Amirkabir Journal of Mechanical Engineering

Amirkabir J. Mech. Eng., 54(3) (2022) 143-146
DOI: 10.22060/mej.2021.19881.7141

# Computational Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis

M. Rezaeian, M. Soltani

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

**ABSTRACT:** Intraperitoneal injection of chemotherapy has been proposed as a promising method for the treatment of peritoneal metastasis, and its use in conjunction with cytoreductive surgery has shown interesting results in the treatment of patients. However, drug penetration into the tumor is limited in this method, and a better understanding of the factors influencing this low penetration depth is necessary. For this purpose, in the present study, a numerical model has been developed to investigate drug transport during intraperitoneal chemotherapy. Using this model, first, the Spatio-temporal distribution of free, bound and internalized drug concentrations are calculated. Then, by calculating the drug penetration depth and the fraction of killed cells, the effectiveness of the treatment is evaluated. Results of a 10mm tumor after 60 minutes of treatment showed that the drug is available only in a limited area of the outer region of the tumor. The values of fraction of killed cells and drug penetration depth were 1.2% and 11.4%, respectively, which indicates a poor treatment efficiency. The findings of this paper can be used in future numerical and experimental studies to gain a deeper insight into the mechanisms of drug delivery to the tumor by intraperitoneal injection.

**Review History:**

Received: Apr. 21, 2021
Revised: Jul. 10, 2021
Accepted: Nov. 06, 2021
Available Online: Nov. 19, 2021

**Keywords:**

Drug delivery
Peritoneal carcinomatosis
Numerical modeling
Chemotherapy
Intraperitoneal injection

## 1- Introduction

While chemotherapy with systematic injection has not been successful in treating patients with Peritoneal Metastasis (PM), the recent use of Intraperitoneal Chemotherapy (IPC) along with cytoreductive surgery has shown promising outcomes for the patients with PM [2]. However, poor drug penetration into the tumor has prevented the widespread clinical use of this method.

Mathematical modeling can provide more insights into the causes of this low drug delivery efficacy. Au et al. [1] developed a model for Intraperitoneal (IP) delivery of paclitaxel. This model was validated by the data of a murine model with IP tumors. Rezaeian et al. [2] developed a model for investigating the effectiveness of IP drug delivery using temperature-sensitive liposomes.

In the present study, IP injection of doxorubicin has been studied by considering the mechanism of drug binding and internalization into cancer cells. Fluid flow and mass transfer equations are used in this model. The pathophysiology of the tumor has been reconstructed by considering the tumor's leaky vasculature, a denser extracellular matrix, and lack of an effective lymphatic system.

## 2- Materials and Methods

A schematic of drug delivery by IP injection is shown in Fig. 1. Drug particles are injected into the peritoneal cavity and gradually absorbed into the tumor tissue.

### 2- 1- Governing equations

Darcy's law in porous media is used to explain the interstitial fluid flow [2]:

$$v_i = -\kappa \nabla P_i \tag{1}$$

Here κ is the interstitium's hydraulic conductivity. Also, $P_i$ and $v_i$ are Interstitial Fluid Pressure (IFP) and Interstitial Fluid Velocity (IFV), respectively. The steady-state mass conservation equation for the incompressible interstitial fluid is as follows:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \tag{2}$$

In this equation, $\phi_B$ is the net flow rate from blood vessels into the interstitium per unit volume. $\phi_L$ is the net lymphatic drainage per unit volume.

Drug transfer is expressed by the convection-diffusion-reaction equations. The concentration of free, bound, and internalized drugs, as well as the fraction of killed cells, are calculated as follows:

*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.

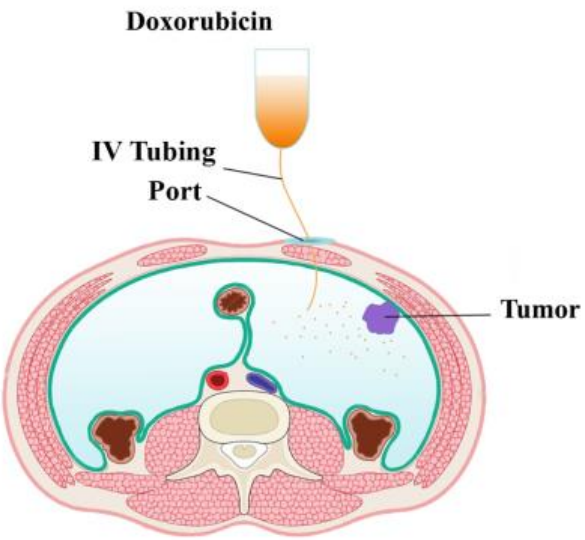



**Fig. 1. Schematic of IP drug delivery system.**

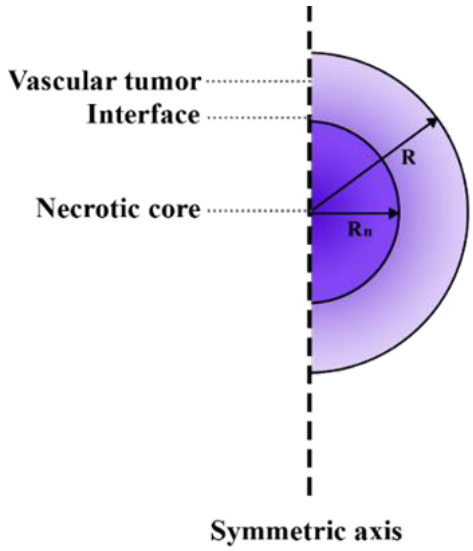



**Fig. 2. The geometry corresponding to the model.**

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -v_i \nabla C_F + D_F \nabla^2 C_F - \frac{1}{\varphi} K_{ON}\ C_{rec} C_F + K_{OFF} C_B + \Phi \tag{3}$$

$$\frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{\varphi} K_{ON}\ C_{rec} C_F - K_{OFF} C_B - K_{INT} C_B \tag{4}$$

$$\frac{\partial C_I}{\partial t} = K_{INT}\ C_B \tag{55}$$

$$FK = 1 - \exp(-\omega \cdot C_I) \tag{6}$$

In which $C_F$, $C_B$, and $C_I$ are respectively the concentration of free, bound, and internalized drugs. $C_{rec}$ represents the drug concentration at the cell-surface receptors and $D_F$ indicates effective diffusion coefficient. $\Phi$ represents the net rate of total free drug gained through blood vessels and lost through lymphatic vessels. $K_{ON}$, $K_{OFF}$, and $K_{INT}$ are the constants for binding, unbinding, and internalization, respectively.

## 2- 2- Model geometry and boundary conditions

A biologically related structure, including an area with a necrotic core and a surrounding with leaky vasculature, is defined as a tumor (Fig. 2). The symmetry boundary condition, as well as the continuity condition for internal boundaries, are considered. For the outer boundary, a boundary condition of constant pressure and concentration is considered.

## 2- 3- Validation

Fig. 3 shows a comparison of simulated concentration profiles in terms of penetration depth into the tumor at ٦ hours after injection compared with experimental work by Au et al. [1]. As can be seen, there is a relatively good agreement between the two concentration profiles. The difference between the concentration values is due to the different properties of the tissue and the drug in the two studies.

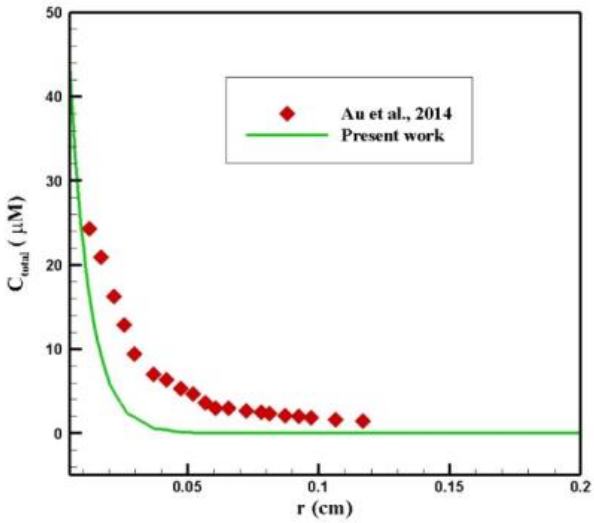
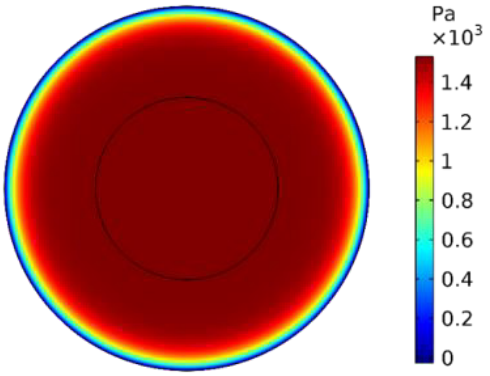
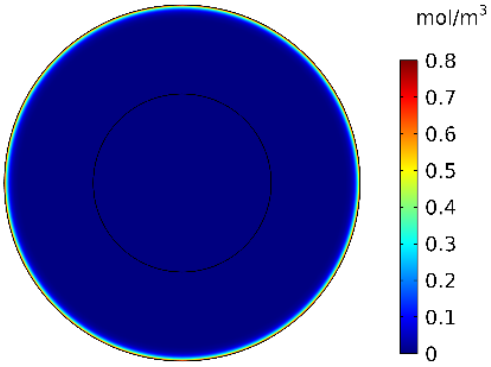



**Fig. 3. Comparison of concentration values in terms of penetration depth after six hours of injection with the results of Au et al. [1].**




(a)




(b)

**Fig. 4. Counters of a) IFP and, b) CF distribution after 60 minutes of treatment.**

## 3- Results and Discussion

Fig. 4(a) shows the distribution of IFP in the tumor. In the center of the tumor, IFP has its highest value (1533 Pa) and near the outer border of the tumor, the pressure decreases with a large slope. Fig. ٤(b) shows the free drug concentration contour one hour after injection. As it turns out, drug penetration into the tumor is limited to a very small area of the outer border of the tumor and a large portion of the tumor is not available for drug delivery. To evaluate the performance of drug delivery during IPC, the drug penetration into the tumor ($\%w_{1/2}$) as a distance from the tumor where the drug concentration is equal to 50% of drug concentration at the tumor boundary, is calculated. After 60 minutes of treatment, the values of *FK* and $\%w_{1/2}$ are 1.2% and 11.4%, respectively, which indicates a poor treatment efficiency. This low efficiency is related to the adverse pressure gradient at the tumor boundary (Fig. ٤(a)), leading to an outward convention flow at the tumor boundary which prevents the drug from effectively entering the tumor.

## 4- Conclusions

In this paper, a mathematical model based on fluid flow and mass transport equations was developed to study the performance of drug delivery during IPC. The results of this model show the low efficiency of this treatment method with a fraction of killed cells (*FK*) and the drug penetration depth ($\%w_{2/1}$) of ٪١,٢ and ٪١١,٤, respectively. The results also show that there is a reverse pressure gradient at the outer border of the tumor that opposes drug entry into the tumor. Despite the rationale behind IP injection, the results of this study show that finding a solution to improve the efficacy of this method is an essential need.

