Amirkabir Journal of Mechanical Engineering

Amirkabir J. Mech. Eng., 53(Special Issue 5) (2021) 749-752
DOI: 10.22060/mej.2020.18030.6715

Image-based numerical model for drug delivery to solid tumors

F. Moradi Kashkooli, M. Soltani*, M. H. Hamedi

Department of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

ABSTRACT: Mathematical models and numerical simulations along with clinical studies can help provide better understanding of drug delivery mechanisms, increase the efficacy of therapy, and demonstrate the effect of various physiological parameters on tumor behavior. The main objective of this study is to use a multiscale model based on mathematical modeling and computational fluid dynamics to evaluate drug delivery to a solid tumor and to predict treatment efficacy. A more-realistic physiological model of the tumor compared to the previous models is examined by obtaining the capillary-network's geometry from an image, as well as by considering the necrotic area and cellular uptake. Fluid flow modeling and drug delivery simulation are then performed for the interstitium. The fraction of killed cells is obtained approximately 69.03% after the cancerous tissue is treated with doxorubicin. Results also demonstrate that the drug concentration in the necrotic area is very low; only a small amount of the drug penetrates into the necrotic area by diffusion. The findings of this study may help researchers better understand the mechanism of drug delivery to solid tumors, —a necessary step in overcoming the micro-environmental barriers of tumors that impede treatment efficacy.

Review History:

Received: Mar. 02, 2020
Revised: Jun. 15, 2020
Accepted: Jun. 20,2020
Available Online: Jul. 01, 2020

Keywords:

Drug delivery
Chemotherapy
Solid tumors
Capillary network
Necrotic region

1. Introduction

Due to the high mortality rates associated with cancerous tumors, many researchers are focused on finding methods and tools for early detection and effective treatment. Developing a mathematical model to properly predict treatment, improve and optimize it, and provide new therapies can help personalize treatment, increase patients' longevity, and enhance their quality of life.

The effectiveness of chemotherapy depends on the spatial-temporal distribution of the drug in the tumor, which itself depends on the characteristics of the tumor microenvironment, as well as the drug. Recently, Computational Fluid Dynamics (CFD) have generated a new field based on personalized clinical features employing computational modeling of drug delivery to solid tumors by combining patient characteristics with medical imaging data. For example, recently, Moradi Kashkoli et al. [1] examined the distribution of the drug using a finite element method, taking into account an image of a vascularized tumor.

In this study, by using mathematical modeling and computational fluid dynamics, employing an image of vascularized tumor, and also making the tumor physiology more realistic (considering drug binding to the cell, cellular uptake, and the presence of necrotic core in the tumor), the model for drug delivery to solid tumors is developed

2. Material and Methods

Delivery of chemotherapy drugs to tumor cells involves injection and transport through the circulatory system, leakage from the tumor microvessels, interstitial transport to tumor cells, binding to the cells, and eventually entering the cell space (Fig. 1(a)). The compartment model of the present study is also illustrated in Fig. 1(b).

2.1. Governing equations

The equations governing the present problem include: interstitial fluid flow, drug transport, and effectiveness of chemotherapy equations as follows

- Interstitial fluid flow [1]:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \tag{1}$$

$$v_i = -\kappa \nabla P_i \tag{2}$$

in which κ is the interstitium's hydraulic conductivity, vi is Interstitial Fluid Velocity (*IFV*), Pi is Interstitial Fluid Pressure (*IFP*), ϕB is the fluid flow rate from capillary network to the interstitium and ϕL is the fluid flow rate from tissue to the lymphatic system.

- Drug transport [1]:

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -\nabla \cdot (v_i\, C_F) + \nabla \cdot (D_{eff} \nabla C_F) - \frac{1}{\varphi} K_{ON}\, C_{rec} C_F + K_{OFF} C_B + (\Phi_B - \Phi_L) \tag{3}$$

*Corresponding author's email: msoltani@kntu.ac.ir

Copyrights for this article are retained by the author(s) with publishing rights granted to Amirkabir University Press. The content of this article is subject to the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC 4.0) License. For more information, please visit https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.

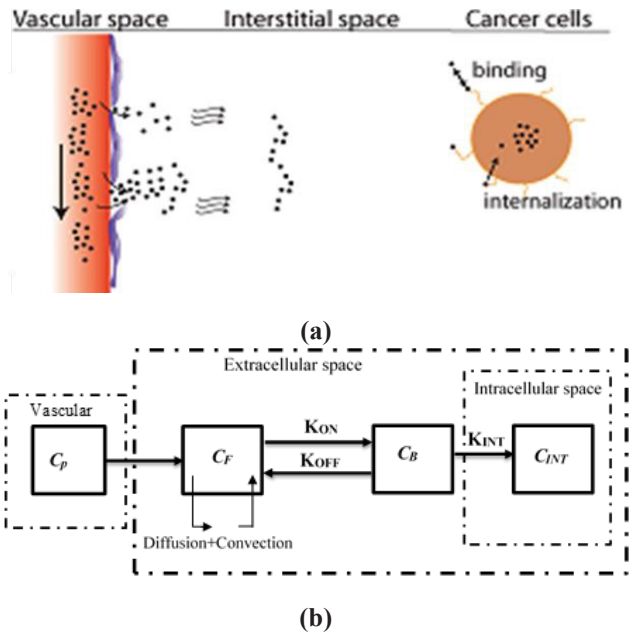


Table 1. The optimization results for the proposed cycle

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -\nabla \cdot (v_i\ C_F) + \nabla \cdot (D_{eff} \nabla C_F) \tag{4}$$

$$-\frac{1}{\varphi} K_{ON}\ C_{rec} C_F + K_{OFF} C_B + (\Phi_B - \Phi_L) \tag{5}$$

in which C_F, C_B, and C_{INT} are respectively the concentration of free, bound and internalized drugs. Crec represents the drug concentration at the cell-surface receptors and Deff indicates effective diffusion coefficient. K_{ON}, K_{OFF}, and K_{INT} are the constants for binding, unbinding, and internalization, respectively. *ΦB* and *ΦL* are the rate of solute transport from capillaries to interstitium and from interstitium to the lymphatic system, respectively.

