo ocurre en todos los vóxeles de interés como se puede ver en las Figuras 16, 17 y 18.

Con la permeabilidad disminuida un orden se puede apreciar que la aportación del AC es prácticamente nula y su valor de K^{trans} es discreto, incluso aunque aumentemos el volumen de vascularización dentro del vaso. En cambio, cuando se aumenta un orden se visualiza que la K^{trans} llega a alcanzar valores fisiológicos encontrados en bibliografía. (Woodall et al., 2018)

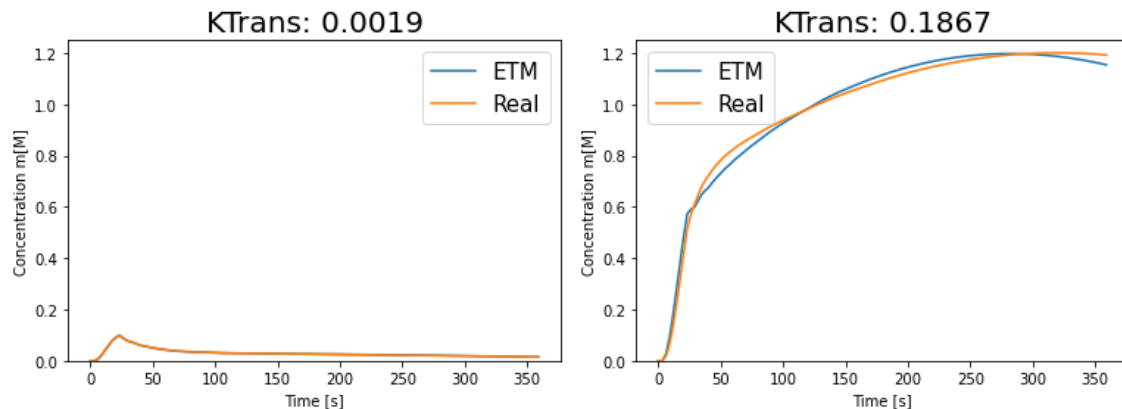


Figura 17. Ajuste ETM del vóxel con una vascularización intermedia. Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor x0.1 (izquierda). Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor x10 (derecha).

Se puede ver linealidad en los valores obtenidos, ya que en ambos casos los valores de K^{trans} coinciden con el valor obtenido en los casos previos con las células disueltas en el vóxel calculados con la D_{eff} , pero multiplicado por el factor por el cual se ha multiplicado la permeabilidad en este apartado.

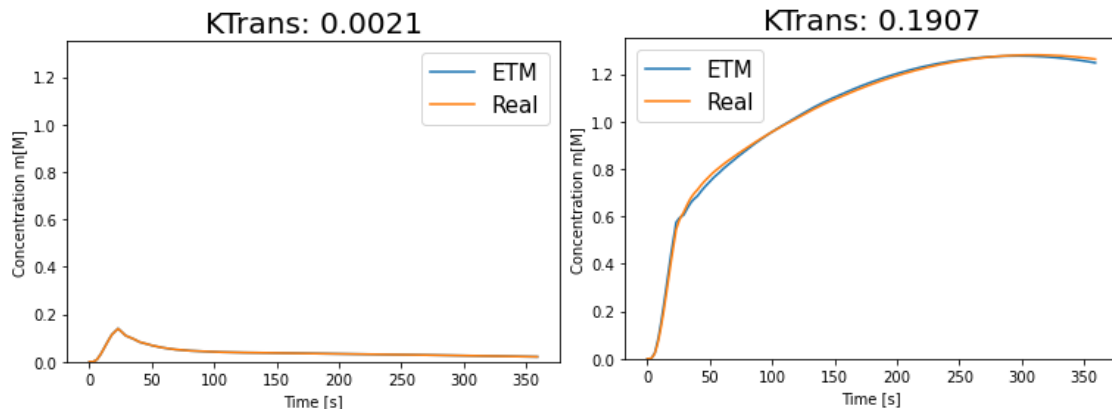


Figura 18. Ajuste ETM del vóxel con una vascularización alta. Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor x0.1 (izquierda). Simulación con la permeabilidad base multiplicada por un factor x10 (derecha).

