



مطالعه عددی اثربخشی درمانی تزریق بولوس و پیوسته بر دارو رسانی به تومور جامد عروقی

مجید سلطانی^{*}، محمد کیانی شاهوندی

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

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۵
بازنگری: ۱۴۰۱/۰۶/۰۵
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۰
ارائه آنلاین: ۱۴۰۱/۰۹/۱۶

کلمات کلیدی:

شیمی درمانی
دوکسوروبیسین
دارو رسانی
تومور جامد
شبکه مویرگی

خلاصه: رسانش مؤثر داروها به سلول‌های تومور برای موفقیت اغلب درمان‌های ضد سرطان ضروری است. در این مطالعه، مدل‌سازی دوبعدی توزیع غلظت فضایی-زمانی دوکسوروبیسین تحت تزریق بولوس و پیوسته ارائه شده است. شبیه‌سازی‌های ریاضی با در نظر گرفتن فرآیندهای فیزیکی و بیوشیمیایی اصلی در دارورسانی به سلول‌های تومور انجام شده است. اثربخشی ضد سرطان از طریق تغییرات در تراکم سلول‌های تومور بر اساس غلظت‌های درون سلولی پیش‌بینی شده ارزیابی شد. برخلاف اکثر مدل‌های محاسباتی که توزیع عروق خونی در تومور را یکنواخت فرض کردند، شبکه عروقی با استفاده از یک روش رگرایی جوارنی تولید می‌شود. نتایج نشان می‌دهد داروها در مناطقی که تراکم عروقی بالاست، بیشتر تجمع می‌کنند و در نتیجه سمیت سلولی دارو بهبود می‌یابد. در مقایسه با تزریق بولوس، تزریق پیوسته منجر به حفظ طولانی‌تر سطح بالای غلظت درون سلولی دارو در تومور می‌شود که در بهبود اثر سمیت مؤثرتر است. اگرچه تزریق بولوس منجر به ۹۰ درصد پیک غلظت خارج سلولی بالاتر می‌شود، خطر ایجاد عوارض جانبی شدید وجود دارد. همچنین، تزریق پیوسته با نگهداشتن دوکسوروبیسین در سطح بالاتر در تومور، منجر به افزایش اثربخشی ضد سرطانی در پایان درمان در حدود ۲۶ درصد نسبت به اثربخشی تزریق بولوس می‌شود.

۱- مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ در سراسر جهان است [۱]. سلول‌های سرطانی می‌توانند به طور غیرقابل کنترلی تقسیم شوند، رشد کنند، تومورهای بدخیم را تشکیل دهند و در نهایت به بافت‌های طبیعی مجاور حمله کنند. به جز جراحی، توسعه اکثر درمان‌های ضد سرطان به رسانش مؤثر عوامل درمانی به سلول‌های تومور بستگی دارد [۲-۶]. شیمی درمانی یک درمان سیستمی است که به موجب آن عوامل ضد سرطانی در سیستم گردش خون جریان می‌یابند و می‌توانند به سلول‌های سرطانی در سراسر بدن برسند. شیمی درمانی با آسیب رساندن به ژن‌هایی که باعث تقسیم سلولی می‌شوند یا با مختل کردن فرآیند شیمیایی درگیر در تقسیم سلولی، سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد. بنابراین، اثربخشی شیمی درمانی به شدت به مقدار داروهای انباشته شده در تومور و مدت قرار گرفتن سلول‌ها در معرض دارو بستگی دارد.

دوکسوروبیسین^۱ یک داروی رایج ضد سرطان است که به طور گسترده در شیمی درمانی برای درمان طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مانند سرطان تیروئید، لنفوم، دستگاه تناسلی و معده استفاده می‌شود [۷ و ۸]. شناخته شده است که دوکسوروبیسین با تعامل با دی‌ان‌ای در سلول‌ها، ساختار دی‌ان‌ای را تغییر می‌دهد و در نتیجه فرایند همانندسازی دی‌ان‌ای در سلول‌ها را مهار می‌کند [۹]. به دلیل این مکانیزم، غلظت بالای دوکسوروبیسین در بافت‌های طبیعی می‌تواند باعث آسیب جدی به سلول‌های سالم شود. بنابراین به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی، دوز کل دوکسوروبیسین در یک چرخه تجویز درمانی به کمتر از ۵۵۰ میلی‌گرم بر واحد سطح بدن محدود می‌شود [۱۰]. مسیر و روش تجویز داروهای ضد سرطان بر سینتیک توزیع زیستی و اثربخشی شیمی درمانی تأثیر می‌گذارد [۱۱]. رسانش خوراکی و تزریق درون وریدی مسیریهای عمومی تجویز دارو است. با این حال، تزریق درون وریدی به دلیل عرضه یک نتیجه درمانی سریع‌تر و کارآمدتر، رایج‌ترین حالت تجویز در درمان ضد سرطان است [۱۱]. لگا و همکاران [۱۲] طول مدت تزریق را

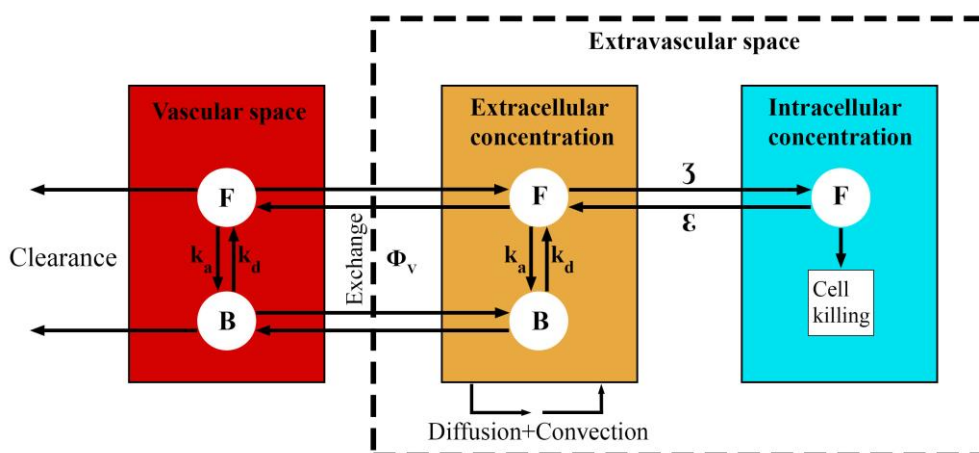


به ۴۸ ساعت و ۹۶ ساعت در درمان برای ۲۱ بیمار افزایش داد، در حالی که ۳۰ بیمار دیگر تزریق درون وریدی استاندارد را با همان دوز بالینی دریافت کردند. مشخص شد که سطوح پلاسمایی دوکسوروبیسین با تزریق پیوسته کاهش می‌یابد و در نتیجه خطر سمیت قلبی کاهش می‌یابد. مطالعات بالینی مشابهی توسط هورتوبگی و همکاران [۱۳] انجام شد. گروه اولیه بیماران مبتلا به سرطان پستان با دوکسوروبیسین با تزریق بولوس درمان شدند در حالی که در گروه دیگر دوکسوروبیسین از طریق یک کاتر ورید مرکزی در یک برنامه زمانی تزریق پیوسته ۴۸ ساعته و ۹۶ ساعته تحت تجویز قرار گرفتند. نتایج درمان ضد سرطان نشان داد که هیچ تفاوتی بین این دو گروه وجود ندارد، اما تزریق پیوسته نسبت به تزریق بولوس سمیت قلبی کمتری داشت. الکاره و سکامب [۱۴] پیشنهاد کردند که مدت تزریق کوتاه‌تر ممکن است اثربخشی درمان را بهبود بخشد. مدت زمان بهینه برای تزریق پیوسته در عرض ۱ تا ۳ ساعت بود. بنابراین، مطالعات مربوط به حالت تزریق با هدف به حداکثر رساندن غلظت درون سلولی دارو بسیار مهم است [۱۴]. داروهای تجویز سیستمی برای رسانش به سلول‌های سرطانی، فرآیندهای متوالی را تجربه می‌کنند. این فرآیندها شامل فرآیندهای فیزیکی و بیوشیمیایی، از جمله اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما، عبور از دیواره عروق تومور، انتقال خارج سلولی دارو و جذب داروی آزاد (غیر متصل به پروتئین) توسط سلول‌های تومور است. با توسعه یک مدل ریاضی که فرآیندهای فیزیکی و بیوشیمیایی ضروری درگیر در دارورسانی به تومورهای جامد را در بر می‌گیرد، می‌توان تأثیر پارامترهای مختلف را بررسی کرد که با استفاده از مدل‌های تجربی بسیار دشوار و پرهزینه است.

تلاش برای توسعه درمان‌های کارآمد ضد سرطان نیازمند درک ریزمحیط تومور و تأثیر آن بر نتایج درمان است. ناهمگونی تومور یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در پاسخ درمانی ضعیف شیمی‌درمانی است. به طور سنتی، ناهمگونی مکانی ریزمحیط تومور ناچیز فرض می‌شد و مدل‌های محاسباتی گذشته، عروق تومور را یکنواخت فرض می‌کردند. جین و بکستر [۱۵ و ۱۶] جریان سیال میانباتی را در تومورهای جامد بررسی کردند و فشار سیال میانباتی را به عنوان یک عامل مهم مورد توجه قرار دادند. از دیدگاه آن‌ها، بافت تومور به‌عنوان بافت متخلخل بوده و سطوح پایین‌تر آن مانند شبکه مویرگی با فرضیات ساده‌ای در نظر گرفته می‌شوند. سلطانی و چن [۱۷] مدل ریاضی جریان میانباتی را در تومور کروی با استفاده از مدل ریاضی توسعه دادند و دو پارامتر قطر تومور بحرانی و قطر بافت نکروز بحرانی را معرفی کردند. آن‌ها همچنین به‌منظور مطالعه تأثیر شکل و اندازه