- Effectiveness of chemotherapy [1]:

$$Fraction\ of\ \ Killed\ Cells = 1 - S_F = 1 - \exp(-\omega \cdot C_{INT}) \tag{6}$$

S_F is the ratio of remaining cells after chemotherapy, and ω is a constant which is determined for doxorubicin.

2.2. Geometric model and computational field

In this study, the image extracted from the study of Walter et al. [23] is used as input. After image processing, a 2D computational field considering a tumor with 1 cm diameter is examined. Fig. 2 shows the computational field considered in the simulation. The necrotic area is assumed at the center of the tumor as $R_n = 0.4R$.

3. Results and Discussion

Results of the *IFV* are shown in Fig. 3. The *IFV* in the tumor area has very small value and it is maximum at the outer border of the tumor. It should be noted that the *IFV* in the necrotic area is much lower than in other areas.

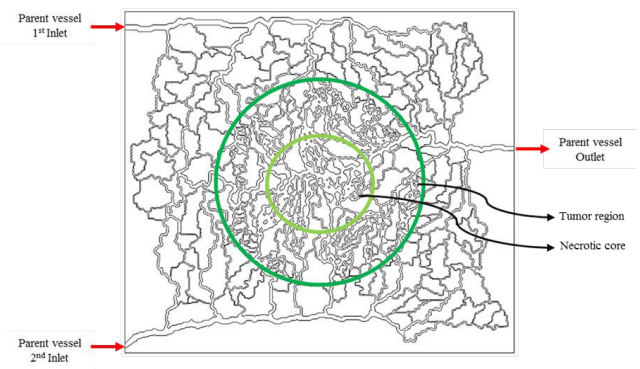


Fig. 2. Computational field considered in numerical simulation

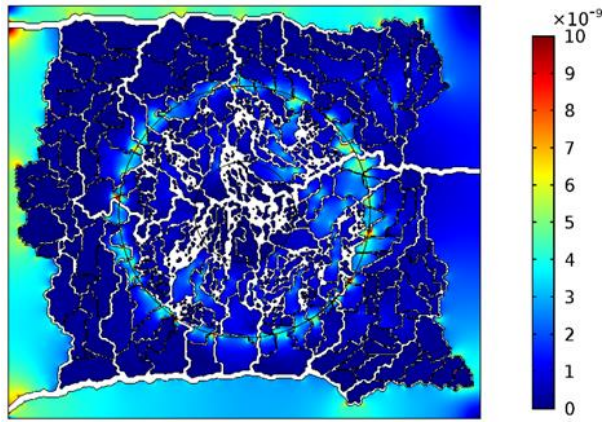


Fig. 3. Interstitial fluid velocity distribution (in m/s).

Spatial distribution of the non-dimensionalized state of different drug concentrations for the tumor and surrounding normal tissue is shown in Fig. 4 in 5 hours post-injection. The concentration in the necrotic area is so small that it can be generally neglected.

4. Validation of Numerical Results

The comparison between the result of this study and that of Stylianopoulos et al. [2] is performed based on the fraction of killed cancer cells parameters (Fig. 5). Different capillary networks and also differences in geometry due to the addition of necrotic core are caused such a result.

5. Conclusions

In this study, a computational model of drug delivery to solid tumors is developed, taking into account the capillary network obtained from the tumor image, the necrotic area in the geometry of tumor, as well as assuming real conditions. Findings of the current research are as follows:

- The *IFP* reaches maximum value in the tumor.
- The *IFV* is maximum at the border of the tumor and normal tissue.
- The complexity of capillary network is the main factor for the heterogeneous distribution of drug in the tumor.

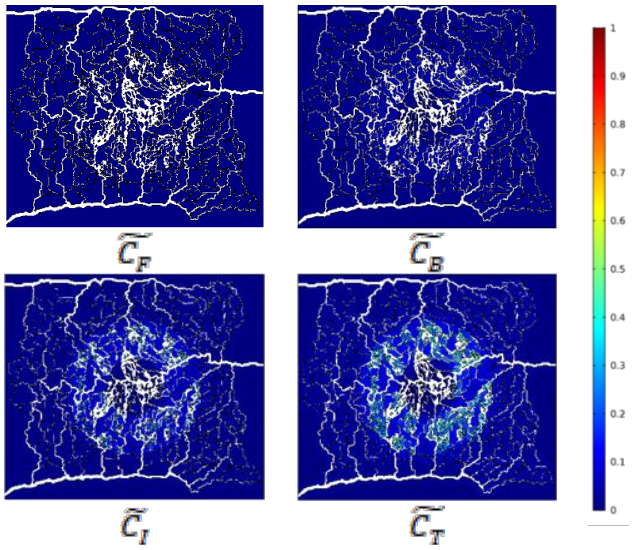


Fig. 4. Spatial distribution of different concentrations of drug for tumor and normal tissue in 5 hours post-injection

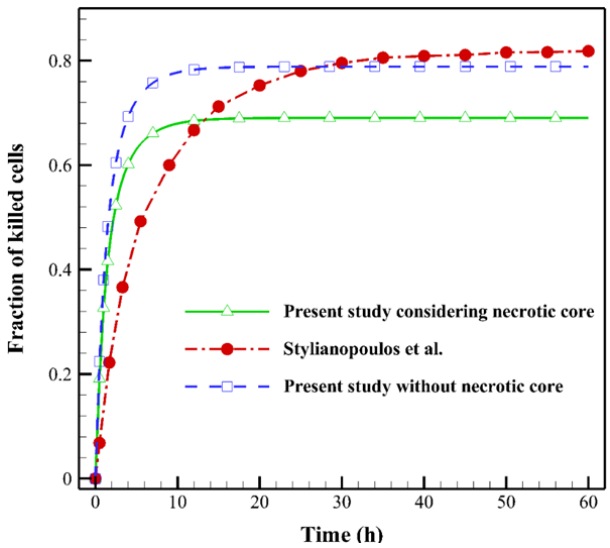


Fig. 5. Validation of results with previously published work using fraction of killed cancer cells over time

• After injection of drug, the concentration is gradually transferred from the free state to the bound and then the internalized state.