## References

[1] J.L.-S. Au, P. Guo, Y. Gao, Z. Lu, M.G. Wientjes, M. Tsai, M.G. Wientjes, Multiscale tumor spatiokinetic model for intraperitoneal therapy, The AAPS journal, 16(3) (2014) 424-439.

[2] M. Rezaeian, A. Sedaghatkish, M. Soltani, Numerical modeling of high-intensity focused ultrasound-mediated intraperitoneal delivery of thermosensitive liposomal doxorubicin for cancer chemotherapy, Drug delivery, 26(1) (2019) 898-917.

**HOW TO CITE THIS ARTICLE**

*M. Rezaeian, M. Soltani , Computational Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis, Amirkabir J. Mech Eng., 54(3) (2022) 143-146.*

**DOI:** 10.22060/mej.2021.19881.7141

This page intentionally left blank

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر، دوره ۵۴، شماره ۳، سال ۱۴۰۱، صفحات ۶۸۷ تا ۷۰۲
DOI: 10.22060/mej.2021.19881.7141

# مدل‌سازی محاسباتی دارورسانی با تزریق داخل‌صفاقی برای درمان درگیری‌های صفاقی سرطان

محسن رضائیان، مجید سلطانی*

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران .

**خلاصه:** شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی یکی از روش‌های امیدبخش برای درمان متاستازهای صفاقی است که استفاده از آن به همراه جراحی سایتوریداکتیو نتایج خوبی را برای درمان این بیماری نشان داده‌است. با این وجود، نفوذ دارو به تومور در این روش محدود است و نیاز به مطالعه این روش شیمی‌درمانی به منظور رسیدن به یک فهم بهتر از دلایل این عمق نفوذ کم وجود دارد. بدین منظور در مقاله پیش رو یک مدل عددی برای بررسی دارورسانی در تزریق داخل‌صفاقی توسعه داده شده‌است. با استفاده از این مدل ابتدا توزیع فضا-زمانی غلظت داوری آزاد، متصل‌شده و واردشده به سلول سرطانی محاسبه شده‌است. سپس با محاسبه درصد عمق نفوذ دارو و کسر سلول‌های کشته‌شده میزان اثربخشی درمان ارزیابی شده‌است. نتایج برای یک تومور با قطر ۱۰ میلی‌متر پس از ۶۰ دقیقه درمان نشان داد دارو تنها در ناحیه محدودی در مرز بیرونی تومور در دسترس است. مقادیر کسر سلول‌های کشته‌شده و درصد عمق نفوذ دارو به ترتیب ۱/۲٪ و ۱۱/۴٪ به دست آمد که نشان از ضعیف بودن بازدهی این روش دارد. یافته‌های این مقاله می‌تواند به منظور دستیابی به بینش عمیق‌تر در مورد مکانیزم‌های انتقال دارو به تومور در تزریق داخل‌صفاقی در مطالعات عددی و تجربی آینده مورد استفاده قرارگیرد.

**تاریخچه داوری:**
دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱
بازنگری: ۱۴۰۰/۰۴/۱۹
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۱۵
ارائه آنلاین: ۱۴۰۰/۰۸/۲۸

**کلمات کلیدی:**
دارو رسانی
درگیری صفاقی سرطان
مدل‌سازی عددی
شیمی‌درمانی
تزریق داخل‌صفاقی

## ۱- مقدمه

انتشار یا متاستاز صفاقی یکی از عواقب بسیار جدی بیماران مبتلا به درگیری‌های صفاقی سرطان است. کیفیت زندگی پیش‌بینی‌شده در این نوع سرطان‌ها بسیار ضعیف و نرخ زنده‌ماندن پنج‌ساله کمتر از ۴۰٪ برای سرطان پیشرفته تخمدان و کمتر از ۱۲/۵٪ برای سرطان‌های روده است [۱ و ۲]. چگونگی مدیریت انتشار صفاقی در طول سه دهه گذشته، با تغییرات زیادی همراه بوده‌است. شیمی‌درمانی با تزریق سیستماتیک با رویکرد تسکینی در دهه ۸۰ میلادی پیش‌بینی مدت‌زمان زنده‌ماندن کمتر از چند ماه را به همراه داشت، در حالی که استفاده از روش‌های جدیدتری مثل جراحی سایتوریداکتیو به همراه شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی هایپرترمیا برای بیماران گزینش‌شده‌ای، مدت‌زمان زنده‌ماندن طولانی ایجاد کرده و حتی در مواردی می‌تواند منجر به درمان کامل شود [۷-۳]. این روش درمان ترکیبی، تنها برای متاستاز صفاقی روده، آن هم در شرایط خاص و در صورتی که انتشار بیماری محدود باشد، به صورت یک استاندارد درمان درآمده‌است [۸] و برای استفاده در درمان انتشار صفاقی ناشی از سرطان تخمدان و شکمی در مرحله آزمایش قرار دارد. به هر حال، این درمان فقط برای گروه گزینش‌شده از بیماران و در شرایط خاصی می‌تواند استفاده شود. علاوه بر این حتی بعد از انجام کامل جراحی سایتوریداکتیو و شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی هایپرترمیا، بازگشت بیماری متداول است [۹ و ۱۰]. این بازگشت در مورد بیماران دارای سرطان تخمدان و مزوتلیوما بالای ۵۰٪ است. بازگشت بعد از انجام جراحی سایتوریداکتیو و شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی هایپرترمیا به عنوان شکست برای شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی تلقی می‌گردد [۱۱]. بنابراین در مجموع می‌توان گفت، نیاز به استراتژی درمانی برای مدیریت مؤثر متاستازهای صفاقی بویژه برای بیمارانی که گزینه مناسبی برای استفاده از روش درمان ترکیبی جراحی سایتوریداکتیو و شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی هایپرترمیا نیستند، وجود دارد.

بهبود بازدهی شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی یکی از مهمترین جنبه‌هایی است که باید مدنظر قرار گیرد. اولین گام در این راستا رسیدن به یک فهم عمیق از فرآیند انتقال دارو در این روش و بررسی دقیق موانع انتقال مؤثر دارو به تومور است. تزریق داخل‌صفاقی با انتقال مقادیر زیادی از

* 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.

داروهای ضد سرطان به مناطق صفاقی، تومورها را در معرض غلظت بالای این داروها قرار می‌دهد [۱۲]. در این روش برخلاف تزریق وریدی که در آن انتقال دارو ابتدا با مکانیزم جابه‌جایی در طول جریان خون و سپس با نشت از میکروعروق صورت می‌گیرد [۱۳]، سطوح تومور در تماس مستقیم با دارو قرار می‌گیرد. مدت زمان انجام این نوع شیمی‌درمانی بین ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه است [۱۴] که زمان کوتاهی برای تزریق محسوب می‌شود. کوتاه بودن زمان تزریق باعث می‌شود که دارورسانی به تومور ناکافی باشد. علاوه بر این داروها با جرم مولکولی کم، وقتی به‌صورت داخل‌صفاقی استفاده می‌شوند به‌سرعت توسط مویرگ‌ها جذب شده و به سیستم گردش‌خون وارد می‌شوند [۱۵]. علاوه بر این پاتوفیزیولوژی خاص تومور شامل متراکم بودن ماتریس بیرون‌سلولی، فقدان سیستم لنفاوی مؤثر و میکروعروق دارای نشت و دارای ناهمگنی فضایی از جمله عواملی هستند که نفوذ دارو به تومور را سخت می‌کنند.

استفاده از مدلسازی عددی می‌تواند در بررسی مکانیزم‌های دارورسانی در تزریق داخل‌صفاقی و رسیدن به یک فهم دقیق‌تر از اثر پارامترهای مختلف بر خروجی درمان کمک کند [۱۹-۱۶]. یک مطالعه عددی می‌تواند بینش بیشتری در رابطه با علل نفوذ کم دارو در تزریق داخل‌صفاقی ارائه کرده و زمینه یافتن راه‌حل برای بهبود این شیوه شیمی‌درمانی را فراهم کند [۲۰]. مدلسازی ریاضی شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی تاکنون در چندین مقاله مورد مطالعه قرار گرفته‌است. آو و همکاران [۲۱] یک مدل برای تزریق داخل‌صفاقی داروی پکلیتکسل با در نظر گرفتن پارامترهای متغیر با فضا و در نظر گرفتن سه ناحیه مختلف برای یک تومور کروی دو میلی‌متری توسعه دادند. این مدل بوسیله اطلاعات یک مدل موش با تومورهای درون صفاق اعتبارسنجی شده و با داده‌های آزمایشگاهی تطابق خوبی داشت. استپرویرت و همکاران [۲۲] مدلی را برای مطالعه تأثیر چندین پارامتر مختلف بر عمق نفوذ داروهای سیسپلاتین و پکلیتکسل ایجاد کردند که این مدل به طور جالب توجهی نشان داد وجود ناحیه مرده و همچنین نفوذپذیری بافت توموری تأثیربسیار کمی بر عمق نفوذ دارو دارد. تومورهای کوچکتر نفوذ بهتری نسبت به تومورهای بزرگتر نشان دادند که این موضوع را می‌توان ناشی از فشار میان بافتی کوچکتر در تومورهای کوچک دانست. همچنین مدل نشان داد با قرار دادن تومورها تحت درمان نرمالسازی عروق بهبود قابل توجهی در عمق نفوذ برای تومورهای کوچک ایجاد می‌شود. شمسی و همکاران [۲۳] به منظور بهبود نفوذ بیشتر دارو در بافت توموری درشیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی از نانوذرات مغناطیسی، تحت تأثیر میدان مغناطیسی ناشی از یک آهنربای دائم، استفاده کردند. آن‌ها در این مدلسازی ریاضی تأثیر فاصله آهنربا از بافت تومور، قدرت آهنربا و همچنین اندازه تومور را بر میزان داروی نفوذ کرده به داخل تومور مطالعه نمودند. نتایج این مقاله نشان داد، استفاده از نانوذرات مغناطیسی آغشته به دارو برای انتقال دارو، عمق نفوذ دارو به تومور را به صورت قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. اگر چه مقالات اشاره شده انتقال دارو در شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی را مورد بررسی قرار داده‌اند اما هیچکدام از این مقالات مکانیزم‌های اتصال و ورود دارو به سلول سرطانی و اثرات آن بر انتقال دارو را مورد بررسی قرار نداده‌اند.

