

## مدل عددی مبتنی بر تصویر برای دارورسانی به تومورهای جامد

فرشاد مرادی کشکولی، مجید سلطانی\*، محمدحسین حامدی

گروه تبدیل انرژی، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

### تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۲  
بازنگری: ۱۳۹۹/۰۳/۰۲  
پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۳۱  
ارائه آنلاین: ۱۳۹۹/۰۴/۱۱

### کلمات کلیدی:

رسانش دارو  
شیمی درمانی  
تومورهای جامد  
شبکه مویرگی  
ناحیه نکروز

**خلاصه:** استفاده از مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی‌های عددی در کنار مطالعات بالینی می‌تواند به درک صحیح مکانیزم دارورسانی به تومور کمک کرده، کارایی درمان دارویی را ارتقا داده و اثر پارامترهای فیزیولوژیکی مختلف را بر رفتار تومورها نشان دهد. هدف اصلی این پژوهش استفاده از یک مدل چندمقیاسی مبتنی بر مدل‌سازی ریاضی و نیز دینامیک سیالات محاسباتی برای بررسی رسانش دارو به تومور و پیش‌بینی اثر درمان است. مدل فیزیولوژیکی واقعی ترشده‌ی تومور نسبت به مدل‌های پیشین با به‌دست‌آوردن هندسه شبکه مویرگی از یک تصویر و نیز در نظر گرفتن ناحیه نکروز و جذب سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ادامه، مدل‌سازی جریان سیال و رسانش دارو در فضای میان بافتی انجام می‌گیرد. نسبت سلول‌های کشته‌شده توموری بعد از درمان بافت سرطانی با دو کسورویبسیسین در حدود ۶۹/۰۳ درصد به‌دست آمده است. نتایج نشان می‌دهند که مقدار غلظت در ناحیه نکروز بسیار پایین بوده و تنها مقدار کمی دارو به‌واسطه دیفیوژن به درون ناحیه نکروز نفوذ می‌کند. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌تواند به درک بهتر مکانیزم دارورسانی به تومورهای جامد برای غلبه بر موانع میکرو محیطی تومور با هدف اثر بخشی بهتر درمان کمک کند.

### ۱- مقدمه

به پاسخ‌های مختلفی در مقابل درمان‌های متفاوت می‌گردد، خطر مرگ ناشی از این بیماری را بالاتر می‌برد. این عوامل باعث شده است که اخیراً گرایش بسیار زیادی از طرف محققان و مراکز تحقیقاتی سرطان به سمت شخصی‌سازی درمان سرطان به‌وجود آید. توسعه‌ی مدل ریاضی برای پیش‌بینی صحیح درمان، بهبود و بهینه کردن آن و ارائه روش‌های جدید درمانی می‌تواند به شخصی‌سازی درمان، افزایش طول عمر و کیفیت زندگی بیماران کمک نماید [۴].

بررسی دارورسانی تومورهای جامد شامل مطالعات در دو حوزه مربوط به جریان سیال در تومورها و انتقال دارو در تومورها است. جین و بکستر [۵-۶] جریان سیال میان‌بافتی را در تومورهای جامد بررسی کرده و فشار سیال میان‌بافتی را به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار مورد توجه قرار داده‌اند. از دیدگاه آن‌ها، تومور به‌عنوان بافت متخلخل بوده [۵] و سطوح پایین‌تر آن مانند شبکه مویرگی با فرضیات ساده‌ای حل می‌شوند [۶]. این روش، دیدگاهی ماکروسکوپی از مدل‌سازی جریان سیال در تومور است. بر پایه‌ی این فرضیه، جین و همکاران

طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸ میلادی، سرطان به‌عنوان دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان، منجر به مرگ حدود ۹/۶ میلیون نفر شده است [۱]. طبق مطالعات صورت‌گرفته، سرطان سومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در ایران می‌باشد [۲] که نشان می‌دهد این موضوع نیازمند توجه ویژه‌ای است. اگر چه پیشرفت‌های زیادی در تحقیقات مربوط به سرطان در دهه‌های اخیر صورت گرفته است، اما همچنان نیاز شدیدی به روش‌های تشخیص صحیح و به‌موقع تومور و ایجاد گزینه‌های جدید درمان برای جلوگیری از پیشرفت آن وجود دارد [۳]. بسیاری از خواص سرطان به‌صورت دینامیک و پویا و وابسته به بیمار هستند و بر اساس زمان و نیز نوع درمان تغییر کرده و تکامل پیدا می‌کنند. تمام این تغییرات دینامیکی خواص سرطان، پیشرفت درمان‌های موثر بر آن را بسیار سخت و پیچیده می‌کند. عدم وجود برنامه‌ی درمانی مناسب برای هر بیمار با توجه به پارامترهای فیزیولوژیکی خود بیمار که منجر

\* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: msoltani@kntu.ac.ir



[۶] مدل کروی از تومور را با استفاده از روش المان محدود مطالعه و بررسی کردند. مدل آن‌ها جریان سیال میان‌بافتی و انتقال دارو را به‌طور هم‌زمان حل و حرکت دارو در بافت و عبور آن از دیواره‌ی مویرگ را با استفاده از فرضیات ساده‌ای بررسی می‌کرد. در پژوهش آن‌ها مشخص شد که مقدار فشار میان‌بافتی در تومور تقریباً یکنواخت بوده و مقدار آن بیشتر از فشار بافت‌های اطراف تومور است. این فشار میان‌بافتی بالا، مانع اصلی در مقابل رسانش مناسب دارو است. سلطانی و همکاران [۷] مدل ریاضی جریان میان‌بافتی را در تومور کروی ایزوله (بدون در نظر گرفتن بافت سالم اطراف تومور) با استفاده از روش المان محدود توسعه دادند و دو پارامتر جدید قطر تومور بحرانی و قطر بافت نکروز بحرانی را معرفی کردند. آنها هم‌چنین مدلشان را بر روی هندسه‌های مختلفی از تومور به‌منظور مطالعه‌ی تأثیر شکل و اندازه تومور بر رسانش دارو اعمال کردند [۸]. در پژوهش‌های ذکر شده، اثر شبکه مویرگی به‌صورت فشار ثابتی با توزیع یکنواخت در داخل بافت در نظر گرفته شده است. جی وو و همکاران [۹]، مدل عددی را که ترکیبی از جریان درون مویرگی، جریان عبوری از رگ و جریان میان‌بافتی بود ارائه نمودند. سلطانی و همکاران [۱۰] اثرات جریان خون در شبکه مویرگی ایجاد شده به‌وسیله مدل ریاضی را بر جریان میان‌بافتی تومور مدل‌سازی کردند. در مدل ارائه‌شده، جریان میان‌بافتی به جریان تراوایی از دیواره‌ی رگ به جریان درون‌رگی مرتبط شده و اثراتی مانند بازسازی شبکه مویرگی توسط عوامل جریانی و متابولیکی نیز در نظر گرفته شده است.

رسانش داروهای شیمی‌درمانی به سلول‌های تومور از محل تزریق، شامل انتقال و تزریق از طریق سیستم گردش خون، تراوش از رگ‌های اطراف تومور و انتقال میان‌بافتی تا رسیدن به سلول‌های توموری است. بازدهی شیمی‌درمانی به توزیع مکانی-زمانی دارو در بافت تومور وابسته است که خود به ویژگی‌های محیط تومور و هم‌چنین دارو بستگی دارد. از اواخر دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی تا به امروز، شبیه‌سازی توزیع دارو در تومورهای جامد از سوی محققان بسیاری به‌منظور حل مشکلات مختلف مربوط به رسانش دارو ارائه شده است [۶، ۱۲-۱۵]. این پژوهش‌ها بستری را برای بررسی انتقال دارو و جریان سیال در تومورهای زنده با توجه به مدل‌های محاسباتی فراهم نموده است. مدل انتقال مواد حل‌شدنی در ماده متخلخل از جمله مدل‌های کاربردی در زمینه دارورسانی به تومورهای جامد است. این مدل،

مکانیزم‌های انتقال مواد و هم‌چنین رسانش دارو از طریق مویرگ‌ها را شامل می‌شود [۱۱]. سفیدگر و همکاران [۱۲] مدل عددی المان محدود جامعی که دربرگیرنده عوامل مختلف فیزیولوژیکی رسانش دارو به تومور بود را با در نظر گرفتن سه نوع شبکه مویرگی (دینامیک، استاتیک و بدون شبکه) توسعه دادند. نتایج نشان دادند که شبکه مویرگی دینامیک نتایج واقعی‌تری را نسبت به دو شبکه دیگر ارائه می‌دهد. آریفین و همکاران [۱۳] حساسیت توزیع دارو به پارامترهای شیمیایی و فیزیکی را در یک مدل عددی از تومور مغزی مطالعه نمودند. ژان و همکاران [۱۴] با در نظر گرفتن هندسه تومور ایده‌آل در یک مدل محاسباتی که شامل فرآیندهای فیزیکی و بیوشیمیایی در تحویل دارو و جذب سلولی است، بررسی‌هایی را بر روی تزریق پیوسته داروی شیمی‌درمانی و نیز دارورسانی با استفاده از لیپوزوم‌های حساس به دما انجام دادند. اخیراً، سلطانی و همکاران [۱۵] با در نظر گرفتن شبکه مویرگی توزیع مکانی-زمانی ردیاب دستگاه پتاسکن را در تومور دارای شبکه مویرگی با استفاده از مدل عددی المان محدود مورد بررسی قرار داده‌اند. چارچوب پیشنهادی آن‌ها می‌تواند برای ارزیابی اثر پارامترهای مختلف بر توزیع ردیاب مورد استفاده قرار گیرد.