• By making the physiology of the tumor more realistic, the fraction of killed cancer cells in the tumor is about 69%.

References

[1] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. Rezaeian, E. Taatizadeh, M.H. Hamedi, Image-based spatio-temporal model of drug delivery in a heterogeneous vasculature of a solid tumor—computational approach, Microvascular Research 123 (2019) 111-124.

[2] 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.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. H. Hamedi, Image-based numerical model for drug delivery to solid tumors, Amirkabir J. Mech. Eng., 53(Special Issue 5) (2021) 749-752

DOI: 10.22060/mej.2020.18030.6715

This page intentionally left blank

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر، دوره ۵۳، شماره ویژه ۵، سال ۱۴۰۰، صفحات ۳۱۸۷ تا ۳۲۰۰
DOI: 10.22060/mej.2020.18030.6715

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

خلاصه: استفاده از مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی‌های عددی در کنار مطالعات بالینی می‌تواند به درک صحیح مکانیزم دارورسانی به تومور کمک کرده، کارآیی 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 واقعی‌ترشده‌ی تومور نسبت به مدل‌های پیشین با به‌دست‌آوردن هندسه شبکه مویرگی از یک تصویر و نیز درنظر 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 دوکسوروبیسین 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.

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

کلمات کلیدی:
رسانش دارو
شیمی‌درمانی
تومورهای جامد
شبکه مویرگی
ناحیه نکروز

۱- مقدمه

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 فیزیولوژیکیِ خود بیمار که منجر 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 به‌سمت 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 زندگیِ 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 ماکروسکوپیک از مدل‌سازی جریان سیال در تومور است. بر پایه‌ی این فرضیه، جین و همکاران

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

حقوق مؤلفین به نویسندگان و حقوق ناشر به انتشارات دانشگاه امیرکبیر داده شده است. این مقاله تحت لیسانس آفرینندگی مردمی (Creative Commons License) در دسترس شما قرار گرفته است. برای جزئیات این لیسانس، از آدرس https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode دیدن فرمائید.

[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 میان بافتی بالا، مانع اصلی در مقابل رسانش مناسب دارو است. سلطانی و همکاران [۷] مدل ریاضی جریان میان‌بافتی را در تومور کروی ایزوله (بدون درنظرگرفتن 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 اندازهٔ تومور بر رسانش دارو اعمال کردند [۸]. در پژوهش‌های ذکرشده، اثر شبکه مویرگی به‌صورت فشار ثابتی با توزیع یکنواخت در داخل بافت درنظر گرفته شده است. جی وو و همکاران [۹]، مدل عددی را که ترکیبی از جریان درون مویرگی، جریان عبوری از رگ و جریان میان بافتی بود ارائه نمودند. سلطانی و همکاران [۱۰] اثرات جریان خون در شبکه مویرگی ایجادشده به‌وسیله مدل ریاضی را بر جریان میان‌بافتی تومور مدل‌سازی کردند. در مدل ارائه‌شده، جریان میان بافتی 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 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 درنظرگرفتن 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 درنظرگرفتن 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 درنظرگرفتن 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 شخصی‌سازی‌شده را ایجاد کرده‌اند. به‌عنوان نمونه، فرآیند دارورسانی به تومورهای فاقد شبکه مویرگی به‌کمک 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 درنظرگرفتن عروق ناهمگن و تخلخل بافت، امکان محاسبه جریان سیال و انتقال دارو را در بافت توموری فراهم می‌کند [۱۷]. اخیراً، عسگری و همکاران [۱۸] با درنظرگرفتن تصویری غیرواقعی از تومور رگ‌زایی‌شده، توزیع ردیاب را با استفاده از روش المان محدود مورد بررسی قرار دادند. با درنظرگرفتن هندسه‌ای تصنعی از تومور رگ‌زایی‌شده، شجاعی و همکاران [۱۹] به بررسی

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 رگ‌زایی‌شده و نیز واقعی‌ترکردن فیزیولوژی تومور (درنظرگرفتن اتصال دارو به سلول، جذب سلولی و نیز فرض وجود بافت نکروز در تومور)، مدل ارائه‌شده برای دارورسانی به تومورهای جامد در پژوهش‌های گذشته توسعه داده‌شده‌است. 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، جایی‌که 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 به‌سمت 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 واردشدن 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.

۲-۱ معادلات حاکم

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

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 فرضیاتی 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 به‌کمک معادله‌ی زیر بیان می‌شود [۷]:

$$\nabla P_i = -\left(\frac{\mu}{k}\right) v_i \quad (۱)$$

$$v_i = -\kappa \nabla P_i \quad (۲)$$

ضریب رسانش هیدرولیکی میان‌بافتی است.

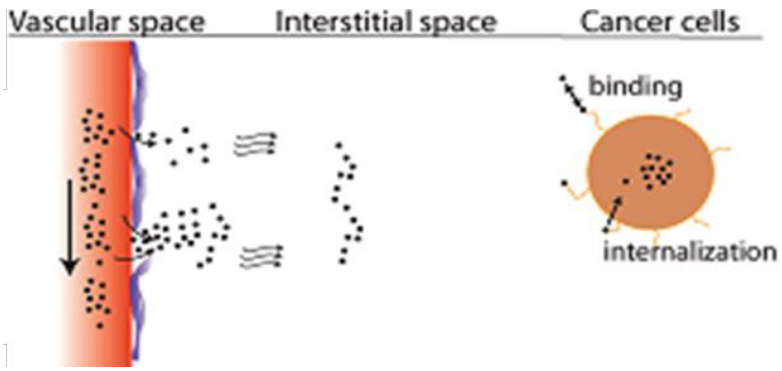
از طرف دیگر معادله پیوستگی با فرض وجود عبارت‌های چشمه (در اینجا، شبکه مویرگی) و چاه (در اینجا، سیستم لنفاوی) به‌صورت زیر اصلاح می‌گردد [۷]:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \quad (۳)$$