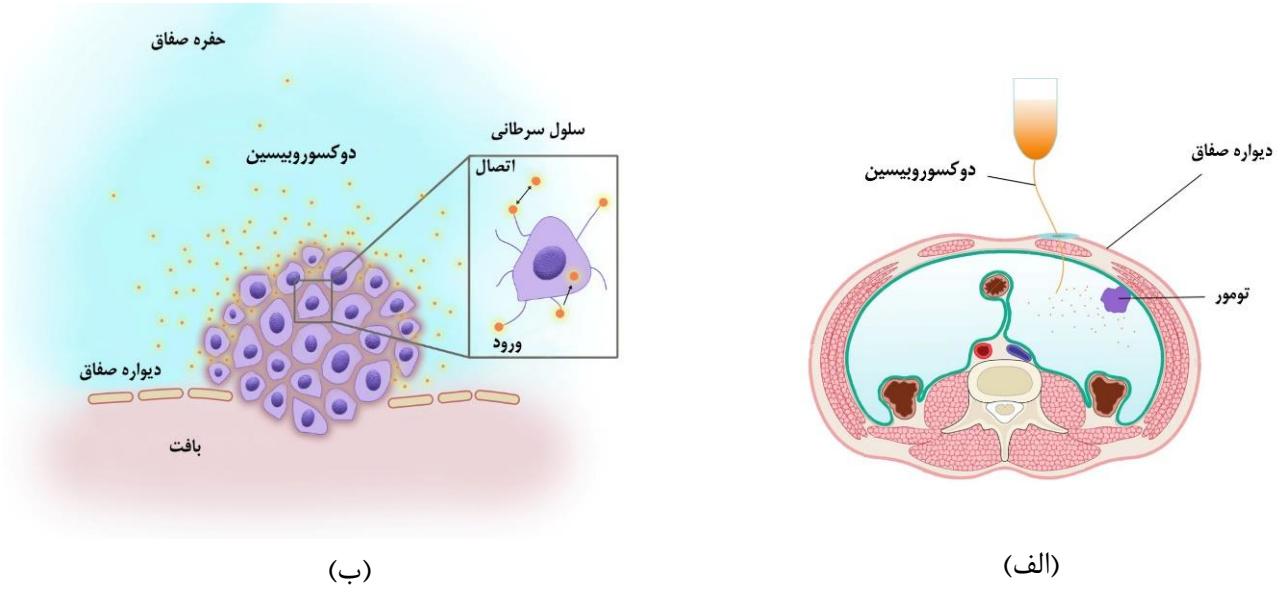
در کار پیش رو برای اولین بار شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی داروی دوکسوروبیسین با در نظر گرفتن مکانیزم اتصال و ورود دارو به سلول سرطانی در قالب یک مدل عددی مورد بررسی قرار گرفته‌است. معادلات جریان سیال و انتقال دارو در این مدل استفاده شده‌است. پاتوفیزیولوژی تومور با در نظر گرفتن عروق دارای نشت، ماتریس بیرون سلولی فشرده، فقدان سیستم لنفاوی مؤثر و فشار میان‌بافتی افزایش‌یافته در مرکز تومور، بازسازی شده‌است. عملکرد دارورسانی با تزریق داخل‌صفاقی با در نظر گرفتن دو معیار میزان نفوذ دارو به تومور و نیز کسر سلول‌های کشته‌شده مورد ارزیابی قرار گرفته‌است. همچنین صحت نتایج مدل عددی با مطالعات پیشین مورد مقایسه قرار گرفته و اعتبارسنجی شده‌است.

## ۲- مواد و روش‌ها

شکل ۱-الف شماتیکی از شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی را نشان می‌دهد. در این شیوه شیمی‌درمانی دارو به داخل حفره صفاق تزریق می‌شود و به تدریج در بافت توموری جذب می‌گردد. وقتی دارو وارد بافت توموری می‌شود بوسیله مکانیزم پخش-جابه‌جایی نفوذ بیشتری به داخل تومور پیدا می‌کند. انتقال پخشی به ضریب پخش در سیال خارج‌سلولی و غلظت استفاده شده دارو بستگی دارد. از طرف دیگر انتقال جابه‌جایی به نفوذپذیری بافت و سرعت سیال بستگی دارد. دارو پس از ورود به بافت می‌تواند به گیرنده‌های سطح سلول متصل شده و سپس وارد سلول سرطانی شود. شکل ۱-ب فرآیندهای ذکرشده در دارورسانی با تزریق داخل‌صفاقی را نشان می‌دهد.

### ۲- ۱- معادلات حاکم

مدل ریاضی برای شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی شامل معادلات پایستگی جرم و دارسی برای جریان سیال میان‌بافتی و معادلات جابه‌جایی-پخش برای انتقال جرم است [۲۴]. معادلات انتقال جرم مکانیزم‌های پخش




**شکل ۱. (الف) شماتیک دارورسانی با تزریق داخل‌صفاقی دوکسوروبیسین (ب) شماتیک فرآیندهای انتقال دارو در نظر گرفته شده در این مقاله شامل انتقال دارو در محیط بافت، اتصال و وارد شدن دارو به درون سلول سرطانی.**

**Fig. 1. (a) Schematic of intraperitoneal delivery of doxorubicin (b) Schematic of drug delivery process including drug transport in tissue medium, and drug binding to the cancer cell, and drug internalization into the cancer cell.**

و جابه‌جایی، انتقال در فضای میان‌بافتی، انتقال از دیواره رگ‌ها و سایر مکانیزم‌ها مانند اتصال دارو به سلول‌های سرطانی و ورود دارو به این سلول‌ها را دربرمی‌گیرد. جزئیات و نحوه استخراج این معادلات در کارهای پیشین به تفضیل شرح داده شده‌است [۲۵ و ۲۶]. مدل کلی انتقال جرم براساس مدل‌های بخشی است که به‌صورت گسترده‌ای برای توصیف انتقال دارو استفاده می‌شوند. در مدل‌های بخشی فرض بر این است که غلظت در هر بخش به صورت مستقل توزیع می‌شود. در حالی که در معادلات پخش-جابه‌جایی با در نظر گرفتن مکانیزم‌های جابه‌جایی و پخش، تغییرات فضایی غلظت نیز در نظر گرفته می‌شود[۲۷ و ۲۸]. به عبارت دیگر با اضافه کردن این معادلات به مدل بخشی توزیع غلظت در هر بخش به فضا و زمان وابسته خواهد بود. نمودار بلوکی مربوط به مدل استفاده شده در کار حاضر در شکل ۲ نشان داده شده‌است.

### ۲- ۱- ۱- معادلات جریان سیال میان‌بافتی

بافت تومور بعنوان محیط متخلخل در نظر گرفته می‌شود، این موضوع با توجه به اینکه فاصله بین مویرگی(۳۳-۹۸ میکرومتر) معمولاً ۲ تا ۳ مرتبه کوچکتر از مقیاس طولی انتقال دارو است، فرض قابل قبولی است. بنابراین انتقال سیال در فضای میان‌بافتی تومور با استفاده از قانون دارسی در یک محیط متخلخل توصیف می‌شود[۲۹ و ۳۰]:

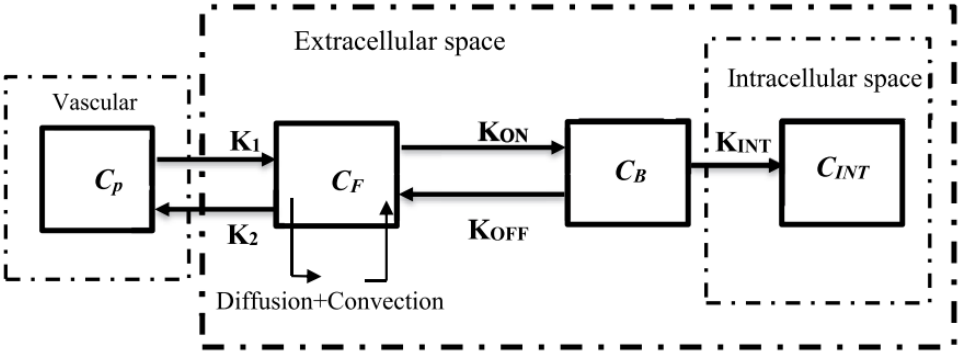
$$v_i = -\kappa \nabla P_i \qquad (۱)$$

$\kappa$ ضریب رسانش هیدرولیکی میان بافتی، $P_i$ و $v_i$ به ترتیب فشار و سرعت سیال میان بافتی هستند.

معادله پایستگی جرم در حالت پایا برای سیال میان‌بافتی تراکم‌ناپذیر به صورت زیر است:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \qquad (۲)$$

که در آن $\phi_B$ نرخ خالص جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خونی به فضای میان‌بافتی و $\phi_L$ نرخ خالص جذب جریان سیال بر واحد حجم بوسیله سیستم لنفاوی است. $\phi_B$ و $\phi_L$ با استفاده از قانون استارلینگ به




**شکل ۲. مدل بخشی انتقال دارو در تزریق داخل‌صفاقی دوکسوروبیسین**

**Fig. 2. Compartment model of intraperitoneal delivery of doxorubicin**

صورت زیر به دست می‌آیند:

$$\phi_B = \frac{L_P S}{V}(P_B - P_i - \sigma_s(\pi_B - \pi_i)) \quad (۳)$$

که در آن $L_p$ ضریب هدایت هیدرولیکی دیواره میکروعروق، S/V نسبت مساحت سطح رگ‌های خونی به حجم ، $P_B$ و $P_i$ به ترتیب فشار درون رگ و فشار میان‌بافتی، $\sigma_s$ ضریب انعکاس اسمزی متوسط پروتئین پلاسما، $\pi_B$ فشار اسمزی پلاسما و $\pi_i$ فشار اسمزی سیال میان‌بافتی است. جذب توسط سیستم لنفاوی، $\phi_L$، به اختلاف فشار بین سیال میان‌بافتی و لنف‌ها مربوط است:

$$\phi_L = \frac{L_{PL} S_L}{V}(P_i - P_L) \quad (۴)$$

که در آن $L_{PL}$ ضریب هدایت هیدرولیکی دیواره لنف، $S_L/V$، نسبت مساحت سطح عروق لنفاوی به حجم بافت توموری و $P_L$ فشار درون لنفی است. در بافت توموری به دلیل فقدان سیستم لنفاوی مؤثر جمله $\phi_L$ صفر در نظر گرفته می‌شود.

### ۲- ۱- ۲- معادلات انتقال دارو

انتقال دارو با معادلات جابه‌جایی-پخش برای داروی آزاد در سیال میان‌بافتی بیان می‌شود. غلظت داروی آزاد در سیال میان‌بافتی ($C_F$) به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -v_i \nabla C_F + D_F \nabla^2 C_F - \frac{1}{\varphi} K_{ON}\, C_{rec} C_F + K_{OFF} C_B + \Phi \quad (۵)$$

که در آن $D_F$ ضریب دیفیوژن داروی آزاد در محیط متخلخل، $C_{rec}$ غلظت گیرنده‌های سطح سلول و $\varphi$ کسرحجمی تومور در دسترس برای دارو است. ضرایب $K_{ON}$ و $K_{OFF}$ به ترتیب ثابت‌های نرخ اتصال دارو به سلول سرطانی و جدایش دارو از سلول‌های سرطانی هستند. $\Phi$ نماینده‌ی نرخ خالص مجموع داروی آزاد بدست‌آمده از طریق عروق خونی و از دست رفته از طریق عروق لنفاوی است و به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\Phi = (\Phi_B - \Phi_L) \quad (۶)$$

که در آن $\Phi_B$ داروی به دست‌آمده از مویرگ‌های خونی در تومور، $\Phi_L$ از دست رفتن دارو از طریق رگ‌های لنفاوی در واحد بافت می‌باشد. با استفاده از مدل منفذ برای انتقال بین مویرگی ، $\Phi_B$ و $\Phi_L$ بصورت زیر بیان می‌شوند [۲۹ و ۳۱ و ۳۲]:

$$\Phi_B = \phi_B(1-\sigma_f)C_P + \frac{PS}{V}(C_P - C_F)\frac{Pe}{e^{Pe}-1} \quad (۷)$$