تومور بر رسانش دارو، هندسه‌های مختلف تومور را در نظر گرفتند [۱۸]. در پژوهش‌های ذکر شده، اثر شبکه مویرگی با فرضی ساده به صورت توزیع یکنواخت در تومور در نظر گرفته شده است. این فرض در پرتو اکتشافات اخیر در مورد نقش اساسی ریزمحیط تومور در موفقیت و شکست درمان، غیر واقعی به نظر می‌رسد [۱۹]. در این مطالعه بر خلاف مدل‌های کلاسیک یکی از متغیرهای مهم ریزمحیط تومور یعنی شبکه عروقی در نظر گرفته می‌شود. حمایت از رشد تومور با ارائه منبعی از مواد مغذی و اکسیژن، نیازمند تشکیل عروق جدید از عروق خونی اطراف است که به فرایند رگزایی شناخته می‌شود [۲۰]. با رشد یک تومور، سلول‌های مرکزی آن دچار کمبود اکسیژن می‌شوند. در پاسخ، سلول‌های تومور انواعی از فاکتورهای رگزایی را ترشح می‌کنند [۲۱]. اتصال فاکتورهای رگزایی تومور به گیرنده آن در سطح سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق اطراف منجر به تشکیل سلول‌های اندوتلیال نوک می‌شود تا جوانه‌های عروق جدید را ایجاد کند. سلول‌های اندوتلیال نوک در پاسخ به گرادیان فاکتورهای رگزایی به سمت تومور مهاجرت می‌کنند. در ادامه، دوشاخه شدن عروق مهاجر با نزدیک شدن به تومور و تشکیل حلقه‌های عروقی، منجر به ایجاد شبکه عروقی پیچیده‌ای می‌شود که از جریان خون در درون تومور حمایت می‌کند [۲۲]. برخلاف بافت‌های طبیعی، ساختار، ریخت‌شناسی و عملکرد عروق تومور بسیار غیرطبیعی و ناهمگن است. از نظر فراساختار، دیواره عروق در تومورها دارای اتصالات بین اندوتلیالی گسترش یافته، روزنه‌های متعدد اندوتلیالی و یک غشای پایه ناپیوسته هستند. این نقص‌ها، نشت رگ‌های تومور را افزایش می‌دهد [۲۳]. علاوه بر این، عملکرد غیرطبیعی و توزیع ناهمگن عروق تومور منجر به ایجاد نواحی هیپوکسی^۱ و عرضه محدود مواد مغذی می‌شود. این تغییرات در شبکه‌های عروقی می‌تواند ریزمحیط‌های مجزایی را درون بافت تومور ایجاد کند که ناهمگنی تومور را گسترش می‌دهد تا در نهایت بر نتایج درمان تأثیر بگذارد [۲۴]. با این حال، بدون عروق خونی، تومورها نمی‌توانند بیش از یک حد آستانه رشد کنند. به طور مشابه، بدون یک منبع خون کارآمد، رسانش مؤثر داروهای ضد سرطان به تمام مناطق تومور تضعیف می‌شود [۲۵].

مدل‌های شبیه‌سازی ریاضی کنونی رگزایی تومور، با سه تکنیک مدل‌سازی اصلی دسته‌بندی می‌شوند: مدل‌های پیوسته، گسسته و ترکیبی. رویکرد پیوسته، سلول‌های سازنده عروق و تومور را به صورت توده‌ای و پیوسته مدل می‌کند، بدون اینکه نیاز باشد تک تک سلول‌ها مورد بررسی



شکل ۱. طرحواره مدل چند بخشی استفاده شده در مطالعه حاضر. داروی آزاد و داروی متصل به ترتیب با F و B نشان داده شده است.

Fig. 1. Schematic of the multi-compartment model used in the current study. Free and Bound drugs are shown with F and B, respectively.

با حل مستقیم معادله فارماکودینامیک^۲ بر اساس غلظت درون سلولی دارو ارزیابی می‌شود. خلاصه نوآوری پژوهش ارائه شده را می‌توان به صورت زیر برجسته کرد:

- بررسی اثر تزریق بولوس و پیوسته دارو بر اثربخشی ضد سرطان
- در نظر گرفتن شبکه عروقی به جای فرض توزیع یکنواخت شبکه در مدل‌های کلاسیک
- توصیف اثربخشی ضد سرطان بر اساس مدل فارماکودینامیک

۲- معادلات حاکم

فرآیند رسانش داروهای ضد سرطان در مدل ریاضی ارائه شده شامل تبادل داروها بین مویرگ‌های خونی و فضای میانبافتی، انتقال دارو در میانبافتی و جذب دارو توسط سلول‌های تومور است. فارماکوکینتیک به صورت سنتی توسط مدل‌های بخشی نشان داده می‌شود که امکان کمی‌سازی پدیده‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی را فراهم می‌کند [۳۰]. در مدل‌سازی ریاضی توسط مدل‌های بخشی، توزیع داروها در هر بخش به تغییرات مکانی و زمانی بستگی دارد. طرحواره کلی از مدل بخشی مطالعه حاضر در شکل ۱ نشان داده شده است. با استفاده از این مدل، غلظت عامل درمانی در هر بخش و آهنگ تبادل آن با بخش‌های مجاور محاسبه می‌شود. جزئیات قوانین و الگوریتم مدل ریاضی رگ‌زایی ترکیبی و شبیه‌سازی جریان خون در

قرار گیرند [۲۶]. رویکرد گسسته، مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و ایجاد عروق جدید را بر اساس مجموعه‌ای از قوانین مدل می‌کند، که می‌تواند شبکه‌ای با ساختار بسیار نزدیک به واقعیت تولید کند [۲۷]. مدل‌های ترکیبی مزایای مدل‌های پیوسته و گسسته را ترکیب می‌کنند و مسیرهای مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را با استفاده از احتمالات حرکت ردیابی می‌کنند [۲۸] و [۲۹]. بر اساس این مدل، موقعیت سلول نوک بسته به مجموعه عوامل محیطی در هر گام زمانی به صورت احتمالی به‌روز می‌شود. از آنجا که روش ترکیبی قادر است بستری را با تولید شبکه مویرگی برای مطالعه جریان خون فراهم کند، در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است.

در این مطالعه، از یک دامنه دو بعدی از ریزمحیط تومور و بافت طبیعی اطراف آن برای شبیه‌سازی رسانش فضایی-زمانی دوکسوروبیسین به سلول‌های تومور جامد استفاده شده است. به طور خاص، شبکه عروقی تومور توسط یک مدل رگ‌زایی ترکیبی تولید می‌شود. سپس دوکسوروبیسین توسط دو حالت تزریق بولوس^۱ و تزریق پیوسته، به عروق تجویز می‌شود. مدل محاسباتی فرآیندهای فیزیکی و بیولوژیکی اصلی درگیر در انتقال دارو از عروق به میانبافتی را شامل می‌شود. علاوه بر این، جریان سیال میانبافتی در گام حالت پایا نیز محاسبه می‌شود که بر توزیع و انتقال دارو تأثیر می‌گذارد. اثربخشی ضد سرطان بر اساس درصد بقای سلول‌های تومور به‌دست آمده

لنفاوی، L_p هدایت هیدرولیکی دیواره عروق، S/V مساحت سطح بر واحد حجم عروق برای انتقال در میانافتی، P_v فشار درون عروقی، π_b فشار اسمزی پلاسما، π فشار اسمزی سیال میانافتی، σ میانگین ضریب بازتاب اسمزی برای پروتئین‌های پلاسما و P_L فشار هیدرواستاتیک لنفاوی است.

۲-۲- انتقال دارو

۲-۲-۱- انتقال دارو در میانافتی

انتقال دارو در سیال میانافتی توسط معادله کلی همرفت-انتشار-واکنش برای داروی آزاد (C_{fe}) و داروی متصل (C_{be}) کنترل می‌شود، که در معادله (۴) نشان داده شده است [۳۴]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{eff} \nabla^2 C - v_i \cdot \nabla C + P_v + P_b + P_u \quad (4)$$

$$P_v = \Phi_v + \Phi_L$$

$$\Phi_v = \Phi_b (1 - \sigma_f) C_p +$$

$$\frac{P_m S}{V} \frac{Pe}{e^{Pe} - 1} (C_p - C) \quad (5)$$

$$\phi_L = \phi_L C$$

$$Pe = \frac{\Phi_b (1 - \sigma_d)}{P_m \frac{S}{V}}$$

$$P_b = k_d C_{be} - k_a C_{fe} \quad (6)$$

$$P_u = D_c \varepsilon - D_c \zeta \quad (7)$$

در معادلات فوق، D_{eff} ضریب انتشار مؤثر است و P_u و P_b ، P_v و به ترتیب نشان‌دهنده آهنگ خالص داروی به‌دست آمده از عروق خونی/لنفاوی، اتصال/جدایش با پروتئین و جذب/دفع توسط سلول‌های توموری است. Φ_v تبادل دارو بین عروق و میانافتی، Φ_L حذف دارو از میانافتی توسط عروق لنفاوی در واحد حجم بافت، σ_f ضریب بازتاب مؤثر برای مولکول‌های دارو، C_p غلظت دارو در خون، P_m ضریب نفوذپذیری عروق و Pe عدد بی بعد پکلت است که نشان‌دهنده میزان همرفت به انتشار داروی آزاد است. در معادله (۶)، k_d و k_a به ترتیب آهنگ‌های اتصال و جدایش

مطالعه قبلی ما تعیین شده است [۳۱]. دامنه محاسباتی، شرایط مرزی و سایر پارامترهای شبیه‌سازی در پایان ارائه خواهد شد. مفروضات اصلی در نظر گرفته شده در این تحقیق به شرح زیر است: (۱) تمام سلول‌های سرطانی در ابتدا ثابت، یکسان و زنده هستند؛ (۲) مدت زمان شبیه‌سازی به طور قابل توجهی کوتاه‌تر از مقیاس زمانی برای رشد تومور است و در نتیجه پارامترهای فیزیولوژیکی مستقل از زمان هستند؛ (۳) فقط دو کسور بیسین آزاد می‌تواند وارد سلول شود [۱۴ و ۳۲].

۲-۱- جریان سیال میانافتی

سیال میانافتی برای بافت محیطی یک شبکه عروقی با حل معادله حاکم بر جریان سیال از طریق یک محیط متخلخل محاسبه می‌شود. در این مدل، عروق خونی، ترم منبع سیال و عروق لنفاوی، ترم چاه است. مشاهدات تجربی دارسی نشان می‌دهد که سرعت سیال در محیط متخلخل با گرادین فشار متناسب است (معادله (۱)) [۳۳]. بنابراین، معادله پیوستگی برای یک سیال تراکم‌ناپذیر در حالت پایدار با افزودن ترم‌های چشمه (ϕ_b) و چاه (ϕ_L) برای بافت‌های بیولوژیکی، اصلاح می‌شود (معادله (۲)). با ترکیب معادله (۱) و معادله (۲)، معادله کلی برای محاسبه فشار سیال میانافتی در تومور و بافت‌های طبیعی اطراف آن به‌دست می‌آید (معادله (۳)) [۳۳].