تصاویر پزشکی رایج‌ترین داده‌های بالینی هستند که به‌عنوان ورودی در مدل‌های شخصی‌سازی شده مورد استفاده قرار می‌گیرند. روش‌های دینامیک سیالات محاسباتی اخیراً با استفاده از مدل‌سازی عددی دارورسانی به تومورهای جامد با ترکیب ویژگی‌های بیمار با داده‌های تصاویر پزشکی، دامنه‌ی جدیدی از امکانات بالینی شخصی‌سازی شده را ایجاد کرده‌اند. به‌عنوان نمونه، فرآیند دارورسانی به تومورهای فاقد شبکه مویرگی به کمک شبیه‌سازی‌های عددی در پژوهش بهانداری و همکاران [۱۶] با استفاده از عکس‌های به‌دست آمده از MRI برای تومور مغزی و پیشکو و همکاران [۱۷] برای تومور موش مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. برای بهینه‌سازی روش‌های درمانی، این مدل عددی با در نظر گرفتن عروق ناهمگن و متخلخل بافت، امکان محاسبه جریان سیال و انتقال دارو را در بافت توموری فراهم می‌کند [۱۷]. اخیراً، عسگری و همکاران [۱۸] با در نظر گرفتن تصویری غیرواقعی از تومور رگ‌زایی شده، توزیع ردیاب را با استفاده از روش المان محدود مورد بررسی قرار دادند. با در نظر گرفتن هندسه‌ای تصنعی از تومور رگ‌زایی شده، شجاعی و همکاران [۱۹] به بررسی

## معادله‌های جریان سیال میان بافتی

مدل مومنتوم کلی حاکم بر جریان سیال در محیط متخلخل، بر اساس مدل دارسی-فورچیمر-برینکمن می‌باشد. با توجه به فرضیات از قبیل سرعت پایین (که منجر به حذف عبارت‌های اینرسی می‌شود)، مقدار بسیار کم عبارات نیروهای حجمی و عبارت ویسکوزیته برینکمن در مقایسه با سایر عبارت‌ها، و نیز زمان پایداری بسیار کوچک فشار میان‌بافتی (می‌توان جریان میان‌بافتی را پایدار فرض کرد)، این معادله به معادله دارسی تبدیل می‌شود. از این معادله، می‌توان به‌منظور برقراری رابطه بین سرعت و فشار میان‌بافتی استفاده نمود و در مسایل بیولوژیکی مختلف کاربرد دارد [۱۱]. مشاهدات تجربی دارسی نشان داد که سرعت سیال در محیط متخلخل، متناسب با گرادیان فشار است، بنابراین سیال در ماده متخلخل به کمک معادله‌ی زیر بیان می‌شود [۷]:

$$\nabla P_i = -\left(\frac{\mu}{k}\right) v_i \quad (1)$$

$$v_i = -\kappa \nabla P_i \quad (2)$$

ضریب رسانش هیدرولیکی میان‌بافتی است.

از طرف دیگر معادله پیوستگی با فرض وجود عبارت‌های چشمه (در اینجا، شبکه مویرگی) و چاه (در اینجا، سیستم لنافوی) به صورت زیر اصلاح می‌گردد [۷]:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \quad (3)$$

که در آن نشان‌دهنده‌ی آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از شبکه مویرگی به فضای میان‌بافتی و بیان‌گر آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از بافت به سیستم لنافوی می‌باشد.

آهنگ جریان تراوایی یا همان عبوری از دیواره مویرگ به وسیله‌ی قانون استارلینگ محاسبه می‌شود که بیان‌کننده‌ی نقش فشارهای هیدرواستاتیک و اسمزی در عبور جریان از غشای مویرگ است. بنابراین [۷]:

$$\phi_B = L_P \frac{S}{V} (P_B - P_i - \sigma_s (\pi_B - \pi_i)) \quad (4)$$

جریان سیال و انتقال دارو برای تعیین پارامترهای موثر بر بهبود دارورسانی با استفاده از روش المان محدود پرداختند.

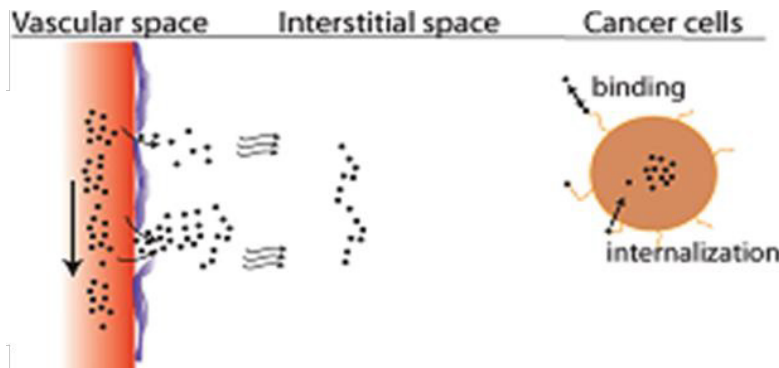
در این پژوهش با به‌کارگیری مدل‌سازی ریاضی و دینامیک سیالات محاسباتی، تصویر تومور رگ‌زایی شده و نیز واقعی‌تر کردن فیزیولوژی تومور (در نظر گرفتن اتصال دارو به سلول، جذب سلولی و نیز فرض وجود بافت نکروز در تومور)، مدل ارائه شده برای دارورسانی به تومورهای جامد در پژوهش‌های گذشته توسعه داده شده است. در ادامه، نتایج نسبت مرگ سلول‌های سرطانی برای پیش‌بینی اثر درمان به دست آمده و مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

## ۲- مواد و روش‌ها

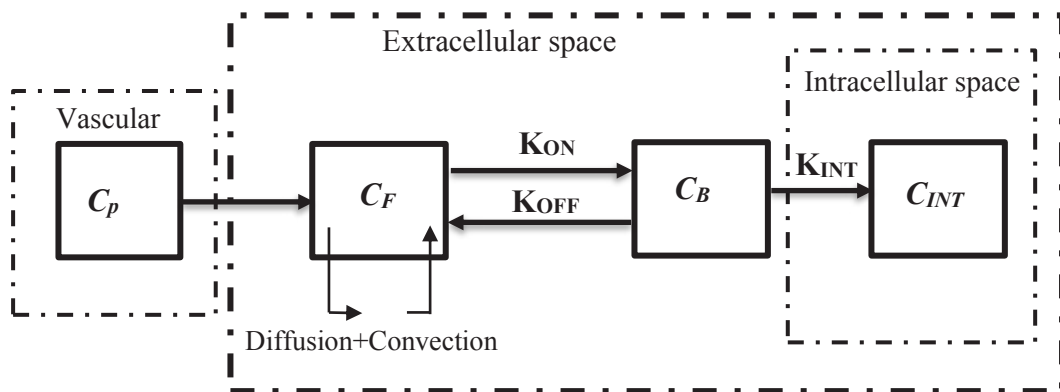
در دارورسانی به تومورهای جامد به‌منظور هدف قراردادن منطقه بیماری، دارو در ابتدا به داخل سیستم گردش خون تزریق می‌شود، جایی که آن‌ها از طریق رگ‌ها، در میان بافت‌ها و درون سلول‌ها منتقل می‌شوند. با توجه به اتصال ویژه بین لیگاندهای دارو و گیرنده‌های سلول، دارو در منطقه هدف بیماری قرار می‌گیرد. سپس، فرآیند به سمت جذب سلولی و آزادسازی دارویی خواهد رفت. از دیدگاه مدل پیوسته، فرآیند دارورسانی شامل انتقال در محیط بافت و اتصال به سلول توموری، و در نهایت وارد شدن به درون سلول است. شماتیکی از این رویکرد در شکل ۱-الف نشان داده شده است. از طرف دیگر، مدل بخشی مسئله حاضر نیز در شکل ۱-ب ارائه شده است. با توجه به رویکرد این پژوهش، مسئله پیش رو یک مسئله چند مقیاسی است، زیرا که حل آن معطوف به حل جریان با وجود مقیاس سلولی با ابعاد نانومتر تا جریان درون بافت با ابعادی در حدود سانتی‌متر است. در ادامه، رویکرد مدل‌سازی ریاضی، هندسه مدل، دامنه محاسباتی، شرایط مرزی، پارامترهای مربوط به مدل‌سازی، استراتژی حل، و در نهایت راستی‌آزمایی نتایج با جزئیات مربوطه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## ۱-۲ معادلات حاکم

معادلات حاکم بر مسئله حاضر شامل معادله‌های جریان سیال میان‌بافتی، معادله‌های انتقال دارو، و در نهایت معادله محاسبه کارایی شیمی‌درمانی است. در ادامه این معادله‌ها، با جزئیات مورد بررسی قرار خواهند گرفت.