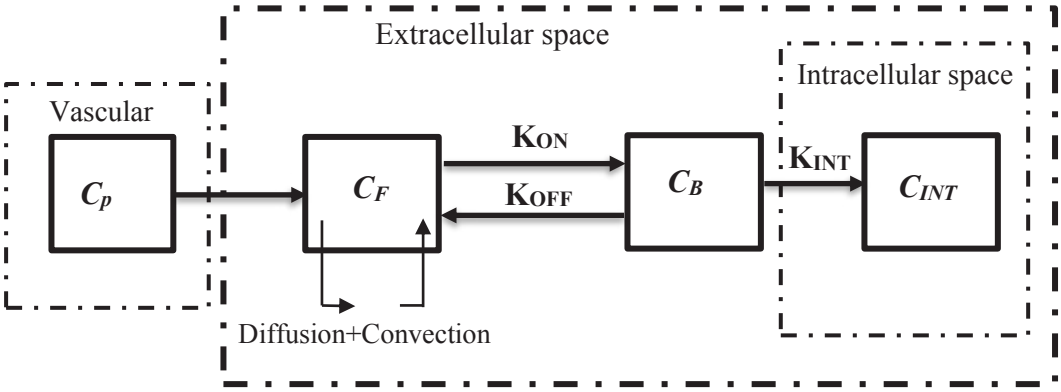
که در آن نشان‌دهنده‌ی آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از شبکه مویرگی به فضای میان‌بافتی و بیان‌گر آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از بافت به سیستم لنفاوی می‌باشد.

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

$$\phi_B = L_P \frac{S}{V}(P_B - P_i - \sigma_s(\pi_B - \pi_i)) \quad (۴)$$



(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

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]:

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

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

با ترکیب معادله (۳) با معادله دارسی (۲)، با فرض ثابت‌بودن 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 درنظر گرفته می‌شود. سیستم معادلات به‌کارگرفته‌شده (معادله‌های جابجایی-پخش-واکنش) بر اساس قانون بقای جرم، برای انتقال داروی شیمی‌درمانی در فضای میان‌بافتی، اتصال دارو به

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

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -\nabla\cdot(v_i\ C_F) + \nabla\cdot(D_{eff}\nabla C_F) - \frac{1}{\varphi}K_{ON}\ C_{rec}C_F + K_{OFF}C_B + (\Phi_B - \Phi_L) \quad (۷)$$

$$\frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{\varphi}K_{ON}\ C_{rec}C_F - K_{OFF}C_B - K_{INT}C_B \quad (۸)$$

$$\frac{\partial C_{INT}}{\partial t} = K_{INT}\ C_B \quad (۹)$$

در این معادلات C_B، C_F و C_{INT} به‌ترتیب غلظت داروی آزاد، متصل‌شده و واردشده به درون سلول و C_{rec}، غلظت دارو برسطح سلول گیرنده‌ها بوده هم‌چنین، vi سرعت سیال میان‌بافتی که از طریق معادله دارسی به‌دست می‌آید، D_{eff} ضریب پخش موثر دارو در بافت، K_{OFF}، K_{ON} و K_{INT} به‌ترتیب ثابت‌های آهنگ اتصال لیگاندهای دارو به گیرنده‌های سلول‌های سرطانی، جدایش لیگاندهای دارو از گیرنده‌های سلول‌های سرطانی و داخل‌شدن به درون سلول از طریق گیرنده‌های آن بوده و φ کسر حجمی تومور در دسترس برای دارو است. آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از مویرگ‌ها به فضای میان‌بافتی و آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از فضای میان‌بافتی به سیستم لنفاوی است. مدل پَتلک [۲۱] از کامل‌ترین روش‌ها به‌منظور محاسبه آهنگ خروجی مواد حل‌شدنی از دیواره مویرگ است. بنابراین آهنگ انتقال دارو از مویرگ‌ها به‌صورت زیر بیان می‌شود [۱۲]:

$$\Phi_B = \phi_B(1-\sigma_f)C_P + P\frac{S}{V}(C_P - C_F)\frac{Pe}{e^{Pe}-1} \quad (۱۰)$$

$$Pe = \frac{\phi_B(1-\sigma_f)}{P\frac{S}{V}} \quad (۱۱)$$

Pe، عدد پِکله که نشان‌دهنده نسبت آهنگ جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ، σ_f ضریب بازتاب فیلتراسیون، P ضریب نفوذپذیری مویرگ‌ها و C_P غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسماست.

آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی از طریق سیستم لنف (که به‌صورت توزیع یکنواخت و فقط در بافت نرمال فرض شده است)، به‌صورت زیر

$$\Phi_L = \phi_L\ C_F \quad (۱۲)$$

در نظر گرفته شده است [۱۹]:

معادله محاسبه کارآیی شیمی‌درمانی

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

$$Fraction\ of\ Killed\ Cells = 1 - S_F = 1 - \exp(-\omega\cdot C_{INT}) \quad (۱۳)$$