$$v_i = -K \nabla P_i \quad (1)$$

$$\nabla \cdot v_i = \phi_b - \phi_L \quad (2)$$

$$-k \nabla^2 P_i = \begin{cases} \phi_b - \phi_L & \text{بافت طبیعی} \\ \phi_b & \text{بافت تومور} \\ -\phi_L & \text{بافت طبیعی} \\ 0 & \text{بافت تومور} \end{cases} \quad (3)$$

$$\phi_b = \frac{L_p S}{V} (P_b - P_i - (\pi_b - \pi_i) \sigma)$$

$$\phi_L = \frac{L_{pL} S_L}{V} (P_i - P_L)$$

در روابط فوق، v_i سرعت میانافتی، P_i فشار میانافتی، K هدایت هیدرولیکی میانافتی، ϕ_b آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از عروق خونی به میانافتی، ϕ_L آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از میانافتی به عروق

$$C_p = \begin{cases} \frac{D_d}{T_d} \left[\frac{A_1}{\alpha_1} (1 - e^{-\alpha_1 t}) + \frac{A_2}{\alpha_2} (1 - e^{-\alpha_2 t}) + \frac{A_3}{\alpha_3} (1 - e^{-\alpha_3 t}) \right] & (t < T_d) \\ \frac{D_d}{T_d} \left[\frac{A_1}{\alpha_1} (e^{\alpha_1 T} - 1) e^{-\alpha_1 t} + \frac{A_2}{\alpha_2} (e^{\alpha_2 T} - 1) e^{-\alpha_2 t} + \frac{A_3}{\alpha_3} (e^{\alpha_3 T} - 1) e^{-\alpha_3 t} \right] & (t \geq T_d) \end{cases} \quad (12)$$

در معادله‌های فوق، T_d طول تزریق، A_1 ، A_2 و A_3 پارامترهای بخشی و α_1 ، α_2 و α_3 ، آهنگ‌های پاکسازی بخشی هستند. D_d دوز دوکسوروبیسین است که به دلیل امکان ایجاد عوارض جانبی شدید، برای هر چرخه درمانی بسته به سطح بدن بیمار بین ۵۰ تا ۷۵ میلی‌گرم بر متر مربع در نظر گرفته می‌شود [۳۵]. مساحت سطح بدن از فرمول (۱۳) تعیین می‌شود [۳۶]. بنابراین، برای یک بیمار ۷۰ کیلوگرمی، دوز دوکسوروبیسین در محدوده ۸۶/۵ تا ۱۲۹/۷۵ میلی‌گرم است. در این مطالعه سطح دوز کلی ۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع مورد بررسی قرار گرفته است.

$$BSA = \left(\frac{Weight}{70Kg} \right)^{0.73} (1.73m^2) \quad (13)$$

دوکسوروبیسین آزاد به طور گسترده‌ای به پروتئین‌های پلاسما مانند آلبومین متصل می‌شود. مشاهده شد که در چرخه درمانی، تقریباً $75 \pm 2\%$ دوکسوروبیسین به شکل متصل به پروتئین وجود دارد [۳۷]. از این رو برای تزریق مستقیم، غلظت دوکسوروبیسین آزاد (C_{fp}) و متصل (C_{bp}) در پلاسما از معادلات (۱۴) و (۱۵) به دست می‌آید [۳۷].

$$C_{fp} = 0.25 \times C_p \quad (14)$$

$$C_{bp} = (1 - 0.25) \times C_p \quad (15)$$

۲-۴- مدل فارماکودینامیک

تغییر تراکم سلول‌های تومور با زمان توسط یک مدل فارماکودینامیک در معادله (۱۶) نشان داده شده است [۳۸].

پروتئین است. در معادله (۱۷)، D_e تراکم سلول‌های تومور و ζ و ε توابع جذب و دفع سلولی هستند.

۲-۲-۲- غلظت درون سلولی دارو

از آنجایی که فقط دوکسوروبیسین آزاد می‌تواند از غشای سلولی عبور کند [۱۴ و ۳۲]، آهنگ جذب سلولی تابعی از غلظت دوکسوروبیسین آزاد در سیال میانابفتی است.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \zeta - \varepsilon \quad (8)$$

$$\zeta = V_{max} \frac{C_{fe}}{C_{fe} + k_e \varphi} \quad (9)$$

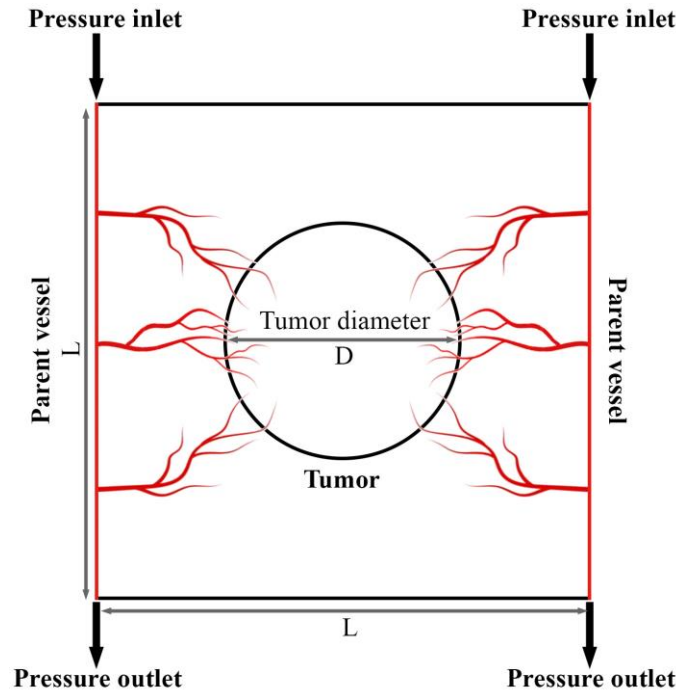
$$\varepsilon = V_{max} \frac{C_i}{C_i + k_i} \quad (10)$$

در معادلات فوق، V_{max} آهنگ انتقال از غشا سلول است و k_e و k_i ثابت‌هایی هستند که از داده‌های تجربی به دست می‌آیند که مرتبط به انتقال از غشای سلولی می‌باشند. φ نیز کسر حجمی فضای خارج سلول است.

۲-۳- توزیع در سیستم گردش خون

غلظت دارو در پلاسمای خون به عنوان یک تابع تجزیه نمایی از زمان توصیف می‌شود. فرم معادلات به حالت تزریق بستگی دارد. فرم کلی غلظت پلاسمایی دارو برای تزریق بولوس و تزریق پیوسته، به ترتیب در معادله‌های (۱۱) و (۱۲) نشان داده شده است [۱۴ و ۳۲].

$$C_p = D_d A_1 e^{-\alpha_1 t} \quad (11)$$



شکل ۲. طرحواره دامنه محاسباتی استفاده شده در مطالعه حاضر. شبکه عروقی شامل دو رگ والد است که در سمت چپ و راست دامنه قرار دارند.

Fig. 2. Schematic of the computational domain used in the current study. The vascular network consists of 2 parent vessels located at the left and right sides of the domain.

بر اساس طول ضلع دامنه بی بعد می‌شود ($D/L=0/375$). دو رگ والد که عروق جدید از آن شروع به رشد می‌کنند، در سمت چپ و راست دامنه قرار داده شده است. برای شبیه‌سازی جریان خون از طریق شبکه عروقی، مقدار فشار درون مویرگی در ورودی‌های جریان به رگ‌های والد برابر با ۳۳۳۳ پاسکال و در خروجی‌ها برابر با ۱۳۳۳ پاسکال است. این مقادیر بر اساس شرایط فیزیولوژیکی شبکه‌های مویرگی به دست آمده است [۳۹ و ۴۰]. مقدار اولیه فشار میانبافتی و غلظت نیز، صفر در نظر گرفته می‌شود. مقادیر پارامترهای استفاده شده در محاسبات در جدول‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است.

۳-۲- روش حل

فشار خون درون عروقی پس از محاسبات جریان خون در شبکه عروقی به دست می‌آید. فشار درون عروقی و فشار میانبافتی از طریق قانون استارلینگ که نرخ جریان تراوایی از غشای مویرگ را نشان می‌دهد، به هم کوپل می‌شوند. سپس با حل جریان سیال میانبافتی از طریق معادله

$$\frac{dD_C}{dt} = -\frac{f_{max} C_i}{EC_{50} + C_i} D_C + k_c D_C + k_g D_C^2 \quad (16)$$

اولین عبارت در سمت راست نشان‌دهنده اثر ضد سرطانی است، به طوری که f_{max} ثابت آهنگ کشتن سلولی است و EC_{50} غلظت دارویی است که ۵۰٪ از f_{max} را ایجاد می‌کند. k_c و k_g به ترتیب ثابت آهنگ تکثیر سلولی و آهنگ تخریب فیزیولوژیکی هستند. در این مطالعه، فرض می‌شود که تکثیر سلولی و تخریب فیزیولوژیکی در شروع هر درمان به تعادل رسیده است.

۳-۳- روش حل و شبیه‌سازی

۳-۱- میدان حل

برای آسان‌سازی محاسبات، میدان محاسباتی به عنوان یک مربع $L \times L$ دوبعدی که حاوی تومور و بافت‌های طبیعی اطراف آن است، در نظر گرفته می‌شود (شکل ۲). پارامتر D در این شکل قطر تومور را نشان می‌دهد که

جدول ۱. مقادیر پارامترهای استفاده شده در شبیه‌سازی جریان

Table 1. Values of parameters used in flow simulation.

پارامتر	واحد	بافت تومور	بافت طبیعی	مرجع
S/V	m^{-1}	۲۰۰۰۰	۷۰۰۰	[۱۷]
L_p	$m/(Pa \cdot s)$	$1/2 \times 10^{-11}$	$2/7 \times 10^{-12}$	[۱۷]
ρ	kg/m^3	۱۰۰۰	۱۰۰۰	[۴۱]
μ	$kg/(m \cdot s)$	$7/8 \times 10^{-4}$	$7/8 \times 10^{-4}$	[۳۶]
$1/K$	m^{-2}	$4/56 \times 10^{16}$	$2/21 \times 10^{17}$	[۳۶]
π_b	Pa	۲۶۶۶	۲۶۶۶	[۴۲]
π_i	Pa	۲۰۰۰	۱۳۳۳	[۴۲]
σ	-	۰/۸۲	۰/۹۱	[۴۲]
$L_{PL}S_L/V$	$1/(Pa \cdot s)$	۰	$4/17 \times 10^{-7}$	[۳۶]
P_L	Pa	۰	۰	[۳۶]
D_c	m^3/s	10^{-5}	10^{-10}	[۳۲]

نتایج برای حالت بسیار ریز و به شدت ریز کمتر از ۱ درصد است، بنابراین شبکه‌بندی با حالت تراکم بسیار ریز شامل ۷۲۹۶ عنصر برای مدل توزیع دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۳-ب). قابل ذکر است که فشار درون عروقی محاسبه شده، به صورت فرض فشار ورودی وارد نرم‌افزار کامسول می‌شود. بنابراین برای مدل توزیع دارو، شبکه عروقی به صورت فیزیکی در نرم‌افزار وارد نمی‌شود. این فرض موجب ساده‌سازی و کاهش محاسبات می‌گردد.