(الف)



(ب)

شکل ۱. (الف) شماتیک فرآیند دارورسانی شامل انتقال دارو از رگ‌ها، انتقال دارو در محیط بافت، اتصال دارو به سلول، و در نهایت وارد شدن به درون سلول (ب) مدل بخشی مربوط به انتقال دارو

**Fig. 1. (a) Schematic of drug delivery process including transport of the drug in microvessels, drug transport in tissue medium, and drug binding to the tumor cell, and finally entry into the cell space (b) Compartment model of drug transport**

با ترکیب معادله (۳) با معادله داریسی (۲)، با فرض ثابت بودن  $k$  داریم:

$$-\nabla^2 P_i = \phi_B - \phi_L \quad (۶)$$

روش محاسبه فشار سیال میان‌بافتی به‌طور دقیق در مقالات پیشین گروه ما [۱۰ و ۱۲] توضیح داده شده است.

### معادله‌های انتقال دارو در محیط متخلخل

در فضای میان‌بافتی، این معادلات شامل دو مکانیزم پخش و جابجایی بوده، شبکه مویرگی به‌عنوان چشمه و سیستم لنفاوی به‌عنوان چاه در نظر گرفته می‌شود. سیستم معادلات به‌کارگرفته‌شده (معادله‌های جابجایی-پخش-واکنش) بر اساس قانون بقای جرم، برای انتقال داروی شیمی‌درمانی در فضای میان‌بافتی، اتصال دارو به

در این معادله،  $S/V$  مساحت سطح بر واحد حجم شبکه مویرگی است، فشار میان‌بافتی، فشار خون، فشار اسمزی پلاسما، فشار اسمزی سیال میان‌بافتی، رسانش هیدرولیکی دیواره مویرگ، ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما، قطر مویرگ و طول مویرگ است. مقدار این رابطه، آهنگ خالص فیلتراسیون یا حرکت سلول را نشان می‌دهد. آهنگ جریان لنفی که در بافت سالم به‌صورت یکنواخت فرض شده، از طریق معادله زیر به‌دست می‌آید [۷]:

$$\phi_L = L_{PL} \left( \frac{S}{V} \right)_L (P_i - P_L) \quad (۵)$$

که در آن ضریب فیلتراسیون لنف و فشار هیدرواستاتیک لنف می‌باشد.

آهنگ انتقال ماده حل‌شده از طریق سیستم لنت (که به صورت توزیع یکنواخت و فقط در بافت نرمال فرض شده است)، به صورت زیر

$$\Phi_L = \phi_L C_F \quad (12)$$

در نظر گرفته شده است [۱۹]:

### معادله محاسبه کارآیی شیمی درمانی

با استفاده از غلظت پیش‌بینی‌شده داروی درون سلولی ( $C_{INT}$ )، اثربخشی داروهای ضد سرطان و هم‌چنین عوارض جانبی شیمی‌درمانی بر بافت‌های سالم، بر اساس فرمول تجربی آزمایش‌شده برای داروی دوکسوروبیسین محاسبه می‌شود. کسر سلول‌های کشته‌شده بر اثر

$$Fraction\ of\ Killed\ Cells = 1 - S_F = 1 - \exp(-\omega \cdot C_{INT}) \quad (13)$$

شیمی‌درمانی بر اساس معادله (۱۳) محاسبه می‌شود [۲۲]:

در این معادله،  $S_F$ ، نسبت سلول‌های باقی‌مانده پس از شیمی‌درمانی است. هم‌چنین،  $\omega$  ثابتی است که بر مبنای نتایج تجربی پژوهش‌های پیشین برای داروی دوکسوروبیسین تعیین شده است [۲۲].

### ۲-۲- جزئیات شبیه‌سازی

#### مدل هندسی و دامنه حل عددی

به دلیل در دسترس نبودن بانک داده مناسب از تصاویر تومور همراه با شبکه مویرگی در بافت‌های توموری و سالم، در این پژوهش از تصویری که از مطالعه والتر و همکاران [۲۳] استخراج شده است، به عنوان ورودی استفاده می‌شود. پس از پردازش تصویر، یک میدان محاسباتی دوبعدی با حضور توموری با قطر ۱ سانتیمتر در وسط میدان که با بافت سالم احاطه شده و در حضور رگ‌های والد مورد بررسی قرار خواهد گرفت. شکل ۲ میدان محاسباتی در نظر گرفته شده در شبیه‌سازی را نشان می‌دهد. نحوه بررسی و مدل‌سازی ناحیه نکروز در پژوهش حاضر به این صورت است که فضایی در مرکز تومور (در حالت پایه این مطالعه، به شعاع  $R_n = 0.4R$  طبق مراجع [۲۴]) به عنوان ناحیه نکروز انتخاب و جدا می‌شود. برای بررسی نحوه تأثیر آن، اثرات این ناحیه در توزیع فشار و سرعت میان‌بافتی و نیز توزیع دارو مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

سلول‌ها و در نهایت، نفوذ دارو به داخل سلول (مطابق با شکل ۱) با استفاده از معادلات (۷) تا (۹) قابل بیان می‌باشد [۲۰]:

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -\nabla \cdot (v_i C_F) + \nabla \cdot (D_{eff} \nabla C_F) - \quad (7)$$

$$\frac{1}{\phi} K_{ON} C_{rec} C_F + K_{OFF} C_B + (\Phi_B - \Phi_L)$$

$$\frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{\phi} K_{ON} C_{rec} C_F - K_{OFF} C_B - K_{INT} C_B \quad (8)$$

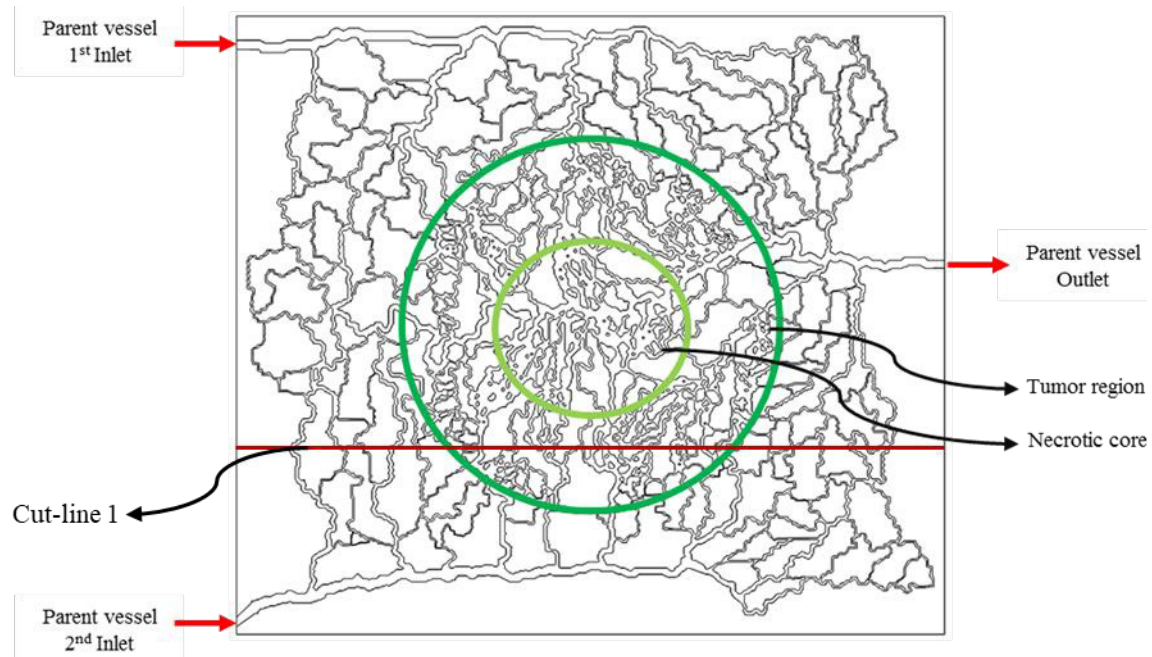
$$\frac{\partial C_{INT}}{\partial t} = K_{INT} C_B \quad (9)$$