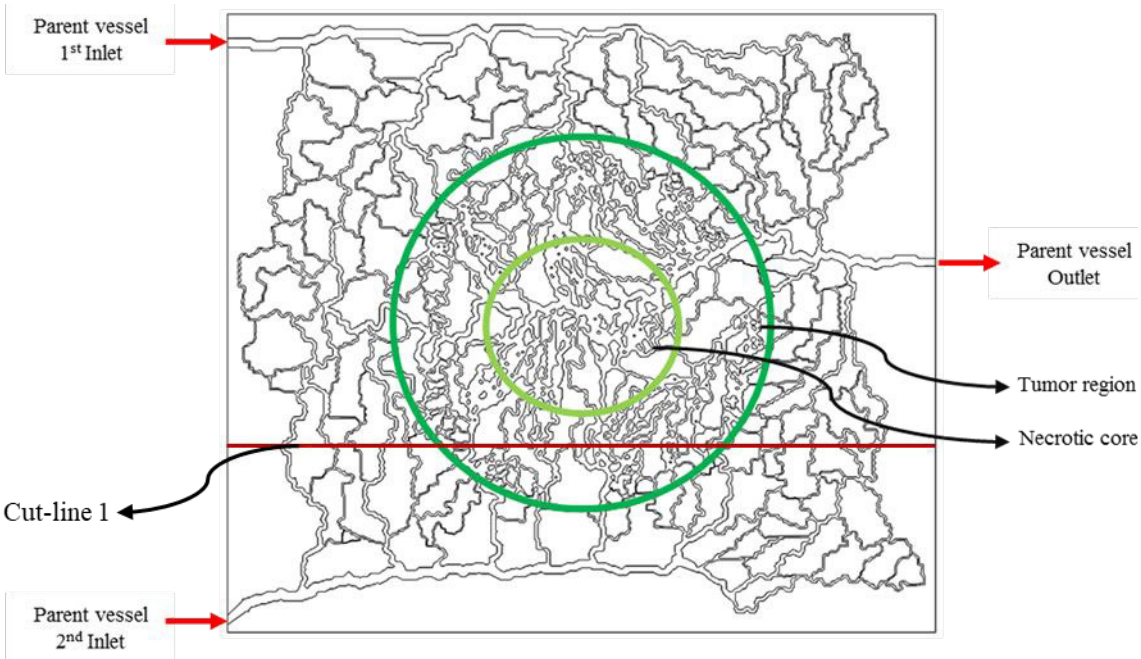
شیمی‌درمانی بر اساس معادله (۱۳) محاسبه می‌شود [۲۲]:

در این معادله، S_F، نسبت سلول‌های باقی‌مانده پس از شیمی‌درمانی است. هم‌چنین، ω 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

به‌دلیل در دسترس‌نبودن 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، به‌عنوان 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 درنظرگرفته‌شده در شبیه‌سازی را نشان می‌دهد. نحوه بررسی و مدل‌سازی ناحیه نکروز در پژوهش حاضر به این‌صورت است که فضایی در مرکز تومور (در حالت پایه این مطالعه، به شعاع $R_n = 0.4R$ طبق مراجع [۲۴]) به‌عنوان 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.



شکل ۲. میدان محاسباتی درنظرگرفته‌شده 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

ناحیه	شرط مرزی	
	جریان سیال	غلظت دارو
مرکز تومور	$\nabla P_i = 0$	$D_{eff}\nabla C + v_i C = 0$
مرز داخلی	$-k_t \nabla P_i \lfloor \Omega^- = -k_n \nabla P_i \lfloor \Omega^+$ $P_i \lfloor \Omega^- = P_i \lfloor \Omega^+$	$(D^t_{eff}\nabla C + v_i C) \lfloor \Omega^- = (D^n_{eff}\nabla C + v_i C) \lfloor \Omega^+$ $C_i \lfloor \Omega^- = C_i \lfloor \Omega^+$
مرز خارجی	$P_i = Constant$	$-n \cdot \nabla C = 0$

$C_P = \exp(-t/K_d)$

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 این‌جا مرز داخلی نامیده می‌شود، و مرز واقع‌شده در قسمت بیرونی بافت سالم یا همان مرز خارجی. شرایط مرزی حاکم بر مسئله شامل شرایط مرزی معادله‌های جریان سیال و غلظت ماده حل‌شدنی می‌باشد که در جدول ۱ نشان داده شده است.

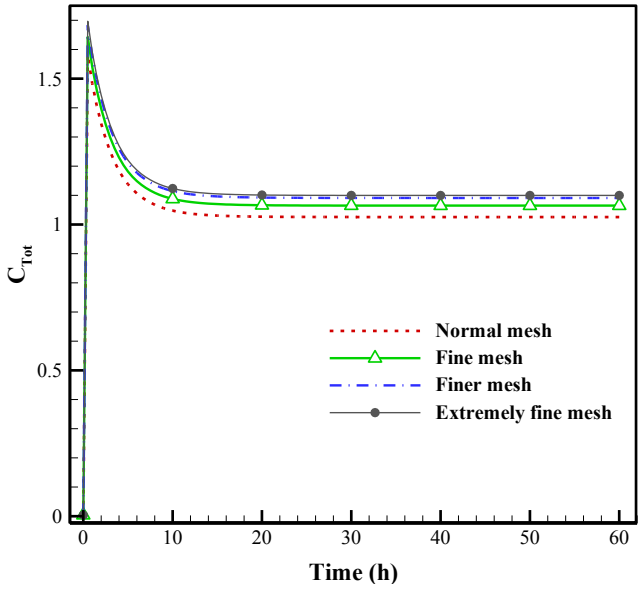
مقدار اولیه فشار میان‌بافتی و غلظت، صفر در نظر گرفته می‌شود. مقدار فشار ورودی و خروجی به رگ‌های والد به‌عنوان یک شرط مرزی در نظر گرفته می‌شود. این مقادیر بر اساس شرایط فیزیولوژیکی واقعی گزارش شده در مراجع [۲۵] به شرح زیر انتخاب می‌شوند:

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

در مطالعه حاضر، تزریق توده‌ای داروی شیمی‌درمانی مدل‌سازی می‌شود به‌طوری که غلظت در ورودی شبکه عروقی به‌صورت 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 به‌صورت دقیق‌تر پیچیدگی‌های هندسی مویرگ‌ها را پوشش دهد. برای اطمینان از تراکم شبکه بالاتر در مناطقی که شبکه متراکم موردنیاز بود و نیز



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 شبیه‌سازی‌شده 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.

