



Simulation of the Role of the Anti-Angiogenic Therapy in Fluid Flow Behavior and Macromolecule Transport into a Heterogeneous Solid Tumor

M. Mohammadi, C. Aghanajafi, M. Soltan*

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

ABSTRACT: The present study develops a numerical approach based on the mathematical models governing the behavior of fluid flow and drug transport in tumors to investigate the delivery of a macromolecule under the effect of the vascular normalization into a non-uniform tumor, including different parts of a real solid tumor. In this study, different tumor sizes in the range of $0.23 \leq R_{eq} \leq 2.79$ cm are considered. The area under the curves of the drug average distribution and its deviation in the tumor site over time is studied as the amount of drug delivered and the uniformity of delivered drug to assess the quality of drug delivery. Results show that before and after normalization, the behaviors of interstitial fluid flow and the distribution of therapeutic agent concentration depend on tumor size. Normalization in all sizes reduces the interstitial fluid pressure, which this pressure drop increases as the tumor size reduces. Normalization improves antibody concentration distribution at different times depending on tumor size. However, from the point of view of the average spatiotemporal criterion, vascular normalization improves macromolecule delivery into the tumor site in $0.46 \leq R_{eq} \leq 0.93$ cm by increasing the distribution uniformity. This research, by discussing the mechanisms affecting normalization efficiency, can provide insights for in vivo and in vitro studies that address the combination of anti-angiogenic therapy and chemotherapy.

Review History:

Received: Dec. 31, 2021

Revised: May, 01, 2022

Accepted: May, 02, 2022

Available Online: May, 18, 2022

Keywords:

Fluid flow

Drug transport

Non-uniform tumor

Vascular normalization

Combo-therapy

1- Introduction

According to the importance of cancer understanding, many researchers from various disciplines study this issue from different points of view. In this way, mathematical modeling does have a great contribution to these studies.

The abnormal structure of the tumor microvascular network is one of the limits of efficient chemotherapy as a treatment method for cancer. Therefore, numerical investigation of the drug delivery into the solid tumor coincides with the anti-angiogenesis seems essential. Jain et al. [1] examined the Interstitial Fluid Pressure and Velocity (IFP and IFV) in the homogeneous tumor due to the vascular normalization induced by anti-angiogenic therapy in a basic mathematical study.

In the present numerical study, a more accurate survey is done about the drug delivery into the solid tumor by considering the vascular normalization function by applying both fluid flow and solute transport analyses to the model and exerting the non-uniform real image-based tumor. Moreover, drug delivery quality is marked not only by the quantity of carried drug into the tumor but also by the less variation in drug distribution.

2- Materials and Methods

Governing equations, meshed view of the computational domain, and boundary conditions are discussed below to demonstrate the methodology of this study.

2- 1- Governing equations

The mathematical statements of interstitial fluid flow and drug transport describe the model of this problem. Interstitial fluid flow is defined by [2];

$$\vec{V}_i = -k\nabla P_i \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \vec{V}_i = \phi_B - \phi_L \quad (2)$$

In the above equations \vec{V}_i , k , P_i , ϕ_B , and ϕ_L show IFV, hydraulic conductivity of the interstitium, IFP, the fluid flow rate per unit volume from the blood vessels to the interstitium and vice versa, and the fluid flow rate per unit volume from the interstitium to lymphatic vessels, respectively.

Eqs. (3) and (4) explain the drug transport behavior [2]. In which C_i , \vec{J} , ϕ_B , ϕ_L , and D_{eff} illustrate the drug

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



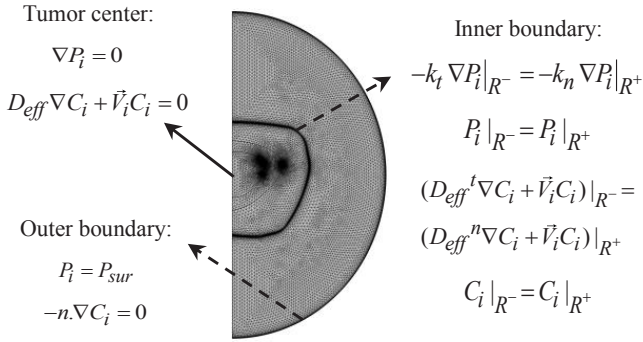


Fig. 1. Meshed view of the computational field and BCs.

concentration, drug mass flux, rate of the drug transport per unit volume from blood vessels to the interstitium, rate of the drug transport per unit volume from the interstitium into the lymphatic system, and the effective diffusion coefficient, respectively.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J} + \varphi_B - \varphi_L \quad (3)$$

$$\vec{J} = -D_{eff} \nabla C_i + \vec{V}_i C_i \quad (4)$$

2- 2- Meshed geometry of the computational domain and boundary conditions

Fig. 1 shows the cross-sectional view of the geometric model with the generated grid. Boundary Conditions (BCs) are shown in this figure.

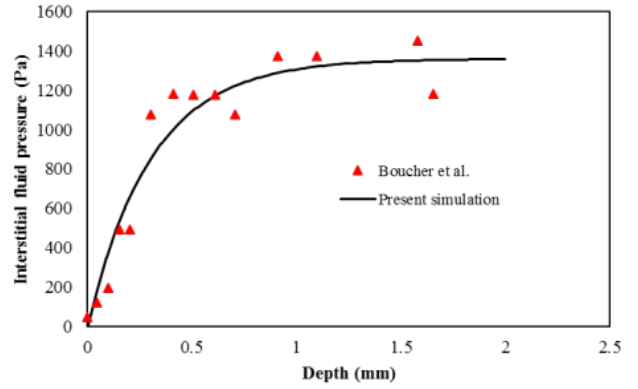
3- Numerical Results Validity

The interstitial fluid flow analysis is validated by comparing the results of the model of this study and those of experimental data [3]. Baxter and Jain’s [2] work is simulated to investigate the reliability of drug transport analysis. Fig. 2 demonstrates the comparison between the results of the current modeling and published ones [2, 3]. The good agreement shown in Fig. 2 verifies the accuracy of the numerical method of this research.

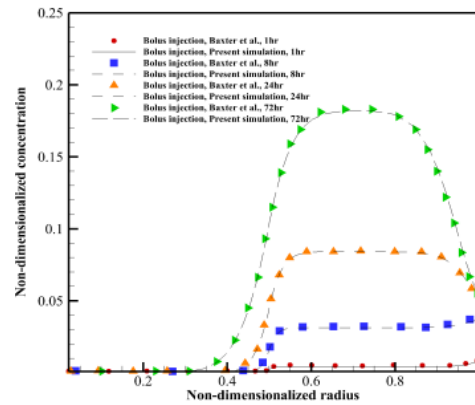
4- Results and Discussion

Fig. 3 shows the non-dimensional IFP distribution in different tumor sizes under the influence of vascular normalization.

Normalization induced by anti-angiogenesis reduces the IFP, and this reduction enhances by decreasing the tumor size. In addition, normalization breaks the IFP behavior of uniform distribution throughout the tumor and makes the pressure gradient smoother in the tumor boundary by expanding it to



(a)



(b)

Fig. 2. Comparison between the results of the present research and literature ((a) [3] and (b) [2]).

the inner parts.

Regarding the Area Under the Curves (AUC) of the Average Solute Concentration Distribution (ASCD) and Deviation from it (DASCD) in the tumor during the time (Fig. 4), it is found that the efficiency of normalization is in a certain range of tumor size.

5- Conclusion

In the present study, interstitial fluid flow and drug transport mathematical statements were introduced to the numerical model to investigate the drug delivery into the non-uniform solid tumor due to vascular normalization. According to the results, it is recognized that normalization improves the IFP and IFV specifications. Moreover, considering the drug transport model along with the fluid flow model show that to decide on whether normalization could be helpful or not, not

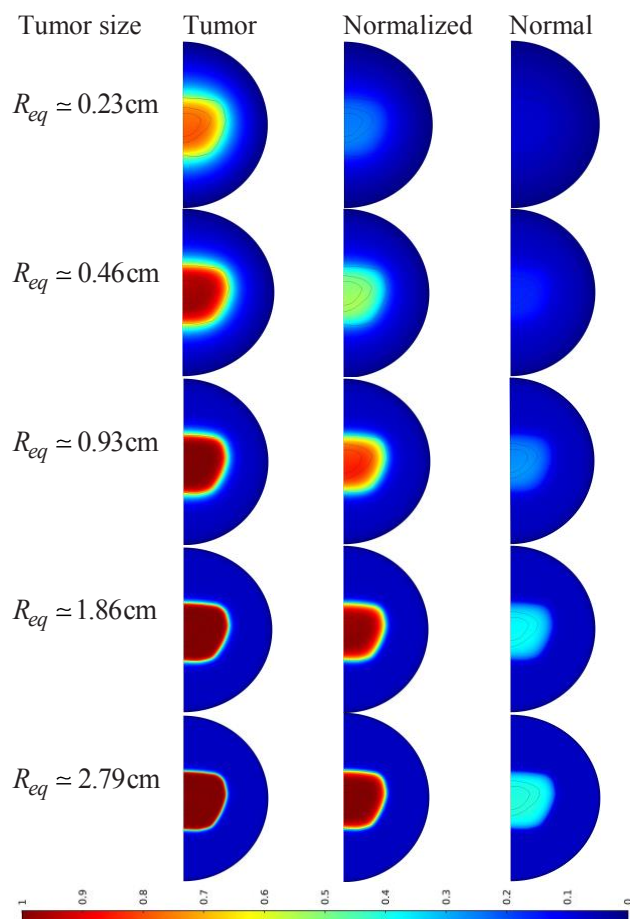


Fig. 3. Non-dimensional IFP contour.

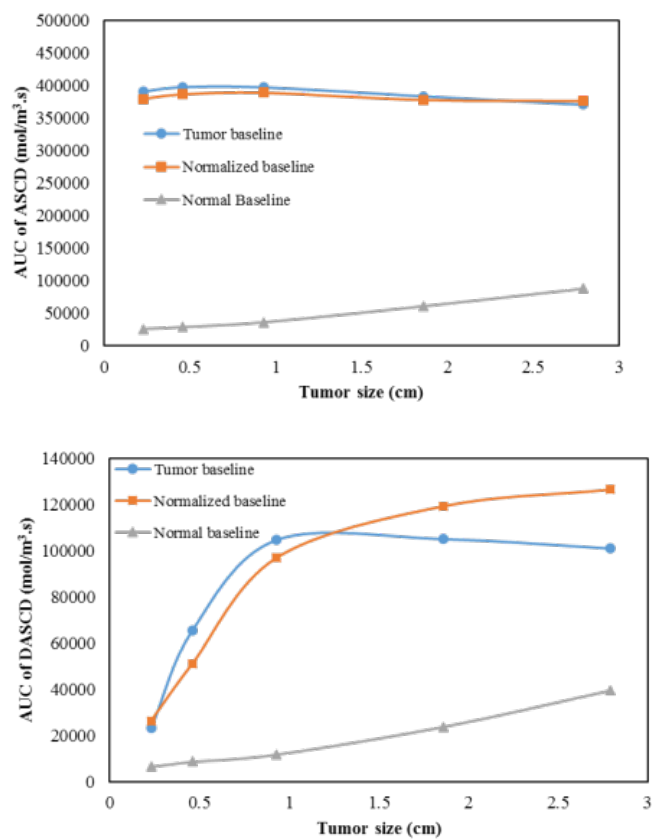


Fig. 4. The AUCs of the ASCD and DASCD in the tumor site over time.

only the tumor size but also the transport properties of tissue, drug type, and administration time should be noticed.

References

[1] 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 (2007) 2729-2735.

[2] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors II. Role of Heterogeneous Perfusion and Lymphatics, *Microvascular Research*, 40 (1990) 246-263.

[3] Y. Boucher, L.T. Baxter, R.K. Jain, Interstitial Pressure Gradients in Tissue-Isolated and Subcutaneous Tumors: Implications for Therapy, *Cancer Research*, 50 (1990) 4478-4484.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

M. Mohammadi, C. Aghanajafi, M. Soltan, Simulation of the Role of the Anti-Angiogenic Therapy in Fluid Flow Behavior and Macromolecule Transport into a Heterogeneous Solid Tumor, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(7) (2022) 305-308.

DOI: 10.22060/mej.2022.20938.7343





شبیه‌سازی نقش درمان ضد رگ‌زایی در رفتار جریان سیال و رسانش ماکرومولکول در تومور جامد غیرهمگن

محیا محمدی، سیروس آفانجفی، مجید سلطانی*

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

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۰
بازنگری: ۱۴۰۱/۰۲/۱۱
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۱۲
ارائه آنلاین: ۱۴۰۱/۰۲/۲۸

کلمات کلیدی:

جریان سیال
انتقال دارو
تومور غیریکنواخت
هنجارسازی عروقی
درمان ترکیبی

خلاصه: مطالعه حاضر مدل عددی مبتنی بر مدل‌های ریاضی حاکم بر رفتار جریان سیال و انتقال دارو در تومورها را توسعه می‌دهد تا به بررسی رسانش ماکرومولکول به یک تومور غیریکنواخت، شامل بخش‌های مختلف موجود در تومور جامد واقعی، تحت تأثیر هنجارسازی عروقی بپردازد. در این پژوهش اندازه تومور در بازه متفاوتی (شعاع معادل از ۰/۲۳ تا ۲/۷۹ سانتی‌متر) در نظر گرفته می‌شود. مساحت زیر نمودارهای توزیع غلظت میانگین دارو و انحراف از آن بر حسب زمان در ناحیه توموری به عنوان مقدار داروی تحویلی و یکنواختی توزیع داروی تحویلی برای بررسی کیفیت دارورسانی مطالعه می‌شوند. نتایج نشان می‌دهند که رفتار جریان سیال میان‌بافتی و توزیع غلظت عامل درمانی، قبل و بعد از هنجارسازی، به اندازه تومور وابسته می‌باشند. هنجارسازی در تمام اندازه‌ها سبب کاهش فشار سیال میان‌بافتی می‌شود که با کم شدن اندازه تومور، افت فشار ناشی از هنجارسازی افزایش می‌یابد. هنجارسازی در زمان‌های متفاوتی که وابسته به اندازه تومور است، سبب بهبود توزیع غلظت آنتی‌بادی می‌شود. با این حال از منظر معیارهای میانگین مکانی-زمانی، هنجارسازی عروقی در شعاع معادل از ۰/۴۶ تا ۰/۹۳ سانتی‌متر با افزایش یکنواختی توزیع، سبب بهبود رسانش ماکرومولکول به ناحیه توموری می‌شود. این پژوهش با بحث راجع به سازوکارهای اثرگذار در کارکرد هنجارسازی می‌تواند چشم‌اندازی برای مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی فراهم کند که از درمان ترکیبی ضد رگ‌زایی و شیمی‌درمانی بهره می‌برند.

۱- مقدمه

چین و همکاران [۷-۱۰] مطالعات گسترده و پایه‌ای را در زمینه‌های مختلف مربوط به سرطان انجام داده‌اند. آن‌ها محیط میان‌بافتی را به صورت یک محیط متخلخل و شبکه مویرگی را با فرض‌های ساده در نظر گرفتند. در مقالات آن‌ها فشار میان‌بافتی یک عامل تأثیرگذار معرفی شده است که با اصول مکانیک سیالات و با فرض عبارات‌های چشمه و چاه یکنواخت به مطالعه آن پرداخته شده است. مطالعات دیگری نیز با دیدگاه ماکروسکوپی انجام شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به کار سلطانی و چن [۱۱] اشاره کرد که در این مقاله شعاع بحرانی تومور و شعاع بحرانی ناحیه مرده به عنوان پارامترهای تأثیرگذار معرفی شده‌اند. در مطالعه دیگری، آن‌ها [۱۲] اثرات شکل و اندازه تومور را روی دارورسانی بررسی کردند. در این مطالعات [۱۱] و [۱۲] فرض شده است که دارو توسط جریان سیال حمل می‌شود و دارورسانی مورد مطالعه قرار گرفته است.

مدل انتقال ماده حل‌شده می‌تواند در پیش‌بینی و مدل‌سازی سازوکارهای محدودکننده رسانش دارو به تومور، محل تجمع دارو، و اثرات ضدتوموری دارو بسیار موفق عمل نماید. به همین دلیل، این مدل در دهه‌های گذشته

سالانه حدود ۲۵۰۰۰۰ نفر در منطقه مدیترانه شرقی که ایران عضوی از آن است، در اثر سرطان جان خود را از دست می‌دهند. سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی و حوادث می‌باشد [۱]. این موضوع اهمیت پرداختن به سرطان و تومورها را نشان می‌دهد چراکه ۸۵٪ سرطان‌ها شامل تومورهای جامد می‌باشند [۲]. با توجه به سختی‌ها و مشکلات روش‌های کلینیکی و پیش‌کلینیکی، استفاده از مدل‌های ریاضی برای شبیه‌سازی سرطان، کنترل و درمان آن و همچنین شخصی‌سازی درمان رو به افزایش است [۳-۵]. اخیراً مقاله مروری [۶] انجام شده است که در آن مطالعاتی که بر مبنای مدل‌سازی عددی در زمینه رشد تومور، رگ‌زایی، و دارورسانی بودند و همچنین پژوهش‌هایی که از داده‌های بالینی بهره‌برده‌اند را بررسی کرده است.