۴- اعتبارسنجی نتایج حل عددی

برای اطمینان از اعتبار مدل حاضر، برخی از نتایج به صورت کیفی و کمی با مطالعات تجربی و عددی مقایسه شده است. اندازه‌گیری غلظت در مدل‌های درون بدن^۱ اگر غیرممکن نباشد، بسیار دشوار است. بنابراین اعتبارسنجی نتایج غلظت با مطالعه عددی و اعتبارسنجی فشار میانبافتی به عنوان عامل مؤثر بر نتایج مورد بررسی قرار می‌گیرد. میانگین فضایی مقدار فشار سیال میانبافتی تومور برابر ۱۵۸۵/۵ پاسکال است، که سازگاری خوبی با مطالعات عددی [۴۷ و ۴۸] و تجربی [۴۰] دارد که نشان دادند فشار سیال میانبافتی در بافت تومور در محدوده ۵۸۶ تا ۴۲۰۰ پاسکال می‌باشد.

داری در گام حالت پایا، مقادیر فشار و سرعت میانبافتی به دست می‌آید. از گسسته‌سازی غیرخطی مرتبه دوم معادلات برای حل معادلات جریان سیال استفاده شده است. سپس، معادلات وابسته به زمان انتقال دارو به صورت عددی تکراری با گام زمانی ۰/۰۱ حل می‌شوند. از گسسته‌سازی خطی برای گسسته‌سازی معادلات انتقال جرم استفاده شده است. شرایط مرزی در جدول ۳ ذکر شده است. تمامی حل معادلات و شبیه‌سازی آن‌ها در نرم‌افزار کامسول بر روی شبکه مویرگی که با برنامه‌نویسی در نرم‌افزار متلب به دست آمده، انجام شده است. همچنین معیار همگرایی، افت به اندازه ۴ مرتبه مقدار در باقیمانده‌ها در نظر گرفته شده است و زمان آنالیز توزیع دارو در بافت، معادل ۱۲ ساعت در نظر گرفته می‌شود. برای شبیه‌سازی‌ها، یک سیستم با پردازنده نسل پنجم اینتل با سرعت ۱/۸ گیگاهرتز و نیز حافظه ۸ گیگابایتی مورد استفاده قرار گرفت.

۳-۳- شبکه‌بندی

شبکه‌بندی دامنه حل با استفاده از عناصر مثلثی انجام شد. برای استقلال نتایج از شبکه‌بندی، درصد بقای سلول‌های تومور بر حسب زمان برای چهار شبکه‌بندی مختلف (ریز، ریزتر، بسیار ریز و به شدت ریز) در شکل ۳-الف مورد ارزیابی قرار گرفته است. همانگونه که شکل نشان می‌دهد، اختلاف

جدول ۲. مقادیر پارامترهای دوکسوروبیسین

Table 2. Values of doxorubicin parameters.

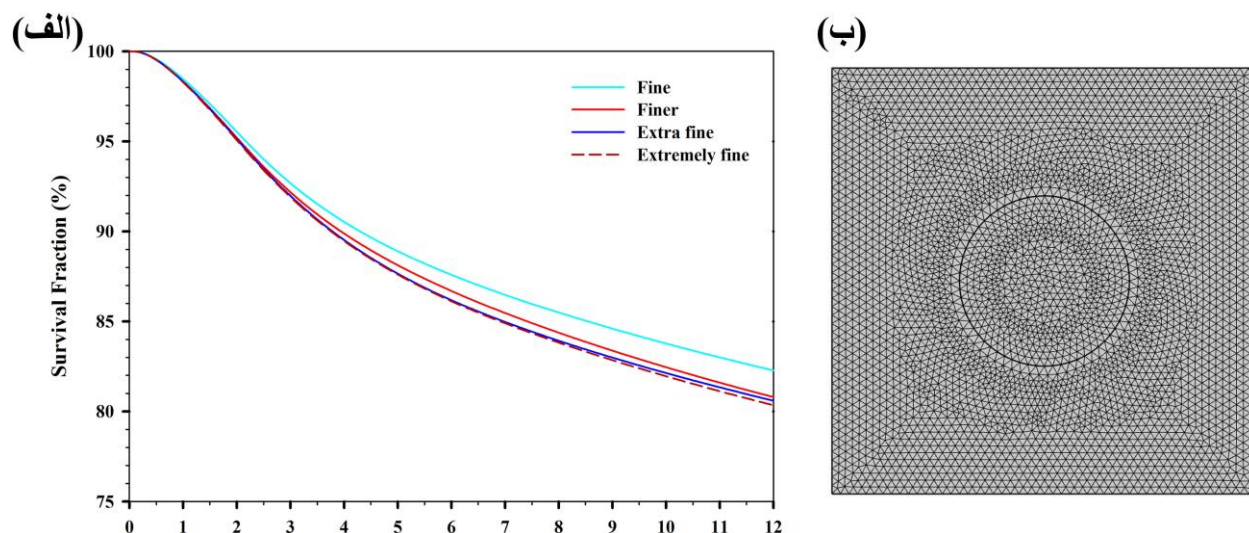
مرجع	دوکسوروبیسین متصل	دوکسوروبیسین آزاد	واحد	پارامتر
[۳۶]	$7/8 \times 10^{-9}$	$3/6 \times 10^{-6}$	m/s	$P_{m, \text{تومور}}$
[۳۶]	$2/5 \times 10^{-9}$	$3/75 \times 10^{-7}$	m/s	$P_{m, \text{طبیعی}}$
[۳۶]	$8/89 \times 10^{-12}$	$3/4 \times 10^{-10}$	m ² /s	$D_{\text{eff, تومور}}$
[۳۶]	$4/17 \times 10^{-12}$	$1/58 \times 10^{-10}$	m ² /s	$D_{\text{eff, طبیعی}}$
[۴۳]	۰/۸۲	۰/۱۵	-	σ_f
[۴۴]	-	۰/۸۳۳	s ⁻¹	k_a
[۴۴]	۰/۲۷۸	-	s ⁻¹	k_d
[۴۴]	-	۰/۴	-	φ
[۴۴]	-	$4/67 \times 10^{-15}$	kg/(۱۰ ^۵ سلول . s)	V_{max}
[۴۴]	-	$2/19 \times 10^{-4}$	kg/m ³	k_e
[۴۴]	-	$1/37 \times 10^{-12}$	kg/(۱۰ ^۵ سلول)	k_i
[۴۵]	-	$1/67 \times 10^{-5}$	s ⁻¹	f_{max}
[۴۵]	-	5×10^{-13}	kg/(۱۰ ^۵ سلول)	EC_{50}
[۴۶]	-	3×10^{-6}	s ⁻¹	k_c
[۴۶]	-	3×10^{-16}	s ⁻¹	k_g
[۴۴]	۷۴/۶	۷۴/۶	m ⁻¹	A_1
[۴۴]	۲/۴۹	۲/۴۹	m ⁻¹	A_2
[۴۴]	۰/۵۵۲	۰/۵۵۲	m ⁻¹	A_3
[۴۴]	$2/43 \times 10^{-3}$	$2/43 \times 10^{-3}$	s ⁻¹	α_1
[۴۴]	$2/83 \times 10^{-4}$	$2/83 \times 10^{-4}$	s ⁻¹	α_2
[۴۴]	$1/18 \times 10^{-5}$	$1/18 \times 10^{-5}$	s ⁻¹	α_3

جدول ۳. شرایط مرزی استفاده شده در مطالعه حاضر

Table 3. Boundary conditions used in current study.

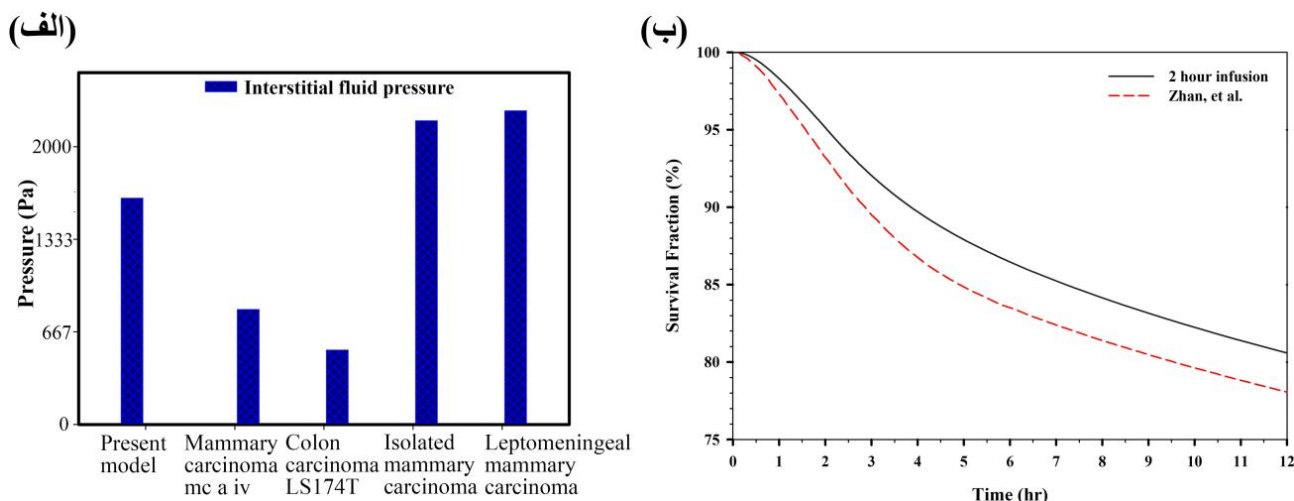
غلظت	جریان سیال	ناحیه
$(-D_{\text{eff}}^t \nabla C + v_i C) _{\Omega^t} = (-D_{\text{eff}}^n \nabla C + v_i C) _{\Omega^n}$	$-K^t \nabla P_i _{\Omega^t} = -K^n \nabla P_i _{\Omega^n}$	مرز بین تومور و بافت طبیعی
$C _{\Omega^t} = C _{\Omega^n}$	$P_i _{\Omega^t} = P_i _{\Omega^n}$	
$-n \cdot \nabla C = 0$	$P_i = 0$	ضلع چپ و راست
	$\nabla P_i = 0$	ضلع بالا و پایین

Ω^t و Ω^n به ترتیب نشان دهنده تومور و بافت طبیعی در مرز هستند.



شکل ۳. الف) استقلال نتایج از شبکه‌بندی و ب) تصویر مش مثلثی مورد استفاده در شبیه‌سازی توزیع دارو.

Fig. 3. (a) The grid-independency of the results and (b) the image of the triangular elements used in the simulation of drug distribution.