El ratio de extravasación, K^{trans} , va relacionado siempre a tres factores como son: el flujo sanguíneo (F), la permeabilidad vascular (P) y el área de superficie capilar (S). En la práctica no se pueden separar las contribuciones individuales de área y permeabilidad por lo que se considera el producto PS.

Existen dos casos en los que se puede ver la interacción de estos factores, son el caso en que hay flujo suficiente y la permeabilidad es el factor limitante y el caso contrario a este. El estudio se ha centrado en este primero.

El flujo hace que llegue suficiente AC a los vasos del tejido y en este caso se puede simplificar y suponer que la K^{trans} únicamente depende de la permeabilidad (P) y de la superficie del vaso (S) (Ec. 9).

$$K^{trans} = P \cdot S \quad (Ec. 9)$$

		Vascularización		
		Baja	Media	Alta
Caso 1	Permeabilidad	2,80E-05	2,80E-05	2,80E-05
	K^{trans}	0,0009	0,0019	0,0021
Caso 2	Permeabilidad	2,80E-03	2,80E-03	2,80E-03
	K^{trans}	0,0891	0,1867	0,1907
Ratio Permeabilidad		100	100	100
Ratio K^{trans}		99	98,263	90,810

Tabla 2. Relación linealidad entre permeabilidad y K^{trans} de los distintos niveles de vascularización.

Como se puede ver en la tabla 2, existe una clara linealidad entre los ratios de las variables de permeabilidad y K^{trans} de estos dos últimos casos simulados en un medio homogéneo (células disueltas en el vóxel). Al contrario que pasa en los casos con las células agrupadas en clústeres, como se ha podido ver en resultados anteriores. En estos casos, el medio es heterogéneo y los resultados de K^{trans} entre los grados de vascularización y agrupamiento celular eran muy dispares, se pierde esta linealidad. También se puede observar que al aumentar la vascularización del vóxel el ratio de la K^{trans} va disminuyendo, cobra más importancia cuando el vaso tiene menos volumen de vascular.

4. Conclusiones

El estudio del impacto de los parámetros microscópicos dentro del parámetro K^{trans} (cuantifica el grado de vascularización) tiene mucha importancia en el ámbito clínico, tanto en la detección de tejido tumoral en las MRI-DCE como en el tratamiento de tumores mediante quimioterapia. Sabiendo la influencia que tienen algunas variables, se puede conocer más sobre cuáles son las principales y cómo afectan al proceso de extravasación del fármaco desde las venas a las células tumorales.

Para ello se ha utilizado la formulación propuesta por Tofts (ETM), la cual considera que cada vóxel está compuesto por espacio extracelular y vasos sanguíneos. Este modelo no tiene en cuenta la difusión, ya que, solo considera el aporte activo de AC al espacio extracelular (EES). Considerando que es un factor limitante de cara al estudio y que varios autores también lo han formulado así, se ha incluido el aporte pasivo de AC en nuestro modelo.

Simulación computacional de la vascularización de tumores sólidos mediante el método de los elementos finitos.

Para poder ver la influencia de estas variables microscópicas en un ambiente macroscópico, se ha diseñado diferentes configuraciones de redes vasculares a escala microscópica, similares a las que podría haber en un tumor real.

Mediante este modelo y al analizar los resultados con el ETM se ha podido lograr entender cómo y cuánto afectan las distintas variables mencionadas anteriormente.