برای بررسی دارورسانی به تومورهای جامد که هدف این مطالعه است، باید مطالعات جریان سیال و انتقال دارو در تومور را مورد بررسی قرار داد.

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



مشاهده کردند که درمان ضد‌رگ‌زایی حداقل به صورت گذرا چه در حالت پیش‌کلینیکی و چه در حالت کلینیکی می‌تواند رگ‌های توموری و محیط آن را هنجار کند. زمان‌بندی، مدت زمان و محدوده اثرگذاری هنجارسازی به عامل‌های دارویی مورد استفاده، نوع تومورها و مکان رشد آن‌ها وابسته است. همچنین آن‌ها اذعان داشتند که اجرای هم‌زمان عامل‌های دارویی با هنجارسازی ناشی از درمان ضد‌رگ‌زایی اثرات تقویت‌کننده‌ای را نشان می‌دهد. به صورت کلینیکی [۲۴ و ۲۵] مشاهده شده است که ترکیب داروی ضد‌رگ‌زایی با داروی شیمی‌درمانی اثرات مثبت بیشتری نسبت به استفاده تنها از شیمی‌درمانی در کاهش اندازه تومور، قطر میانگین رگ، مورفولوژی نامنظم رگ و افزایش حیات نشان می‌دهد. مطالعات عددی نسبتاً کمی در زمینه بررسی کیفیت دارورسانی تحت تأثیر هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی صورت گرفته است. جین و همکاران [۲۶] رفتار جریان سیال میان‌بافتی را در یک تومور همگن قبل و بعد از هنجارسازی مطالعه کردند. با توسعه مطالعه اخیر [۲۶] برای در نظر گرفتن معادله انتقال ماده حل‌شدنی، اثر هنجارسازی روی توزیع دارو در یک تومور جامد همگن تنها بررسی شده است [۲۷] که نتایج نشان‌دهنده بهبود مقدار داروی تحویلی به تومور مطالعه شده هستند. استایلیانوپولوس و جین [۲۸] اثر هنجارسازی را به صورت کاهش قطر رگ‌ها و هرس کردن تصادفی شبکه بررسی کردند. آن‌ها نتیجه گرفتند که هنجارسازی برای رگ‌های تراوتر با تراکم کمتر موثرتر می‌باشد. در مطالعه دیگری [۲۹] اثر هنجارسازی با کم کردن موارد غیرعادی معماری شبکه مویرگی تولید شده توسط مدل‌سازی ریاضی بررسی شده است و رفتار درون مویرگی و میان‌بافت مطالعه شده است. نتایج نشان‌دهنده افزایش افت فشار داخل عروقی و کاهش فشار میان‌بافتی در اثر هنجارسازی می‌باشند.

در این پژوهش، دارورسانی با و بدون در نظر گرفتن اثرات ضد‌رگ‌زایی برای اولین بار در تومور غیرهمگن مستخرج از تصویر واقعی با شبیه‌سازی جریان سیال و انتقال ماده حل‌شدنی توسط دینامیک سیالات محاسباتی مطالعه می‌شود. علاوه بر مقدار ماده حل‌شدنی تحویلی به ناحیه توموری، یکنواختی توزیع آن نیز به عنوان فاکتور مهمی در بررسی کیفیت دارورسانی معرفی و ارزیابی می‌شوند. در نظر گرفتن اندازه‌های مختلف تومور که معیاری از مراحل رشد تومور می‌باشد، همچنین بررسی رفتار توزیع آنتی‌بادی در مدت زمان طولانی که محدوده زمانی مؤثر کارآمدی هنجارسازی را مدنظر قرار می‌دهد و اثر درمان ضد‌رگ‌زایی را روی توزیع عامل درمانی در ناحیه نکروز نشان می‌دهد، از مهم‌ترین سهم‌های مطالعه حاضر هستند.

در مطالعات مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. فلسنر و همکاران [۱۳ و ۱۴] با ترکیب مدل بخشی و مدل انتقال میان‌بافت، مدل اولیه‌ای را برای پیش‌بینی گرادیان غلظت دارو در بافت توسعه دادند. بکستر و جین [۸-۱۰] با دیدگاه ماکروسکوپی و در نظر داشتن فشار میان‌بافتی به عنوان عامل تأثیرگذار و حل معادلات جریان سیال میان‌بافتی و تراوش مولکول‌های حل‌شدنی، انتقال دارو در تومور را مطالعه کردند. سفیدگر و همکاران [۱۵] با همین دیدگاه و حل معادلات جریان میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شدنی اثرات شکل، اندازه و برخی پارامترهای انتقالی بافت بر رسانش دارو را بررسی کردند. آن‌ها نتیجه گرفتند که مقدار غلظت دارو برای شکل بیضی کشیده تومور بیشترین مقدار را دارد که این امر ناشی از یکنواخت نبودن فشار میان‌بافتی در این نوع از تومور برخلاف تومورهای دیگر می‌باشد. همچنین آن‌ها نشان دادند که افزایش فشار میان‌بافتی در اثر افزایش حجم تومور منجر به کاهش غلظت دارو در تومورها می‌گردد. استئوپرائتر و همکاران [۱۶] با دیدگاه ماکروسکوپی، شیمی‌درمانی داخل صفاقی را با حل معادلات جریان میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شدنی برای اشکال مختلف تومور با روش المان محدود بررسی کردند. آن‌ها عمق نفوذ دارو به تومور را به عنوان پارامتری برای بررسی کارایی شیمی‌درمانی در نظر گرفتند و نتیجه گرفتند که عمق نفوذ در تومورهای کوچک بیشتر می‌باشد که این رفتار را می‌توان به کم بودن فشار سیال میان‌بافتی در این تومورها نسبت داد. در مطالعات اخیر گروه ما [۳ و ۲۰-۱۷] جزئیات بیشتری مانند تولید شبکه مویرگی و استفاده از تصویر محیط ریزشبه عروقی تومور در مطالعه دارورسانی به تومورهای جامد در نظر گرفته شده است.

با توجه به نقش اساسی شبکه مویرگی در تحویل دارو به تومور و همچنین مشکلاتی که پیچیدگی این شبکه در دارورسانی مؤثر به وجود می‌آورد، تلاش‌های فراوانی برای توسعه داروهای ضد‌رگ‌زایی انجام شده است [۲۱]. اغلب به جای درمان ضد‌رگ‌زایی تنها، پیشنهاد می‌شود که این درمان در ترکیب با درمان‌های دیگر نظیر شیمی‌درمانی استفاده گردد تا کارایی بهتری داشته باشد. شیمی‌درمانی سلول‌هایی را که اکسیژن کافی برای تکثیر شدن دارند، از بین می‌برد. از آنجایی که درمان ضد‌رگ‌زایی از لحاظ تئوری، تأمین اکسیژن تومور را کاهش می‌دهد، اثر مثبت ترکیب شیمی‌درمانی و ضد‌رگ‌زایی که در مطالعات کلینیکی گزارش شده است، نوعی پارادوکس به نظر می‌آید. جین [۲۲] برای نخستین بار پیشنهاد کرد که این تضاد را می‌توان با مفهوم هنجارسازی^۱ رگ‌ها توضیح داد. فوکومارا و جین [۲۳]

1 Normalization

۲- مواد و روش‌ها

در این مطالعه کیفیت دارورسانی به تومور جامد غیرهمگن که بر اساس یک تصویر واقعی در نظر گرفته شده است، تحت تأثیر هنجارسازی ناشی از ضدگرزایی در اندازه‌های مختلف مورد مطالعه قرار می‌گیرد. در ادامه زیرساخت‌های لازم برای این مطالعه عددی بحث می‌شوند.

۲-۱- معادلات حاکم

در یک مدل ماکروسکوپی، تنها توزیع متغیرهایی مانند فشار میان‌بافتی و غلظت مهم می‌باشند و مشخصات میکروسکوپی مانند رگ‌های خونی، سلول‌ها، و ماتریس میان‌بافتی به صورت مستقیم در نظر گرفته نمی‌شوند. شعاع تومور در مقیاس سانتی‌متر می‌باشد در حالی که میانگین فاصله بین دو رگ در مقیاس ۱۰۰ میکرومتر است، لذا می‌توان از تغییرات میکروسکوپی در این دیدگاه میانگین گرفت [۳۰]. معادلات حاکم بر مساله حاضر شامل معادلات جریان سیال میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شدنی می‌باشند.

معادله مومنوم جامع حاکم بر جریان سیال میان‌بافتی در محیط متخلخل براساس مدل دارسی-فورچیمبر-برینکمن می‌باشد. با توجه به اینکه بررسی‌ها حاکی از پایین بودن سرعت هستند، عبارت‌های اینرسی موجود در معادله کلی اهمیت کمتری دارند. همچنین نیروهای حجمی و عبارت ویسکوزیته برینکمن در مقایسه با سایر عبارت‌ها قابل صرف نظر بوده و زمان پایداری فشار میان‌بافتی بسیار کم می‌باشد و می‌توان جریان میان‌بافتی را به صورت جریان پایا در نظر گرفت [۳]. لذا معادله دارسی به صورت زیر برای برقراری ارتباط بین سرعت و فشار سیال میان‌بافتی در محیط متخلخل مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]:

$$\vec{V}_i = -k\nabla P_i \quad (1)$$

که در معادله بالا، \vec{V}_i ، k ، P_i به ترتیب نشان‌دهنده سرعت میان‌بافتی، رسانایی هیدرولیکی میان‌بافتی، و فشار میان‌بافتی می‌باشند. k در این مطالعه ثابت در نظر گرفته شده است.

معادله پیوستگی برای سیال تراکم‌ناپذیر در جریان پایا با در نظر گرفتن عبارت‌های چشمه (تبادل جریان بین رگ‌های خونی و میان‌بافت در این مطالعه) و چاه (تبادل جریان بین میان‌بافت و سیستم لنفاوی) طبق معادله (۲) بیان می‌شود [۱۱]؛

$$\nabla \cdot \vec{V}_i = \phi_B - \phi_L \quad (2)$$

ϕ_B نشان‌دهنده عبارت چشمه است و برابر آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خونی به فضای میان‌بافت و برعکس می‌باشد. ϕ_L بیانگر عبارت چاه است و برابر آهنگ جریان سیال بر واحد حجم از بافت به رگ‌های لنفاوی می‌باشد. با قانون استارلینگ به صورت زیر محاسبه می‌شود [۱۱]:

$$\phi_B = \frac{L_p S}{V} (P_B - P_i - \sigma_s (\pi_B - \pi_i)) \quad (3)$$

$\frac{S}{V}$ ، L_p ، P_B ، σ_s ، π_B ، و π_i به ترتیب نشان‌دهنده مساحت سطح دیواره رگ بر واحد حجم بافت، رسانش هیدرولیکی دیواره رگ، فشار درون رگی، ضریب انعکاس اُسمزی میانگین برای پروتئین‌های پلاسما، فشار اُسمزی پلاسما، و فشار اُسمزی سیال میان‌بافتی، می‌باشند.

جریان جذب شده توسط سیستم لنف متناسب با اختلاف فشار مایع میان‌بافتی و رگ‌های لنف است. این عبارت به صورت یکنواخت تنها در بافت سالم اطراف تومور به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [۱۵]:

$$\phi_L = \frac{L_{pL} S_L}{V} (P_i - P_L) \quad (4)$$

ضریب تصفیه لنف را نشان می‌دهد و P_L فشار هیدرواستاتیک لنف می‌باشد.

با ترکیب معادلات (۱) و (۲)، معادله حاکم بر رفتار جریان سیال میان‌بافتی به صورت زیر بیان می‌شود؛

$$-k \nabla^2 P_i = \frac{L_p S}{V} (P_B - P_i - \sigma_s (\pi_B - \pi_i)) - \frac{L_{pL} S_L}{V} (P_i - P_L) \quad (5)$$

انتقال ماده حل‌شدنی در مواد متخلخل شامل دو سازوکار پخش و

$$\begin{aligned} \phi_B &= \phi_B (1 - \sigma_f) C_p + \\ &\frac{PS}{V} (C_p - C_i) \frac{Pe}{e^{Pe} - 1}, \quad (9) \\ Pe &= \frac{\phi_B (1 - \sigma_f) V}{PS} \end{aligned}$$

که Pe ، σ_f ، P ، و C_p به ترتیب نشان‌دهنده عدد پکلت، ضریب بازتاب تصفیه اسمزی، ضریب نفوذپذیری مویرگ‌ها، و غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسما می‌باشند. عدد پکلت نشان‌دهنده نسبت آهنگ جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ می‌باشد. آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لنفاوی به صورت یکنواخت تنها در بافت سالم به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [۱۷]:

$$\phi_L = \phi_L C_i \quad (10)$$

لازم به ذکر است که فرض می‌شود ماده حل‌شدنی بر دانسیته مایع میان‌بافتی اثرگذار نباشد، لذا می‌توان نتیجه گرفت که انتقال ماده حل‌شدنی بر جریان سیال میان‌بافتی اثرگذار نیست و می‌توان معادلات مربوط به سیال میان‌بافتی را مستقل از ماده حل‌شدنی محاسبه نمود. برای بی‌بعدسازی معادله انتقال ماده حل‌شدنی، متغیرهای موجود در معادله حاکم به صورت زیر بی‌بعد می‌شوند [۳۳]:

$$\bar{C}_i = \frac{C_i}{C_p}, \quad \bar{x} = \frac{x}{R}, \quad \bar{V}_i = \frac{V_i}{u_0}, \quad \bar{t} = \frac{tu_0}{R}, \quad \bar{P}_i = \frac{P_i - P_\infty}{P_{eff} - P_\infty} \quad (11)$$

که در آن R نشان‌دهنده شعاع تومور می‌باشد. u_0 برابر $\frac{k(P_{eff} - P_\infty)}{R}$ در نظر گرفته می‌شود [۸]. فشار مؤثر است که با معادله $P_{eff} = P_B - \sigma_s(\pi_B - \pi_i)$ بیان می‌گردد. فشار در نواحی دور از ناحیه توموری را نشان می‌دهد. معادله انتقال ماده حل‌شدنی بی‌بعد به صورت زیر به‌دست می‌آید.

جابه‌جایی است [۳۱]. معادله حاکم بر اساس قانون بقای جرم به صورت زیر به‌دست می‌آید [۱۷]:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{J} = 0 \quad (6)$$

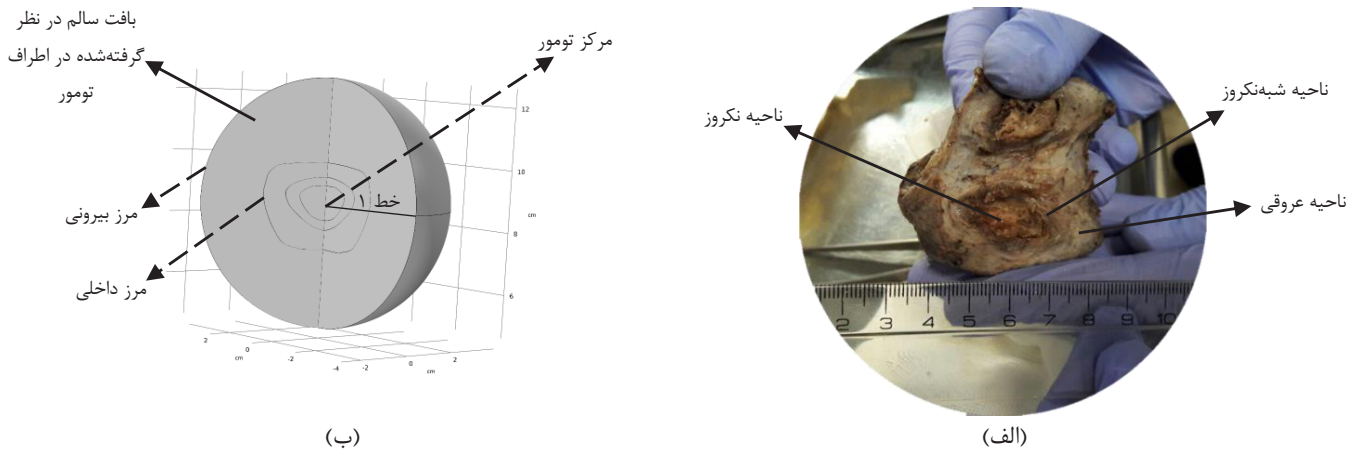
که در آن، C_i و \vec{J} به ترتیب نشان‌دهنده غلظت و شار جرمی ماده حل‌شدنی می‌باشند. سازوکار پخش انتقال ماده حل‌شدنی در بافت‌های بیولوژیکی از قانون اول فیک به‌دست می‌آید. در این مدل برخلاف مدل‌های غیر فیکی ضریب پخش به غلظت ماده حل‌شدنی وابسته نیست. عبارت جابه‌جایی در ارتباط با سرعت سیال میان‌بافتی می‌باشد. لذا می‌توان مقدار شار جرمی را به صورت زیر به‌دست آورد [۱۵ و ۱۷]:

$$\vec{J} = -D_{eff} \nabla C_i + \vec{V}_i C_i \quad (7)$$

D_{eff} ضریب پخش مؤثر را نشان می‌دهد. با ترکیب معادلات (۶) و (۷) و در نظر گرفتن عبارت‌های چشمه و چاه، معادله زیر به‌دست می‌آید.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{eff} \nabla^2 C_i - \nabla \cdot (\vec{V}_i C_i) + \phi_B - \phi_L \quad (8)$$

ϕ_B و ϕ_L به ترتیب آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ‌ها به فضای میان‌بافتی و آهنگ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لنفاوی هستند. انتقال ماده حل‌شدنی از دیواره رگ به میان‌بافت از طریق جابه‌جایی و پخش صورت می‌گیرد. گرادیان غلظت ماده حل‌شدنی در رگ و میان‌بافت سبب انتقال ماده حل‌شدنی از طریق پخش می‌شود. انتقال ماده حل‌شدنی با حرکت توده‌ای سیال در اثر گرادیان فشار نیز با سازوکار جابه‌جایی رخ می‌دهد. برای محاسبه آهنگ خروج مواد حل‌شدنی از دیواره رگ در هر جا که رگ وجود دارد، از مدل پتلتک و همکاران [۳۲] به صورت زیر استفاده می‌شود:



شکل ۱. (الف) تصویر تومور واقعی در نظر گرفته شده. (ب) میدان محاسباتی و مرزها.