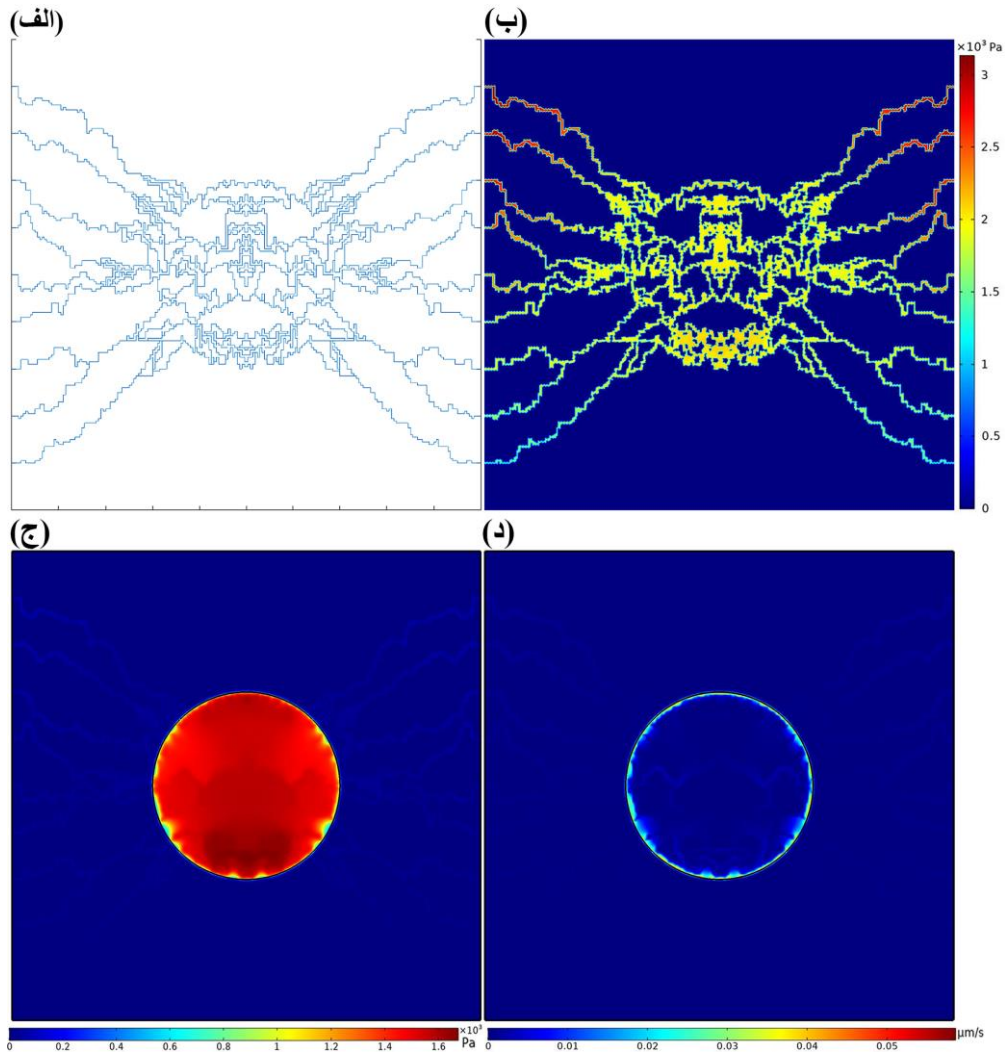


شکل ۴. اعتبارسنجی مدل حاضر. الف) مقایسه فشار سیال میانبافتی مطالعه حاضر در توافقی با نتایج مشاهدات واقعی برای تومورهای مختلف [۳۴] نشان دهنده فشار بالای آن است، ب) مقایسه درصد بقای سلول‌های تومور بر حسب زمان در مطالعه حاضر با نتایج ژان و ژو [۴۹].

Fig. 4. Validation of the present model; (a) The comparison of interstitial fluid pressure of the present study in agreement with the results of real observations for different tumors [34] indicates its high pressure, (b) Comparison of tumor cell survival percentage over time in the present study with the results of Zhan and Xu [49].

شکل ۴-ب). نتایج بررسی نشان می‌دهند که تطابق خوبی بین نتایج مطالعه حاضر و مرجع ذکر شده برقرار است، به‌گونه‌ای که روند تغییرات درصد بقای سلول‌های تومور با زمان در هر دو مطالعه کاملاً مشابه است. با این حال، مقدار آن نسبت به مطالعه ژان و ژو [۴۹]، ۳/۱ درصد کاهش یافته است زیرا ژان و ژو [۴۹] از حداکثر تراکم عروقی در سراسر بافت تومور (هندسه

شکل ۴-الف نیز نشان می‌دهد که فشار سیال میانبافتی برآورد شده در مدل حاضر با نتایج تجربی گزارش شده در تومورهای مختلف مطابقت دارد [۳۴]. اعتبارسنجی عددی این پژوهش نیز با دوز کل و معادلات حاکم یکسان برای پارامتر درصد بقای سلول‌های تومور ناشی از تزریق ۲-ساعته پیوسته با نتایج پژوهش ژان و ژو [۴۹] بدست آمده از تزریق مشابه انجام شده است



شکل ۵. (الف) شبکه عروقی تولید شده و (ب) توزیع فشار درون عروقی، (ج) فشار سیال میانبافتی، و (د) سرعت سیال میانبافتی در تومور و بافت طبیعی.

Fig. 5. (a) Generated vascular network and distribution of (b) intravascular pressure, (c) interstitial fluid pressure and (d) interstitial fluid velocity in tumor and normal tissue.

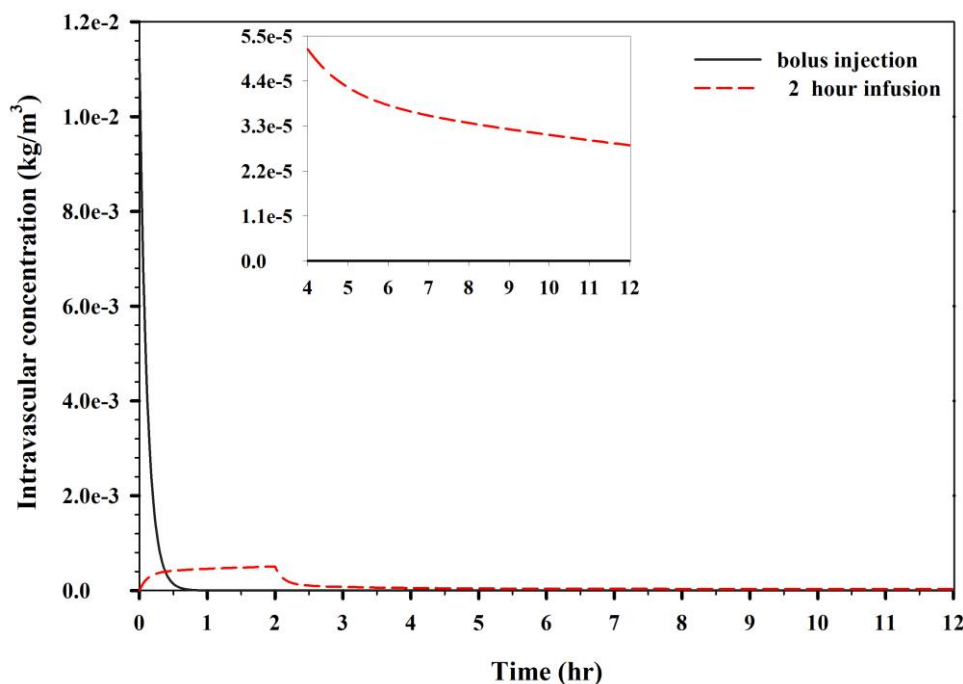
توزیع فشار درون عروقی در شبکه در شکل ۵-ب نشان داده شده است. حداکثر مقادیر فشار درون عروقی در طرفهای ورودی رگهای والد است و به سمت خروجی به کمترین مقادیر فشار کاهش می‌یابد. فشار در عروق درون تومور نیز بر اساس افت فشار از رگهای والد تنظیم می‌شود. این افت فشار در سراسر شبکه عروقی باعث جریان خون می‌شود. نتایج به‌دست آمده در این بخش، مطابقت بسیار خوبی با فشارهای درون عروقی به‌دست آمده توسط مطالعات عددی پیشین [۵۰ و ۵۱] دارد.

توزیع فشار سیال میانبافتی بافت‌های طبیعی و توموری در شکل ۵-ج نشان داده شده است. میانگین فضایی مقدار فشار سیال میانبافتی تومور

توزیع عروقی یکنواخت در تومور) استفاده کردند، بنابراین سلول‌های سرطانی بیشتری در معرض دارو قرار گرفتند.

۵- نتایج و بحث

با توجه به شکل ۵-الف، شبکه عروقی به‌دست آمده نشان می‌دهد که رگهای ایجاد شده از عروق والد، دوشاخه شده، تغییر شکل داده و به سمت تومور گسترش می‌یابند. در ادامه، عروق درون تومور با توجه به مرز تومور گسترش می‌یابند که تومور را از بافت طبیعی اطراف تفکیک می‌کنند و حلقه‌های عروقی را برای گردش جریان خون تشکیل می‌دهند.



شکل ۶. غلظت درون عروقی دوکسوروبیسین به عنوان تابعی از زمان برای تزریق بولوس و تزریق ۲ ساعته پیوسته

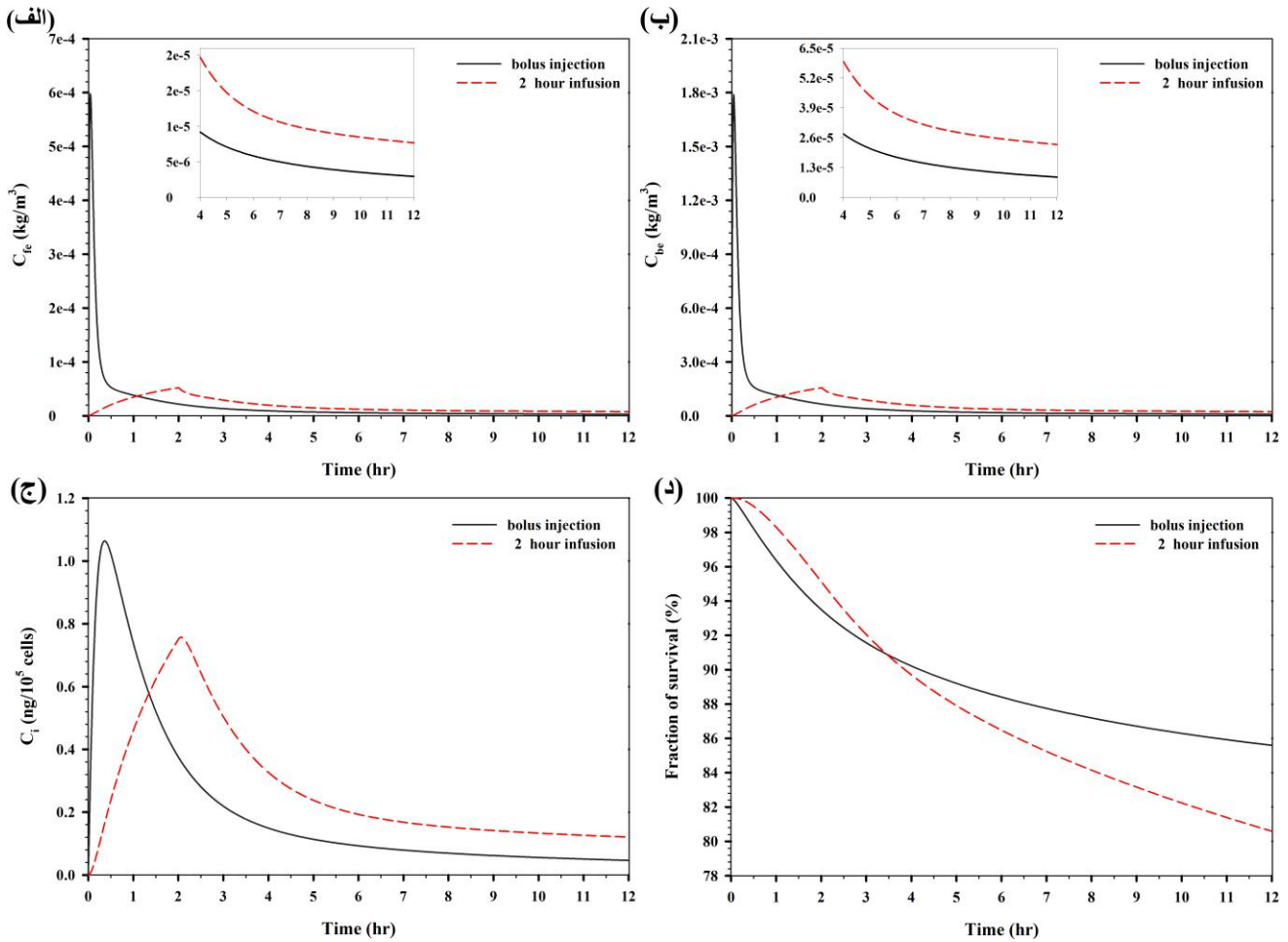
Fig. 6. Intravascular concentration of doxorubicin as a function of time for bolus injection and 2-hour continuous infusion.