در این معادلات  $C_F$ ،  $C_B$  و  $C_{INT}$  به ترتیب غلظت داروی آزاد، متصل‌شده و واردشده به درون سلول و  $C_{rec}$ ، غلظت دارو بر سطح سلول گیرنده‌ها بوده هم‌چنین،  $v_i$  سرعت سیال میان‌بافتی که از طریق معادله داری به دست می‌آید،  $D_{eff}$  ضریب پخش موثر دارو در بافت،  $K_{OFF}$ ،  $K_{ON}$  و  $K_{INT}$  به ترتیب ثابت‌های آهنگ اتصال لیگاندهای دارو به گیرنده‌های سلول‌های سرطانی، جدایش لیگاندهای دارو از گیرنده‌های سلول‌های سرطانی و داخل شدن به درون سلول از طریق گیرنده‌های آن بوده و  $\phi$  کسر حجمی تومور در دسترس برای دارو است. آهنگ انتقال ماده حل‌شده بر واحد حجم از مویرگ‌ها به فضای میان‌بافتی و آهنگ انتقال ماده حل‌شده بر واحد حجم از فضای میان‌بافتی به سیستم لنفاوی است. مدل پتک [۲۱] از کامل‌ترین روش‌ها به منظور محاسبه آهنگ خروجی مواد حل‌شده از دیواره مویرگ است. بنابراین آهنگ انتقال دارو از مویرگ‌ها به صورت زیر بیان می‌شود [۱۲]:

$$\Phi_B = \phi_B (1 - \sigma_f) C_p + P \frac{S}{V} (C_p - C_F) \frac{Pe}{e^{Pe} - 1} \quad (10)$$

$$Pe = \frac{\phi_B (1 - \sigma_f)}{P \frac{S}{V}} \quad (11)$$

$Pe$  عدد پکله که نشان‌دهنده نسبت آهنگ جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ،  $\sigma_f$  ضریب بازتاب فیلتراسیون،  $P$  ضریب نفوذپذیری مویرگ‌ها و  $C_p$  غلظت ماده حل‌شده در پلاسماست.



شکل ۲. میدان محاسباتی در نظر گرفته شده در شبیه‌سازی عددی  
 Fig. 2. Computational field considered in numerical simulation

جدول ۱. شرایط مرزی حاکم بر مسئله

Table 1. Boundary conditions governing the problem

شرط مرزی	ناحیه
$C_p = \exp(-t/K_d)$	مرکز تومور
غلظت دارو	جریان سیال
$D_{eff} \nabla C + v_i C = 0$	$\nabla P_i = 0$
$(D_{eff}^t \nabla C + v_i C)  _{\Omega^-} = (D_{eff}^n \nabla C + v_i C)  _{\Omega^+}$	$-k_t \nabla P_i  _{\Omega^-} = -k_n \nabla P_i  _{\Omega^+}$
$C_i  _{\Omega^-} = C_i  _{\Omega^+}$	$P_i  _{\Omega^-} = P_i  _{\Omega^+}$
$-n \cdot \nabla C = 0$	$P_i = Constant$
	مرز داخلی
	مرز خارجی

$$P_{Inlet,1} = 25 \text{ mmHg} \quad P_{Inlet,2} = 25 \text{ mmHg} \quad P_{Outlet,1} = 10 \text{ mmHg}$$

در مطالعه حاضر، تزریق توده‌ای داروی شیمی‌درمانی مدل‌سازی می‌شود به طوری که غلظت در ورودی شبکه عروقی به صورت تابعی نمایی کاهش می‌یابد [۲۶]:

Kd ثابت زمانی است که به نیمه‌عمر دارو در پلاسمای خون مربوط می‌شود.

در تولید شبکه محاسباتی در فضای حل، یک شبکه بسیار متراکم به نواحی مویرگ‌ها اختصاص داده شد تا به صورت دقیق‌تر پیچیدگی‌های هندسی مویرگ‌ها را پوشش دهد. برای اطمینان از تراکم شبکه بالاتر در مناطقی که شبکه متراکم مورد نیاز بود و نیز

### شرایط مرزی و استقلال از شبکه محاسباتی

برای بررسی شرایط مرزی حاکم بر مسئله پیش رو دو مرز در نظر گرفته می‌شود: مرز میان تومور و بافت سالم که در این جا مرز داخلی نامیده می‌شود، و مرز واقع شده در قسمت بیرونی بافت سالم یا همان مرز خارجی. شرایط مرزی حاکم بر مسئله شامل شرایط مرزی معادله‌های جریان سیال و غلظت ماده حل‌شده می‌باشد که در جدول ۱ نشان داده شده است.

مقدار اولیه فشار میان‌بافتی و غلظت، صفر در نظر گرفته می‌شود. مقدار فشار ورودی و خروجی به رگ‌های والد به‌عنوان یک شرط مرزی در نظر گرفته می‌شود. این مقادیر بر اساس شرایط فیزیولوژیکی واقعی گزارش شده در مراجع [۲۵] به شرح زیر انتخاب می‌شوند:

### روش عددی و پارامترهای معادلات

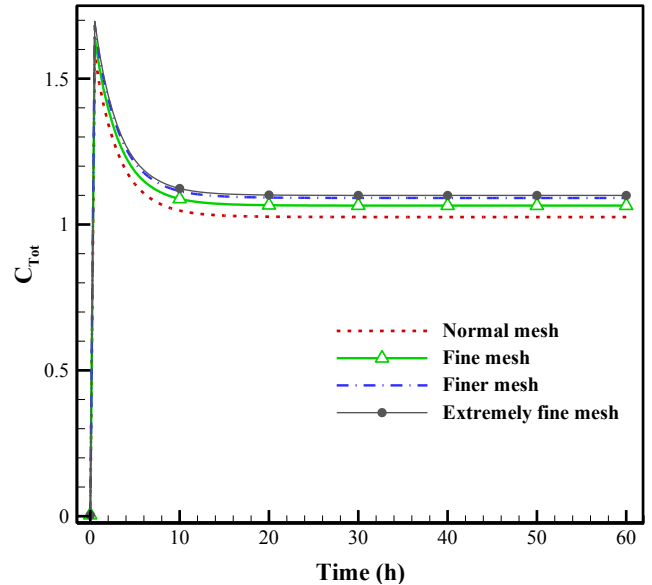
برای به‌دست‌آوردن فشار و سرعت خون در مویرگ، معادله پوازی (که در اعداد رینولدز پایین قابل استفاده است) به کار برده می‌شود [۲۷، ۱۲]. فشار درون مویرگی و فشار سیال میان‌بافتی از طریق قانون استارلینگ که نرخ جریان تراوایی از غشای مویرگ را نشان می‌دهد، به هم کوپل می‌شوند. سپس جریان سیال میان‌بافتی بر اساس معادله داریسی حل شده و از مقادیر سرعت و فشار حاصل در حل معادلات غلظت دارو استفاده می‌شود. معادله‌های انتقال داروی وابسته به زمان به‌صورت عددی تکراری در طی ۶۰ ساعت و با گام زمانی ۰/۰۱ حل می‌شوند. لازم به ذکر است که دقت عددی جواب‌ها ۶-۱۰ در نظر گرفته شده است. همه شبیه‌سازی‌های عددی با استفاده از نرم‌افزار المان محدود تجاری کامسول نسخه ۵/۳ انجام شده است. برای شبیه‌سازی‌ها، یک سیستم با پردازنده نسل هفتم اینتل با سرعت ۲/۸ گیگاهرتز و نیز حافظه ۱۶ گیگابایتی مورد استفاده قرار گرفت.

در مطالعه حاضر، داروی دوکسوروبیسین به‌عنوان یکی از متداول‌ترین داروهای شیمی‌درمانی مدنظر قرار گرفته شده است، هر چند که روش عددی به‌کاربرده شده برای هر نوع دارویی قابل استفاده است. مشخصات دارو در بافت سالم و توموری در جدول ۲ و مقادیر مورد نیاز برای حل جریان سیال میان‌بافتی در جدول ۳ ارائه شده است.