Fig. 1. (a) Considered real tumor image. (b) Computational domain and boundaries.

شده است که ملاحظات پاتولوژی و رادیولوژی آن در پانویس^۱ اشاره شده است. این تومور به دلیل مشخصات ماکروسکوپی آن که نواحی مختلف نکروز، شبه نکروز، و عروقی تومور را شامل می شود، در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است. بخش های مختلف تومور روی شکل مشهود می باشند. از آن جایی که یک تصویر از این تومور واقعی در دسترس می باشد و به دلیل تقارن نسبی تومور، مدل هندسی با رسم نصف تصویر و در نظر گرفتن آن به صورت متقارن محوری در نظر گرفته می شود. شکل ۱ (ب) میدان محاسباتی بررسی شده در این پژوهش را نشان می دهد که اطراف آن بافت سالم در نظر گرفته شده است. خط ۱ روی شکل ۱ (ب) برای رسم توزیع فشار و سرعت میان بافتی استفاده می شود. همچنین مرزهای داخلی و خارجی نیز در این شکل مشخص می باشند.

۲-۳- شرایط مرزی و استقلال حل از شبکه

شرطهای مرزی در مرزهای نشان داده شده در شکل ۱ (ب) تعریف می شوند. به دلیل تقارن، شرط مرزی در مرکز تومور برای تحلیل های جریان سیال و انتقال ماده حل شدنی، شار برابر صفر می باشد [۳۵]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{C}_i}{\partial t} &= \frac{D_{eff}}{Ru_0} \nabla^2 \bar{C}_i - \nabla \cdot (\bar{V}_i \bar{C}_i) + \bar{\phi}_B - \bar{\phi}_L \\ \bar{\phi}_B &= \alpha^2 (1 - \bar{P}_i)(1 - \sigma_f) + \alpha^2 (1 - \bar{C}_i) \times \\ &\quad (1 - \bar{P}_i)(1 - \sigma_f) \frac{1}{e^{Pe} - 1} \\ \bar{\phi}_L &= \alpha^2 (\bar{P}_i + \bar{P}_\infty) \bar{C}_i \end{aligned} \quad (12)$$

که در آن $\alpha = R \sqrt{\frac{L_p S}{kV}}$ بیان می شود و \bar{P}_∞ برابر $\frac{P_\infty}{P_{eff} - P_\infty}$ است. از آن جایی که در این مطالعه، بخش های مختلف تومور در نظر گرفته شده است و برخلاف تومورهای همگن مطالعه شده در مقالات پیشین، چگالی رگ ها در نواحی مختلف توموری یکسان نیست، لذا $\bar{\phi}_B$ و $\bar{\phi}_L$ در نواحی مختلف مقادیر متفاوتی دارند. $\bar{\phi}_B$ و $\bar{\phi}_L$ در ناحیه نکروز برابر صفر در نظر گرفته شده اند چرا که رگ های خونی کارآمدی در این ناحیه حضور ندارند. $\bar{\phi}_B$ و $\bar{\phi}_L$ در ناحیه شبه نکروز برابر 0.58 ناحیه عروقی در نظر گرفته شده اند [۳۴].

۲-۲- مدل هندسی و میدان محاسباتی

تومور در نظر گرفته شده در این مطالعه در شکل ۱ (الف) قابل مشاهده است. این تصویر از یک تومور واقعی انسانی در انستیتو کانسر ایران تهیه

1 Pathology: Fibroma. Radiology: circumscribed mass, bone invasion; not present. Intratumoral necrosis is seen.

مول بر مترمکعب در نظر گرفته می‌شود. τ_p ثابت زمانی مربوط به نیمه عمر دارو را نشان می‌دهد.

در این مطالعه، از المان‌های مثلثی با در نظر گرفتن شبکه لایه مرزی در مرزهای داخلی و بیرونی، برای شبکه‌بندی میدان محاسباتی استفاده شده است. شکل ۲ (الف) نمونه‌ای از شبکه تولید شده را نشان می‌دهد. به منظور واضح‌تر نشان دادن جزئیات شبکه در ناحیه‌های مرزی و پرتراکم، شبکه تولید شده در این بخش‌ها با بزرگ‌نمایی بیشتری نشان داده شده است. استقلال حل از شبکه به منظور بررسی عدم وابستگی نتایج عددی به تعداد المان‌ها مطالعه شده است. استقلال نتایج فشار میان‌بافت، سرعت میان‌بافت، و غلظت، از تعداد شبکه در تمام اندازه‌ها بررسی شده است و تعداد شبکه انتخابی به گونه‌ای است که درصد تغییر نتایج بین دو تعداد شبکه آخر قابل توجه نباشد. برای مثال شکل ۲ (ب)، میانگین غلظت ماکرومولکول^۱ را روی خط ۱ در اندازه اصلی تومور مطالعه شده (۱/۸۶ سانتی‌متر) در حالت توموری در شبکه‌بندی‌های مختلف با تعداد ۳۶۲۲ المان برای شبکه اول و ۲۲۷۵۲ المان برای شبکه پنجم نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل واضح می‌باشد، با متراکم‌تر کردن شبکه ۴ به شبکه ۵، درصد تغییر بسیار کم (در بیشترین حالت، حدود ۰.۱٪) می‌باشد. لذا از شبکه ۴ با تعداد المان ۱۹۷۱۴ برای شبیه‌سازی استفاده می‌گردد.

۲-۴- روش حل عددی و مقادیر خواص انتقالی

معادلات دارسی و انتقال ماده حل‌شدنی با استفاده از نرم‌افزار المان محدود تجاری کامسول نسخه ۵/۳ به روش عددی تکراری حل می‌شوند. در روش المان محدود، میدان محاسباتی به المان‌های کوچکتر تقسیم می‌گردد و معادلات حاکم بر روی این المان‌ها حل می‌شوند. معادلات جریان سیال به صورت پایا با گسسته‌سازی غیرخطی مرتبه دوم حل می‌شوند. سرعت و فشار حاصل از حل معادلات جریان سیال، در حل معادله انتقال ماده حل‌شدنی که به صورت گذرا می‌باشد، به کار می‌روند. گسسته‌سازی خطی در معادله انتقال ماده حل‌شدنی استفاده می‌شود. از روش نیوتن برای حل این معادلات استفاده شده است. معیار همگرایی در این مطالعه به نحوی است که کاهش باقی‌مانده‌ها^۲ (در متغیرهای فشار و غلظت ماده حل‌شدنی) به 10^{-6} برسد. سیستم مورد استفاده در این مطالعه، پردازنده نسل پنج اینتل با سرعت ۳/۶ گیگاهرتز و حافظه ۸ گیگابایت می‌باشد. شکل ۳ روندنمای شبیه‌سازی را در مطالعه حاضر نشان می‌دهد.

$$\begin{aligned} \nabla P_i &= 0 \\ D_{eff} \nabla C_i + \vec{V}_i C_i &= 0 \end{aligned} \quad (13)$$

در مرز میان بافت توموری و بافت سالم که به عنوان مرز داخلی شناخته می‌شود، فشار و سرعت در تحلیل جریان سیال، غلظت و شار آن در تحلیل انتقال ماده حل‌شدنی به صورت پیوسته در نظر گرفته می‌شود [۱۸]:

$$\begin{aligned} -k_t \nabla P_i|_{R^-} &= -k_n \nabla P_i|_{R^+} \\ P_i|_{R^-} &= P_i|_{R^+} \\ (D_{eff} \nabla C_i + \vec{V}_i C_i)|_{R^-} &= \\ (D_{eff} \nabla C_i + \vec{V}_i C_i)|_{R^+} & \\ C_i|_{R^-} &= C_i|_{R^+} \end{aligned} \quad (14)$$

در مرز واقع در بخش بیرونی بافت سالم که مرز بیرونی نامیده می‌شود، فشار برابر فشار اطراف که در این مطالعه برابر صفر پاسکال در نظر گرفته می‌شود، می‌باشد. شرط مرزی باز در مرز بیرونی برای تحلیل انتقال ماده حل‌شدنی که اجازه جابه‌جایی به داخل و خارج مرز را می‌دهد، استفاده می‌گردد [۱۷]:

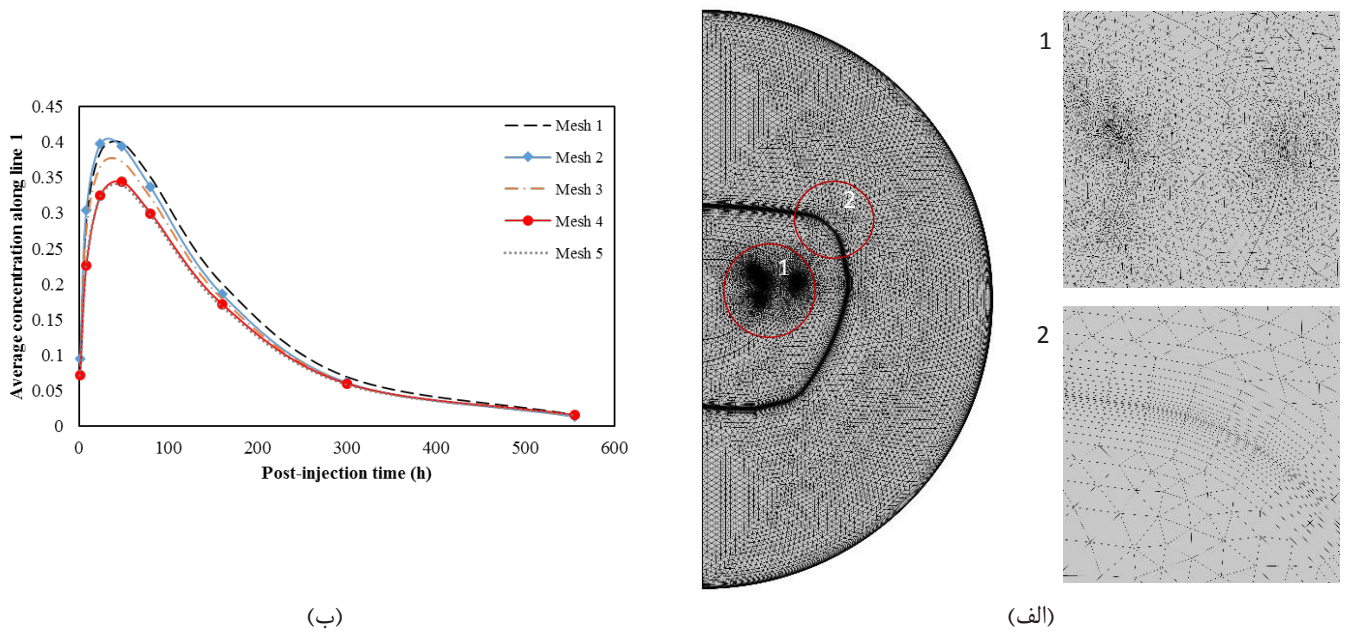
$$\begin{aligned} P_i &= P_{sur} \\ -n \cdot \nabla C_i &= 0 \end{aligned} \quad (15)$$

R^+ و R^- به ترتیب شعاع بافت‌های توموری و سالم را در مرز داخلی نشان می‌دهند. k_t و k_n به ترتیب رسانایی هیدرولیکی بافت توموری و سالم می‌باشند. n بردار نرمال می‌باشد. در مطالعه حاضر، تزریق توده‌ای دارو مدل‌سازی می‌شود به طوری که غلظت با تابع نمایی کاهش می‌یابد:

$$C_p(t) = C_0 e^{-t/\tau_p} \quad (16)$$

C_0 غلظت اولیه ماده حل‌شدنی می‌باشد که در این مطالعه برابر یک

1 IgG, in this study.
2 Residuals



شکل ۲. (الف) توزیع شبکه بندی در میدان محاسباتی. (ب) میانگین غلظت ماکرومولکول روی خط ۱ در پنج شبکه مختلف.

Fig. 2. (a) Distribution of mesh in the computational domain. (b) Average macromolecule concentration along line 1 in five different grids.

و همکاران [۴۳] به این صورت است که یک سمپلر با میکرومانیپولاتور^۴ در داخل تومور قرار گرفته است. یک سیستم سروونول^۵ با موتور خارجی برای خنثی کردن فشار میان بافتی استفاده شده است. سپس این شمارنده فشار با یک مبدل فشار اندازه گیری شده است و نتیجه تقویت شده به یک ضبط کننده نمودار ارسال شده است [۴۳]. شکل ۳ (الف) نشان می دهد که تطابق خوبی بین داده های تجربی با نتایج حاصل از شبیه سازی مطالعه حاضر در شرایط یکسان وجود دارد.

شکل ۵ مقایسه بین مقادیر به دست آمده از روش عددی پژوهش حاضر را با مطالعه جین و همکاران [۲۶] نشان می دهد که رفتار فشار و سرعت سیال میان بافتی را در یک تومور همگن احاطه شده توسط بافت سالم مورد مطالعه قرار داده اند. فشار سیال میان بافتی نسبت به فشار مؤثر و سرعت سیال میان بافتی نسبت به سرعت مؤثر در مرز با معادله $\frac{kP_{eff}}{R}$ ، بی بعد شده اند. در شکل ۵ برابر $\alpha = R\sqrt{\frac{L_p S}{kV}}$ است که نشان دهنده نسبت آهنگ انتقال از دیواره مویرگ به آهنگ انتقال در میان بافت است. R شعاع

خواص انتقالی جریان سیال میان بافتی و ماده حل شدنی^۱ در حالت های مختلف توموری، هنجار شده، و سالم براساس مطالعات مختلف گذشته که براساس مشاهدات تجربی می باشند در نظر گرفته شده و یا محاسبه شده اند و در جدول ۱ و ۲ خلاصه شده اند.

۳- اعتبارسنجی مدل عددی

به دلیل کمبود تجهیزات آزمایشگاهی در دسترس برای مطالعه تجربی، به منظور صحت سنجی این پژوهش، نتایج حاصل از شبیه سازی مطالعه حاضر با مطالعات گذشته مقایسه شده است. برای اعتبارسنجی رفتار جریان سیال میان بافتی، توزیع فشار سیال میان بافتی با نتایج تجربی^۲ بوچر و همکاران [۴۳] مقایسه شده است (شکل ۴ (الف)). در کار آنها، سمپلرهایی^۳ با اتصال به سیستم اندازه گیری فشار، فشار سیال میان بافتی از سطح تومور (عمق = ۰) تا عمق ۲ میلی متر را اندازه گیری کرده اند. شکل ۴ (ب) طرحواره ای از چگونگی اندازه گیری فشار را نشان می دهد. عملکرد سیستم آزمایشگاهی مطالعه بوچر

- 1 IgG, in this study.
- 2 Mammary adenocarcinoma s. c.
- 3 Micropipettes

- 4 Micromanipulator
- 5 Servo-null

جدول ۱. خواص انتقالی مدل‌سازی جریان سیال میان‌بافتی در حالت‌های مختلف.