**جدول ۱. مقادیر پارامترهای مربوط به بافت توموری مورد استفاده در شبیه‌سازی**

**Table 1. Values of tumor tissue parameters used in the simulation**

| پارامتر | واحد | مقدار | مرجع |
|---|---|---|---|
| $S/V$ | $m^{-1}$ | $2\times10^{4}$ | [۳۳] |
| $k$ | $m^{2}.Pa^{-1}.s^{-1}$ | $3\times10^{-14}$ | [۲۹] |
| $\pi_b$ | Pa | $2/7\times10^{3}$ | [۳۴] |
| $\pi_i$ | Pa | $2\times10^{3}$ | [۳۴] |
| $\sigma_s$ | - | ۰/۹۱ | [۲۹] |
| $L_p$ | $m.Pa^{-1}.s^{-1}$ | $2/1\times10^{-11}$ | [۳۵] |
| $P_B$ | Pa | $2/1\times10^{3}$ | [۳۶] |

$$\Phi_L = \phi_L\, C_F \tag{۸}$$

که در آن $C_p$ غلظت دارو در پلاسمای خون، $\sigma_f$ ضریب انعکاس اسمزی برای ملکول‌های دارو و $P$ ضریب نفوذپذیری دیواره مویرگ‌ها به داروی آزاد است. $Pe$ عدد پکلت است که نسبت جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ را مشخص می‌کند و بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$Pe = \frac{\phi_B(1-\sigma_f)}{P\frac{S}{V}} \tag{۹}$$

معادله‌ی مربوط به دوکسوروبیسین متصل‌شده به سلول سرطانی به صورت زیر است:

$$\frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{\varphi} K_{ON}\, C_{rec} C_F - K_{OFF} C_B - K_{INT} C_B \tag{۱۰}$$

که در آن $K_{INT}$ ثابت نرخ ورود دارو به سلول سرطانی است. در نهایت معادله مربوط به غلظت دوکسوروبیسین واردشده به سلول سرطانی به صورت زیر خواهد بود:

$$\frac{\partial C_I}{\partial t} = K_{INT}\, C_B \tag{۱۱}$$

مقادیر مربوط به پارامترهای استفاده شده در مدل شامل پارامترهای بافت و پارامترهای انتقال به ترتیب در جداول ۱ و ۲ آمده‌است.

### ۲- ۱- ۳- محاسبه اثرگذاری شیمی‌درمانی

برای ارزیابی کمی بازدهی سیستم دارورسانی، از یک مدل بقای سلولی برای محاسبه کسر سلول‌های کشته شده استفاده شده‌است. در این مدل کسر سلول‌های کشته‌شده به صورت $1-S_F$ محاسبه می‌شود که در آن $S_F$ کسر سلول‌های زنده‌مانده است. کسر سلول‌های زنده‌مانده با استفاده از معادله (۱۲) محاسبه می‌شود [۳۹]. این معادله بر اساس برازش معادله

**جدول ۲. مقادیر پارامترهای انتقال دارو مورد استفاده در شبیه‌سازی شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی**

**Table 2. Values of drug transport parameters used in the simulation of intraperitoneal chemotheray**

| پارامتر | واحد | مقدار | مرجع |
|---|---|---|---|
| $D_{eff}$ | $cm^{۲}.s^{-۱}$ | $۳/۴۰\times۱۰^{-۶}$ | [۳۷] |
| $P$ | $cm.s^{-۱}$ | $۳/۰۰\times۱۰^{-۴}$ | [۳۷] |
| $K_{ON}$ | $M^{-۱}.s^{-۱}$ | $۱\times۱۰^{۲}$ | [۳۸] |
| $K_{OFF}$ | $s^{-۱}$ | $۸\times۱۰^{-۳}$ | [۳۸] |
| $K_{INT}$ | $s^{-۱}$ | $۵\times۱۰^{-۵}$ | [۳۸] |
| $\varphi$ | - | ۰/۳ | [۳۹] |
| $C_{rec}$ | M | $۱\times۱۰^{-۵}$ | [۳۸] |
| $\omega$ | $m^{۳}.mole^{-۱}$ | ۰/۶۶۰۳ | [۴۰] |

نمایی بر داده‌های تجربی برای دوکسوروبیسین در شیمی‌درمانی در محیط آزمایشگاهی بدست آمده‌است [۴۱]:

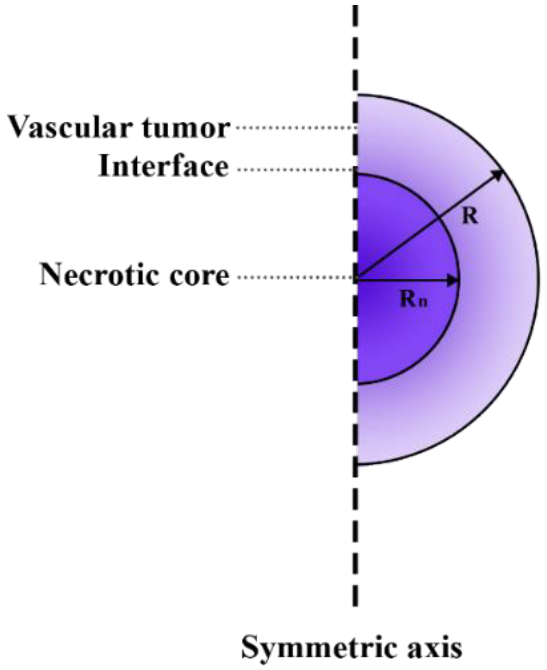
$$S_F = \exp(-\omega \cdot C_I) \qquad (۱۲)$$

که در آن $C_I$، غلظت درون‌سلولی دوکسوروبیسین و $\omega$ پارامتر برازش است.

## ۲- ۲- شبیه‌سازی عددی

### ۲- ۲- ۱- هندسه و دامنه حل عددی

ناحیه حل مربوط به مدل به صورت یک نیم دایره با شعاع R در نظر گرفته شده‌است (شکل ۳). یک تومور جامد دارای ناهمگنی فضایی است. مرکز تومور ممکن است دارای یک ناحیه مرده باشد که در آن رگ‌های مؤثر خونی یا لنفاوی وجود ندارد، بنابراین هیچ مبادله‌ی سیال با فضای میان‌بافتی صورت نمی‌گیرد. منطقه بیرونی تومور دارای سلول‌های به سرعت تقسیم‌شونده و عروق خونی فراوان است. از این رو در شبیه‌سازی‌ها یک نرخ خونیاری[1] غیریکنواخت در تومور با اضافه کردن یک هسته مرده به شعاع $R_n = R/۲$ در مرکز تومور در نظر گرفته شده‌است. این مدل برای خونیاری غیریکنواخت با مشاهدات آزمایشگاهی مطابقت دارد [۲۹ و ۳۲].




**شکل ۳. هندسه در نظر گرفته‌شده برای مدل عددی.**

**Fig. 3. The geometry corresponding to the numerical model.**

1 انتقال مایعات و مواد از عروق به بافت

### ۲- ۲- ۲- شرایط اولیه و شرایط مرزی

از آنجا که هندسه به صورت متقارن در نظر گرفته شده‌است، نیمی از ناحیه محاسباتی در نظر گرفته می‌شود. ناحیه مورد نظر برای حل معادلات جریان سیال میان‌بافتی و همچنین غلظت داروی آزاد، متصل‌شده و واردشده در انتقال داروی دوکسوروبیسین (معادلات (۵) تا (۱۱)) در شکل ۳ نشان داده شده‌است. همچنین معادله دارسی جهت یافتن فشار و سرعت میان‌بافتی نیز در همین ناحیه، حل می‌شود. شرط مرزی داخلی بین نواحی نکروز و بافت تومور به صورت پیوستگی در نظر گرفته شده و برای کلیه غلظت‌ها و فشار میان‌بافتی، در معادلات (۱۳) تا (۱۶) تعریف می‌شود:

$$\left(D_F\nabla C+\upsilon_i C\right)|\Omega^- = \left(D_F\nabla C+\upsilon_i C\right)|\Omega^+ \quad (۱۳)$$

$$C|\Omega^- = C|\Omega^+ \quad (۱۴)$$

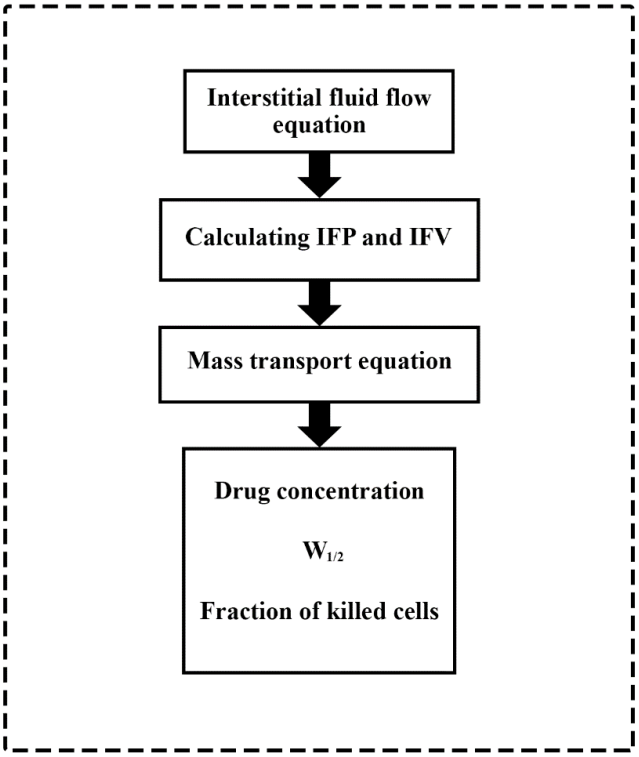
$$-k\nabla P_i|\Omega^- = -k\nabla P_i|\Omega^+ \quad (۱۵)$$

$$P_i|\Omega^- = P_i|\Omega^+ \quad (۱۶)$$

شرط مرزی بیرونی در انتقال داروی دوکسوروبیسین برای داروی آزاد ثابت و برابر ۰/۸ مول/مترمکعب است. در واقع در تزریق داخل‌صفاقی فرض بر این است که اطراف تومور دارو با غلظت یکنواخت وجود دارد. مقدار فشار میان‌بافتی نیز در بیرون تومور ثابت و برابر صفر در نظر گرفته می‌شود [۲۳].