Como consecuencia de este trabajo se ha observado que cuando el grado de vascularización es bajo, el factor de agrupamiento celular cobra mucha importancia. Además, se ha visto que cuando la geometría en la cual el grado de agrupación celular es alto, es decir, aquella en la que las células se agrupan en clústeres grandes, ha generado un ambiente heterogéneo dentro del vóxel. El AC no podía difundir libremente por él, sino que en el espacio entre las células se creaban pequeños cuellos de botella que le impedían una difusión homogénea. Esto no ocurre cuando el grado de agrupamiento celular es bajo.

Conforme el grado de vascularización aumenta dentro del vóxel, la influencia del agrupamiento celular pasa a un segundo plano, siendo la superficie de intercambio vascular la que cobra más importancia en los valores de K^{trans} . Para el vóxel con la vascularización más alta se obtiene para los dos casos de agrupación celular, una curva idéntica y un valor de K^{trans} muy similar.

Al formular la hipótesis en la que las células están disueltas en la matriz, podemos observar que las curvas son homogéneas y los valores de K^{trans} se parecen más a los casos en los que tenemos un grado de agrupación celular alto.

Por otro lado, se ha estudiado también cómo afecta la permeabilidad variando el valor inicial de ésta entre dos órdenes de magnitud, multiplicándolo y dividiéndolo por 10. Solo en el que mayoramos este valor obtuvimos valores de K^{trans} dentro de rangos fisiológicos, por lo que la es altamente probable que la permeabilidad real esté en ese orden de magnitud.

También se observó una clara linealidad que confirma la hipótesis de que es la permeabilidad la que limita la extravasación, que es el supuesto del que parte el modelo de Tofts y que hemos asumido en nuestro trabajo. Comparando los casos sin agrupamiento celular, esta linealidad se vio claramente. No obstante, las diferencias en el ajuste de la K^{trans} vistas en los casos en los que hay agrupamiento celular, podemos suponer que esta linealidad se va perdiendo conforme aumenta la heterogeneidad dentro del vóxel.

Este trabajo constituye la primera aproximación numérica, usando el MEF, al estudio de la influencia de las características microscópicas en los parámetros del modelo de Tofts, concretamente en el de la extravasación. Viendo los resultados obtenidos, las líneas futuras de este trabajo pasan por un estudio más exhaustivo de la influencia del grado de agrupamiento celular sobre la relación lineal entre la permeabilidad y la K^{trans} en el caso en el que la permeabilidad es el factor limitante.

5. Bibliografía

ANSYS Documentation (2019).

Azzi, S., Hebda, J. K., & Gavard, J. (2013). Vascular permeability and drug delivery in cancers. *Frontiers in Oncology*, 3. <https://doi.org/10.3389/FONC.2013.00211>

Barnes, S. L., Quarles, C. C., & Yankeelov, T. E. (2014). Modeling the Effect of Intra-Voxel Diffusion of Contrast Agent on the Quantitative Analysis of Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *PLOS ONE*, 9(10), e108726. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0108726>

Cantrell, C. G., Vakil, P., Jeong, Y., Ansari, S. A., & Carroll, T. J. (2017a). Diffusion Compensated Tofts-Model Suggests Contrast Leakage through Aneurysm Wall. *Magn Reson Med*, 78(6). <https://doi.org/10.1002/mrm.26607>

Fluckiger, J. U., Loveless, M. E., Barnes, S. L., Lepage, M., & Yankeelov, T. E. (2013). A diffusion-compensated model for the analysis of DCE-MRI data: theory, simulations and experimental results. *Physics in Medicine and Biology*, 58(6), 1983–1998. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/6/1983>

Jia, G., O'Dell, C., Heverhagen, J. T., Yang, X., Liang, J., Jacko, R. v., Sammet, S., Pellas, T., Cole, P., & Knopp, M. v. (2008). Colorectal Liver Metastases: Contrast Agent Diffusion Coefficient for Quantification of Contrast Enhancement Heterogeneity at MR Imaging1. *https://Doi.Org/10.1148/Radiol.2491071936*, 248(3), 901–909. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2491071936>