### ۳- نتایج و بحث

در مطالعه حاضر، یک مدل مبتنی بر تصویر از تومور جامد شامل شبکه مویرگی پیچیده برای حل پدیده انتقال دارو بر اساس معادلات جابجایی-پخش-واکنش استفاده شده است. مطالعه حاضر، با نزدیک‌تر کردن هندسه به حالت واقعی با درنظرگرفتن بافت نکروز و درنظرگرفتن شرایط واقعی بیولوژیکی، اثر پارامترهای مهمی مانند فشار و سرعت درون مویرگی، فشار و سرعت میان‌بافتی، توزیع غلظت در زمان‌های مختلف و نیز بررسی کارایی شیمی‌درمانی را مورد مطالعه و بررسی قرار می‌دهد.

توزیع فشار و سرعت درون مویرگی در شکل ۴ نشان داده شده است. حداکثر مقدار فشار درون مویرگی در نزدیکی مرز ورودی است، اما مقدار آن به‌تدریج در فضای محاسباتی به‌دلیل افت فشار



شکل ۳. بررسی استقلال از شبکه محاسباتی برای چهار شبکه مختلف تولیدشده (شامل عادی، ریز، ریزتر و بسیار ریز)

**Fig. 3. Mesh independency examination for four different generated meshes (including normal, fine, finer, and extremely fine)**

برای کنترل اندازه رشد المان‌ها از مویرگ‌ها به نواحی دیگر حوزه محاسباتی، از تابع اندازه استفاده شد. برای بررسی استقلال از شبکه، هنگامی که شبکه‌ی ریزتر نتایج عددی را به میزان قابل توجهی تغییر ندهد، این شبکه به‌عنوان شبکه‌ی مناسب در نظر گرفته می‌شود. چهار شبکه محاسباتی مختلف با المان‌های مثلثی (شامل عادی، ریز، ریزتر و بسیار ریز) برای ارزیابی استقلال از شبکه ایجاد شد. در شکل ۳ نتایج این بررسی برای غلظت کلی (مجموع غلظت‌های داروی آزاد، متصل شده و داخل سلولی) بر روی خط ۱ (که در شکل ۲ مشخص شده) نشان داده شده است. با المان‌های شبکه ریزتر که ۴ برابر تعداد المان‌های شبکه‌ی عادی است، حدود ۲/۴٪ تغییر در غلظت داروی شبیه‌سازی شده و پارامترهای جریان سیال نسبت به حالت شبکه‌ی ریز ایجاد شد. با افزایش تعداد المان‌های شبکه به بسیار ریز با تعداد ۸ برابر تعداد المان‌های شبکه‌ی عادی، تقریباً کمتر از ۱٪ تغییر در غلظت دارو و پارامترهای جریان سیال نسبت به حالت شبکه‌ی ریزتر مشاهده می‌شود، بنابراین از شبکه‌ی ریزتر با تعداد ۱۱۲۹۴۷۴ المان (به‌دلیل دقت قابل قبول و هزینه‌ی محاسباتی کمتر) برای شبیه‌سازی‌های مختلف استفاده می‌شود.

جدول ۲. مقادیر پارامترهای مورد استفاده در شبیه‌سازی انتقال داروی شیمی‌درمانی

Table 2. Values of parameters used in the simulation of transport of chemotherapy drug

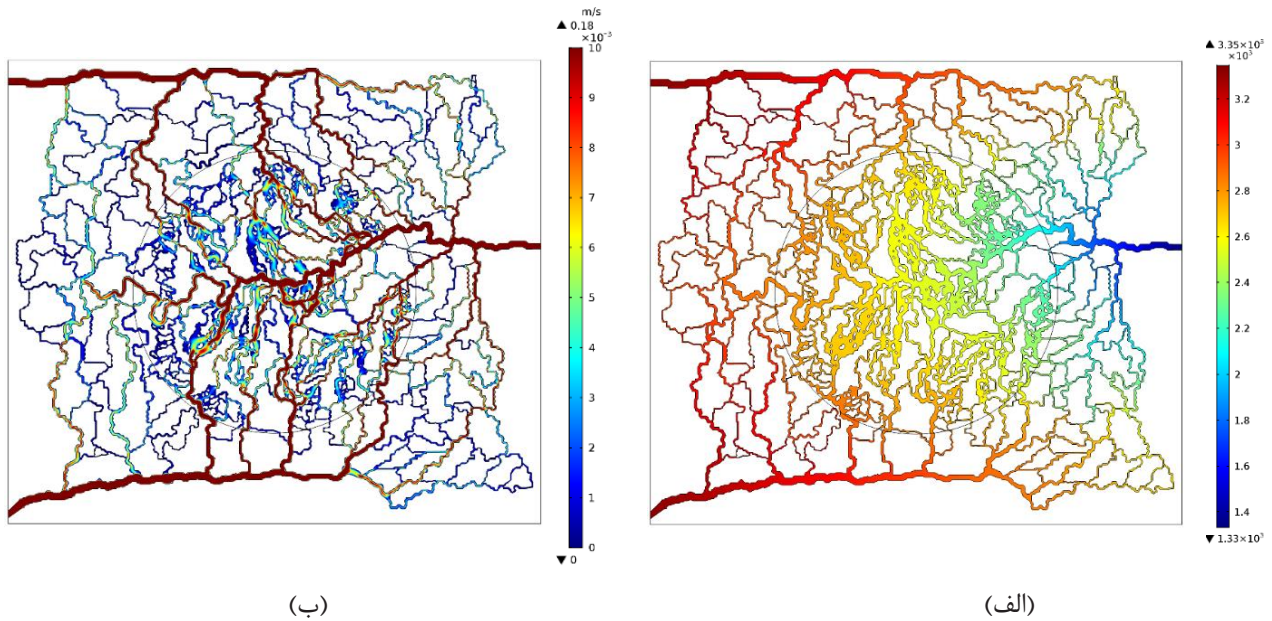
پارامتر	واحد	نوع بافت	مقدار	مرجع
$D_{eff}$	m <sup>2</sup> /s	بافت سالم	$1/58 \times 10^{-10}$	[۲۸]
		بافت تومور	$3/40 \times 10^{-10}$	
$P$	m/s	بافت سالم	$3/57 \times 10^{-7}$	[۲۸]
		بافت تومور	$3/00 \times 10^{-6}$	
$\sigma_f$	-	هر دو بافت	۰/۳۵	[۲۸]
$K_{ON}$	1/(M·s)	هر دو بافت	$1/50 \times 10^4$	[۲۰]
$K_{OFF}$	1/s	هر دو بافت	$8 \times 10^{-3}$	[۲۰]
$K_{INT}$	1/s	هر دو بافت	$5 \times 10^{-5}$	[۲۰]
$\varphi$	-	هر دو بافت	۰/۴	[۲۶]
$C_{rec}$	M	هر دو بافت	$1 \times 10^{-5}$	[۲۰]
$\omega$	m <sup>3</sup> /mole	هر دو بافت	۰/۶۶۰۳	[۲۲]

جدول ۳. مقادیر پارامترهای مورد استفاده در مدل‌سازی جریان سیال میان‌بافتی

Table 3. Values of parameters used in the modeling of interstitial fluid flow

پارامتر	واحد	نوع بافت	مقدار	مرجع
$\pi_b$	mmHg	بافت سالم	۲۰	[۷]
		بافت تومور	۲۰	
$\pi_i$	mmHg	بافت سالم	۱۰	[۷]
		بافت تومور	۱۵	
$\sigma_s$	-	بافت سالم	۰/۹۱	[۷]
		بافت تومور	۰/۸۲	
$L_p$	cm/(mmHg s)	بافت سالم	$0/36 \times 10^{-7}$	[۷]
		بافت تومور	$2/8 \times 10^{-7}$	
$P_L$	cm <sup>2</sup> /(mmHg s)	بافت سالم	$8/53 \times 10^{-9}$	[۷]
		بافت تومور	$4/13 \times 10^{-8}$	
	Pa	هر دو بافت	۰/۰	[۱۹]