روش عددی و پارامترهای معادلات

برای به‌دست‌آوردن فشار و سرعت خون در مویرگ، معادله پوازی (که در اعداد رینولدز پایین قابل استفاده است) به‌کار 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 دارسی 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 به‌کاربرده‌شده 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 نزدیک‌ترکردن 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 کارآیی 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

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

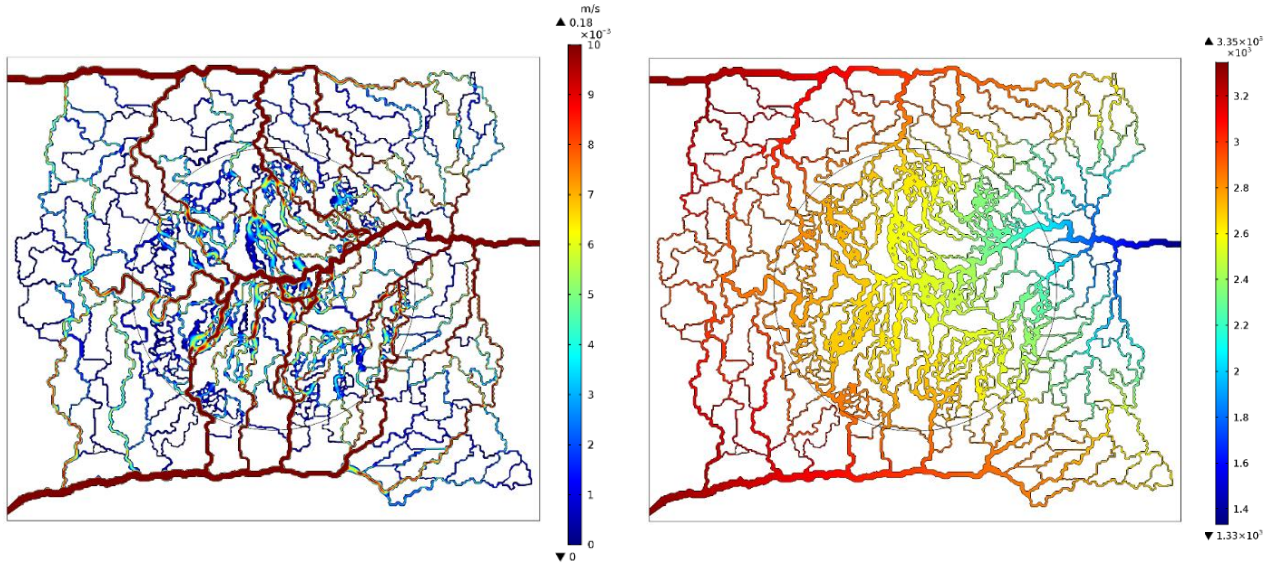
Table 2. Values of parameters used in the simulation of transport of chemotherapy drug

پارامتر	واحد	نوع بافت	مقدار	مرجع
D_{eff}	m^2/s	بافت سالم	$۱/۵۸\times۱۰^{-۱۰}$	[۲۸]
		بافت تومور	$۳/۴۰\times۱۰^{-۱۰}$	
P	m/s	بافت سالم	$۳/۵۷\times۱۰^{-۷}$	[۲۸]
		بافت تومور	$۳/۰۰\times۱۰^{-۶}$	
σ_f	-	هر دو بافت	۰/۳۵	[۲۸]
K_{ON}	1/(M·s)	هر دو بافت	$۱/۵۰\times۱۰^{۴}$	[۲۰]
K_{OFF}	1/s	هر دو بافت	۸×۱۰^{-۳}	[۲۰]
K_{INT}	1/s	هر دو بافت	۵×۱۰^{-۵}	[۲۰]
φ	-	هر دو بافت	۰/۴	[۲۶]
C_{rec}	M	هر دو بافت	۱×۱۰^{-۵}	[۲۰]
ω	$m^3/mole$	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
π_b	mmHg	بافت سالم	۲۰	[۷]
		بافت تومور	۲۰	
π_i	mmHg	بافت سالم	۱۰	[۷]
		بافت تومور	۱۵	
σ_s	-	بافت سالم	۰/۹۱	[۷]
		بافت تومور	۰/۸۲	
L_p	cm/(mmHg s)	بافت سالم	$۰/۳۶\times۱۰^{-۷}$	[۷]
		بافت تومور	$۲/۸\times۱۰^{-۷}$	
	$cm^2/(mmHg\ s)$	بافت سالم	$۸/۵۳\times۱۰^{-۹}$	[۷]
		بافت تومور	$۴/۱۳\times۱۰^{-۸}$	
P_L	Pa	هر دو بافت	۰/۰	[۱۹]

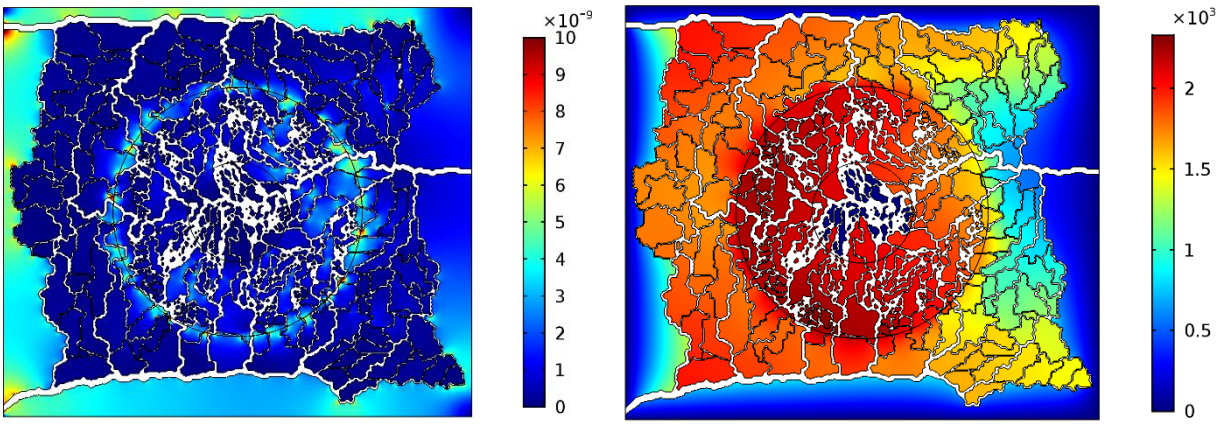


(ب) (الف)

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)

کاهش می‌یابد به‌طوری‌که 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 به‌دست‌آمده برای بیشینه فشار در مطالعه شجاعی و همکاران [۱۹]، ۳۵۲۰ پاسکال بوده درصورتی‌که مقدار بیشینه فشار برای مطالعه حاضر ۳۳۵۰ پاسکال می‌باشد که حاکی از اختلاف ۴/۸۳ درصدی 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 حالی‌که در این مطالعه دو ورودی و یک خروجی برای جریان خون وجود دارد. مقدار به‌دست‌آمده برای سرعت درون مویرگی در مطالعه حاضر دارای بیشینه مقدار ۰/۱۸ متر بر ثانیه می‌باشد که با مقدار محاسبه‌شده از



(ب) (الف)

شکل ۵. توزیع فشار و سرعت در فضای میان‌بافتی
الف: توزیع فشار میان‌بافتی (بر حسب پاسکال) ب: توزیع سرعت میان‌بافتی (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)

سوی شجاعی و همکاران [۱۹] هم‌مرتبه بوده و مطابقت خوبی دارد.