Khalifa, F., Soliman, A., El-Baz, A., Abou El-Ghar, M., El-Diasty, T., Gimel'Farb, G., Ouseph, R., & Dwyer, A. C. (2014). Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Medical Physics*, 41(12). <https://doi.org/10.1118/1.4898202>

Koh, T. S., Hartono, S., Thng, C. H., Lim, T. K. H., Martarello, L., & Ng, Q. S. (2013). In vivo measurement of gadolinium diffusivity by dynamic contrast-enhanced MRI: A preclinical study of human xenografts. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(1), 269–276. <https://doi.org/10.1002/MRM.24246>

Pellerin, M., Yankeelov, T. E., & Lepage, M. (2007). Incorporating contrast agent diffusion into the analysis of DCE-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(6), 1124–1134. <https://doi.org/10.1002/MRM.21400>

Reitan, N. K., Thuen, M., Goa, P. E., & de Lange Davies, C. (2010). Characterization of tumor microvascular structure and permeability: comparison between magnetic resonance imaging and intravital confocal imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 15(3), 036004. <https://doi.org/10.1117/1.3431095>

Sainz-DeMena, D., Ye, W., Pérez, M. Á., & García-Aznar, J. M. (2022). A finite element based optimization algorithm to include diffusion into the analysis of DCE-MRI. *Engineering with Computers*. <https://doi.org/10.1007/s00366-022-01667-w>

Sinno, N., Taylor, E., Milosevic, M., Jaffray, D. A., & Coolens, C. (2021). Incorporating cross-voxel exchange into the analysis of dynamic contrast-enhanced imaging data: theory,

- simulations and experimental results. *Physics in Medicine & Biology*, 66(20), 205018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AC2205>
- Sourbron, S. (2014). A tracer-kinetic field theory for medical imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(4), 935–946. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2300450>
- Sourbron, S. P., & Buckley, D. L. (2013). Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in Biomedicine*, 26(8), 1004–1027. <https://doi.org/10.1002/NBM.2940>
- Tao, L., & Nicholson, C. (2004). Maximum geometrical hindrance to diffusion in brain extracellular space surrounding uniformly spaced convex cells. *Journal of Theoretical Biology*, 229(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/J.JTBI.2004.03.003>
- Tofts, P. S. (1997). Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 7(1), 91–101. <https://doi.org/10.1002/JMRI.1880070113>
- Tofts, P. S., Brix, G., Buckley, D. L., Evelhoch, J. L., Henderson, E., Knopp, M. v, Larsson, H. B., Lee, T.-Y., Mayr, N. A., Parker, G. J., Port, R. E., Taylor, J., & Weisskoff, R. M. (1999). Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T 1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *J. Magn. Reson. Imaging*, 10, 223–232. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(199909\)10:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3)
- Tofts, P. S., & Kermode, A. G. (1991). Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magnetic Resonance in Medicine*, 17(2), 357–367. <https://doi.org/10.1002/MRM.1910170208>
- Woodall, R. T., Barnes, S. L., Hormuth, D. A., Sorace, A. G., Quarles, C. C., & Yankeelov, T. E. (2018a). The effects of intravoxel contrast agent diffusion on the analysis of DCE-MRI data in realistic tissue domains. *Magnetic Resonance in Medicine*, 80(1), 330–340. <https://doi.org/10.1002/MRM.26995>
- Yankeelov, T. E., Luci, J. J., Lepage, M., Li, R., Debusk, L., Lin, P. C., Price, R. R., & Gore, J. C. (2005). Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: A reference region model. *Magnetic Resonance Imaging*, 23(4), 519–529. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.02.013>
- Zhang, J., Liu, H., Tong, H., Wang, S., Yang, Y., Liu, G., & Zhang, W. (2017). Clinical applications of contrast-enhanced perfusion MRI techniques in gliomas: Recent advances and current challenges. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7064120>