دارد. نتایج از مرتبه یکسانی با پیش‌بینی‌های مطالعات عددی [۴۷ و ۴۸] و مشاهدات تجربی [۵۲] برخوردار است.

از آنجا که غلظت پلاسمایی دوکسوروبیسین در طول زمان متفاوت است، مشخصه غلظت C_p باید هنگام ارزیابی اثر ضد سرطانی آن بررسی شود. دوز کل ۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع برای تزریق، در نظر گرفته می‌شود که مطابق با یک درمان استاندارد برای یک بیمار با وزن ۷۰ کیلوگرم است [۳۶]. دوره زمانی غلظت دوکسوروبیسین در خون، برای تزریق بولوس و تزریق پیوسته با مدت تزریق ۲ ساعت، در شکل ۶ مقایسه شده است. تزریق در ابتدای هر درمان و در یک دوره ۱۲ ساعته بررسی می‌شود. از آنجا که مدت تزریق بولوس آنقدر کوتاه است که در مقایسه با مدت درمان نادیده گرفته شود، غلظت دوکسوروبیسین در خون در ابتدای درمان به پیک خود می‌رسد. برخلاف تزریق بولوس، غلظت دارو در پایان مدت زمان تزریق پیوسته به پیک خود می‌رسد، زیرا دوز کلی به طور پیوسته در طول تزریق تجویز می‌شود. مقایسه مقادیر پیک غلظت دارو نشان می‌دهد که افزایش مدت تزریق منجر به کاهش پیک غلظت دوکسوروبیسین در خون می‌شود زیرا دوکسوروبیسین پس از تجویز به طور پیوسته پاک می‌شود، به طوری که پیک تزریق بولوس

برابر ۱۵۸۵/۵ پاسکال است. می‌توان دریافت که بیشترین مقدار فشار سیال میانبافتی در ناحیه تومور است زیرا در این منطقه سیستم لنفاوی ناکارآمد است و شبکه مویرگی تومور آهنگ نشتی بیشتری در مقایسه با بافت طبیعی دارد. بنابراین، مواد وارد شده به فضای میانبافتی، در بافت تومور تجمع می‌یابند و فشار سیال میانبافتی را افزایش می‌دهد. مقدار فشار سیال میانبافتی به سرعت در مرز تومور کاهش می‌یابد زیرا جریان تراوایی توسط عروق لنفاوی در ناحیه طبیعی جذب می‌شود. شبکه مویرگی ناهمگن به عنوان ترم منبع باعث توزیع غیر یکنواخت فشار سیال میانبافتی در بافت تومور می‌شود. به دلیل بهبود تبادل املاح بین خون و سیال میانبافتی، میزان فشار سیال میانبافتی در ناحیه‌ای که مویرگ‌ها به هم نزدیک‌تر هستند، بیشتر است.

از آنجا که در قانون دارسی (معادله (۱)) رابطه مستقیمی بین فشار و سرعت سیال میانبافتی وجود دارد، سرعت سیال میانبافتی را می‌توان در کل دامنه بافت به دست آورد. شکل ۵-د توزیع سرعت سیال میانبافتی بافت‌های طبیعی و تومور را نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود، سرعت در اکثر فضاها مقادیر بسیار کمی دارد و حداکثر مقدار سرعت در مرز بین بافت طبیعی و تومور رخ می‌دهد که در آن گرادیان بزرگ فشار سیال میانبافتی وجود



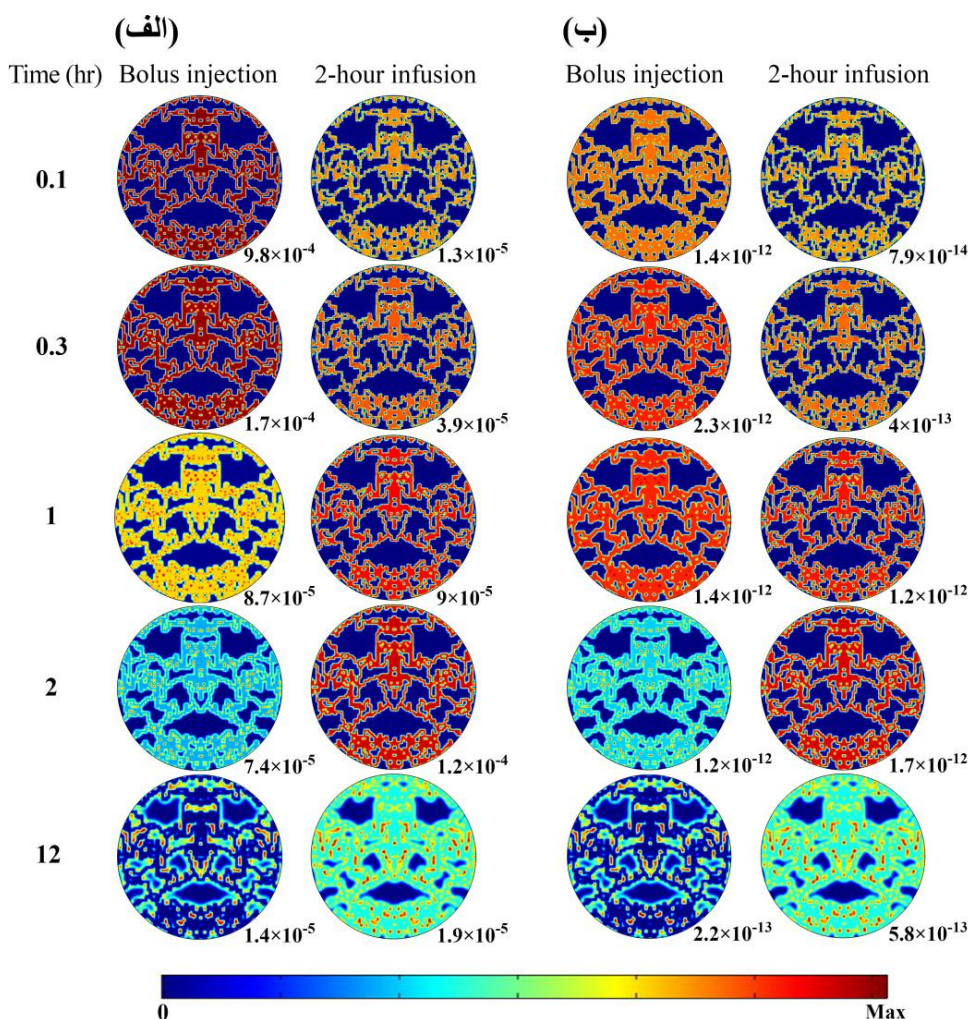
شکل ۷. میانگین مکانی غلظت‌های دوکسوروبیسین در تومور، تحت تزریق بولوس و پیوسته. (الف) غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین آزاد و (ب) متصل، (ج) غلظت درون سلولی و (د) درصد بقای سلول‌های تومور.

Fig. 7. Spatial mean of doxorubicin concentrations in tumor under bolus injection and continuous infusion. (a) free and (b) bound extracellular concentration, (c) intracellular concentration, and (d) percentage of tumor cell survival.

به طوری که پیک تزریق بولوس، حدود ۹۰ درصد از پیک تزریق پیوسته بیشتر است. مقایسه این نتایج با غلظت دوکسوروبیسین در خون (شکل ۶) نشان می‌دهد که غلظت درون عروقی دارو تأثیر مستقیمی بر غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین آزاد و متصل دارد. توزیع فضایی-زمانی غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین در ۵ بازه زمانی مختلف برای بافت تومور، در شکل ۸-الف نشان داده شده است. به دلیل ساختار ناهمگن شبکه عروقی، انتقال دارو به برخی از سلول‌های تومور محدود است. از آنجا که عروق به عنوان ترم منبع برای دارو عمل می‌کنند، حداکثر مقدار غلظت در دوره اولیه تزریق در مجاورت دیواره عروق رخ می‌دهد. دارو از طریق مکانیزم‌های همرفت و انتشار به بخش‌های دیگر تومور توزیع می‌شود. در هنگام شروع تزریق دارو، مقدار اولیه غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین صفر است. بنابراین با افزایش

۹۴ درصد از پیک تزریق پیوسته بیشتر است. اگرچه تزریق سریع منجر به پیک بالاتر در ابتدای درمان می‌شود، اما غلظت دوکسوروبیسین در خون پس از پایان تزریق بسیار سریع‌تر کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، غلظت بالای دوکسوروبیسین در خون خطر افزایش عوارض جانبی را بیشتر می‌کند، بنابراین تزریق پیوسته ممکن است بیشتر سودمند باشد.

میانگین فضایی غلظت‌های دوکسوروبیسین در طول زمان برای بافت تومور تحت تزریق بولوس و پیوسته در شکل ۷ نشان داده شده است. صرف نظر از حالت تزریق، غلظت‌های خارج سلولی دوکسوروبیسین آزاد و متصل به سرعت در دوره اولیه تزریق افزایش می‌یابند و در انتهای تزریق به پیک خود می‌رسند (شکل ۷-الف). اگرچه تزریق پیوسته مقدار پیک غلظت خارج سلولی را کاهش می‌دهد، اما غلظت داروی بالاتری را در بافت حفظ می‌کند،



شکل ۸. توزیع مکانی-زمانی (الف) غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین آزاد و (ب) غلظت درون سلولی دوکسوروبیسین در تومور، تحت تزریق بولوس و پیوسته در زمان‌های ۰٫۱، ۰٫۳، ۱، ۲، و ۱۲ ساعت. حداکثر مقدار غلظت در تومور در هر زمان، در گوشه هر کانتور نوشته شده است.