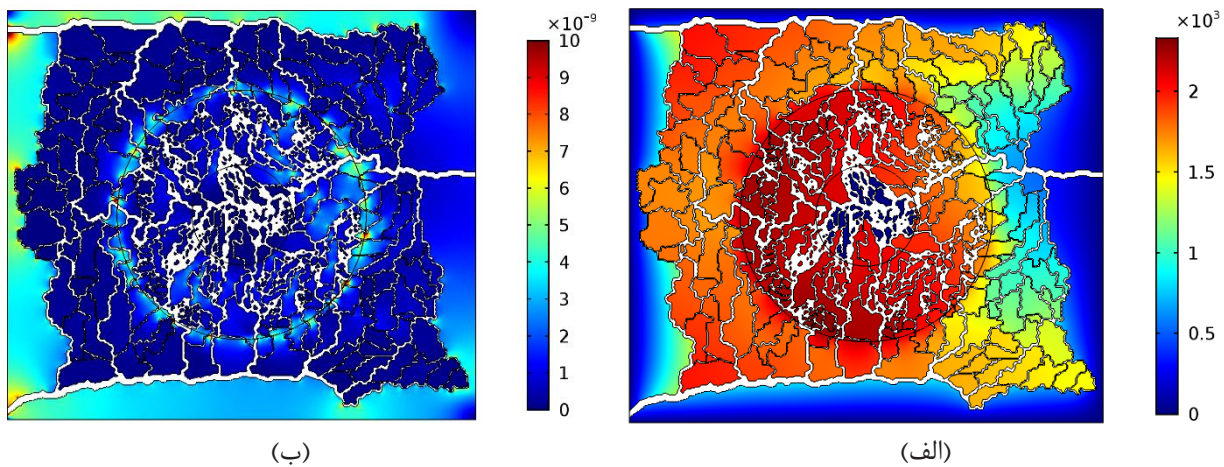


شکل ۴. توزیع فشار و سرعت درون مویرگی  
 الف: توزیع فشار درون مویرگی (بر حسب پاسکال) ب: توزیع سرعت درون مویرگی (بر حسب متر بر ثانیه)

**Fig. 4. Distribution of intravascular pressure and velocity**  
**a) Intravascular pressure distribution (in Pa), (b) Intravascular velocity distribution (in m/s)**

است. این در شرایطی است که شبکه‌های مویرگی در این دو مطالعه با هم متفاوت بوده و از طرف دیگر، در مرجع ذکر شده [۱۹] دو ورودی و دو خروجی برای جریان خون وجود دارد در حالی که در این مطالعه دو ورودی و یک خروجی برای جریان خون وجود دارد. مقدار به دست آمده برای سرعت درون مویرگی در مطالعه حاضر دارای بیشینه مقدار ۰/۱۸ متر بر ثانیه می‌باشد که با مقدار محاسبه شده از

کاهش می‌یابد به طوری که هرچه از سمت چپ میدان محاسباتی به طرف راست حرکت می‌کنیم، فشار درون مویرگی کاهش می‌یابد که این موضوع با توجه به شرایط مرزی قابل توجیه می‌باشد. مقدار به دست آمده برای بیشینه فشار در مطالعه شجاعی و همکاران [۱۹]، ۳۵۲۰ پاسکال بوده در صورتی که مقدار بیشینه فشار برای مطالعه حاضر ۳۳۵۰ پاسکال می‌باشد که حاکی از اختلاف ۴/۸۳ درصدی



شکل ۵. توزیع فشار و سرعت در فضای میان بافتی  
 الف: توزیع فشار میان بافتی (بر حسب پاسکال) ب: توزیع سرعت میان بافتی (بر حسب متر بر ثانیه)

**Fig. 5. Distribution of interstitial fluid pressure and velocity**  
**(a) Interstitial fluid pressure distribution (in Pa), (b) Interstitial fluid velocity distribution (in m/s)**

در کار تجربی باتلر و همکاران [۳۳] و نیز مطالعات عددی پیشکو و همکاران [۱۷] و سفیدگر و همکاران [۱۲] نیز مشاهده شده است. به طور کلی، سرعت سیال میان‌بافتی مقادیر بسیار کمی در کل حوزه محاسباتی دارد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که عبارت جابجایی مربوط به جریان سیال میان‌بافتی ناچیز است [۱۹]. در مطالعات پیشین [۳۴] نشان داده شده است که این عبارت‌ها فقط در شکل‌های خاص و اندازه‌های کوچک تومورها تأثیرگذار هستند. لازم به ذکر است که در ناحیه نکرور، سرعت سیال میان‌بافتی بسیار پایین‌تر از سایر نواحی بوده و تقریباً صفر است.

توزیع زمانی-مکانی حالت بی‌بعد غلظت‌های مختلف دارو برای تومور و بافت سالم اطراف آن در شکل ۶ نشان داده شده است. هر کدام از این غلظت‌ها، در یک زمان مشخص با تقسیم آن غلظت در هر نقطه از هندسه بر حداکثر مقدار غلظت در کل دامنه، محاسبه شده است. غلظت کل (۱) یز به عنوان مجموع سه غلظت داروی آزاد (۱)، داروی متصل‌شده (۲) و داروی داخل‌شده به سلول (۳) در نظر گرفته می‌شود. همان‌طور که از شکل مشخص است غلظت دارو در ناحیه توموری بسیار بیشتر از غلظت آن در بافت سالم می‌باشد که این امر به دلیل ضریب بالای تراوایی مویرگ‌ها در ناحیه توموری و نیز بالاتر بودن چگالی شبکه عروقی در این ناحیه است. غلظت داروی آزاد به مرور با گذشت زمان کاهش یافته (از شکل ۱-۶ به ۵-۶ و از شکل ۵-۶ به ۹-۶) و به داروی متصل‌شده تبدیل می‌شود (شکل‌های ۲-۶ و ۶-۶ و ۱۰-۶). سپس، داروی متصل‌شده به تدریج وارد فضای داخل سلول‌ها شده و در آن‌جا مصرف می‌شود (شکل‌های ۳-۶ و ۷-۶ و ۱۱-۶). همان‌طور که از شکل‌ها مشخص است در دقیقه ۳۰ مقدار داروی بسیار ناچیزی به داخل سلول نفوذ کرده است (شکل ۳-۶) در حالی که در زمان‌های ۳۰۰ دقیقه و ۲۴۰۰ دقیقه نفوذ دارو به داخل سلول کاملاً مشخص است (شکل‌های ۷-۶ و ۱۱-۶) که این موضوع منجر به کشته‌شدن سلول‌های سرطانی می‌شود. مقدار غلظت در ناحیه نکرور بسیار پایین بوده به گونه‌ای که به طور کلی قابل صرف‌نظر کردن می‌باشد و تنها مقدار کمی دارو به واسطه دیفیوژن به درون بافت نکرور نفوذ می‌کند.

#### ۴- اعتبارسنجی نتایج حل عددی

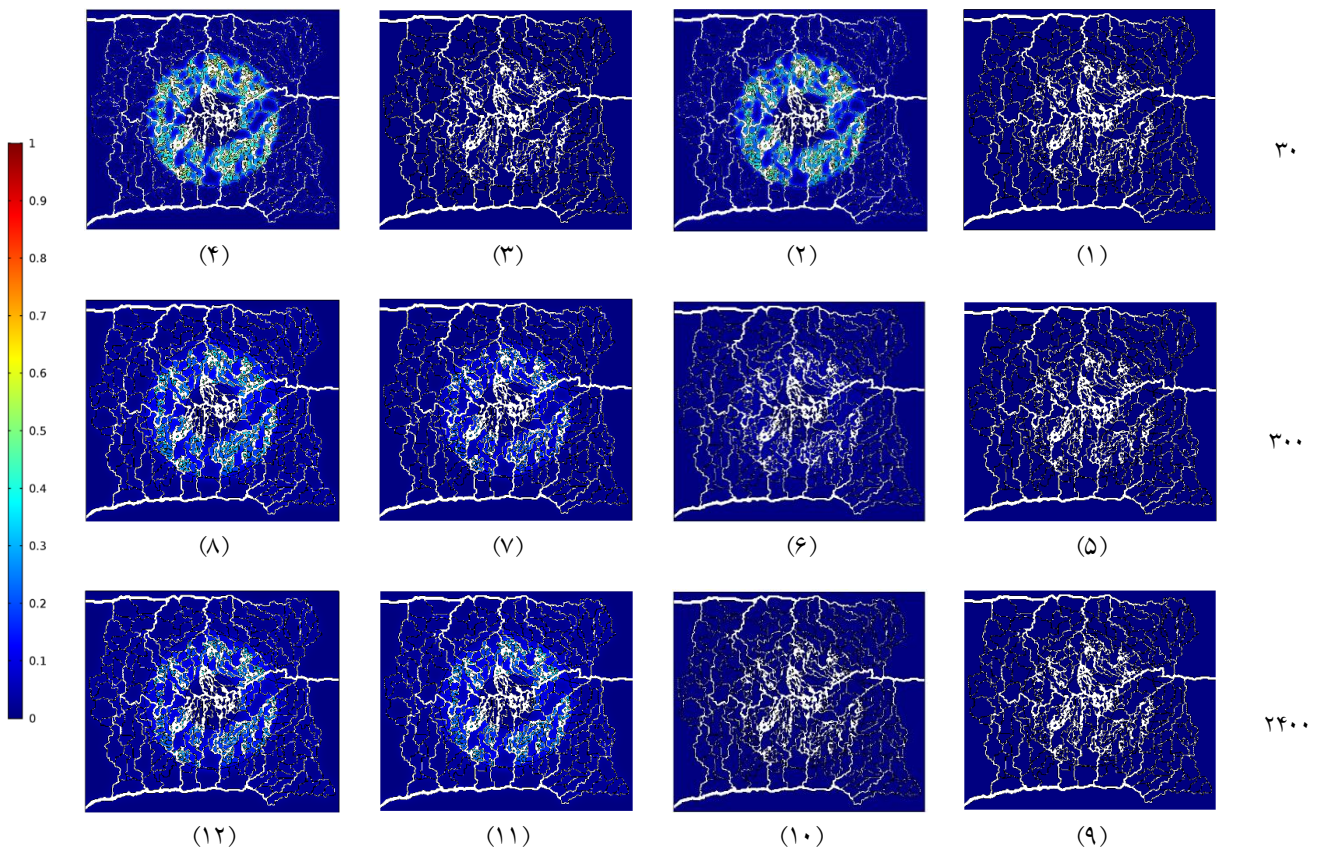
صحت‌سنجی این پژوهش با معادلات حاکم یکسان برای پارامتر