### ۲- ۲- ۳- روند شبیه‌سازی

معادلات حاکم شامل معادلات جریان سیال و انتقال جرم براساس روش المان محدود در نرم‌افزار تجاری کامسول ورژن ۵/۶، حل و شبیه‌سازی شده‌اند. در روش المان محدود، دامنه حل به المان‌های کوچک‌تر و ساده‌تر تقسیم شده و مجموعه‌ای از معادلات بر روی این المان‌ها حل می‌شوند. حل این مجموعه معادلات در واقع تقریبی از حل معادله مشتقات جزئی حاکم بر مسئله را به دست می‌دهد. معادلاتی که در حل هر المان استفاده می‌شوند می‌توانند مرتبه‌های مختلفی داشته باشند. در شبیه‌سازی حاضر از گسسته‌سازی غیرخطی مرتبه دوم معادلات برای حل معادلات جریان

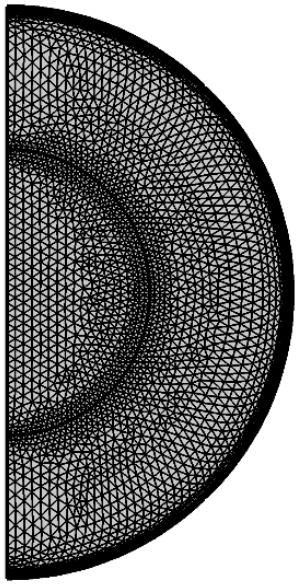



**شکل ۴. روند حل عددی در مدلسازی شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی**

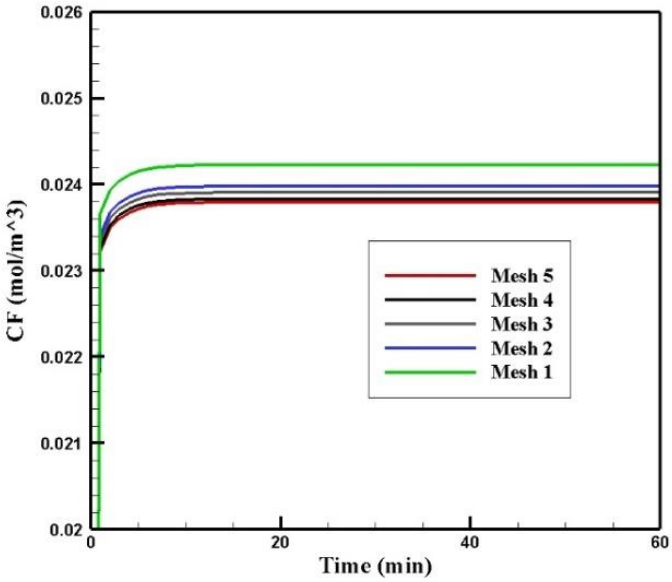
**Fig. 4. Numerical procedure for interperitoneal chemo-therapy modelling.**

سیال استفاده شده‌است. بعد از حل معادلات جریان سیال، سرعت و فشار به دست‌آمده از این حل به عنوان پایه برای حل معادلات انتقال جرم که به صورت وابسته به زمان هستند، استفاده می‌شود. مدت زمان شبیه‌سازی معادلات انتقال جرم با توجه به مدت زمان شیمی‌درمانی داخل‌صفاقی یک ساعت در نظر گرفته شده‌است. از گسسته‌سازی خطی برای گسسته‌سازی معادلات انتقال جرم استفاده شده‌است. از رویکرد کوپل کامل[1] در نرم‌افزار کامسول برای حل معادلات جریان سیال و انتقال جرم استفاده شده‌است. در روش کوپل کامل یک سیستم بزرگ و واحد از معادلات تشکیل می‌شود. سپس این سیستم معادلات برای همه مجهولات و با در نظرگرفتن تمامی کوپلینگ‌های بین مجهولات به صورت یکجا و در یک تکرار واحد حل می‌شوند. همچنین در این شبیه‌سازی معیار همگرایی، افت به اندازه ۴ مرتبه مقدار در باقی‌مانده‌ها[2] در نظر گرفته شده‌است. شکل ۴ روند حل عددی برای مدل انتقال دوکسوروبیسین به تومور در تزریق داخل‌صفاقی را نشان می‌دهد.

1 Fully coupled
2 Residuals



(الف)




(ب)

**شکل ۵. الف) توزیع شبکه‌بندی در دامنه محاسباتی ب) مقایسه مقادیر غلظت داروی آزاد بر حسب زمان برای پنج شبکه مختلف تولیدشده.**

**Fig. 5. a) Grid distribution in the computational domain b) Comparison of free drug concentration values over time for five different generated meshes.**

### ۲- ۲- ۴- استقلال از شبکه محاسباتی

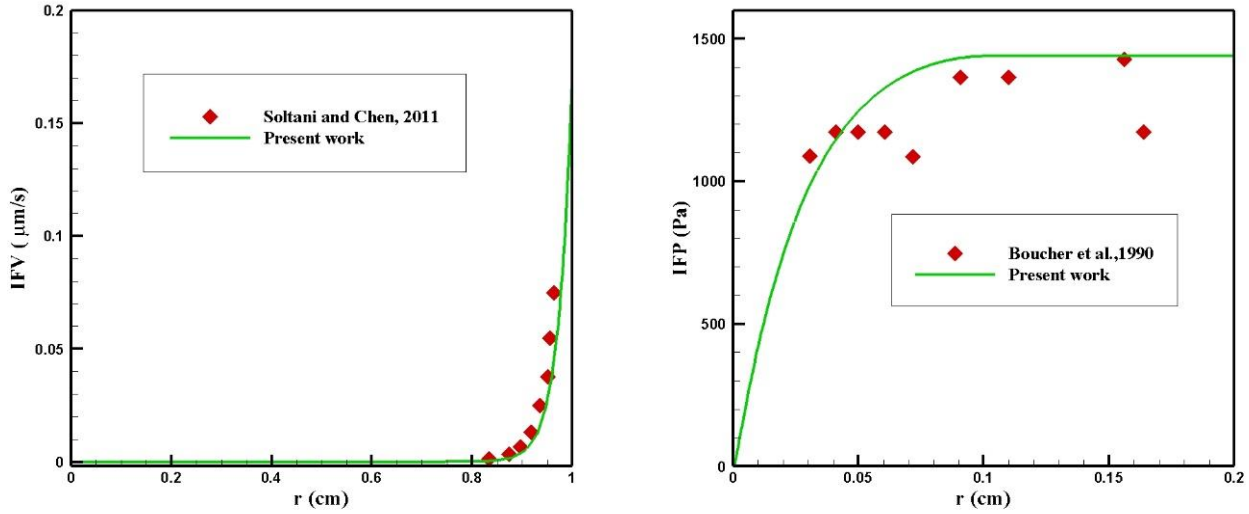
در این مطالعه از یک شبکه‌بندی با المان‌های مثلثی با در نظر گرفتن شبکه لایه‌مرزی در مرز بیرونی تومور و شبکه متراکم‌تر در مرز بافت تومور و بافت نکروز استفاده شده‌است (شکل ۵-الف). به منظور اطمینان از حل عددی، استقلال از شبکه با در نظر گرفتن ۵ شبکه‌بندی مختلف انجام شده‌است. با افزایش تعداد المان‌ها و کیفیت شبکه‌بندی از شبکه ۱ با ۵۰۶ المان تا شبکه ۵ با ۶۱۸۲ المان مقادیر غلظت داروی آزاد بر حسب زمان در شکل۵-ب مقایسه شده‌است. محاسبات نشان می‌دهد با تغییر شبکه محاسباتی برای شبکه‌های متراکم‌تر از شبکه ۲، میزان تغییر در غلظت کمتر از ۱٪ است این مورد در تغییر از شبکه ۴ به ۵ به محدوده ۰/۱٪ می‌رسد. در نهایت از شبکه ۵ به دلیل دقت بالاتر در شبیه‌سازی استفاده شده‌است.

## ۳- اعتبارسنجی نتایج حل عددی

در این بخش به اعتبارسنجی حل عددی مورد استفاده در شبیه‌سازی پرداخته خواهد شد. از آنجا که شبیه‌سازی حاکم بر این مسئله از حل معادلات مختلفی نظیر معادله دارسی برای یافتن توزیع فشار و سرعت، معادلات انتقال جرم برای یافتن توزیع غلظت داروهای آزاد، متصل و واردشده به سلول سرطانی به دست می‌آید بنابراین لازم است که هر یک از فیزیک‌ها به صورت جداگانه صحت سنجی گردند و با نتایج ارائه‌شده در مراجع مختلف به صورت کمی و کیفی مقایسه شوند.

### ۳- ۱- صحت سنجی توزیع فشار و سرعت سیال میان‌بافتی

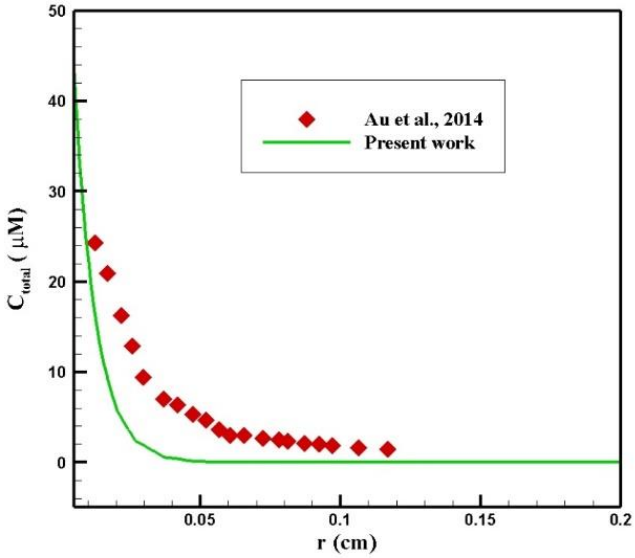
یافتن توزیع فشار و سرعت میان‌بافتی یکی از مهم‌ترین قسمت‌های این مدلسازی است که با حل معادله دارسی طبق معادله (۱) به دست می‌آید. به منظور اعتبارسنجی توزیع فشار میان‌بافتی در تومور مقایسه‌ای بین توزیع شعاعی فشار میان‌بافتی با کار آزمایشگاهی بوچر و همکاران [۳۲] در شرایط یکسان صورت گرفته که در شکل ۶-الف دیده می‌شود. همانطور که در این شکل مشخص است تطابق خوبی بین مقادیر حاصل از مدلسازی و نتایج آزمایشگاهی وجود دارد. همچنین مقادیر سرعت سیال میان‌بافتی در راستای شعاع تومور نیز با مقادیر تئوری به‌دست‌آمده توسط سلطانی و چن [۳۶] مقایسه شده‌است (شکل ۶-ب) که تطابق بسیار خوبی بین مقادیر این دو نمودار وجود دارد.