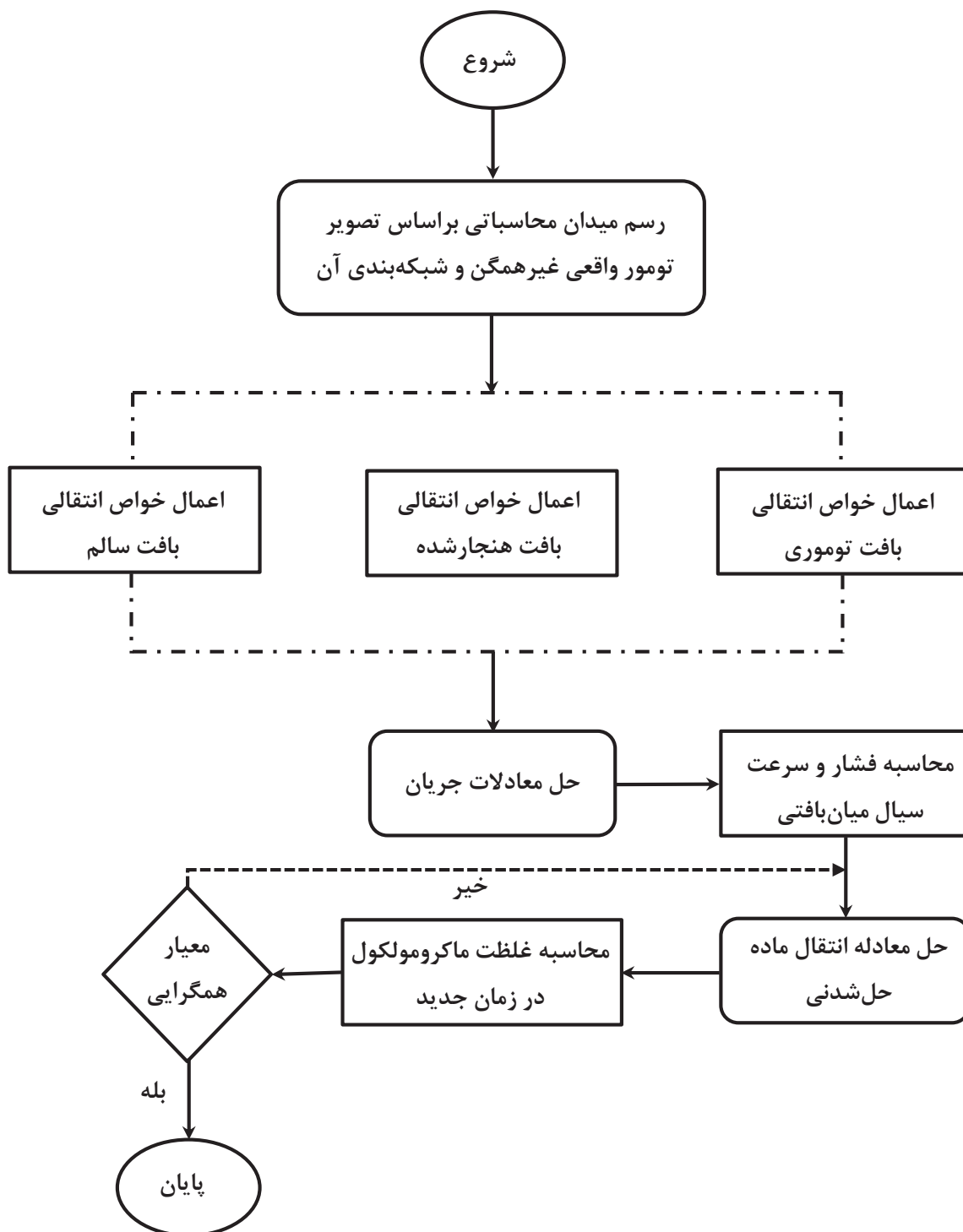
Table 1. Transport properties of the modeling of the interstitial fluid flow in different cases.

مرجع	بافت توموری	بافت هنجار شده	بافت سالم	پارامتر
[۸ و ۲۶ و ۳۶]	$۲/۸ \times ۱۰^{-۷}$	$۵/۶ \times ۱۰^{-۸}$	$۳/۶ \times ۱۰^{-۸}$	$L_p \left(\frac{\text{cm}}{\text{s mmHg}} \right)$
[۲۶]	$۲/۵ \times ۱۰^{-۷}$	$۲/۵ \times ۱۰^{-۷}$	$۲/۵ \times ۱۰^{-۷}$	$k \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{s mmHg}} \right)$
[۱۲ و ۱۵ و ۳۷]	۲۰۰	۱۱۶	۷۰	$\frac{S}{V} \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{cm}^3} \right)$
[۱۲ و ۱۵]	۱۵/۶	۱۵/۶	۱۵/۶	$P_B (\text{mmHg})$
[۲۶]	۱۹/۸	۱۹/۲	۲۰	$\pi_B (\text{mmHg})$
[۲۶]	۱۷/۳	۱۵/۱	۱۰	$\pi_i (\text{mmHg})$
[۳۸] و محاسبه شده بر مبنای [۳۹]	$۸/۷ \times ۱۰^{-۵}$	$۲/۱ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۹۱	σ_s
[۴۰]	-	-	۰	$P_L (\text{mmHg})$
[۴۰]	-	-	$۱/۳۳ \times ۱۰^{-۵}$	$\frac{L_{PL} S_L}{V} \left(\frac{1}{\text{s mmHg}} \right)$

جدول ۲. خواص انتقالی مدل‌سازی انتقال ماده حل‌شده در حالت‌های مختلف.

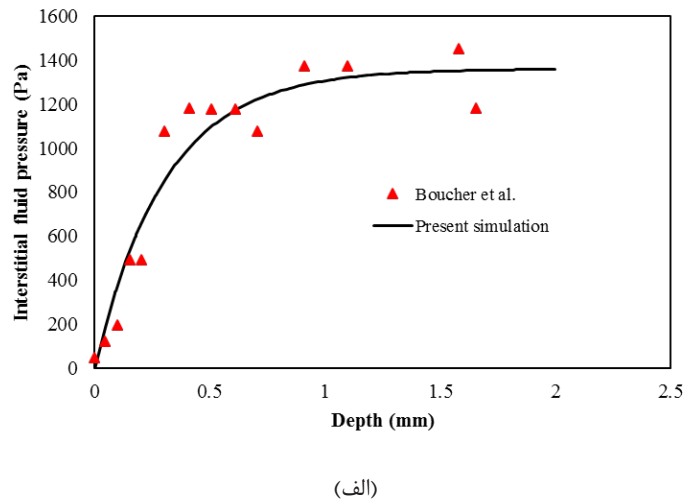
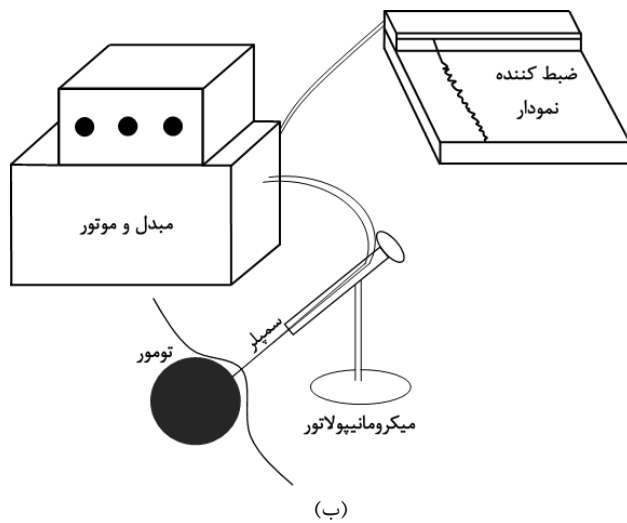
Table 2. Transport properties of the modeling of the solute transport in different cases.

مرجع	بافت توموری	بافت هنجار شده	بافت سالم	پارامتر
[۴۱] و محاسبه شده بر مبنای [۳۹]	$۹/۹۳۵۸ \times ۱۰^{-۵}$	$۲/۴۳۴۴۳ \times ۱۰^{-۳}$	۰/۹۵	σ_f
[۸]	$۱/۳ \times ۱۰^{-۸}$	$۱/۳ \times ۱۰^{-۸}$	$۰/۰۴۸ \times ۱۰^{-۸}$	$D_{eff} \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{s}} \right)$
[۱۵ و ۴۲]	$۵/۷۳ \times ۱۰^{-۸}$	$۳/۱۶۱۳۸ \times ۱۰^{-۸}$	$۰/۷۳ \times ۱۰^{-۸}$	$P \left(\frac{\text{cm}}{\text{s}} \right)$
[۸]	۱۰۳/۸	۱۰۳/۸	۱۰۳/۸	$\tau_p (\text{hr})$



شکل ۳. روندنمای شبیه سازی مطالعه حاضر.

Fig. 3. The simulation flowchart of the present study.



شکل ۴. (الف) مقایسه نتایج مطالعه حاضر با داده‌های تجربی [۴۳]. (ب) طرح‌واره‌ای از سیستم آزمایشگاهی بوچر و همکاران، بازترسیم شده از [۴۳].

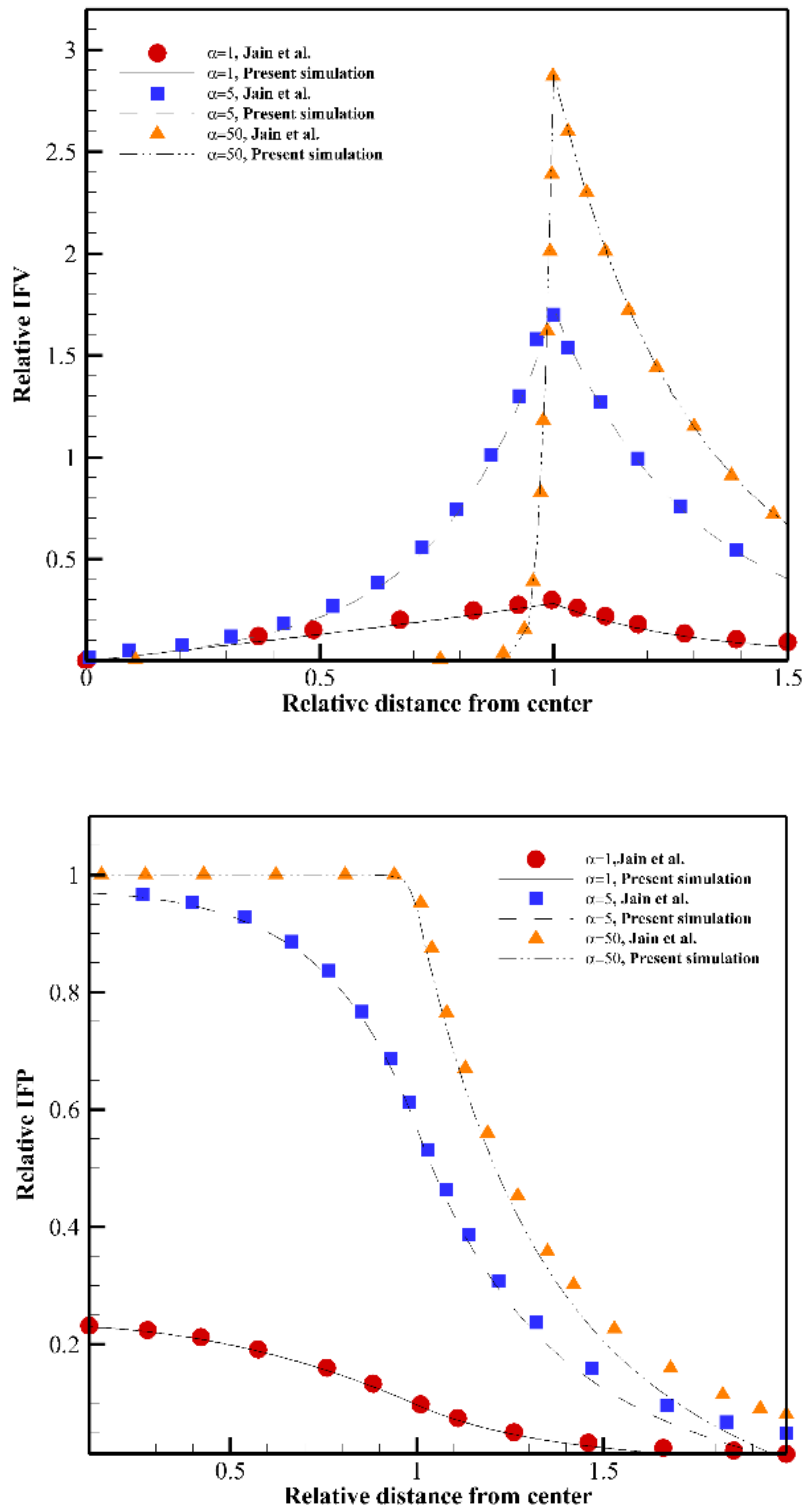
Fig. 4. (a) Comparison between the results of this research and experimental data [43]. (b) Schematic of Boucher et al.'s experimental setup, redrawn from [43].

کمتر می‌باشد، ولی با کاهش α از ۵۰ به ۵، فشار و سرعت سیال میان‌بافتی رفتاری را از خود نشان می‌دهند که سبب بهبود سازوکار جابه‌جایی می‌گردند. برای بررسی دقت مدل‌سازی انتقال ماده حل‌شدنی، توزیع دارو را در شرایط یکسان با پژوهش بکستر و جین [۹] شبیه‌سازی می‌کنیم که در شکل ۶ قابل مشاهده است. در این شکل، توزیع دارو در زمان‌های مختلف پس از تزریق توده‌ای در تومور با شعاع یک سانتی‌متر با نسبت ۰/۵ شعاع ناحیه نکروز به شعاع تومور بررسی می‌شود. همان‌طور که در این شکل قابل ملاحظه است، غلظت دارو در ناحیه نکروز برابر صفر است که با گذر زمان، به آرامی در حال افزایش می‌باشد. لازم به ذکر است که شعاع معادل معرفی شده در این پژوهش، شعاع تومور کروی است که حجمی برابر تومور در نظر گرفته شده در این مطالعه دارد.

با مشاهده تطابق خوب بین نتایج به‌دست آمده از مدل مطالعه حاضر و نتایج مطالعات پیشین، می‌توان اشاره کرد که روش عددی مطالعه حاضر از دقت خوبی برخوردار است.

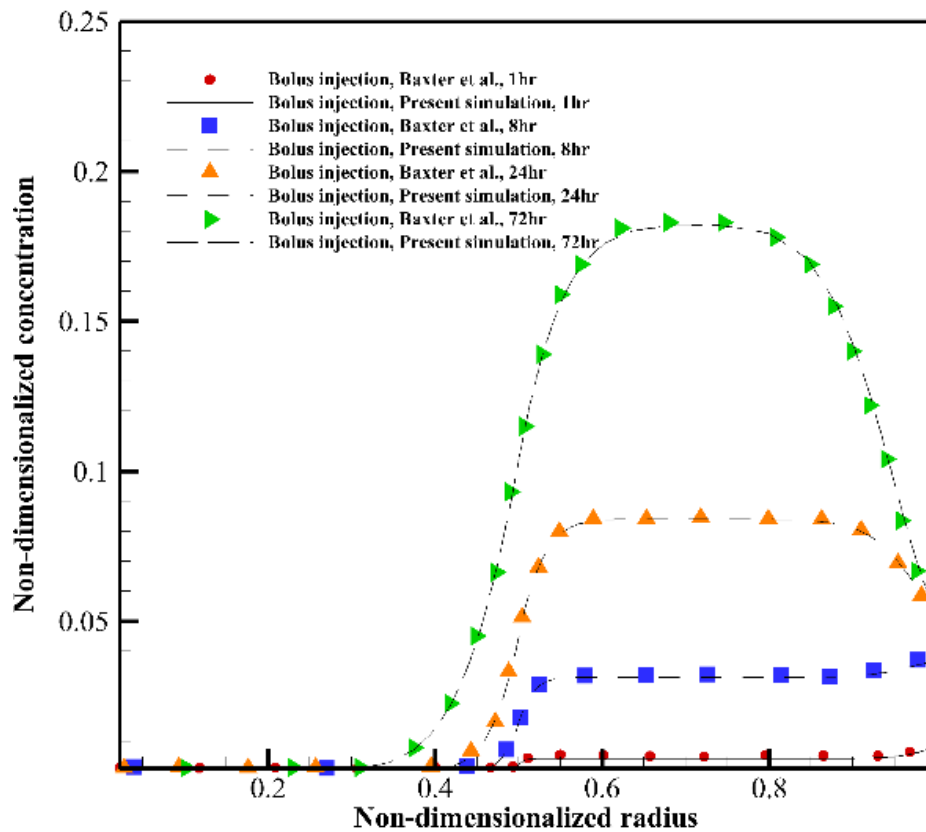
تومور است که در شکل ۵ برابر ۰/۴ سانتی‌متر است. همان‌طور که می‌توان مشاهده نمود، در $\alpha = 50$ ، فشار در تمام ناحیه توموری بالا بوده و برابر با فشار مؤثر می‌باشد و در مرز ناحیه توموری و سالم کاهش پیدا می‌کند. همچنین در $\alpha = 50$ ، سرعت سیال میان‌بافتی در تمام ناحیه توموری ناچیز است و با گرادیان شدید در مرز افزایش می‌یابد. با کاهش α به ۵، که با در نظر گرفتن شرایط یکسان با تومور مورد مطالعه جین و همکاران [۲۶] در دسته‌بندی تومور هنجار شده قرار می‌گیرد، توزیع فشار و سرعت سیال میان‌بافتی بهبود می‌یابد، به نحوی که گرادیان فشار و سرعت، تنها محدود به مرز بافت سالم و توموری نمی‌گردد که خود می‌تواند سبب برقراری شار جریان جابه‌جایی به درون تومور شود. با کاهش بیشتر α به ۱، فشار سیال میان‌بافتی دچار کاهش شدیدی می‌شود و گرادیان آن نیز در تمام ناحیه کم می‌شود، به نحوی که سرعت میان‌بافتی که با گرادیان فشار متناسب است نیز در تمام ناحیه مقادیر اندکی پیدا می‌کند. به عبارت دیگر، می‌توان بیان کرد که رفتار جریان سیال میان‌بافتی تحت تأثیر هنجارسازی عروقی وابسته به خواص انتقالی پایه است. به طوری که کاهش فشار میان‌بافت با کاهش α از ۵۰ به ۵، نسبت به کاهش فشار میان‌بافت با کاهش α از ۵۰ به ۵،

1 Equivalent radius, R_{eq} .



شکل ۵. مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مرجع [۲۶].