سوی شجاعی و همکاران [۱۹] هم‌مرتبه بوده و مطابقت خوبی دارد. مطالعات زیادی فشار میان‌بافتی بالا را به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار در مقابل دارورسانی مناسب با کارایی بالا مطرح کرده‌اند [۶، ۷، ۲۶]. شکل ۵-الف فشار سیال میان‌بافتی را در هندسه مسأله حاضر نشان می‌دهد. همان‌گونه که از شکل ۵ مشخص است، فشار سیال میان‌بافتی در ناحیه توموری دارای بیشترین مقدار می‌باشد. علت این پدیده را می‌توان به دو عامل فقدان سیستم لنفاوی کارآمد و نیز تراوایی بالاتر مویرگ‌ها در بافت‌های توموری نسبت داد. این نتایج با مطالعات آزمایشگاهی هوبر و همکاران [۲۹]، آریفین و همکاران [۳۰] و نیز کار عددی سفیدگر و همکاران [۱۲] هم‌خوانی مناسبی دارد. هم‌چنین لازم به ذکر است که در تومور و بافت سالم احاطه‌کننده آن، هر جا که تراکم بیشتری از عروق وجود داشته باشد، فشار سیال میان‌بافتی در آن ناحیه مقدار بیشتری دارد. به عبارت دیگر، فشار سیال میان‌بافتی متناسب با تراکم شبکه مویرگی بوده و نشان‌دهنده ناهمگونی در ناحیه توموری است. در واقع، علت این ناهمگونی در فشار میان‌بافتی وجود شبکه مویرگی با هندسه پیچیده به‌عنوان عبارت چشمه می‌باشد. از طرف دیگر، در ناحیه نکرور به علت فقدان چشمه و چاه، فشار سیال میان‌بافتی به پایین‌ترین میزان خود می‌رسد.

نتایج سرعت سیال میان‌بافتی در شکل ۴-ب نشان داده شده است. بر اساس قانون داری، سرعت سیال میان‌بافتی وابسته به گرادیان فشار سیال میان‌بافتی است. از آن‌جا که توزیع فشار سیال میان‌بافتی در ناحیه توموری به‌صورت ناهمگن است، در نتیجه، توزیع سرعت سیال میان‌بافتی در این ناحیه نیز غیر یکنواخت است. این موضوع در مطالعات ژائو و همکاران [۳۱] و پیشکو و همکاران [۱۷] نیز گزارش شده است. اگرچه مقدار به‌دست‌آمده برای سرعت در این مطالعه با مقدار تجربی مشاهده‌شده از سوی هومپلند و همکاران [۳۲] برابر نیست؛ ولی هم‌مرتبه بودن سرعت‌های به‌دست‌آمده و هم‌چنین توزیع غیریکنواخت در ناحیه توموری، می‌تواند نشان‌دهنده دقت خوب مدل‌سازی با شبکه مویرگی باشد. سرعت سیال میان‌بافتی در ناحیه توموری دارای مقدار بسیار کمی بوده و در روی مرز بیرونی تومور دارای حداکثر مقدار است. این توزیع سرعت، با توجه به وابستگی سرعت به گرادیان فشار بر اساس مدل داری و تغییرات شدید گرادیان فشار بر روی مرز تومور قابل پیش‌بینی است. این موضوع

زمان

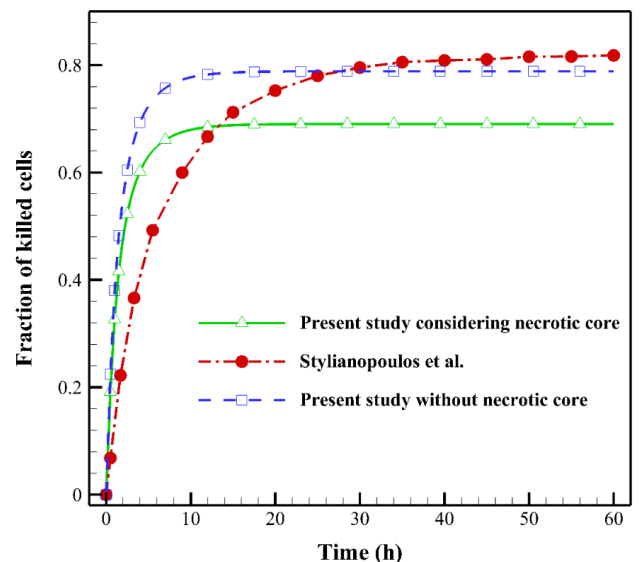
(دقیقه)



شکل ۶. توزیع زمانی-مکانی حالت بی‌بعد غلظت‌های مختلف دارو برای تومور و بافت سالم

Fig. 6. Temporal-spatial distribution of different concentrations of drug for tumor and healthy tissue

نسبت سلولهای کشته‌شده بر حسب زمان با پژوهش استیلیانوپولوس و همکاران [۲۰] انجام شده است (شکل ۷). نتایج بررسی نشان می‌دهند که تطابق خوبی بین نتایج مطالعه حاضر و مرجع ذکر شده برقرار است به گونه‌ای که با واقعی‌تر کردن فیزیولوژی تومور، نسبت سلول‌های کشته‌شده دارای روندی مشابه است ولی مقدار آن نسبت به کار استیلیانوپولوس و همکاران [۲۰]، ۱۵/۶۲ درصد کاهش یافته است که ناشی از تفاوت در هندسه به‌علت اضافه کردن ناحیه نکروز و تفاوت در شبکه مویرگی می‌باشد. در واقع در مرجع ذکر شده [۲۰]، ناحیه نکروز در تومور در نظر گرفته نشده است. چنانچه تومور بدون نکروز را به عنوان مبنای مقایسه قرار دهیم، نتایج مطالعه حاضر در مقایسه با نتایج مرجع [۲۰] اختلاف ۳/۸۸ درصدی را نشان می‌دهند که به علت متفاوت بودن شبکه مویرگی است.



شکل ۷. اعتبارسنجی نتایج با پژوهش‌های پیشین با استفاده از کسر سلولهای کشته‌شده در تومور بر حسب زمان

Fig. 7. Validation of results with the literature using fraction of killed tumor cells over time

## ۵- نتیجه گیری

به منظور پیش بینی دقیق تر فرآیند دارورسانی به تومورهای جامد (با استفاده از عامل های شیمی درمانی که یکی از اصلی ترین راه های درمان است)، جریان میان بافتی و درون رگی بایستی به صورت هرچه کاملتر و واقعی تر مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه، با در نظر گرفتن شبکه مویرگی به دست آمده از تصویر تومور، ناحیه نکروز در هندسه تومور و نیز شرایط مرزی و میدان حل شبیه به واقعیت، مدل محاسباتی دارورسانی به تومورهای جامد توسعه داده شده است. شبکه مویرگی واقعی به دست آمده از تصویر باعث قابل اعتماد تر بودن نتایج شبیه سازی نسبت به مطالعات پیشین می شود. سپس، مدل سازی با حل همزمان جریان میان بافتی و درون مویرگی و کوپل کردن آنها با هم انجام شده است. یکی از پارامترهایی که در بررسی رژیم های دارویی از اهمیت زیادی برخوردار است، توانایی کشتن سلول ها توسط عوامل دارویی است که در این تحقیق مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج مدل سازی نشان داد که مقدار فشار میان بافتی در تومور، به بیشینه خود مقدار می رسد. سرعت سیال میان بافتی در در روی مرز تومور و بافت سالم دارای بیشینه مقدار است. غلظت دارو در زمان های مختلف مورد مطالعه قرار گرفت. پیچیدگی شبکه مویرگی اصلی ترین عامل برای توزیع غیر یکنواخت غلظت دارو در تومور است. نتایج نشان دادند پس از تزریق دارو، توزیع غلظت به مرور از حالت داروی آزاد به داروی متصل شده و سپس داروی داخل شده به سلول تبدیل می شود. نتایج نشان دادند که با واقعی تر کردن فیزیولوژی تومور، نسبت سلول های کشته شده در تومور دارای مقداری حدود ۶۹ درصد می باشد. نتایج این بررسی بر روی هندسه مستخرج از تصویر، می تواند در دارورسانی به تومورهای جامد و نیز در شخصی سازی درمان بر اساس خصوصیات هر بیمار بسیار مفید باشد.