Fig. 8. Spatiotemporal distributions of (a) free extracellular doxorubicin concentration, and (b) intracellular doxorubicin concentration in tumor under bolus injection and continuous infusion at 0.1, 0.3, 1, 2 and, 12 hours. The maximum value of concentrations in the tumor at any time is written in the corner of each contour.

شدن دارو در طول تزریق دارو می‌شوند. از این رو، تفاوت‌های آشکاری در غلظت دارو در نواحی مختلف تومور وجود دارد. با مقایسه دوره زمانی غلظت‌های خارج سلولی آزاد و متصل، مشخص است که روند مشابهی دارند، اما غلظت دوکسوروبیسین متصل بسیار بیشتر از غلظت دوکسوروبیسین آزاد است (حدود ۳ برابر) که نشان می‌دهد بیشتر دارو در میانافتی تومور به پروتئین متصل است (شکل ۷-ب).

همانطور که در شکل ۷-ج نشان داده شده است، غلظت درون سلولی دوکسوروبیسین روند غلظت خارج سلولی دوکسوروبیسین آزاد در تومور را دنبال می‌کند. غلظت درون سلولی در ابتدا افزایش شدیدی را نشان می‌دهد تا زمانی که به یک پیک برسد و سپس کاهش می‌یابد. تزریق بولوس مقدار

سریع غلظت داروی درون عروقی، یک گرادیان غلظت بزرگ بین خون و سیال میانافتی ایجاد می‌شود، که انتقال تراوایی دارو را از طریق انتشار به سرعت به پیک خود افزایش می‌دهد. در ادامه، با کاهش روند افزایشی غلظت درون عروقی، گرادیان غلظت تراوایی کاهش می‌یابد و منجر به کاهش انتقال انتشاری دارو می‌شود. انتشار به شدت به تراکم عروقی برای آهنگ تبادل عروقی بالا و گرادیان غلظت در سراسر دیواره عروق بستگی دارد. با افزایش تراکم عروقی، تأثیر انتقال تراوایی از طریق همرفت کاهش می‌یابد و سهم ترم‌های انتشار تأثیر قابل توجهی دارد. هنگامی که تراکم عروقی بالا باشد، سهم انتشار از رگ به بافت در انتقال دارو بیشتر از انتشار در بافت است. بنابراین، مناطق دارای عروق متراکم منجر به افزایش خارج

تولید دوبعدی شبکه عروقی توسط یک روش رگ‌زایی جوانه‌زنی و محاسبه جریان خون در عروق است. داروهای ضد سرطان تزریق شده، تحت فرآیندهای انتقالی چندگانه در جریان خون سیستمی، فضای میانبافتی و سلول‌های تومور قرار می‌گیرند که بر اثربخشی درمان تأثیر دارد. مدل، مکانیزم‌های مختلف انتقال دارو، شامل همرفت و انتشار در سراسر حوزه محاسباتی را در بر می‌گیرد. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که رفتار توزیع دارو درون تومور بستگی زیادی به تراکم عروقی دارد. به صورت کلی، این مطالعه نتایج زیر را برجسته می‌کند:

- بیشترین مقدار فشار سیال میانبافتی در ناحیه تومور است و به سرعت در مرز تومور کاهش می‌یابد.
- میزان فشار سیال میانبافتی در ناحیه‌ای که مویرگ‌ها به هم نزدیک‌تر هستند، بیشتر است.
- بیشترین مقدار سرعت سیال میانبافتی در مرز بین بافت طبیعی و تومور رخ می‌دهد.
- توزیع مکانی-زمانی دارو نشان می‌دهد که شبکه مویرگی ناهمگن عامل اصلی توزیع غیریکنواخت دارو در تومور است.
- در همه زمان‌ها، به دلیل افزایش تبادل دارو بین خون و سیال میانبافتی، غلظت‌های دوکسوروبیسین در مناطق با عروق متراکم، بیشتر است.
- انتشار مکانیزم غالب انتقال دارو است که توسط گرادیان تراوایی هدایت می‌شود.
- اگرچه غلظت درون سلولی دوکسوروبیسین روند مشابهی با غلظت درون عروقی و خارج سلولی دارد، زمان بیشتری طول می‌کشد تا به کمترین میزان خود کاهش یابد. زیرا مقیاس زمانی برای عبور دارو از غشای سلولی بسیار طولانی‌تر از پاکسازی خون است.
- ورود سلولی آهسته، نیازمند آن است که غلظت خارج سلولی برای مدت کافی در سطح بالایی باقی بماند تا انتقال قابل توجهی از دوکسوروبیسین به درون سلول‌ها حاصل شود.
- با استفاده از شبکه مویرگی تومور و بافت طبیعی، درصد بقای سلول‌های تومور تحت تزریق پیوسته دوکسوروبیسین، ۸۱ درصد و تحت تزریق بولوس، ۸۶ درصد بدست آمد.
- در مقایسه با تزریق بولوس، اگرچه تزریق پیوسته پیک غلظت پایین‌تری را ایجاد کرد ولی مدت طولانی‌تری دارو را در تومور نگه می‌دارد. بنابراین، برای دوز کل یکسان، تزریق پیوسته می‌تواند موثرتر از تزریق بولوس باشد.

پیک بالاتری دارد اما در پایان دوره زمانی شبیه‌سازی، غلظت درون سلولی در سطح بسیار پایینی باقی می‌ماند. با تزریق پیوسته، شیب افزایش اولیه غلظت کاهش می‌یابد اما پس از قطع تزریق، سطح داروی بیشتری در بافت حفظ می‌شود. پیک تزریق بولوس، ۲۹ درصد از پیک تزریق پیوسته بیشتر است، اما در پایان دوره درمان، تزریق پیوسته ۶۷ درصد داروی بیشتری را در بافت حفظ می‌کند. بنابراین تحت تزریق پیوسته، سلول‌های سرطانی بیشتری تحت تأثیر دارو قرار می‌گیرند. همانطور که در شکل ۸-ب نیز نشان داده می‌شود، عمق نفوذ دارو تحت تزریق پیوسته، به علت افزایش زمان ماندگاری دارو در بافت تومور بیشتر است. حداکثر مقدار غلظت درون سلولی، دیرتر از غلظت خارج سلولی رخ می‌دهد زیرا به دلیل ویژگی‌های عروق، میدان سیال میانبافتی و سینتیک جذب سلولی تاخیری بین گام‌های انتقال وجود دارد [۱۴]. بنابراین، غلظت خارج سلولی باید برای مدت زمان کافی برای جذب سلولی کارآمد در سطح بالایی باقی بماند.

نمودارهای درصد بقای سلول‌های تومور با استفاده از مدل فارماکودینامیک در شکل ۷-د نشان داده شده است. در طول دوره اولیه درمان (حدود ۳/۵ ساعت)، اثر ضد سرطانی تزریق بولوس نسبت به تزریق پیوسته بیشتر است، اما با گذشت زمان ضعیف می‌شود. این به این دلیل است که غلظت داروی درون سلولی به سرعت به یک مقدار پیک بالاتری افزایش می‌یابد، اما سریع‌تر نیز کاهش می‌یابد. پاکسازی سریع دوکسوروبیسین از خون، منجر به کاهش غلظت خارج سلولی دارو و متعاقباً کاهش غلظت داروی درون سلولی می‌شود. بدون تجمع کافی دوکسوروبیسین در سلول‌های تومور، آهنگ کشتن سلولی کمتر از آهنگ تکثیر سلولی می‌شود و از این رو تراکم سلول‌های تومور پس از قطع تجویز دارو شروع به افزایش می‌کند. با توجه به نتایج اگرچه تزریق ۲ ساعته منجر به افزایش آهسته‌تر و پیک غلظت درون سلولی کمتری می‌شود، غلظت دارو پس از زمان پیک در سطح بالاتری باقی می‌ماند و اثر سمیت آن بر سلول‌های تومور بهتر از تزریق بولوس است به طوری که در پایان دوره درمان، تزریق پیوسته ۲۶ درصد نسبت به تزریق بولوس اثر ضد سرطانی بیشتری دارد. بنابراین اثربخشی درمان، فراتر از مقدار پیک ایجاد شده، بیشتر به غلظت درون سلولی در کل زمان قرار گرفتن در معرض دارو بستگی دارد.

۶- نتیجه گیری

در این مطالعه، شبیه‌سازی‌های عددی برای تعیین اثر درمانی دوکسوروبیسین بر سلول‌های تومور تحت تزریق بولوس و پیوسته انجام شده است. مدل شامل

۷- فهرست علائم

عنوان	علامت اختصاری	پارامتر بخشی	
	A	m^{-1}	پارامتر بخشی
	α	s^{-1}	آهنگ پاکسازی بخشی
	BSA	m^2	مساحت سطح بدن
	C_{fp}	$\frac{kg}{m^3}$	غلظت خارج سلولی داروی آزاد
	C_{bp}	$\frac{kg}{m^3}$	غلظت خارج سلولی داروی متصل
	C_i	$ng/10^5 \text{ cells}$	غلظت داروی درون سلولی
	C_p	$\frac{kg}{m^3}$	غلظت دارو در خون
	D_c	$10^5 \text{ cell}/m^2$	تراکم سلول های تومور
	D_d	-	دوز دوکسوروبیسین
	D_{eff}	m^2/s	ضریب انتشار مؤثر
	EC_{50}	$kg/10^5 \text{ cells}$	غلظت دارویی است که ۵۰٪ از f_{max} را ایجاد می کند
	f_{max}	s^{-1}	ثابت آهنگ کشتن سلولی
	K	$m^2/(Pa.s)$	هدایت هیدرولیکی میانافتی
	k_a	s^{-1}	آهنگ اتصال پروتئین
	k_c	s^{-1}	ثابت آهنگ تکثیر سلولی
	k_d	s^{-1}	آهنگ جدایش پروتئین
	k_e	$\frac{kg}{m^3}$	ثابت تجربی انتقال غشایی
	k_g	s^{-1}	ثابت آهنگ تخریب فیزیولوژیکی
	k_i	$kg/10^5 \text{ cells}$	ثابت تجربی انتقال غشایی
	L_{PLSL}/V	$1/(Pa.s)$	ضریب فیلتراسیون لنفاوی
	L_p	$m/(Pa.s)$	هدایت هیدرولیکی دیواره عروق
	P_b	Pa	فشار درون عروقی
	P_i	Pa	فشار میانافتی
	P_L	Pa	فشار هیدرواستاتیک لنفاوی
	P_m	m/s	ضریب نفوذپذیری عروق
	π_b	Pa	فشار اسمزی پلاسما
	π_i	Pa	فشار اسمزی سیال میانافتی
	S/V	m^{-1}	مساحت سطح بر واحد حجم عروق
	T_d	s	طول تزریق
	v_i	m/s	سرعت میانافتی
	V_{max}	$kg/10^5 \text{ cells.s}$	آهنگ انتقال از غشا سلول
	σ	-	میانگین ضریب بازتاب اسمزی
	σ_f	-	ضریب بازتاب فیلتراسیون
	φ	-	کسر حجمی فضای خارج سلولی