Fig. 5. Comparison of the present study results with that from Ref. [26].



شکل ۶. مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مرجع [۹].

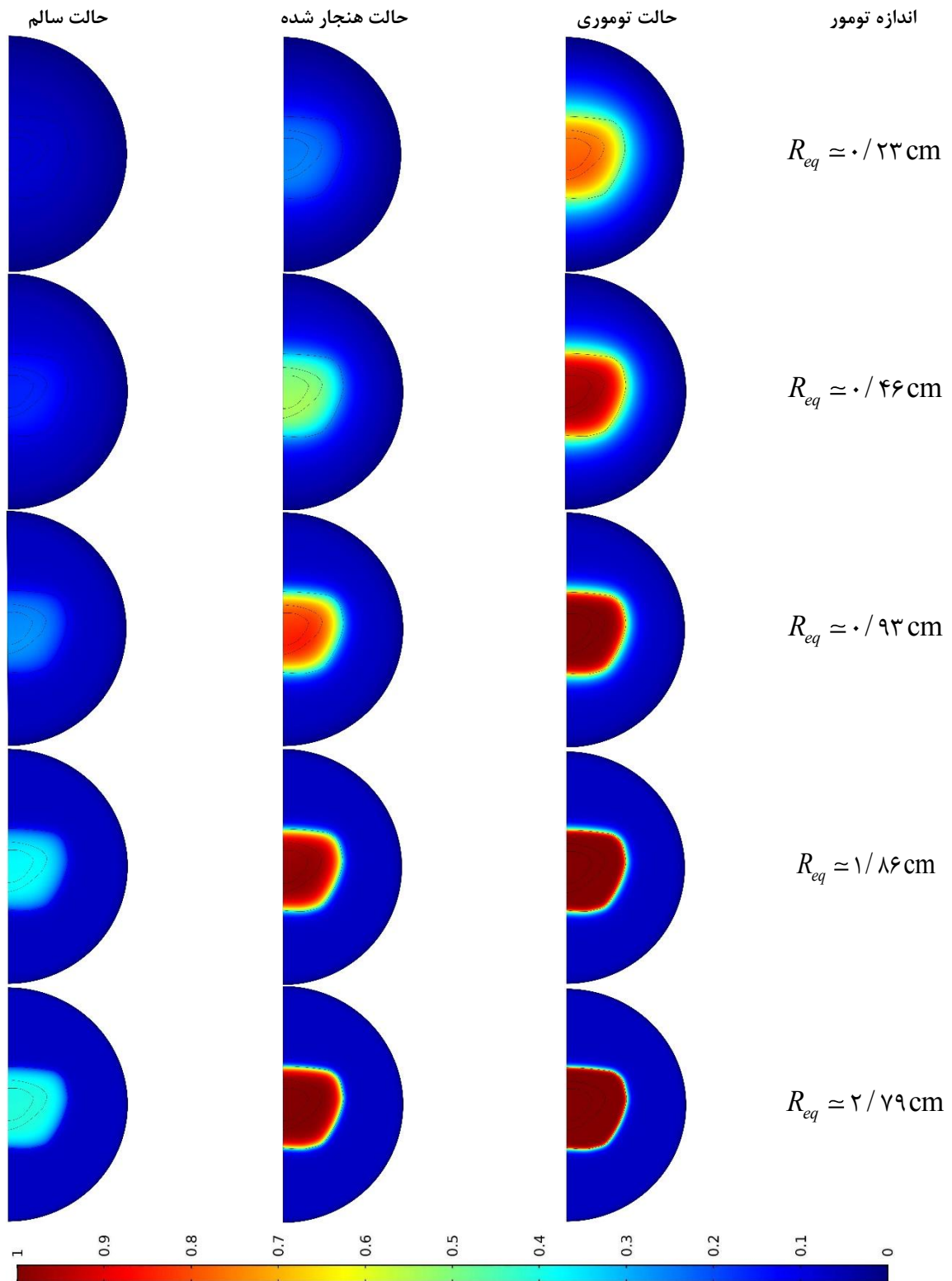
Fig. 6. Comparison of the present study results with that from Ref. [9].

۴- نتایج و بحث

۷ و ۹، شعاع معادل برابر با $2/79$ سانتی‌متر). با کاهش اندازه تومور، مقدار فشار میان‌بافتی کاهش می‌یابد و از شدت توزیع یکنواخت فشار در میان‌بافت کاسته می‌گردد، متعاقباً گرادیان فشار محدود به ناحیه مرزی نمی‌شود و به سمت نواحی داخلی‌تر گسترش می‌یابد (شکل‌های ۷ و ۹، شعاع معادل در بازه $0/23$ تا $1/86$ سانتی‌متر). طبق قانون داری، رفتار سرعت میان‌بافتی وابسته به گرادیان فشار میان‌بافتی است. همان‌طور که در شکل‌های ۸ و ۱۰ مشهود است، در اندازه بزرگ تومور (شعاع معادل برابر با $2/79$ سانتی‌متر) در حالت توموری ($\alpha = 41/749$)، سرعت در تمام ناحیه میان‌بافت به غیر از مرز بین ناحیه توموری و سالم بسیار ناچیز می‌باشد. هرچه اندازه تومور کوچکتر می‌شود، با گسترش فشار سیال میان‌بافتی غیر صفر به نواحی داخلی‌تر تومور، سرعت سیال میان‌بافتی نیز در آن نواحی، غیر صفر می‌گردد.

در α بالا ($\alpha = 41/749, 27/833$)، فشار بالای برابر با فشار مؤثر در ناحیه توموری وجود دارد، مطابق با آنچه در $\alpha = 50$ در شکل ۵

بررسی رفتار سیال میان‌بافتی در مطالعه دارورسانی از آن جهت حائز اهمیت است که فشار میان‌بافتی اثر قابل توجهی در سازوکارهای مختلف رسانش دارو دارد. فشار بالا و کاهش ناگهانی آن در مرز تومور از اصلی‌ترین موانع دارورسانی مؤثر به تومورهای جامد هستند [۱۱ و ۱۸]. شکل‌های ۷ و ۸ کانتور بی‌بعد فشار و سرعت سیال میان‌بافتی را (که برحسب بیشترین مقدار فشار و سرعت سیال میان‌بافتی بین حالت‌های مختلف مطالعه حاضر بی‌بعد شده‌اند) در اندازه‌های مختلف تومور در حالت‌های توموری، هنجار شده و سالم نشان می‌دهند. همچنین توزیع فشار و سرعت سیال میان‌بافتی روی خط ۱ در شکل‌های ۹ و ۱۰ نشان داده شده است. با توجه به شکل‌های ۷ و ۹، می‌توان دریافت که هرچه اندازه تومور بزرگتر باشد، فشار میان‌بافتی در حالت توموری بیشتر بوده و توزیع یکنواخت‌تری در بافت دارد، به‌طوری‌که فشار با حداکثر شیب در مرز ناحیه توموری و سالم کاهش می‌یابد (شکل‌های



شکل ۷. کانتور فشار سیال میان بافتی بی بعد.

Fig. 7. Non-dimensionalized interstitial fluid pressure contour.

جدول ۳. فشار سیال میان‌بافتی قبل و بعد از درمان ضدگرزایی در مطالعه آزمایشگاهی لی و همکاران [۴۹].

Table 3. Interstitial fluid pressure before and after the anti-angiogenic therapy in the experimental study of Lee et al. [49].

مرجع	فشار سیال میان‌بافتی بعد از درمان (میانگین \pm خطای استاندارد) [mmHg]	فشار سیال میان‌بافتی قبل از درمان (میانگین \pm خطای استاندارد) [mmHg]	حالت‌های مختلف
[۴۹]	۳/۵ \pm ۱	۱۳/۵ \pm ۴	درمان آدنوکارسینوم روده بزرگ انسانی LS۱۷۴T ^۱ پیوندشده با بواسیزوماب
[۴۹]	۳ \pm ۱/۵	۱۲ \pm ۳	درمان گلیوبلاستوم انسانی U۸۷ ^۲ پیوندشده با بواسیزوماب

^۱ LS174T human colon adenocarcinoma

^۲ U87 human glioblastoma

تومورهای در نظر گرفته شده^۱ در مرجع [۴۳] فشار سیال میان‌بافتی در مرز با شیب تند گرادیان همراه است. در تومورهای استئوسارکوم^۲ انسانی کاشته شده در پاهای موش نیز شیب گرادیان فشار در مرز ناحیه توموری تند می‌باشد [۴۷]. لازم به ذکر است که علی‌رغم اینکه شیب تند گرادیان‌های فشار و سرعت مطالعه حاضر تطابق خوبی با داده‌های آزمایشگاهی [۴۳ و ۴۷] دارند، اما در نظر گرفتن سیستم لنفاوی، تنها در بافت سالم اطراف تومور و همچنین تغییر ناگهانی خواص انتقالی از بافت توموری به سالم، ممکن است سبب بیشتر برآورد شدن این شیب‌ها شوند. چراکه با وجود اینکه تومورها خود غدد لنفاوی تولید نمی‌کنند، این احتمال وجود دارد که در حین تهاجم به بافت سالم اطراف خود، غدد لنفاوی بافت میزبان را در ناحیه مرزی توموری قرار دهند. اگر چنین اتفاقی رخ بدهد، این موضوع می‌تواند شیب گرادیان‌های فشار و سرعت در مرز را کم کند [۷].

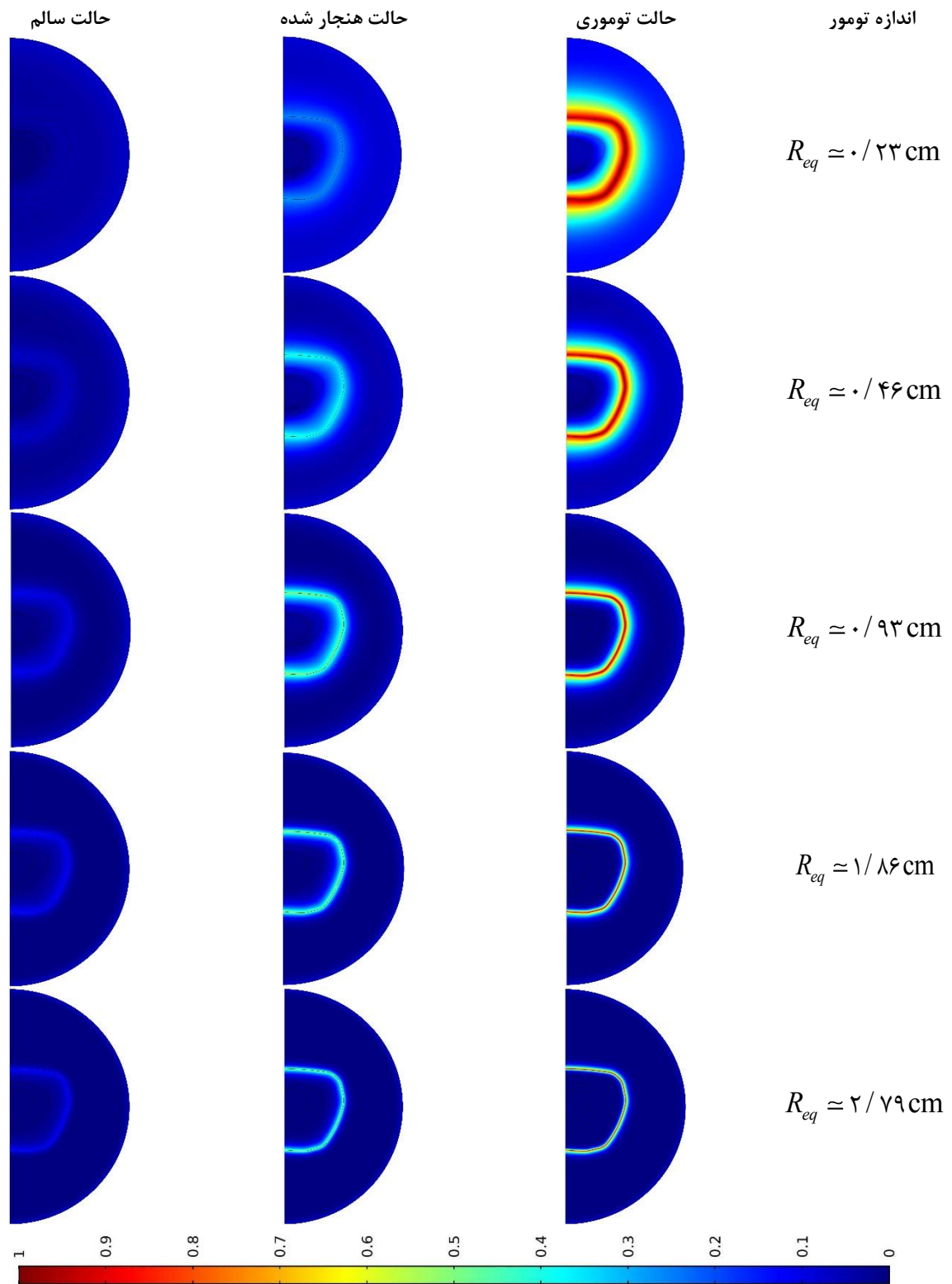
علی‌رغم اصلاح رفتار فشار میان‌بافتی با کاهش اندازه تومور، این بهبود توزیع در ناحیه کوچکی نزدیک مرز تومور رخ می‌دهد. در حالی که هنجارسازی به دلیل سازوکار اثر درمان ضدگرزایی در نواحی شبه‌نکروز و نواحی عروقی، پتانسیل بهبود رفتار جریان سیال میان‌بافتی را دارد. همان‌طور که در شکل‌های ۷ و ۹ نشان داده شده است، هنجارسازی

نشان داده شده است. لازم به ذکر است که در کار جین و همکاران [۲۶]، سیستم لنفاوی در بافت سالم در نظر گرفته نشده است. در حالی که در مطالعه حاضر سیستم لنفاوی با توزیع یکنواخت در بافت سالم در نظر گرفته شده است که باعث شدیدتر شدن گرادیان فشار در مرز بافت توموری و سالم نسبت به کار جین و همکاران [۲۶] می‌گردد. در مطالعات آزمایشگاهی گذشته نیز نشان داده شده است که فشار ناحیه توموری بیشتر از فشار بافت سالم اطراف می‌باشد که دلیل این امر را می‌توان در نبود سیستم لنفاوی کارآمد و نفوذپذیری بالای رگ‌ها در ناحیه توموری جست‌وجو کرد [۴۴]. آزمایش‌های ویگ و همکاران [۴۵] نشان دادند که فشار در مرکز تومور بیشترین مقدار را دارد که با بزرگتر شدن تومور افزایش پیدا می‌کند. توزیع رفتار فشار سیال میان‌بافتی در مطالعه حاضر (شکل‌های ۷ و ۹) در مطابقت با داده‌های آزمایشگاهی می‌باشد.