(ب) (الف)

**شکل ۶. اعتبارسنجی مدل‌سازی جریان سیال میان‌بافتی. (الف) فشار سیال میان‌بافتی و (ب) سرعت سیال میان‌بافتی.**

**Fig. 6. Validation of interstitial fluid flow modeling with the literature. (a) Interstitial Fluid Pressure (IFP), and (b) Interstitial Fluid Velocity (IFV).**

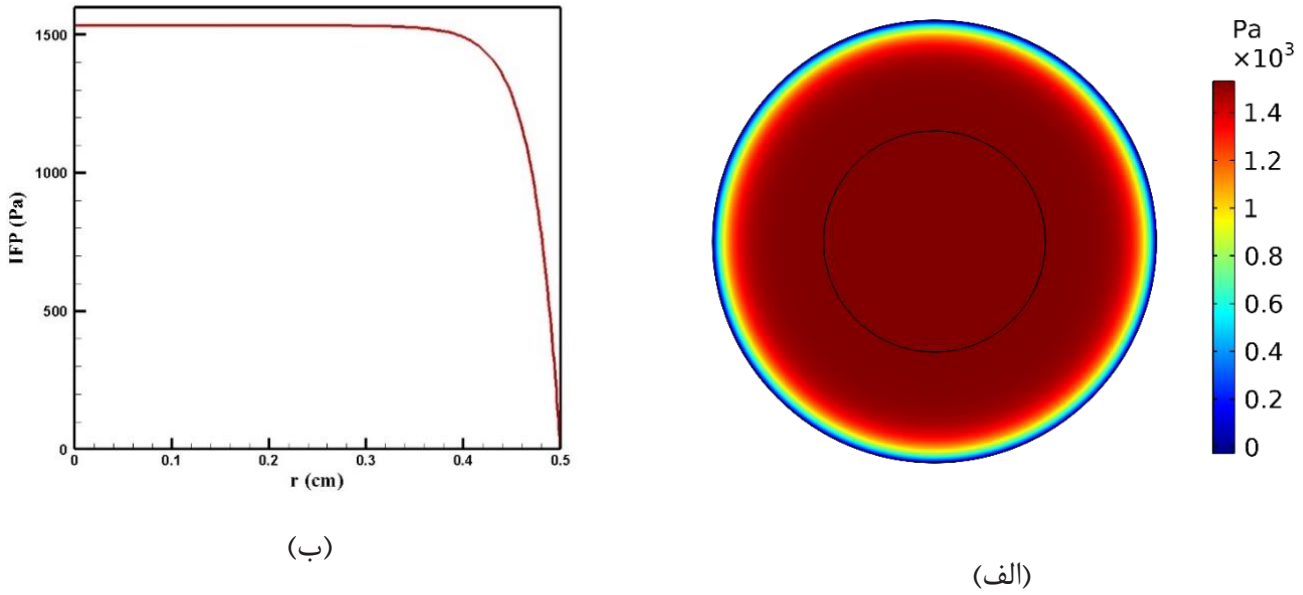



**شکل ۷. مقایسه مقادیر غلظت بر حسب عمق نفوذ در زمان ۶ ساعت پس از تزریق با مقادیر به دست آمده از کار آو و همکاران [۲۱]**

**Fig. 7. Comparison of concentration values in terms of penetration depth after six hours of injection with the results of Au et al. [21].**

### ۳- ۲- صحت‌سنجی توزیع غلظت

آو و همکاران [۲۱] عملکرد شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی را بر روی یک موش مورد بررسی قرار دادند. در مطالعه آن‌ها شعاع تومور مورد بررسی برابر با ۲ میلی‌متر بود و مقدار ۴۵ میلی مولار از داروی پکلیتکسل به صورت داخل‌صفاقی به موش تزریق شد. شکل ۷ مقایسه پروفیل غلظت بر حسب عمق نفوذ در تومور را در مدت زمان ۶ ساعت پس از شروع تزریق نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود دو نمودار تطابق کمی و کیفی نسبتاً خوبی دارند. اختلاف موجود بین مقادیر غلظت در دو نمودار ناشی از متفاوت بودن خواص بافت و داروی مورد بررسی می‌باشد.




**شکل ۸. توزیع فشار سیال میان‌بافتی در تومور با شعاع ۵ میلی‌متر الف) کانتور توزیع فشار سیال‌بافتی در کل تومور، (ب) نمودار توزیع فشار سیال میان‌بافتی در راستای شعاع تومور**

**Fig. 8. Intertitial fluid pressure distribution in a tumor with a radius of 5 mm (a) Interstitial pressure distribution contuor in whole tumor, and (b) Diagram of interstitial fluid pressure distribution along the radius of the tumor.**

## ۴- نتایج و بحث

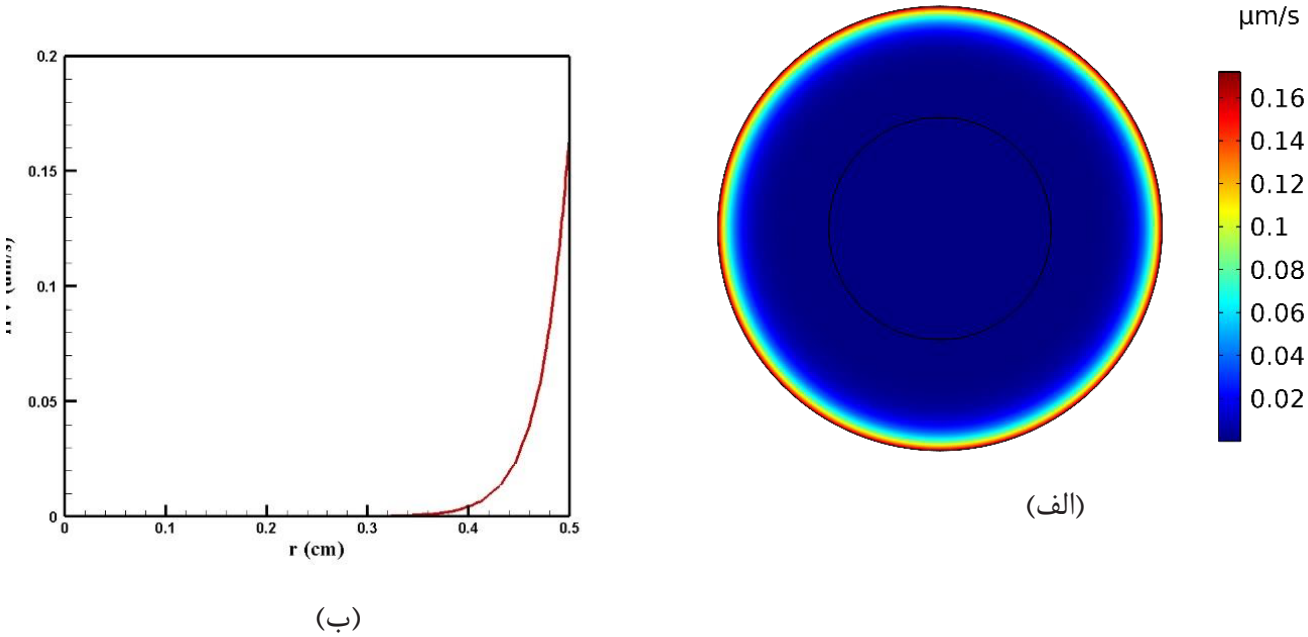
در این بخش ابتدا توزیع زمانی و مکانی غلظت داروی آزاد ($C_F$)، متصل‌شده ($C_B$) و واردشده به سلول سرطانی ($C_I$) در تومور در طول شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی مورد بحث و بررسی قرار گرفته‌است. به منظور ارزیابی کمی عملکرد شیمی‌درمانی با این روش، دو معیار اصلی در نظر گرفته شده‌است:

۱- کسر سلول‌های کشته‌شده (FK) به عنوان پارامتر اصلی برای ارزیابی کمی بازدهی دارورسانی استفاده می‌شود(معادله (۱۲)).

۲- برای بررسی عملکرد سیستم دارورسانی در بهبود نفوذ دارو به تومور پارامتر $W_{1/2}$ که به صورت فاصله‌ای از تومور که در آن غلظت دارو مساوی با ۵۰٪ غلظت دارو در مرز تومور است [۲۱]، بررسی می‌شود.

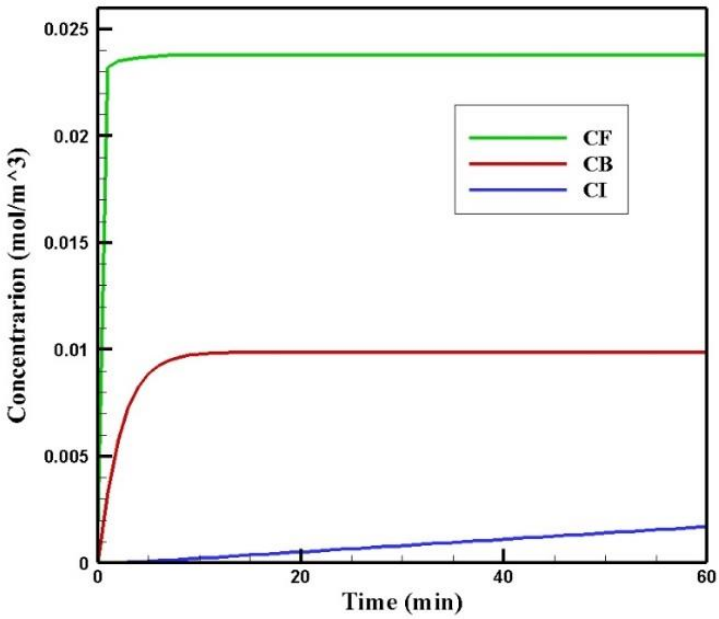
میکرومحیط تومور نقش مؤثری در چگونگی انتقال دارو به تومور دارد. بالاتر بودن چگالی سلولی در تومورها منجر به کاهش نفوذپذیری بافت توموری نسبت به بافت سالم می‌شود. شکل ۸ و ۹ به ترتیب توزیع فشار و سرعت میان‌بافتی را در تومور نشان می‌دهند. همانطور که در شکل ۸-ب مشخص است، در مرکز تومور فشار میان‌بافتی دارای بیشترین مقدار خود بوده (۱۵۳۳ پاسکال) و به جز در یک ناحیه کوچک در نزدیکی مرز بیرونی تومور که فشار با شیب زیادی کاهش می‌یابد، این فشار میان‌بافتی بالا به صورت ثابت در تومور وجود دارد. طبق معادله دارسی (معادله (۱)) با توجه به صفر بودن گرادیان فشار در بخش بزرگی از مرکز تومور، سرعت سیال میان‌بافتی مقدار ناچیزی در این بخش دارد. به همین ترتیب در ناحیه بیرونی تومور به دلیل بالا بودن گرادیان فشار، سرعت سیال میان‌بافتی با شیب زیادی افزایش و به مقدار بیشینه خود (۰/۱۷ میکرومتر/ثانیه) در مرز بیرونی تومور می‌رسد(شکل ۹-ب). این سرعت میان‌بافتی رو به بیرون در مرز بیرونی تومور به صورت مانعی در مقابل ورود عامل‌های دارویی در تزریق داخل‌صفاقی، عمل می‌کند.