- 339(13) (1998) 900-905.
- [11] W.M. Saltzman, Drug delivery: engineering principles for drug therapy, Oxford University Press, 2001.
- [12] S.S. Legha, R.S. BENJAMIN, B. MACKAY, M. EWER, S. WALLACE, M. VALDIVIESO, S.L. RASMUSSEN, G.R. BLUMENSCHNEIN, E.J. FREIREICH, Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion, *Annals of internal medicine*, 96(2) (1982) 133-139.
- [13] G. Hortobagyi, D. Frye, A. Buzdar, M. Ewer, G. Frascini, V. Hug, F. Ames, E. Montague, C. Carrasco, B. Mackay, Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma, *Cancer*, 63(1) (1989) 37-45.
- [14] A.W. El-Kareh, T.W. Secomb, A mathematical model for comparison of bolus injection, continuous infusion, and liposomal delivery of doxorubicin to tumor cells, *Neoplasia*, 2(4) (2000) 325-338.
- [15] 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.
- [16] 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_Part_1) (1988) 7022-7032.
- [17] M. Soltani, P. Chen, Numerical modeling of fluid flow in solid tumors, *PloS one*, 6(6) (2011) e20344.
- [18] M. Soltani, P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Journal of biological engineering*, 6(1) (2012) 1-15.
- [19] L. Akkari, A. Lujambio, Role of Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma Resistance, in: *Resistance to Molecular Therapies for Hepatocellular Carcinoma*, Springer, 2017, pp. 45-64.
- [20] J. Folkman, M. Klagsbrun, Angiogenic factors, *Science*, 235(4787) (1987) 442-447.
- [1] W. Globocan, Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, *Int Agency Res Cancer*, (2012).
- [2] M. Souri, M. Soltani, F.M. Kashkooli, M.K. Shahvandi, Engineered strategies to enhance tumor penetration of drug-loaded nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, 341 (2022) 227-246.
- [3] M. Souri, M. Soltani, F.M. Kashkooli, M.K. Shahvandi, M. Chiani, F.S. Shariati, M.R. Mehrabi, L.L. Munn, Towards principled design of cancer nanomedicine to accelerate clinical translation, *Materials Today Bio*, (2022) 100208.
- [4] M. Aghamirsalim, M. Mobaraki, M. Soltani, M. Kiani Shahvandi, M. Jabbarvand, E. Afzali, K. Raahemifar, 3D Printed Hydrogels for Ocular Wound Healing, *Biomedicines*, 10(7) (2022) 1562.
- [5] 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.
- [6] F.M. Kashkooli, M. Soltani, M. Souri, Controlled anti-cancer drug release through advanced nano-drug delivery systems: Static and dynamic targeting strategies, *Journal of controlled release*, 327 (2020) 316-349.
- [7] J.Y. Oh, H.S. Kim, L. Palanikumar, E.M. Go, B. Jana, S.A. Park, H.Y. Kim, K. Kim, J.K. Seo, S.K. Kwak, Cloaking nanoparticles with protein corona shield for targeted drug delivery, *Nature communications*, 9(1) (2018) 1-9.
- [8] M. Soltani, F. Moradi Kashkooli, M. Souri, S. Zare Harofte, T. Harati, A. Khadem, M. Haeri Pour, K. Raahemifar, Enhancing clinical translation of cancer using nanoinformatics, *Cancers*, 13(10) (2021) 2481.
- [9] D. Gewirtz, A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin, *Biochemical pharmacology*, 57(7) (1999) 727-741.
- [10] P.K. Singal, N. Iliskovic, Doxorubicin-induced cardiomyopathy, *New England Journal of Medicine*,

- Research, 39(4) (2022) 753-765.
- [31] M. Kiani Shahvandi, M. Soltani, F. Moradi Kashkooli, B. Saboury, A. Rahmim, Spatiotemporal multi-scale modeling of radiopharmaceutical distributions in vascularized solid tumors, *Scientific reports*, 12(1) (2022) 1-18.
- [32] S. Eikenberry, A tumor cord model for doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 6(1) (2009) 1-20.
- [33] M. Soltani, M. Sefidgar, M. Casey, R. Wahl, R. Subramaniam, A. Rahmim, Comprehensive modeling of the spatiotemporal distribution of PET tracer uptake in solid tumors based on the Convection-Diffusion-Reaction equation, in: 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), IEEE, 2014, pp. 1-12.
- [34] T. Stylianopoulos, L.L. Munn, R.K. Jain, Reengineering the physical microenvironment of tumors to improve drug delivery and efficacy: from mathematical modeling to bench to bedside, *Trends in cancer*, 4(4) (2018) 292-319.
- [35] J.S. Lazo, K.L. Parker, L. Bruton, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, McGraw-Hill Publishing, 2005.
- [36] Y.-M.F. Goh, H.L. Kong, C.-H. Wang, Simulation of the delivery of doxorubicin to hepatoma, *Pharmaceutical Research*, 18(6) (2001) 761-770.
- [37] Q. Dai, S. Wilhelm, D. Ding, A.M. Syed, S. Sindhvani, Y. Zhang, Y.Y. Chen, P. MacMillan, W.C. Chan, Quantifying the ligand-coated nanoparticle delivery to cancer cells in solid tumors, *ACS nano*, 12(8) (2018) 8423-8435.
- [38] C. Liu, J. Krishnan, X.Y. Xu, A systems-based mathematical modelling framework for investigating the effect of drugs on solid tumours, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 8(1) (2011) 1-21.
- [39] C. Voutouri, N.D. Kirkpatrick, E. Chung, F. Mpekris, J.W. Baish, L.L. Munn, D. Fukumura, T. Stylianopoulos, R.K. Jain, Experimental and computational analyses
- [21] T. Anada, J. Fukuda, Y. Sai, O. Suzuki, An oxygen-permeable spheroid culture system for the prevention of central hypoxia and necrosis of spheroids, *Biomaterials*, 33(33) (2012) 8430-8441.
- [22] L. Jakobsson, C.A. Franco, K. Bentley, R.T. Collins, B. Ponsioen, I.M. Aspalter, I. Rosewell, M. Busse, G. Thurston, A. Medvinsky, Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting, *Nature cell biology*, 12(10) (2010) 943-953.
- [23] H. Hashizume, P. Baluk, S. Morikawa, J.W. McLean, G. Thurston, S. Roberge, R.K. Jain, D.M. McDonald, Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness, *The American journal of pathology*, 156(4) (2000) 1363-1380.
- [24] M.R. Junttila, F.J. De Sauvage, Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response, *Nature*, 501(7467) (2013) 346-354.
- [25] P. Carmeliet, R.K. Jain, Angiogenesis in cancer and other diseases, *nature*, 407(6801) (2000) 249-257.
- [26] R.K. Jain, R.T. Tong, L.L. Munn, Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model, *Cancer research*, 67(6) (2007) 2729-2735.
- [27] K.-A. Norton, A.S. Popel, Effects of endothelial cell proliferation and migration rates in a computational model of sprouting angiogenesis, *Scientific reports*, 6(1) (2016) 1-10.
- [28] A.R. Anderson, M.A. Chaplain, S. McDougall, A hybrid discrete-continuum model of tumour induced angiogenesis, in: *Modeling Tumor Vasculature*, Springer, 2012, pp. 105-133.
- [29] F. Milde, M. Bergdorf, P. Koumoutsakos, A hybrid model for three-dimensional simulations of sprouting angiogenesis, *Biophysical journal*, 95(7) (2008) 3146-3160.
- [30] M. Souri, F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, Analysis of magneto-hyperthermia duration in nano-sized drug delivery system to solid tumors using intravascular-triggered thermosensitive-liposome, *Pharmaceutical*

- [46] C. Liu, J. Krishnan, X.Y. Xu, Investigating the effects of ABC transporter-based acquired drug resistance mechanisms at the cellular and tissue scale, *Integrative Biology*, 5(3) (2013) 555-568.
- [47] M. Soltani, M. Souri, F. Moradi Kashkooli, Effects of hypoxia and nanocarrier size on pH-responsive nano-delivery system to solid tumors, *Scientific Reports*, 11(1) (2021) 1-12.
- [48] M. Souri, M. Soltani, F. Moradi Kashkooli, Computational modeling of thermal combination therapies by magneto-ultrasonic heating to enhance drug delivery to solid tumors, *Scientific reports*, 11(1) (2021) 1-12.
- [49] W. Zhan, X.Y. Xu, A mathematical model for thermosensitive liposomal delivery of doxorubicin to solid tumour, *Journal of drug delivery*, (2013) 172529.
- [50] T. Stylianopoulos, R.K. Jain, Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(46) (2013) 18632-18637.
- [51] 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.
- [52] T. Hompland, C. Ellingsen, K.M. Øvrebø, E.K. Rofstad, Interstitial fluid pressure and associated lymph node metastasis revealed in tumors by dynamic contrast-enhanced MRI, *Cancer research*, 72(19) (2012) 4899-4908.
- reveal dynamics of tumor vessel cooption and optimal treatment strategies, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(7) (2019) 2662-2671.
- [40] Y. Boucher, R.K. Jain, Microvascular pressure is the principal driving force for interstitial hypertension in solid tumors: implications for vascular collapse, *Cancer research*, 52(18) (1992) 5110-5114.
- [41] T.W. Sheu, M.A. Solovchuk, A.W. Chen, M. Thiriet, On an acoustics–thermal–fluid coupling model for the prediction of temperature elevation in liver tumor, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 54(17-18) (2011) 4117-4126.
- [42] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. IV. A microscopic model of the perivascular distribution, *Microvascular research*, 41(2) (1991) 252-272.
- [43] M.B. Wolf, P.D. Watson, D. Scott 2nd, Integral-mass balance method for determination of solvent drag reflection coefficient, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(1) (1987) H194-H204.
- [44] S. Eikenberry, A tumor cord model for doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 6(1) (2009) 16.
- [45] R.E. Eliaz, S. Nir, C. Marty, F.C. Szoka, Determination and modeling of kinetics of cancer cell killing by doxorubicin and doxorubicin encapsulated in targeted liposomes, *Cancer research*, 64(2) (2004) 711-718.

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

M. Soltani, M. Kiani Shahvandi, Numerical Study of Therapeutic Effectiveness of Bolus Injection and Continuous Infusion on Drug Delivery to Vascularized Solid Tumor, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(11) (2023) 2543-2560.

DOI: 10.22060/mej.2022.21266.7412