## مراجع

- incidence and mortality in Iran, *Annals of Oncology* 20(3) (2009) 556–563.
- [3] M. Soltani, R. Rahpeima, F. Moradi Kashkooli, Breast cancer diagnosis with a microwave thermoacoustic imaging technique—a numerical approach, *Medical & Biological Engineering & Computing* 57 (2019) 1497–1513.
- [4] V. Quaranta, A.M. Weaver, P.T. Cummings, A.R.A. Anderson, Mathematical modeling of cancer: The future of prognosis and treatment. *Clinica Chimica Acta* 357(2) (2005) 173–179.
- [5] R.K. Jain, L.T. Baxter, Mechanisms of heterogeneous distribution of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors: significance of elevated interstitial pressure, *Cancer Research* 48(24) (1988) 7022–7032.
- [6] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. (I) role of interstitial pressure and convection, *Microvascular Research* 37(1) (1989) 77–104.
- [7] M. Soltani, P. Chen, Numerical modeling of fluid flow in solid tumors, *PLoS ONE* 6 (2011) 1–15.
- [8] M. Soltani, P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Journal of Biological Engineering* 6(1) (2012) 4.
- [9] J. Wu, Q. Long, S. Xu, A.R. Padhani, Study of tumor blood perfusion and its variation due to vascular normalization by anti-angiogenic therapy based on 3D angiogenic microvasculature, *Journal of Biomechanics* 42(6) (2009) 712–721.
- [10] M. Soltani, P. Chen, Numerical modeling of interstitial fluid flow coupled with blood flow through a remodeled solid tumor microvascular network, *PLoS One* 8(6) (2013) e67025.
- [11] M. Soltani, M. Jabarifar, F. Moradi Kashkooli, A. Rahmim, Evaluation of inverse methods for estimation of mechanical parameters in solid tumors, *Biomedical Physics & Engineering Express* 6(3) (2020) 035027.
- [12] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, M. Mousavi Naeenian, Numerical modeling of drug delivery in a dynamic
- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68(6) (2018) 394–424.
- [2] S.M. Mousavi, M.M. Gouya, R. Ramazani, M. Davanlou, N. Hajsadeghi, Z. Seddighi, *Cancer*

- [21] C.S. Patlak, D.A. Goldstein, J.F. Hoffman, The flow of solute and solvent across a two-membrane system, *Journal of Theoretical Biology* 5(3) (1963) 426-442.
- [22] F. Mpekris, S.A. Athanassios, P. Pirentis, T. Stylianopoulos, Stress-mediated progression of solid tumors: effect of mechanical stress on tissue oxygenation, cancer cell proliferation, and drug delivery, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 14(6) (2015) 1391-1402.
- [23] M. Welter, K. Bartha, H. Rieger, Vascular remodelling of an arterio-venous blood vessel network during solid tumour growth, *Journal of Theoretical Biology* 259 (2009) 405-422.
- M. Steuperaert, G.F.D.U. Labate, Ch. Debbaut, O. De Wever, Ch. Vanhove, W. Ceelen, P. Segers, Mathematical modeling of intraperitoneal drug delivery: simulation of drug distribution in a single tumor nodule, *Drug Delivery* 24(1) (2017) 491-501.
- S.R. McDougall, A.R. Anderson, M.A. Chaplain, Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies, *Journal of Theoretical Biology* 241(3) (2006) 564-589. [25]
- [26] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. Rezaeian, E. Taatizadeh, M.H. Hamed, Image-based spatio-temporal model of drug delivery in a heterogeneous vasculature of a solid tumor—computational approach, *Microvascular Research* 123 (2019) 111-124.
- [27] A.R. Pries, T.W. Secomb, Blood flow in microvascular networks. In: R.F. Tuma, W.N. Duran, K. Ley (Eds.), *Microcirculation*, Academic Press (2010).
- [28] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M.H. Hamed, Drug delivery to solid tumors with heterogeneous microvascular networks: Novel insights from image-based numerical modeling, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 151 (2020) 105399.
- [29] P.E. Huber, M. Bischof, S. Heiland, P. Peschke, R. Saffrich, H. Gro, K.E. Lipson, A. Abdollahi, solid tumor microvasculature, *Microvascular Research* 99 (2015) 43-56.
- [13] D.Y. Arifin, K.Y.T. Lee, C.H. Wang, Chemotherapeutic drug transport to brain tumor, *Journal of Controlled Release*, 137(3) (2009) 203-210.
- [14] W. Zhan, X.Y. Xu, A mathematical model for thermosensitive liposomal delivery of Doxorubicin to solid tumour, *Journal of Drug Delivery* (2013) Article ID: 172529.
- [15] M. Soltani, M. Sefidgar, H. Bazmara, M.E. Casey, R.M. Subramaniam, R.L. Wahl, A. Rahmim, Spatiotemporal distribution modeling of PET tracer uptake in solid tumors, *Annals of Nuclear Medicine* 31(2) (2017) 109-124.
- [16] A. Bhandari, A. Bansal, A. Singh, N. Sinha, Numerical study of transport of anticancer drugs in heterogeneous vasculature of human brain tumors using dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging, *Journal of Biomechanical Engineering* 140 (2018) 051010.
- [17] G.L. Pishko, G.W. Astary, T.H. Mareci, M. Sarntinoranont, Sensitivity analysis of an image-based solid tumor computational model with heterogeneous vasculature and porosity, *Annals in Biomedical Engineering* 39 (2011) 2360-2373.
- [18] H. Asgari, M. Soltani, M. Sefidgar, Modeling of FMISO [F18] nanoparticle PET tracer in normal-cancerous tissue based on real clinical image, *Microvascular Research* 118 (2018) 20-30.
- [19] P. Shojaee, H. Niroomand-Oscuii, M. Sefidgar, L. Alinezhad, Effect of nanoparticle size, magnetic intensity, and tumor distance on the distribution of the magnetic nanoparticles in a heterogeneous tumor microenvironment. *Journal of Magnetism and Magnetic Material* 498 (2020) 166089.
- [20] T. Stylianopoulos, E.A. Economides, J.W. Baish, D. Fukumura, R. Jain, Towards optimal design of cancer nanomedicines: multi-stage nanoparticles for the treatment of solid tumors, *Annals in Biomedical Engineering* 43(9) (2015) 2291-300.

- Rofstad, Assessment of the interstitial fluid pressure of tumors by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with contrast agents of different molecular weights, *Acta Oncologica* 52(3) (2013) 627–635.
- [33] T.P. Butler, F.H. Grantham, P.M. Gullino, Bulk transfer of fluid in the interstitial compartment of mammary tumors, *Cancer Research* 35(11) (1975) 3084-3088.
- [34] M. Soltani, H. Bazmara, M. Sefidgar, R. Subramaniam, A. Rahmim, Study on the impact of tumor shape and size on drug delivery to pancreatic tumors, *Medical Physics* 42 (2015) 3220.
- Trimodal cancer treatment: beneficial effects of combined antiangiogenesis, radiation, and chemotherapy, *Cancer Research* 65 (2005) 3643–3655.
- [30] D.Y. Arifin, C. Wang, K.A. Smith, Patient-specific chemotherapeutic drug delivery to brain tumors brain tissue tumor ventricle, *Mimics Innovation Awards* (2007) 1–9.
- [31] J. Zhao, H. Salmon, M. Sarntinoranont, Effect of heterogeneous vasculature on interstitial transport within a solid tumor. *Microvascular Research* 73 (2007) 224–236.
- [32] T. Hompland, K. Gulliksrud, C. Ellingsen, E.K.

برای ارجاع به این مقاله از عبارت زیر استفاده کنید:

F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. H. Hamed, Image-based numerical model for drug delivery to solid tumors, *Amirkabir J. Mech. Eng.*, 53(Special Issue 5)(2021) 3187-3200.

DOI: [10.22060/mej.2020.18030.6715](https://doi.org/10.22060/mej.2020.18030.6715)