شکل ۱۰ نمودارهای زمانی غلظت متوسط دوکسوروبیسین آزاد، متصل‌شده و واردشده به سلول سرطانی در تزریق داخل‌صفاقی را در مدت‌زمان ۶۰ دقیقه‌ای تزریق نشان می‌دهد. همانطور که مشخص است در مدت زمان بسیار کوتاهی پس از تزریق غلظت دوکسوروبیسین آزاد در تومور به مقدار بیشینه خود (۰/۰۲۳ مول/مترمکعب) می‌رسد و پس از آن ثابت باقی می‌ماند. همین امر در مورد غلظت داروی متصل‌شده نیز وجود دارد با این تفاوت که افزایش غلظت داروی متصل‌شده به مقدار ماکزیمم خود با شیب کمتری صورت می‌گیرد. بر خلاف غلظت‌های مربوط به داروی آزاد



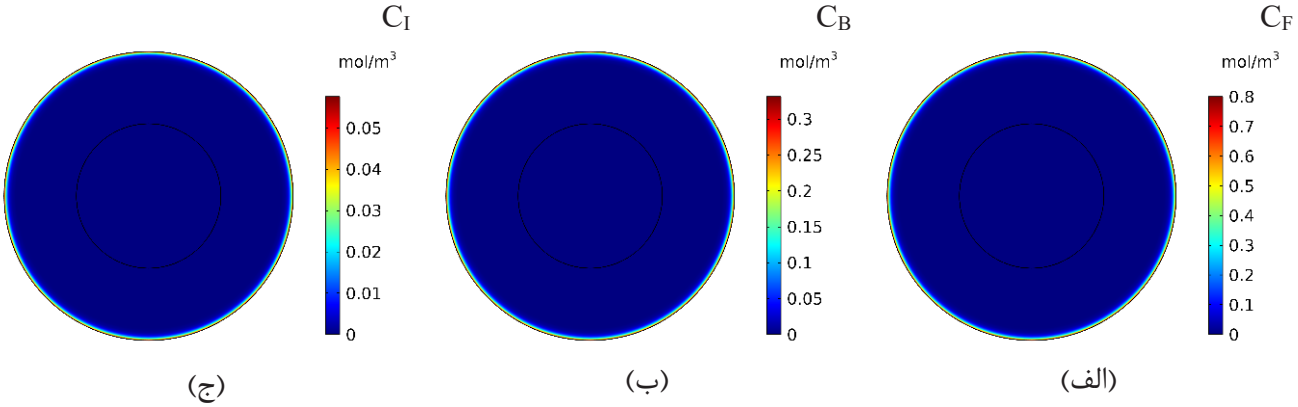

**شکل ۹. توزیع سرعت سیال میان‌بافتی در تومور با شعاع ۵ میلی‌متر الف) کانتور توزیع سرعت سیال میان‌بافتی در کل تومور، (ب) نمودار توزیع سرعت سیال میان‌بافتی در راستای شعاع تومور**

**Fig. 9. Intertitial fluid velocity distribution in a tumor with a radius of 5 mm (a) Interstitial velocity distribution contuor in whole tumor, and (b) Diagram of interstitial fluid velocity distribution along the radius of the tumor.**




**شکل ۱۰. نمودار غلظت متوسط داروی آزاد (CF)، متصل‌شده (CB) و واردشده (CI) در طول ۶۰ دقیقه درمان با تزریق داخل‌صفاقی.**

**Fig. 10. Time profiles of mean free (CF), bound (CB), and internalized (CI) drug concentrations during 60 miautes of interperitoneal chemotherapy.**



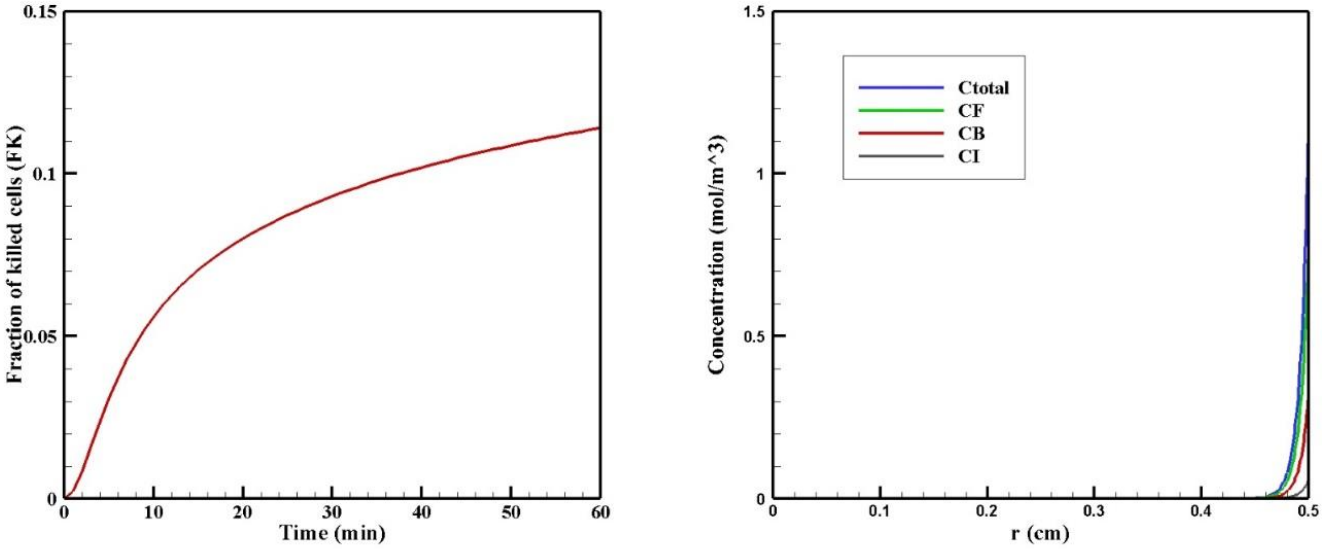

**شکل ۱۱. کانتور غلظت داروی آزاد (CF)، متصل‌شده (CB) و واردشده (CI) پس از ۶۰ دقیقه درمان.**

**Fig. 11. Contours of free (CF), bound (CB), and internalized (CI) drug concentrations after 60 minautes of treatment.**

و متصل‌شده، غلظت داروی واردشده به سلول سرطانی با شیب مشخصی همواره در حال افزایش است. این افزایش پیوسته غلظت داروی واردشده و همچنین روند غیرکاهشی دو نمودار مربوط به داروی آزاد و متصل‌شده به دلیل ثابت بودن غلظت دارو در مرز بیرونی تومور در مدت زمان یک ساعته تزریق است. بدیهی است با پایان یافتن تزریق دارو به حفره صفاق مقادیر غلظت‌های ذکر شده کاهش پیدا خواهند کرد. اما آنچه در این مطالعه مد نظر قرار گرفته می‌شود یک پنجره زمانی یک ساعته است که در آن تزریق پیوسته دارو با غلظت مشخص به درون حفره صفاق انجام می‌گیرد.

شکل ۱۱ الف–ج کانتورهای مربوط به غلظت داروی آزاد، متصل‌شده و واردشده به سلول سرطانی در تزریق داخل‌صفاقی دوکسوروبیسین را در زمان یک ساعت پس از تزریق نشان می‌دهد. همانطور که مشخص است نفوذ دارو به تومور در تزریق داخل‌صفاقی به یک ناحیه بسیار کوچک از مرز بیرونی تومور محدود است و بخش بزرگی از تومور برای داوررسانی در دسترس نیست. این موضوع در شکل ۱۲ الف با رسم نمودار غلظت متوسط دارو در تومور برای داروی کل ($C_{total}$)، داروی آزاد ($C_F$)، متصل‌شده ($C_B$) و واردشده ($C_I$) به سلول سرطانی ۶۰ دقیقه پس از شروع درمان در راستای شعاع تومور به صورت دقیق‌تر قابل بررسی است. منظور از غلظت داروی کل در واقع مجموع داروی موجود در تومور به هر سه شکل آزاد، متصل‌شده و واردشده به سلول سرطانی است. همانطور که در این شکل مشخص است مقادیر غلظت‌ها با دور شدن از مرز تومور به سرعت کاهش پیدا کرده و به صفر میل می‌کند. از آنجایی که داروی وارد شده به سلول از دارویی که به سلول سرطانی متصل شده‌است تأمین می‌شود و داروی متصل‌شده نیز بخشی از داروی آزاد در دسترس در تومور است، مقادیر غلظت داروی واردشده به سلول سرطانی همواره بسیار کمتر از غلظت داوری آزاد در تومور است.

به منظور رسیدن به غلظت بیشتری از داوری واردشده به سلول بایستی داروی خارج‌سلولی بیشتر به صورت داروی آزاد و داروی متصل‌شده به سلول در دسترس قرار گیرد. علاوه بر این بایستی دارو در عمق مناسبی از تومور نفوذ کند تا درمان اثرگذاری مناسبی داشته‌باشد. از این رو معیار در نظر گرفته‌شده برای عمق نفوذ دارو به صورت $W_{1/2}$ تعریف شده‌است. مقدار به دست آمده برای $W_{1/2}$ در اینجا برابر با ۶۰ میکرومتر است که با توجه به اندازه ۵ میلی‌متری شعاع تومور مقدار $W_{1/2}$ % برای آن برابر با ۱/۲٪ به دست می‌آید. نتایج این بخش به خوبی یکی از مشکلات اصلی روش تزریق داخل‌صفاقی یعنی عمق نفوذ بسیار کم دارو و نیز پایین بودن سطح غلظت در تومور را نشان می‌دهد. عمق نفوذ کم در این روش تزریق ناشی از گرادیان فشار و در پی آن جریان جابه‌جایی مخالفی است که در مرز تومور مطابق آنچه در تحلیل شکل‌های ۸ و ۹ ذکر شد، وجود دارد. در واقع ذرات دارو پس از تزریق به داخل حفره صفاق، برای ورود به تومور با جریان جابه‌جایی رو به بیرون در لایه بیرونی تومور مواجه می‌شوند که این جریان جابه‌جایی از ورود مؤثر دارو به تومور جلوگیری می‌کند. به عبارت دیگر در انتقال دارو با تزریق داخل‌صفاقی دو مکانیزم پخش و جابه‌جایی در دو جهت مخالف عمل می‌کنند. در حالی که مکانیزم پخش دارو را به سمت داخل تومور هدایت می‌کند، مکانیزم جابه‌جایی به عنوان یک عامل مقاوم در برابر ورود دارو به تومور قرار دارد. بنابراین یک رقابت بین این دو مکانیزم انتقال وجود دارد.




(الف) (ب)

**شکل ۱۲. الف) نمودار غلظت متوسط داروی آزاد (CF)، متصل‌شده (CB) و واردشده (CI) پس از ۶۰ دقیقه درمان. ب) کسر سلول‌های کشته‌شده (FK) بر حسب زمان در طول ۶۰ دقیقه شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی.**

**Fig. 12. a) Time profiles of mean free (CF), bound (CB), and internalized (CI) drug concentrations after 60 minautes of treatment. b) Fraction of killed cells (FK) versus time during 60 minatues of interpertioneal chemotherapy.**

عدد پکلت (معادله (۹)) که بیان‌کننده نسبت جابه‌جایی به پخش است برای شبیه‌سازی حاضر بالاتر از یک به دست می‌آید. این موضوع نشان می‌دهد مکانیزم جابه‌جایی در مسئله انتقال داروی شبیه‌سازی شده بر مکانیزم پخش غلبه دارد که نتیجه این امر عدم نفوذ دارو به عمق تومور و محدود بودن نفوذ به لایه بسیار کوچکی از بیرون تومور است.

به منظور بررسی کمی میزان بازدهی درمان در طول ۶۰ دقیقه شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی، نمودار کسر سلول‌های کشته‌شده بر حسب زمان در شکل ۱۲–ب ارائه شده‌است. همانطور که از نمودار مشخص است درصد سلول‌های کشته شده در مدت زمان ۶۰ دقیقه پس از شروع درمان روند افزایشی دارد و در پایان درمان برابر با ٪۱۱/۴ است. از آنجایی که کسر سلول‌های کشته‌شده طبق معادله (۱۲) تابعی از غلظت درون‌سلولی دارو است، به دلیل پایین بودن میزان این غلظت کسر سلول‌های کشته‌شده مقدار پایینی را به خود اختصاص داده‌است. نتایج این بخش به طور کلی حاکی از ضعیف بودن عملکرد سیستم دارورسانی با تزریق داخل‌صفاقی است.