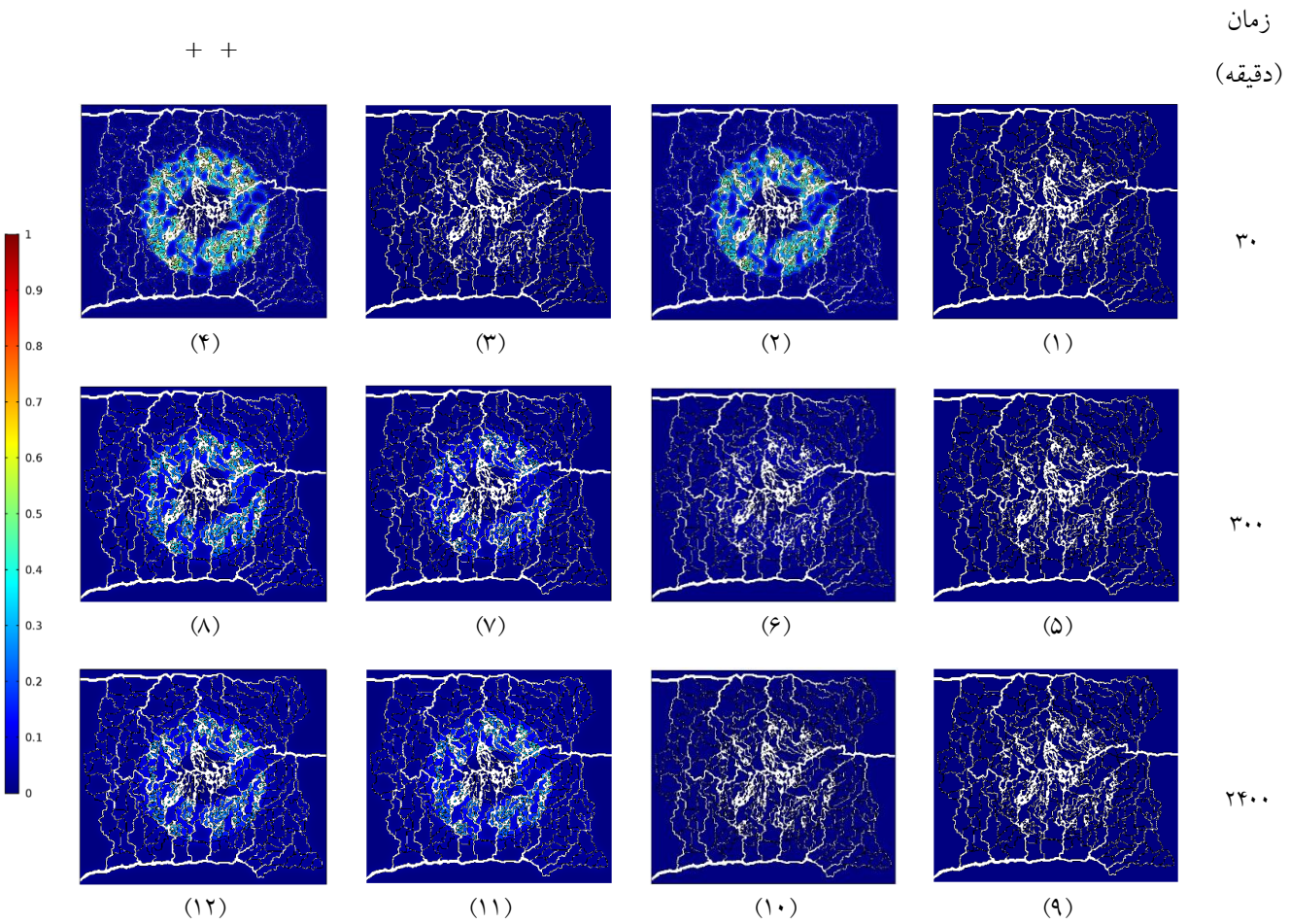
مطالعات زیادی فشار میان‌بافتی بالا را به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار در مقابل دارورسانی مناسب با کارآیی بالا مطرح کرده‌اند [۶، ۷، ۲۶]. شکل ۵-الف فشار سیال میان‌بافتی را در هندسه مسأله حاضر نشان می‌دهد. همان‌گونه که از شکل ۵ مشخص است، فشار سیال میان‌بافتی در ناحیه توموری دارای بیشترین مقدار می‌باشد. علت این 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. به‌عبارت 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 نکروز به‌علت فقدان چشمه و چاه، فشار سیال میان‌بافتی به پایین‌ترین میزان خود می‌رسد.