مقدار فشار سیال میان‌بافتی در ناحیه توموری قبل از هنجارسازی عروقی در اندازه‌های مختلف مورد مطالعه مقاله حاضر در تطابق با مطالعه تجربی بوچر و جین [۴۶] می‌باشد که بازه فشار توموری را از ۵۸۶ تا ۴۲۰۰ پاسکال گزارش کرده‌اند. همچنین، شیب تند گرادیان فشار در مرز ناحیه توموری در مطالعات آزمایشگاهی گذشته نیز گزارش شده‌اند. برای مثال در ۸۶٪ از

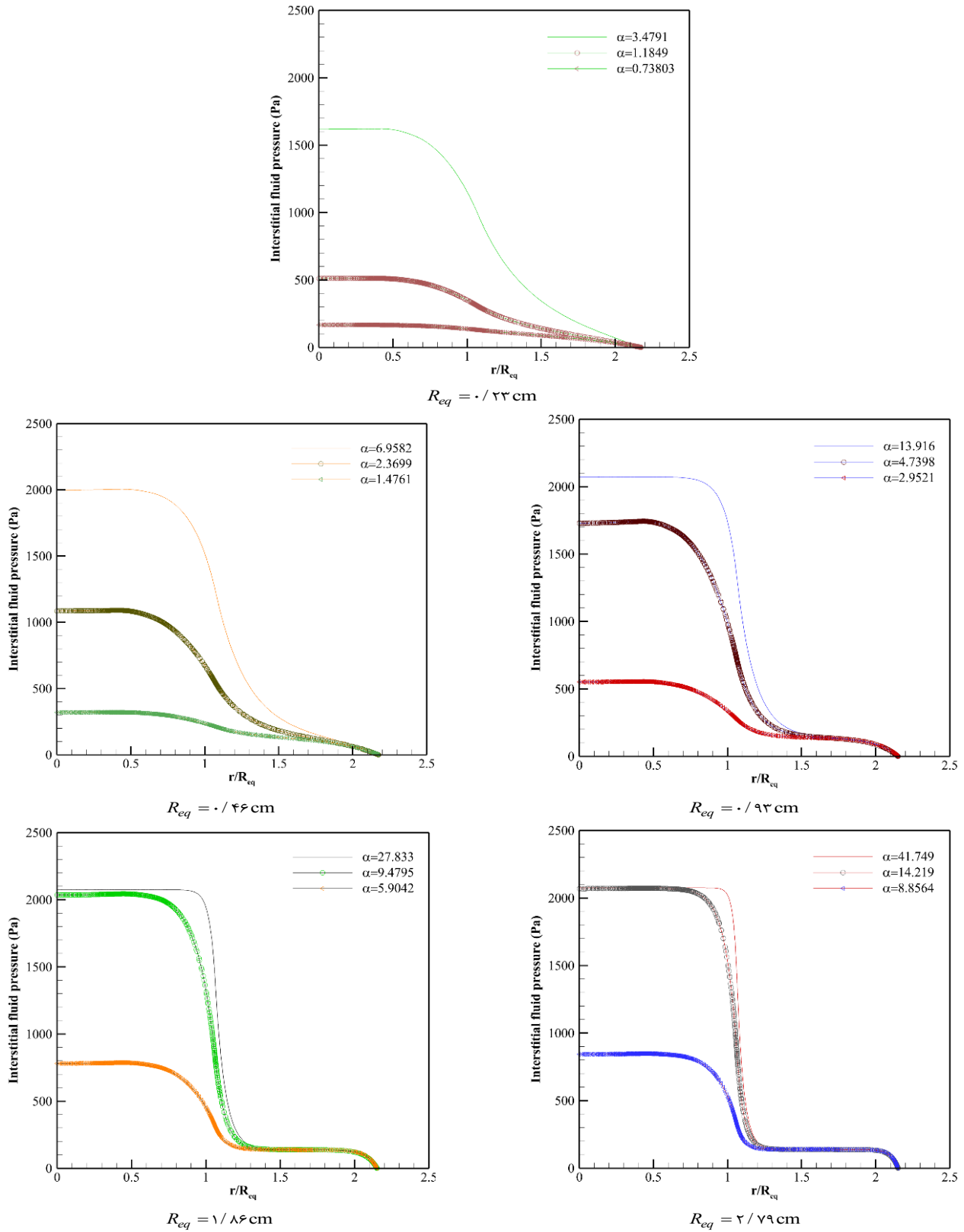
1 Mammary adenocarcinoma (t. i.), Mammary adenocarcinoma (s. c.), and Walker 256 carcinoma (t. i.)

2 Osteosarcoma



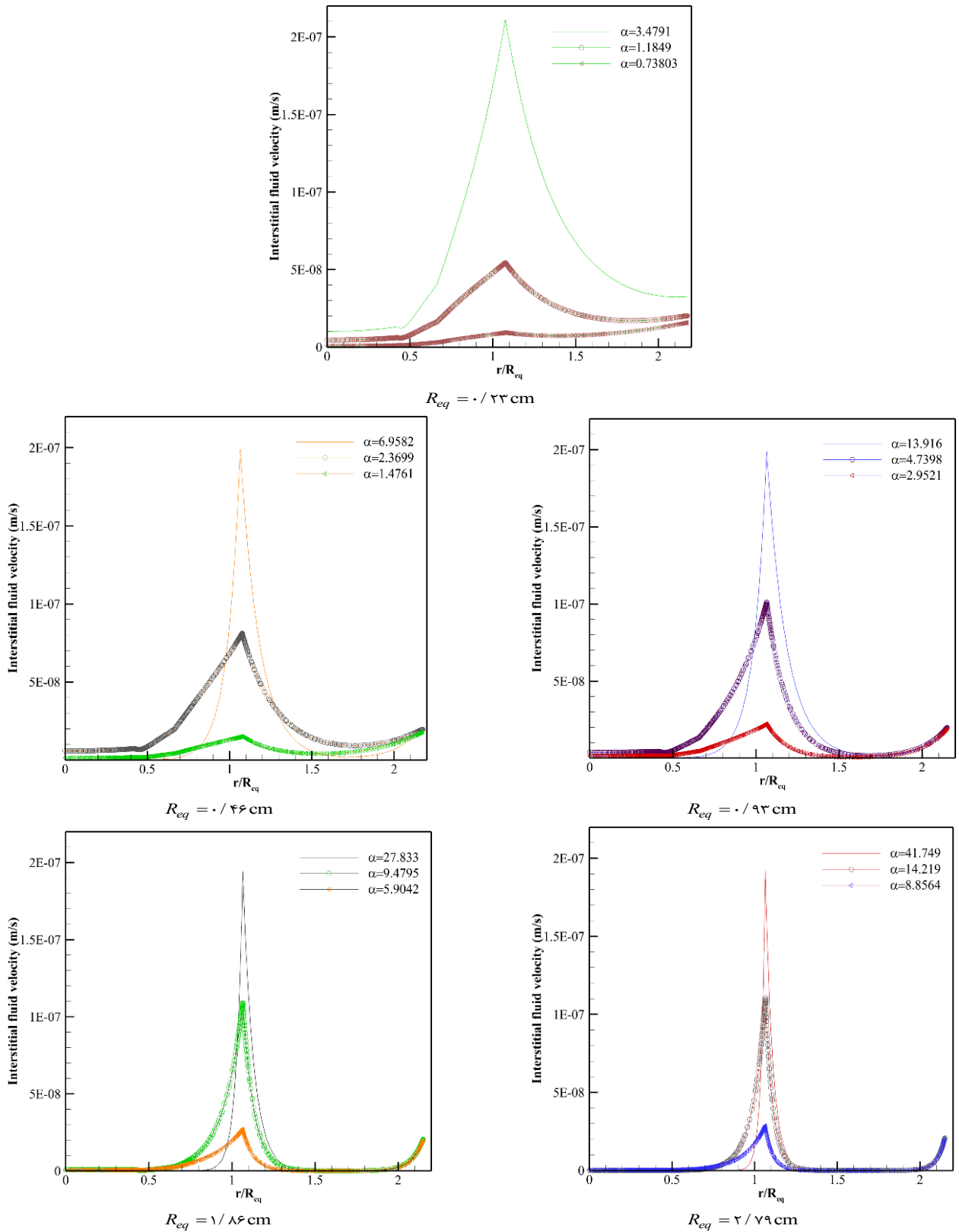
شکل ۸. کانتور سرعت سیال میان بافتی بی بعد.

Fig. 8. Non-dimensionalized interstitial fluid velocity contour.



شکل ۹. توزیع فشار سیال میان‌بافتی روی خط ۱.

Fig. 9. Interstitial fluid pressure distribution along line 1.



شکل ۱۰. توزیع سرعت سیال میان‌بافتی روی خط ۱.

Fig. 10. Interstitial fluid velocity distribution along line 1.

با توجه به شکل‌های ۸ و ۱۰، در تمام اندازه‌های تومور، هنجارسازی سبب کاهش مقدار سرعت در مرز ناحیه توموری و سالم می‌شود چراکه شیب گرادیان فشار در مرز در اثر هنجارسازی کاهش پیدا می‌کند. همچنین نواحی دارای سرعت میان‌بافتی غیرصفر بعد از درمان ضد‌رگ‌زایی محدود به مرز تومور نمی‌باشد و در ناحیه داخلی توموری نیز سرعت، مقادیری غیر صفر را دارا می‌باشد که با کاهش اندازه تومور، سرعت غیرصفر بیشتر به نواحی داخلی‌تر گسترش می‌یابد.

در این مطالعه برای بررسی دقیق‌تر اثر هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی روی کیفیت دارورسانی به تومور جامد، بررسی‌ها در زمان طولانی (حدود ۲۳ روز) انجام شده است. شکل‌های ۱۱ الی ۱۵ توزیع غلظت ماکرومولکول را در اندازه‌های مختلف تومور در زمان‌های متفاوت پس از تزریق در حالت‌های پایه توموری، هنجار شده، و سالم نشان می‌دهند. همان‌طور که در این شکل‌ها مشهود است، توزیع غلظت ماده حل‌شدنی در تومور به صورت غیرهمگن می‌باشد چراکه در این مطالعه بخش‌های مختلف تومور واقعی یعنی نواحی نکروز، شبه‌نکروز، و عروقی در نظر گرفته شده‌اند. هرچه اندازه تومور بزرگتر باشد، غیریکنواختی توزیع دارو در نواحی مختلف توموری بیشتر است. دلیل این امر این است که در اندازه‌های بزرگ، عدد پکلت مقدار کمتری دارد و سازوکار غالب انتقال دارو، دیفیوژن از دیواره رگ‌های خونی می‌باشد. حال آن‌که توزیع رگ‌های خونی در نواحی مختلف تومور واقعی غیریکنواخت است و لذا توزیع دارو نیز در تومور به صورت غیرهمگن می‌گردد. با کاهش اندازه تومور و افزایش عدد پکلت، سازوکار غالب انتقال ماده حل‌شدنی از طریق جابه‌جایی از دیواره رگ می‌شود و از آنجایی که کاهش اندازه تومور سبب بهبود رفتار جریان سیال میان‌بافتی می‌شود، مطابق آنچه در قبل بحث شده است، با مقایسه حالت‌های معادل در اندازه‌های مختلف تومور، می‌توان مشاهده کرد که هرچه اندازه تومور کوچکتر شود، توزیع دارو یکنواخت‌تر می‌شود.

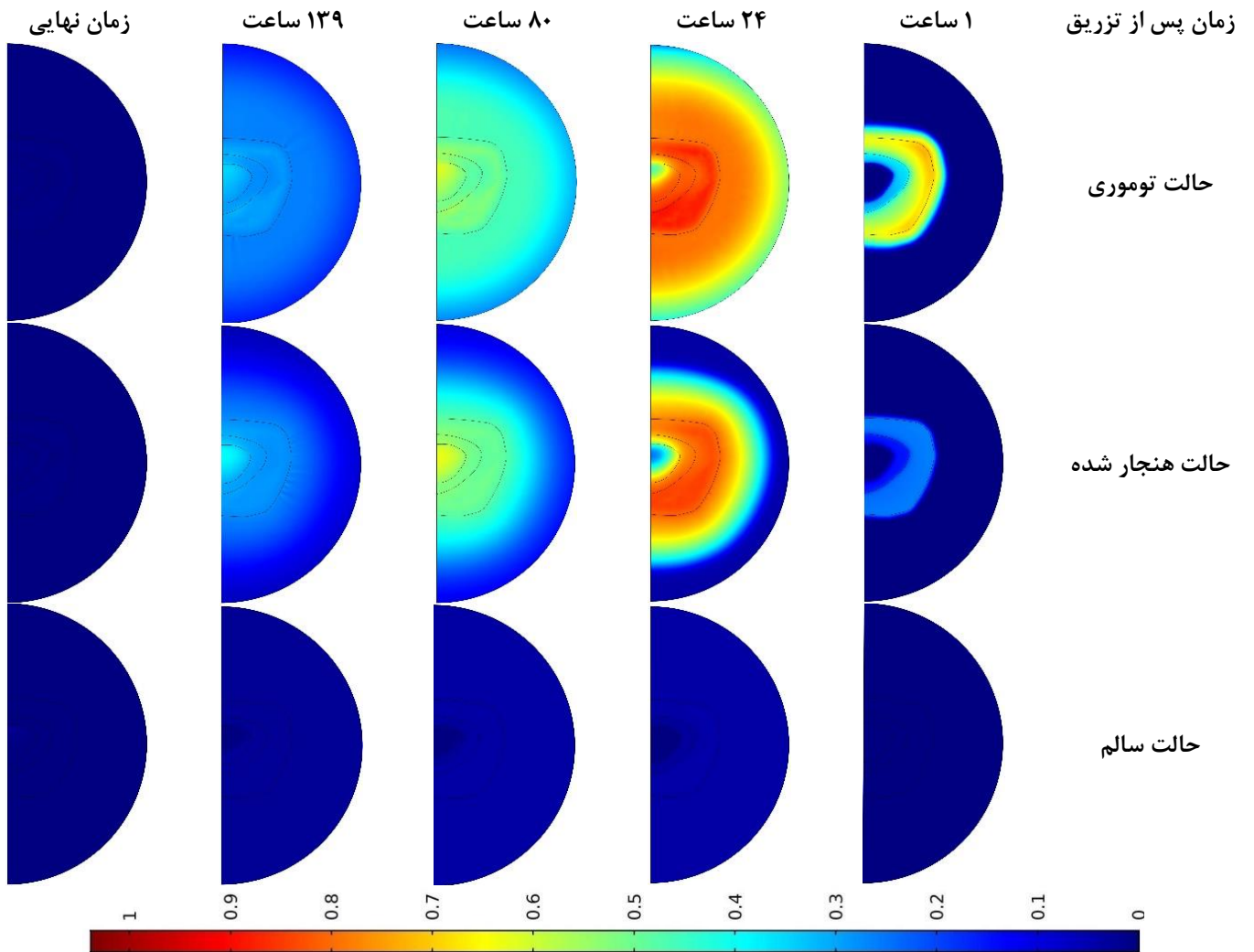
همان‌طور که در ردیف اول شکل‌های ۱۱ الی ۱۵ مشهود است، در حالت توموری، به دلیل جهش ناگهانی سرعت میان‌بافتی در مرز ناحیه سالم و توموری، غلظت دارو در مرز به یکباره افزایش ناگهانی می‌یابد و با گذر زمان مکان این پیک به آرامی به سمت بافت سالم حرکت می‌کند که نشان‌دهنده حرکت توده‌ای دارو توسط جریان جابه‌جایی خروجی می‌باشد. هنجارسازی با کاهش مقدار سرعت در مرز و جابه‌جا کردن مکان پیک آن به سمت نواحی داخلی‌تر، سبب کنترل این پدیده می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هنجارسازی در تمام اندازه‌ها سبب کاهش خارج شدن دارو از مرز تومور که

ناشی از ضد‌رگ‌زایی سبب کاهش فشار سیال میان‌بافتی می‌گردد که این پدیده در مطالعات تجربی نیز مشاهده شده است [۳۷ و ۴۸ و ۴۹] که در این مطالعات درمان ضد‌رگ‌زایی بدون اینکه فشار درون مویرگی را کاهش دهد یا تغییری در سیستم لنفاوی ایجاد کند، سبب کاهش فشار میان‌بافتی شده است. جدول ۳ نشان‌دهنده فشار سیال میان‌بافتی قبل و بعد از درمان ضد‌رگ‌زایی با بواسیزوماب (اوستین)^۱ در تومورهای انسانی پیوندشده^۲ با شعاع ۳ میلی‌متر در پای موش می‌باشد [۴۹]. کاهش فشار سیال میان‌بافتی در تومورها^۳ بعد از درمان ضد‌رگ‌زایی به ترتیب ۷۵٪ و ۷۴٪ می‌باشد. با میانگین گرفتن فشار سیال میان‌بافتی روی خط ۱ در تومور مطالعه حاضر با شعاع معادل حدود ۲/۳ میلی‌متر، ملاحظه می‌کنیم که فشار میان‌بافتی در اثر هنجارسازی عروقی، ۶۹٪ کاهش پیدا می‌کند. این مقدار نزدیک به کاهش فشار سیال میان‌بافتی در مطالعه لی و همکاران [۴۹] می‌باشد که می‌تواند نشان‌دهنده تطابق کیفی خوب نتایج این مطالعه با داده‌های آزمایشگاهی باشد. دلیل اختلاف نتایج را می‌توان در فیزیک متفاوت و همچنین یکسان نبودن شدت‌ها و الگوهای درمان ضد‌رگ‌زایی این مطالعات مربوط دانست.