## نتیجه‌گیری

شیمی‌درمانی با تزریق داخل‌صفاقی در درمان بیماران با بدخیمی‌های صفاقی که غالباً نشأت گرفته از سرطان تخمدان و روده بزرگ هستند، به عنوان یک درمان موضعی متداول است. گرچه عملکرد این روش دارورسانی در موارد خاصی از بیماران نسبتاً امیدبخش بوده‌است، اما دارورسانی ناکافی به تومور و همچنین عوارض جانبی ناشی از آن، کاربرد کلینیکی این روش دارورسانی را به‌شدت محدود کرده‌است. در این مطالعه به منظور بررسی انتقال دارو از دیدگاه پدیده‌های انتقال در بافت تومور، یک مدل ریاضی برای ارزیابی استفاده از شیمی‌درمانی با این روش تزریق توسعه داده‌شد. کسرسلول‌های کشته شده (FK) و عمق نفوذ دارو به تومور ($W_{1/2}$) به عنوان دو معیار اصلی برای ارزیابی عملکرد سیستم دارورسانی و بازدهی آن درنظر گرفته‌شدند. بر اساس بررسی‌های انجام‌شده در این مطالعه افزایش فشار در سیال میان‌بافتی در بخش وسیعی از تومور و کاهش ناگهانی آن در لایه بیرونی تومور منجر به ایجاد یک گرادیان فشار و به دنبال آن

جریان سیال میان‌بافتی به سمت مرز بیرونی تومور می‌شود. از آنجایی که در تزریق داخل‌صفاقی دارو از مرز بیرونی تومور به آن وارد می‌شود این جریان جابه‌جایی مخالف، مانع ورود دارو به درون تومور می‌گردد. بررسی کمی معیارهای ارزیابی عملکرد درمان برای کسر سلول‌های کشته‌شده (FK) و درصد عمق نفوذ دارو به درون تومور ( $W_{1/2}$ %) بعد از ۶۰ دقیقه از شروع درمان به ترتیب مقادیر۱/۲٪ و۱۱/۴٪ را نشان داد که حاکی از بازدهی پایین درمان در این روش شیمی‌درمانی است. اگر چه منطق استفاده از روش تزریق داخل‌صفاقی به دلیل اینکه تومور را در معرض غلظت بالایی از دارو قرار داده و همزمان خطر عوارض جانبی دارو را کاهش می‌دهد کاملاً درست است، اما نتایج این مقاله نیاز مبرم به استفاده از راه‌حل‌های فعال و غیرفعال به منظور مداخله مؤثر در راستای تسهیل انتقال دارو به تومور در این روش را نشان می‌دهد. نتایج این مقاله می‌تواند به منظور دستیابی به بینش بیشتر در مورد چگونگی انتقال دارو به تومور در تزریق داخل‌صفاقی و بررسی موانع موجود برای انتقال داروی مناسب و همگن به تومو در مطالعات عددی و تجربی آینده در این زمینه مورد استفاده قرار گیرد. نتایج به دست آمده همچنین با کارهای عددی و آزمایشگاهی مختلفی صحت‌سنجی شده‌است که حاکی از دقت بالا و قابل اعتماد بودن آن است.

## منابع


[1] P. Favoriti, G. Carbone, M. Greco, F. Pirozzi, R.E.M. Pirozzi, F. Corcione, Worldwide burden of colorectal cancer: a review, Updates in surgery, 68(1) (2016) 7-11.

[2] A. Burges, B. Schmalfeldt, Ovarian cancer: diagnosis and treatment, Deutsches Ärzteblatt International, 108(38) (2011) 635.

[3] B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen, A.C. Beaujard, M. Rivoire, J. Baulieux, E. Fontaumard, A. Brachet, J.L. Caillot, J.L. Faure, Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study, Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 88(2) (2000) 358-363.

[4] G. Montori, F. Coccolini, M. Ceresoli, F. Catena, N. Colaianni, E. Poletti, L. Ansaloni, The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art, International journal of surgical oncology, 2014 (2014).

[5] D. Sloothaak, B. Mirck, C. Punt, W. Bemelman, J. Van Der Bilt, A. D'Hoore, P. Tanis, Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin: a systematic review, British journal of cancer, 111(6) (2014) 1112-1121.

[6] A.A. Wright, A. Cronin, D.E. Milne, M.A. Bookman, R.A. Burger, D.E. Cohn, M.C. Cristea, J.J. Griggs, N.L. Keating, C.F. Levenback, Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer, Journal of Clinical Oncology, 33(26) (2015) 2841.

[7] F. Quénet, D. Elias, L. Roca, D. Goéré, L. Ghouti, M. Pocard, O. Facy, C. Arvieux, G. Lorimier, D. Pezet, Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet Oncology, 22(2) (2021) 256-266.

[8] A. Bhatt, Management of peritoneal metastases-cytoreductive surgery, HIPEC and beyond, Springer, 2018.

[9] L. Bijelic, T.D. Yan, P.H. Sugarbaker, Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer, Annals of Surgical Oncology, 14(8) (2007) 2281-2288.

[10] I. Königsrainer, P. Horvath, F. Struller, V. Forkl, A. Königsrainer, S. Beckert, Risk factors for recurrence following complete cytoreductive surgery and HIPEC in colorectal cancer-derived peritoneal surface malignancies, Langenbeck's archives of surgery, 398(5) (2013) 745-749.

[11] T.R. Van Oudheusden, H. Grull, P.Y.W. Dankers, I.H.J.T. De Hingh, Targeting the peritoneum with novel drug delivery systems in peritoneal carcinomatosis: a review of the literature, Anticancer research, 35(2) (2015) 627-634.

[12] L.A. Lambert, Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis,

CA: a cancer journal for clinicians, 65(4) (2015) 283-298.

[13] F.M. Kashkooli, M. Soltani, M. Souri, C. Meaney, M. Kohandel, Nexus between in silico and in vivo models to enhance clinical translation of nanomedicine, Nano Today, 36 (2021) 101057.

[14] L. De Smet, W. Ceelen, J.P. Remon, C. Vervaet, Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent, The Scientific World Journal, 2013 (2013).

[15] K. Hirano, C.A. Hunt, A. Strubbe, R.D. MacGregor, Lymphatic transport of liposome-encapsulated drugs following intraperitoneal administration–effect of lipid composition, Pharmaceutical research, 2(6) (1985) 271-278.

[16] S. Siavashy, M. Soltani, F. Ghorbani-Bidkorbeh, N. Fallah, G. Farnam, S.A. Mortazavi, F.H. Shirazi, M.H.H. Tehrani, M.H. Hamedi, Microfluidic platform for synthesis and optimization of chitosan-coated magnetic nanoparticles in cisplatin delivery, Carbohydrate Polymers, 265 (2021) 118027.

[17] M. Soltani, M.H. Tehrani, F.M. Kashkooli, M. Rezaeian, Effects of magnetic nanoparticle diffusion on microwave ablation treatment: A numerical approach, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 514 (2020) 167196.

[18] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M.H. Hamedi, Image-based numerical model for drug delivery to solid tumors, Amirkabir Journal of Mechanical Engineering, 53(5 (Special Issue)) (2021) 5-5.

[19] M. Rezaeian, M. Soltani, F. Moradi Kashkooli, On the Modeling of Drug Delivery to Solid Tumors; Computational Viewpoint, in: International Conference on Applied Mathematics, Modeling and Computational Science, Springer, 2019, pp. 601-610.

[20] M. Steuperaert, C. Debbaut, C. Carlier, O. De Wever, B. Descamps, C. Vanhove, W. Ceelen, P. Segers, A 3D CFD model of the interstitial fluid pressure and drug distribution in heterogeneous tumor nodules during intraperitoneal chemotherapy, Drug delivery, 26(1) (2019) 404-415.

[21] J.L.-S. Au, P. Guo, Y. Gao, Z. Lu, M.G. Wientjes, M. Tsai, M.G. Wientjes, Multiscale tumor spatiokinetic model for intraperitoneal therapy, The AAPS journal, 16(3) (2014) 424-439.

[22] M. Steuperaert, G. Falvo D'Urso Labate, C. Debbaut, O. De Wever, C. 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.

[23] M. Shamsi, A. Sedaghatkish, M. Dejam, M. Saghafian, M. Mohammadi, A. Sanati-Nezhad, Magnetically assisted intraperitoneal drug delivery for cancer chemotherapy, Drug delivery, 25(1) (2018) 846-861.

[24] F.M. 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.

[25] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors: III. Role of binding and metabolism, Microvascular research, 41(1) (1991) 5-23.

[26] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, M.M. Naeenian, Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, Microvascular research, 99 (2015) 43-56.

[27] A. Sedaghatkish, M. Rezaeian, H. Heydari, A.M. Ranjbar, M. Soltani, Acoustic streaming and thermosensitive liposomes for drug delivery into hepatocellular carcinoma tumor adjacent to major hepatic veins; an acoustics–thermal–fluid-mass transport coupling model, International Journal of Thermal Sciences, 158 (2020) 106540.

[28] F.M. Kashkooli, M. Soltani, M. Rezaeian, C. Meaney, M.-H. Hamedi, M. Kohandel, Effect of vascular normalization on drug delivery to different stages of tumor progression: In-silico analysis, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 60 (2020) 101989.

[29] 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.

[30] F.M. 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.

[31] W. Deen, Hindered transport of large molecules in liquid-filled pores, AICHE journal, 33(9) (1987) 1409-1425.

[32] Y. Boucher, L.T. Baxter, R.K. Jain, Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors: implications for therapy, Cancer research, 50(15) (1990) 4478-4484.

[33] M. Rezaeian, A. Sedaghatkish, M. Soltani, Numerical modeling of high-intensity focused ultrasound-mediated intraperitoneal delivery of thermosensitive liposomal doxorubicin for cancer chemotherapy, Drug delivery, 26(1) (2019) 898-917.

[34] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics, Microvascular research, 40(2) (1990) 246-263.

[35] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, H. Bazmara, S.M.M. Nayinian, M. Bazargan, Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors, Journal of biological engineering, 8(1) (2014) 1-13.

[36] M. Soltani, P. Chen, Numerical modeling of fluid flow in solid tumors, PloS one, 6(6) (2011) e20344.

[37] C.-Y. Chou, W.-I. Chang, T.-L. Horng, W.-L. Lin, Numerical modeling of nanodrug distribution in tumors with heterogeneous vasculature, Plos one, 12(12) (2017) e0189802.

[38] T. Stylianopoulos, E.-A. Economides, J.W. Baish, D. Fukumura, R.K. Jain, Towards optimal design of cancer nanomedicines: Multi-stage nanoparticles for the treatment of solid tumors, Annals of biomedical engineering, 43(9) (2015) 2291-2300.

[39] W. Zhan, X.Y. Xu, A mathematical model for thermosensitive liposomal delivery of doxorubicin to solid tumour, Journal of drug delivery, 2013 (2013).

[40] F. Mpekris, J.W. Baish, T. Stylianopoulos, R.K. Jain, Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy, Proceedings of the National Academy of Sciences, 114(8) (2017) 1994-1999.

[41] D. Kerr, A. Kerr, R. Freshney, S. Kaye, Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors, Biochem Pharmacol, 35 (1986) 12817-12823.

**چگونه به این مقاله ارجاع دهیم**

*M. Rezaeian, M. Soltani , Computational Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis, Amirkabir J. Mech Eng., 54(3) (2022) 687-702.*

**DOI:** 10.22060/mej.2021.19881.7141