نتایج سرعت سیال میان‌بافتی در شکل۴-ب نشان داده شده است. بر اساس قانون دارسی، 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 هم‌مرتبه‌بودن سرعت‌های به‌دست‌آمده و هم‌چنین توزیع غیریکنواخت در ناحیهٔ توموری، می‌تواند نشان‌دهنده‌ی دقت خوب مدل‌سازی با شبکهٔ مویرگی باشد. سرعت سیال میان‌بافتی در ناحیهٔ 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 دارسی و تغییرات شدید گرادیان فشار برروی مرز تومور قابل پیش‌بینی است. این موضوع در کار تجربی باتلر و همکاران [۳۳] و نیز مطالعات عددی پیشکو و همکاران [۱۷] و سفیدگر و همکاران [۱۲] نیز مشاهده شده است. به‌طور 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 نکروز، 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 () یز به عنوان مجموع سه غلظت داروی آزاد ()، داروی متصل‌شده () و داروی داخل‌شده به سلول () 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 به‌دلیل ضریب بالای تراوایی مویرگ‌ها در ناحیه توموری و نیز بالاتربودن چگالی شبکه عروقی در این ناحیه است. غلظت داروی آزاد به مرور با گذشت زمان کاهش یافته (از شکل ۶-۱ به ۶-۵ و از شکل ۶-۵ به ۶-۹) و به داروی متصل‌شده تبدیل می‌شود (شکل‌های ۶-۲ و ۶-۶ و ۶-۱۰). سپس، داروی متصل‌شده به تدریج وارد فضای داخل سلول‌ها شده و در آن‌جا مصرف می‌شود (شکل‌های ۶-۳ و ۶-۷ و ۶-۱۱). همان‌طورکه از شکل‌ها مشخص است در دقیقه ۳۰ مقدار داروی بسیار ناچیزی به داخل سلول نفوذ کرده است (شکل ۶-۳) در حالی‌که در زمان‌های ۳۰۰ دقیقه و ۲۴۰۰ دقیقه نفوذ دارو به داخل سلول کاملاً مشخص است (شکل‌های ۶-۷ و ۶-۱۱) که این موضوع منجر به کشته‌شدن سلول‌های سرطانی می‌شود. مقدار غلظت در ناحیه نکروز بسیار پایین بوده به‌گونه‌ای که به‌طور کلی قابل صرف‌نظرکردن می‌باشد و تنها مقدار کمی دارو به‌واسطه دیفیوژن به درون بافت نکروز نفوذ می‌کند.

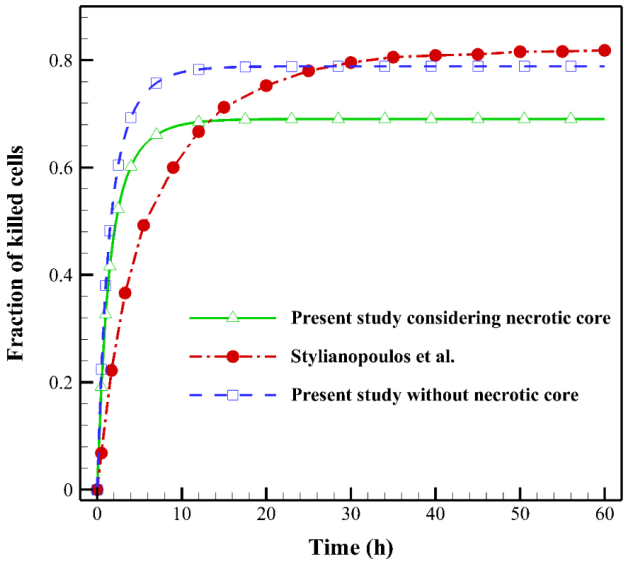
۴- اعتبارسنجی نتایج حل عددی

صحت‌سنجی این پژوهش با معادلات حاکم یکسان برای پارامتر



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



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

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 ذکرشده برقرار است به‌گونه‌ای که با واقعی‌ترکردن 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 اضافه‌کردن ناحیه نکروز و تفاوت در شبکه مویرگی می‌باشد. در واقع در مرجع ذکرشده [۲۰]، ناحیه نکروز در تومور درنظر 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 متفاوت‌بودن شبکه مویرگی است.

۵- نتیجه‌گیری

به‌منظور پیش‌بینی دقیق‌تر فرآیند دارورسانی به تومورهای جامد (با استفاده از عامل‌های شیمی‌درمانی که یکی از اصلی‌ترین راه‌های درمان است)، جریان میان‌بافتی و درون‌رگی بایستی به‌صورت هرچه کاملتر و واقعی‌تر مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه، با درنظرگرفتن شبکه مویرگی به‌دست‌آمده 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 به‌دست‌آمده از تصویر باعث قابل‌اعتمادتربودن نتایج شبیه‌سازی نسبت به مطالعات پیشین می‌شود. سپس، مدل‌سازی با حل همزمان جریان میان‌بافتی و درون‌مویرگی 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 سلول‌ها توسط عوامل دارویی است که در این تحقیق مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج مدل‌سازی نشان داد که مقدار فشار میان‌بافتی در تومور، به بیشینه خود مقدار می‌رسد. سرعت سیال میان‌بافتی در در روی مرز تومور و بافت سالم دارای بیشینه مقدار است. غلظت دارو در زمان‌های مختلف مورد مطالعه قرار گرفت. پیچیدگی شبکه مویرگی اصلی‌ترین عامل برای توزیع غیریکنواخت غلظت دارو در تومور است. نتایج نشان دادند پس از تزریق دارو ، توزیع غلظت به مرور از حالت داروی آزاد به داروی متصل‌شده و سپس داروی داخل‌شده به سلول تبدیل می‌شود. نتایج نشان دادند که با واقعی‌ترکردن فیزیولوژی تومور، نسبت سلول‌های کشته‌شده در تومور دارای مقداری حدود ۶۹ درصد می‌باشد. نتایج این بررسی بر روی هندسه مستخرج از تصویر، می‌تواند در دارورسانی به تومورهای جامد و نیز در شخصی‌سازی درمان بر اساس خصوصیات هر بیمار بسیار مفید باشد.

مراجع

[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 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

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 Controled Release, 137(3) (2009) 203–210.

[14] W. Zhan, X.Y. Xu, A mathematical model for thermosensitive liposomal delivery of Doxorubicine 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 Medicin 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 Biomechical 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.

[21] C.S. Patlak, D.A. Goldstein, J.F. Hoffman, The flow of solute and solvent across a two-membrane system, Journal of Theoritical 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 Theoritical 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-[24] 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 Theoritical Biology 241(3) (2006) 564–589. [25]

[26] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. Rezaeian, E. Taatizadeh, M.H. Hamedi, 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. Hamedi, 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,

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. Hamedi, 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