لازم به ذکر است که کاهش فشار تحت تأثیر درمان ضد‌رگ‌زایی در مطالعه حاضر، در اندازه بزرگ تومور (شعاع معادل برابر با ۲/۷۹ سانتی‌متر) در مقایسه با اندازه‌های کوچکتر، کمتر می‌باشد و هرچه اندازه تومور کاهش می‌یابد، کاهش فشار ناشی از هنجارسازی بیشتر می‌گردد. لذا برای کاهش بیشتر فشار در اندازه‌های بزرگتر، لازم است که هنجارسازی شدیدتر گردد. همان‌طور که در شکل ۹ در شعاع معادل برابر با ۲/۷۹ سانتی‌متر می‌توان مشاهده کرد، اختلاف فشار میان‌بافتی حالت سالم و هنجار، بیشترین مقدار را دارد و در صورتیکه هنجارسازی شدیدتر گردد، کاهش فشار افزایش پیدا می‌کند.

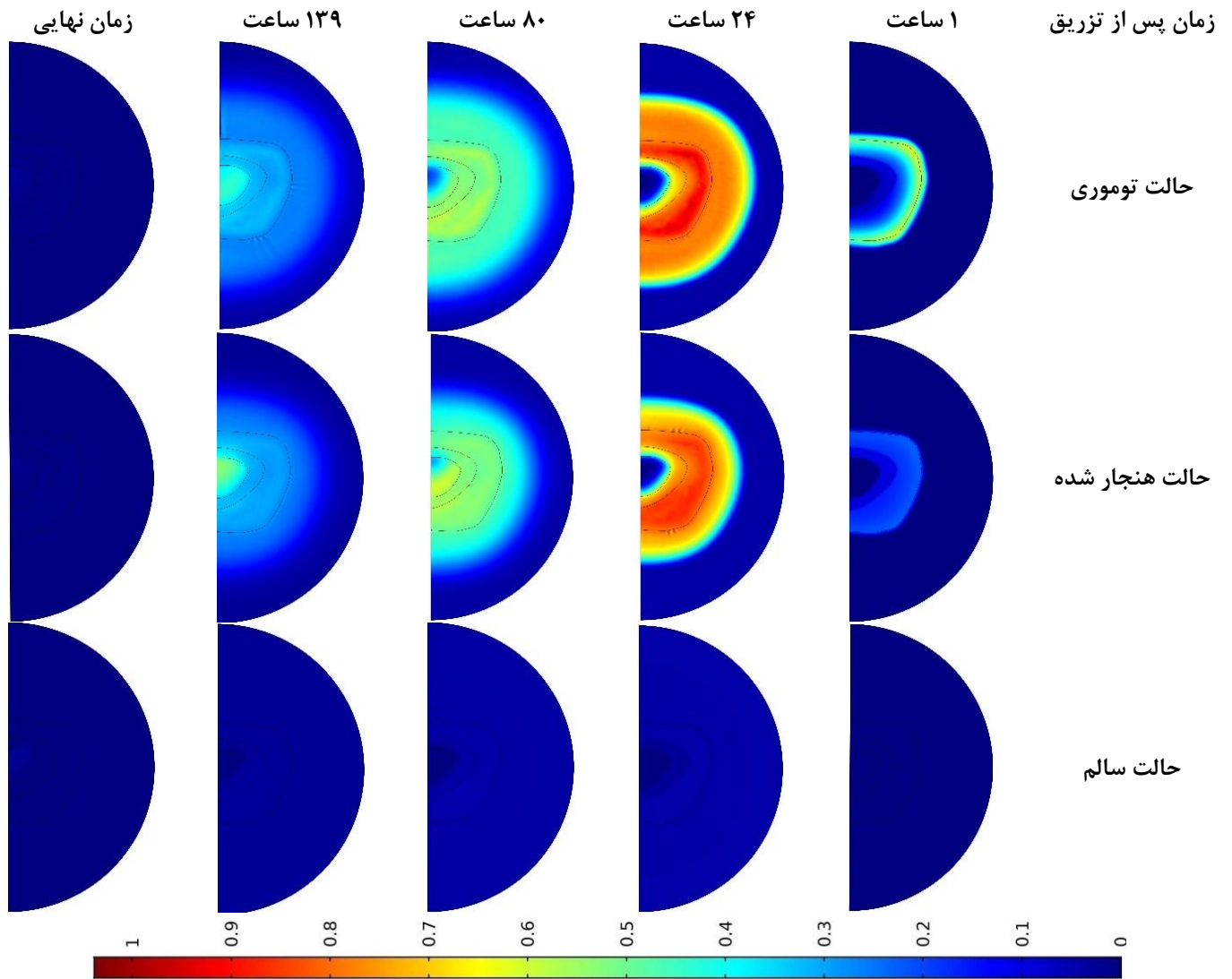
هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی با تأثیر روی پارامترهای رگ‌های خونی موجود در نواحی عروقی و شبه‌نکروز سبب برقراری تبادل جریان بین رگ‌ها و میان‌بافت می‌گردد و متعاقباً باعث به‌وجود آمدن گرادیان فشار در این نواحی می‌شود. در یک شدت هنجارسازی خاص (حالت هنجار در این مطالعه)، هرچه اندازه تومور کوچکتر باشد، گرادیان فشار در اثر هنجارسازی به سمت نواحی داخلی‌تر گسترش می‌یابد. از آنجایی که رگ‌های خونی کارآمد در ناحیه نکروز وجود ندارند، هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی توانایی چندانی در بهبود رفتار فشار سیال میان‌بافتی در این ناحیه ندارد.

- 1 Bevacizumab (Avastin)
- 2 Xenograft
- 3 U87 and LS174T



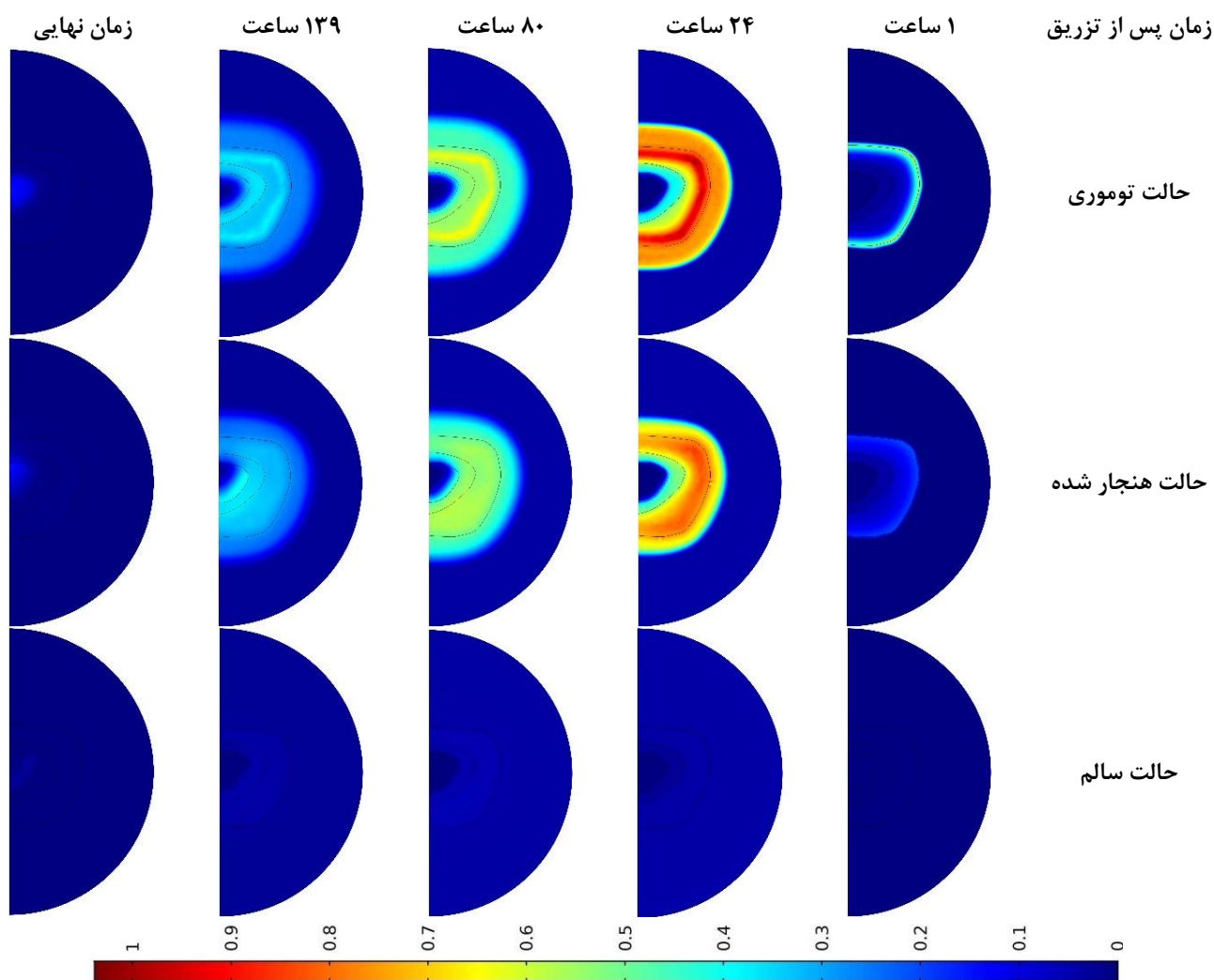
شکل ۱۱. کانتور غلظت بی بعد در $R_{eq} \approx 0.23 \text{ cm}$.

Fig. 11. Non-dimensionalized concentration contour in $R_{eq} \approx 0.23 \text{ cm}$.



شکل ۱۲. کانتور غلظت بی بعد در $R_{eq} \approx 0.46 \text{ cm}$.

Fig. 12. Non-dimensionalized concentration contour in $R_{eq} \approx 0.46 \text{ cm}$.



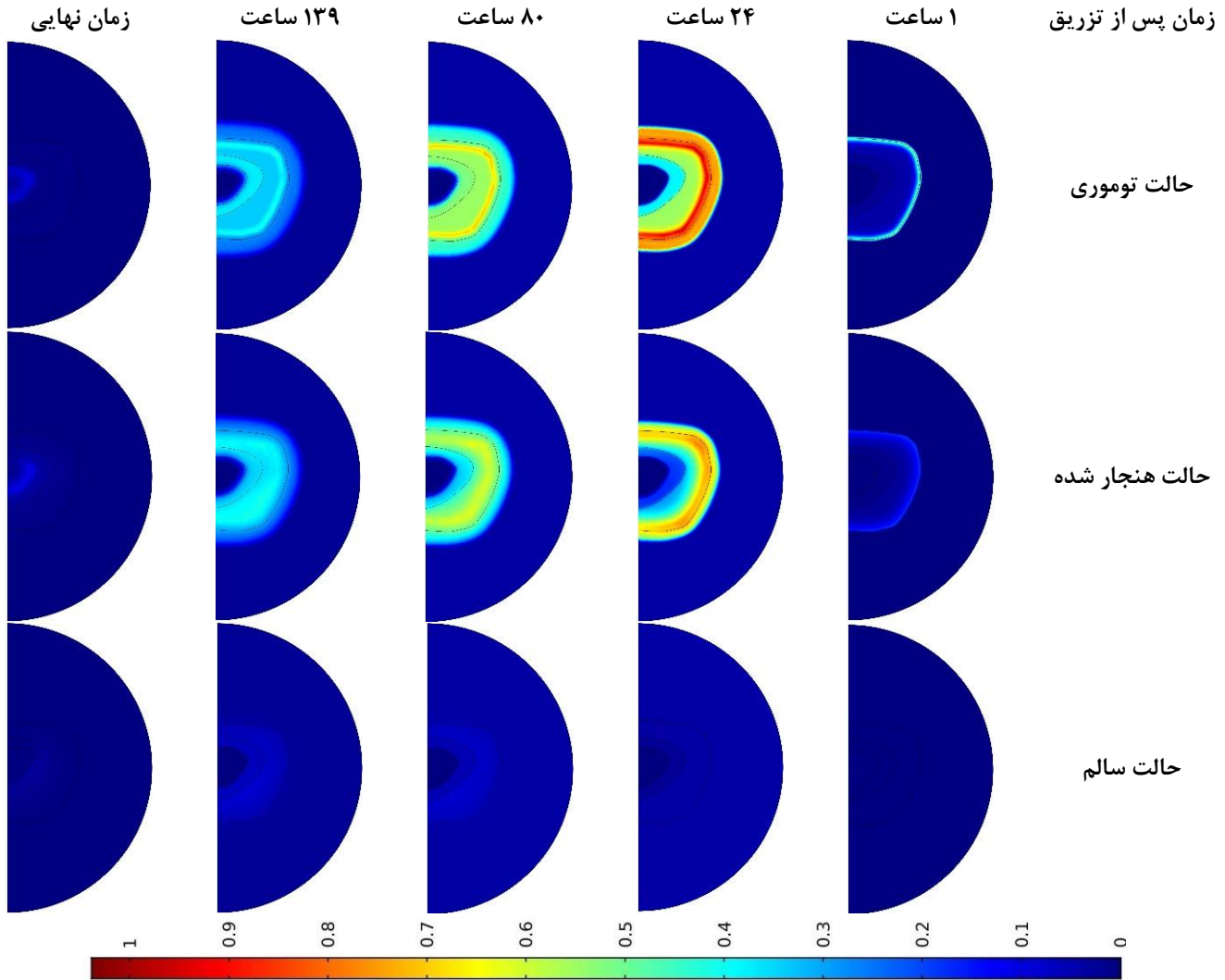
شکل ۱۳. کانتور غلظت بی بعد در $R_{eq} \approx 0.93 \text{ cm}$.

Fig. 13. Non-dimensionalized concentration contour in $R_{eq} \approx 0.93 \text{ cm}$.

برای تومورهای کوچکتر نسبت به تومورهای بزرگتر کمتر می باشد چراکه زمان حرکت از طریق دیفیوژن با توان دوم مسافت متناسب می باشد [۵۰]. توزیع دارو از لحاظ مقدار دارو و یکنواختی توزیع آن بعد از درمان ضدگرزایی در اندازه های مختلف تومور در زمان های متفاوتی بهبود پیدا می کند (شکل های ۱۱، ۱۲، و ۱۳ در زمان های ۸۰ و ۱۳۹ ساعت پس از تزریق و شکل های ۱۴ و ۱۵ در ۱۳۹ ساعت پس از تزریق و زمان نهایی). برای توضیح این پدیده باید به خواص انتقالی میان بافت در حالت های مختلف اشاره کنیم. در حالت توموری، تراوایی بالای رگ های خونی سبب می شود

ناشی از حرکت توده ای جریان به دلیل گرادیان فشار به سمت بیرون از تومور است، می گردد.

به دلیل نبود منابع خونی کارآمد در ناحیه نکروز و همین طور ناچیز بودن مقدار سرعت و گرادیان فشار در این ناحیه، تنها سازوکار مؤثر در انتقال دارو به ناحیه نکروز، دیفیوژن در میان بافت می باشد که فرآیندی است که در زمان های طولانی رخ می دهد. لذا همان طور که در شکل های ۱۱ الی ۱۵ مشاهده می گردد، دارو در زمان های اولیه به ناحیه نکروز نمی رسد و با گذر زمان، غلظت ماکرومولکول در ناحیه نکروز افزایش پیدا می کند. این زمان

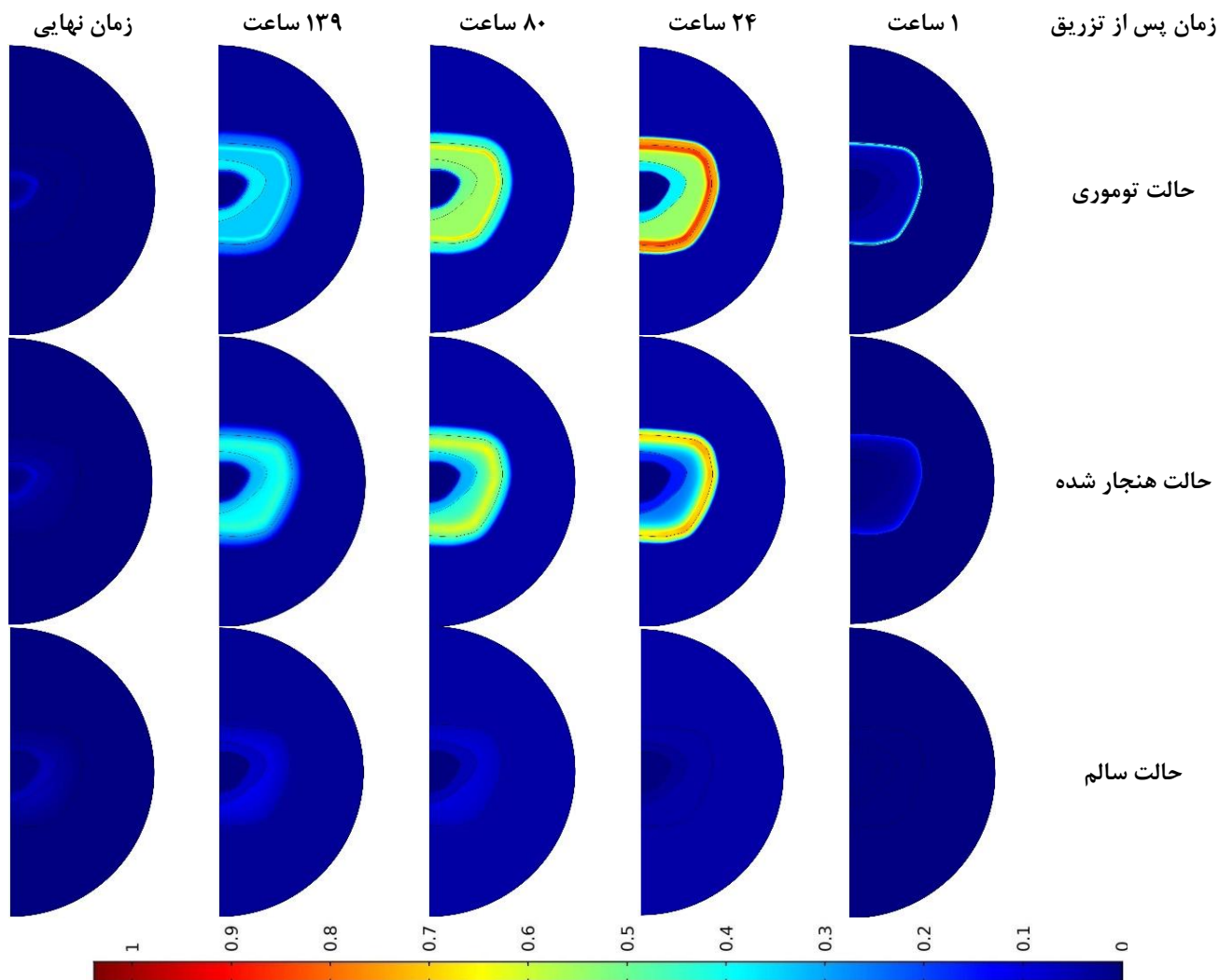


شکل ۱۴. کانتور غلظت بی بعد در $R_{eq} \approx 1/86 \text{ cm}$.

Fig. 14. Non-dimensionalized concentration contour in $R_{eq} \approx 1.86 \text{ cm}$.

خروجی در مرز از بافت توموری خارج می‌گردد، اما در ناحیه نکروز تنها سازوکار انتقال دارو، دیفیوژن میان بافت می‌باشد که فرآیندی کند است. با مقایسه غلظت ماکرومولکول در زمان‌های طولانی، می‌توان دریافت که هنجارسازی می‌تواند رفتار توزیع دارو در ناحیه نکروز را بهبود دهد (مثلاً شکل ۱۱، ۱۳۹ ساعت پس از تزریق). با بررسی نمودار توزیع غلظت میانگین دارو در ناحیه نکروز، می‌توان دریافت که مقدار آن در تومور با اندازه‌های $0/23$ سانتی‌متر، $1/86$ سانتی‌متر، و $2/79$ سانتی‌متر به ترتیب در بازه زمانی $2/29$ ، $15/91$ ، و 21 روز بعد از شروع تزریق تا زمان نهایی در اثر هنجارسازی به ترتیب حدود $0/8$ ، $0/8$ ، و 2 ٪ افزایش می‌یابد. در این

که دارو به سرعت وارد ناحیه میان بافت گردد و با بیشتر شدن C_i از C_p ، دارو به پلاسما بازمی‌گردد. همچنین توزیع فشار و سرعت میان بافتی در حالت توموری از مهم‌ترین عوامل اختلال در دارورسانی می‌باشند. هنجارسازی با اصلاح خواص رگ‌های خونی و رفتار جریان سیال میان بافتی می‌تواند توزیع دارو را در زمان‌های مختلفی بسته به اندازه تومور بهبود دهد. در زمان‌های طولانی (مثلاً زمان نهایی در شکل ۱۴)، می‌توان مشاهده کرد که غلظت دارو در ناحیه نکروز بیشتر از نواحی شبه نکروز و عروقی است، چراکه زمانی که ماده حل‌شدنی به هسته تومور می‌رسد، در سایر نواحی، به دلیل اختلاف غلظت، دارو وارد پلاسما می‌شود و یا از طریق جابه‌جایی

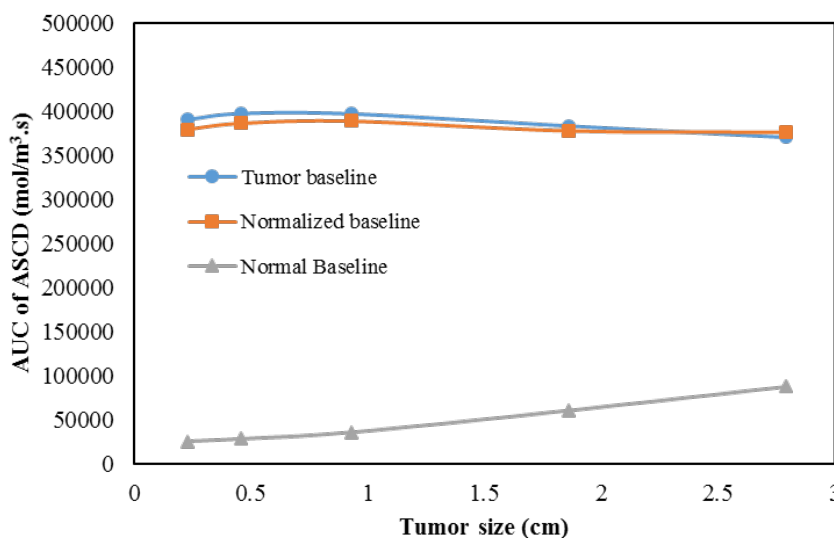
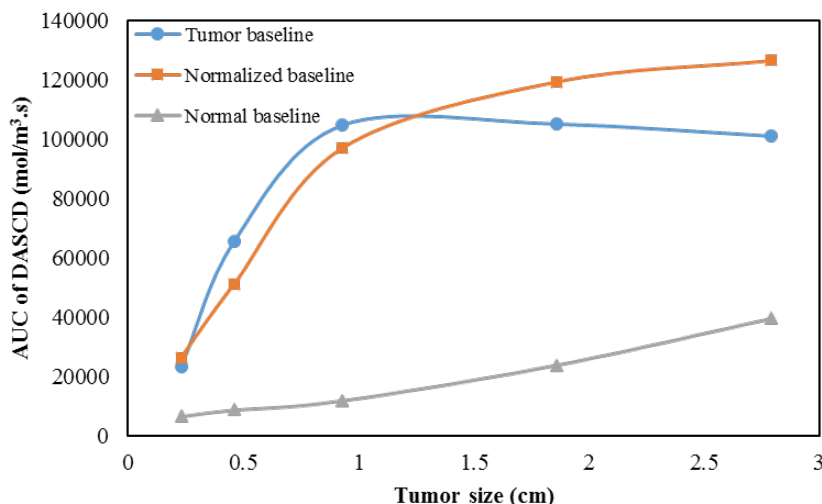


شکل ۱۵. کانتور غلظت بی بعد در $R_{eq} \approx 2/79 \text{ cm}$.

Fig. 15. Non-dimensionalized concentration contour in $R_{eq} \approx 2.79 \text{ cm}$.

در $2/79$ سانتی متر مقدار کمی می باشد، چراکه پنجره زمانی شروع اثرگذاری هنجارسازی روی توزیع دارو در ناحیه نکروز از زمان ۲۱ روز شروع می شود. در اندازه های $0/46$ سانتی متر و $0/93$ سانتی متر با توجه به غالب بودن سازوکار جابه جایی در این اندازه ها و بهبود رفتار توده ای جریان سیال در اثر هنجارسازی عروقی در آنها، در مقایسه با اندازه های دیگر، انتقال دارو به نواحی داخلی تر تومور بعد از درمان ضد رگ زایی، از طریق حرکت توده ای جریان رخ می دهد. با توجه به بهبود سازوکار جابه جایی در اثر درمان ضد رگ زایی، داروی بیشتری در بازه زمانی خاص در ناحیه نکروز بعد از درمان ضد رگ زایی می تواند حضور داشته باشد. در تومور با اندازه های $0/46$

اندازه ها تغییرات پارامترهای مؤثر در سازوکار انتقال دیفیوژن از دیواره رگ، عامل افزایش مقدار میانگین غلظت می باشد. چراکه هنجارسازی ناشی از ضد رگ زایی می تواند خواص رگ های خونی را به نحوی اصلاح کند که توانایی انتقال داروی کافی را به میان بافت در زمان های اولیه داشته باشند و همینطور نسبت به حالت توموری، دارو را دیرتر به پلاسما برگردانند، لذا داروی بیشتری فرصت انتقال به ناحیه نکروز را از طریق دیفیوژن داشته باشد. لازم به ذکر است که برای بررسی رفتار توزیع عامل درمانی در نواحی توموری در زمان های طولانی باید مدت زمان را براساس نوع دارو و اندازه تومور انتخاب کرد. به همین دلیل است که میزان افزایش میانگین غلظت



شکل ۱۶. مساحت زیر نمودارهای توزیع غلظت میانگین دارو در تومور و غیریکنواختی آن بر حسب زمان پس از تزریق.

Fig. 16. The Area Under the Curves (AUC) of the Average Solute Concentration Distribution (ASCD) in the tumor site and the deviation from it (DASCD) over the post-injection time.

مانند پیچیدگی زیاد، محدودیت برای دارورسانی به وجود می‌آورد و از طرف دیگر به دلیل خواصی مانند تراوایی بالا و وظیفه دارورسانی به تومور را به عهده دارند. به علاوه مطابق شکل‌های ۷ الی ۱۰، هنجارسازی شدید توانایی در بهبود رفتار جریان سیال میان‌بافتی از خود نشان نمی‌دهد.

برای تحلیل عملکرد هنجارسازی ناشی از ضدگرزایی از منظر میانگین مکانی-زمانی، مساحت زیر نمودارهای توزیع غلظت میانگین دارو در ناحیه توموری بر حسب زمان و غیریکنواختی توزیع غلظت میانگین دارو در ناحیه توموری بر حسب زمان را در اندازه‌های مختلف مطابق شکل ۱۶ بررسی می‌کنیم.

سانتی‌متر و ۰/۹۳ سانتی‌متر به ترتیب در بازه زمانی ۰ تا ۶/۳ و ۱۷ روز، میانگین غلظت دارو در ناحیه نکروز حدود ۱۷٪ و ۳۴٪ افزایش می‌یابد. بعد از این زمان‌ها این روند برعکس می‌شود چراکه غلظت در ناحیه نکروز بیشتر از نواحی دیگر تومور شده و دارو از طریق دیفیوژن میان‌بافت شروع به وارد شدن به آن نواحی می‌کند.

همان‌طور که در ردیف آخر شکل‌های ۱۱ الی ۱۵ واضح است، هنجارسازی شدید تا حدی که خواص انتقالی تومور همانند خواص انتقالی بافت سالم شود، بهبودی در توزیع دارو ایجاد نمی‌کند. چراکه رگ‌های خونی تومور مانند یک شمشیر دو لبه عمل می‌کنند که از طرفی به دلیل خواصی

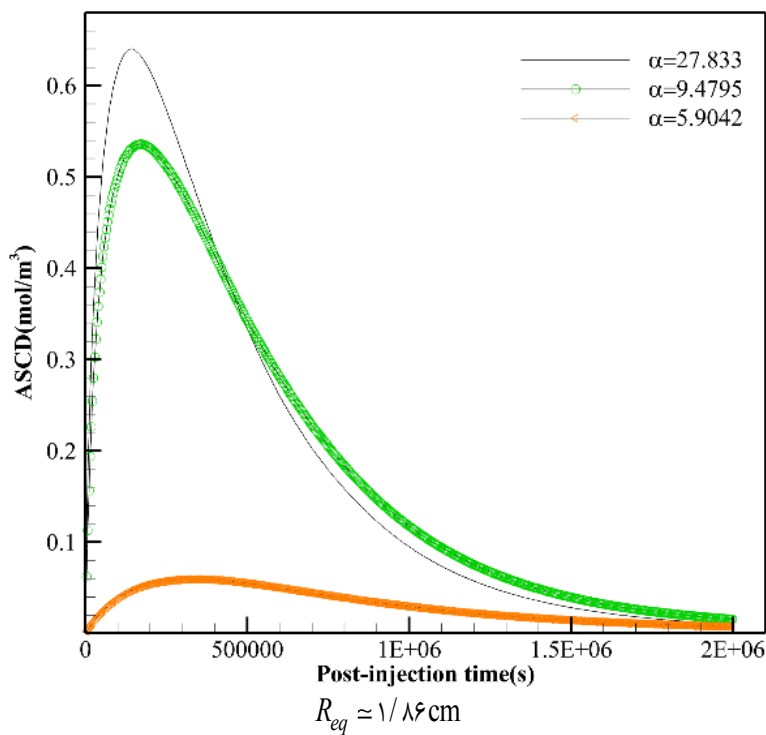
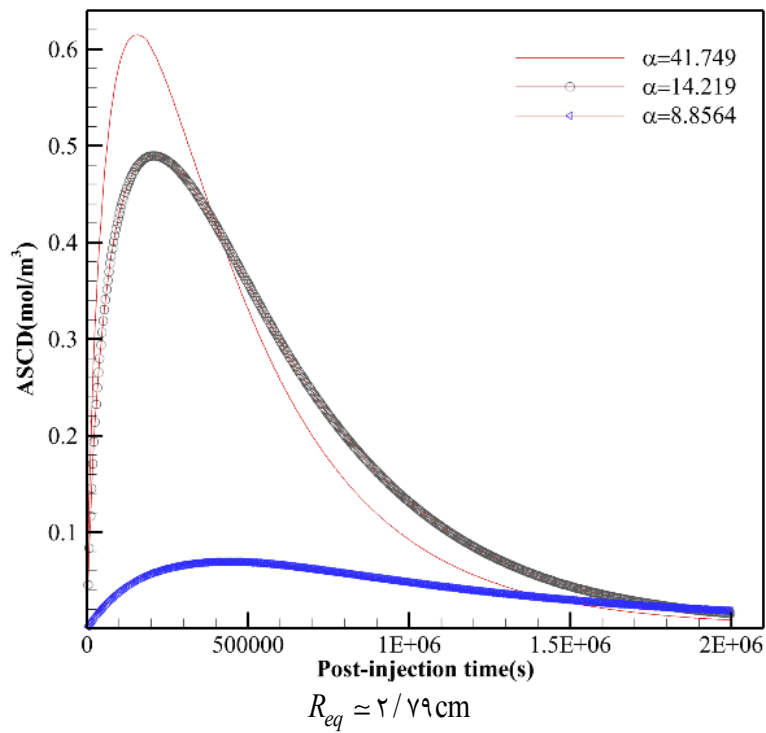
در زمان‌های اولیه محدود می‌شود. با گذر زمان به دلیل کنترل منابع خونی در اثر هنجارسازی، ماکرومولکول بیشتری در بافت هنجار شده نسبت به بافت توموری حضور دارد، اما نسبت به حالت توموری، فرصت کمتری برای افزایش یکنواختی توزیع پیدا کرده و بنابراین غیریکنواختی توزیع بعد از هنجارسازی بیشتر می‌شود. شکل‌های ۱۷ و ۱۸، با نشان دادن توزیع غلظت میانگین دارو و غیریکنواختی آن در شعاع معادل برابر با $1/86$ و $2/79$ سانتی‌متر، آنچه در این بخش به آن پرداخته شده است را نشان می‌دهند. با کاهش اندازه تومور به شعاع معادل برابر با $0/93$ و $0/46$ سانتی‌متر، عدد پکلت افزایش پیدا می‌کند و جابه‌جایی نقش اساسی را در انتقال ماکرومولکول بازی می‌کند. همان‌طور که در شکل ۹ مشاهده می‌گردد، در این اندازه‌ها، هنجارسازی سبب برقراری گرادیان فشار در نواحی شبه‌نکروز و عروقی می‌شود و متعاقباً انتقال دارو از طریق جابه‌جایی از دیواره رگ بهبود پیدا می‌کند. همچنین مطابق شکل ۱۰، سرعت میان‌بافتی در نواحی داخلی‌تر تومور در اثر هنجارسازی مقادیری غیرصفر را پیدا کرده و توزیع یکنواخت‌تری نسبت به حالت توموری دارد. لذا جابه‌جایی در میان‌بافت نیز در توزیع یکنواخت‌تر دارو ایفای نقش می‌کند. به همین دلیل هنجارسازی سبب افزایش یکنواختی توزیع در این اندازه‌ها می‌گردد. با کاهش بیشتر اندازه تومور به شعاع معادل برابر با $0/23$ سانتی‌متر، سرعت بعد از هنجارسازی بهتر از حالت توموری نمی‌باشد و همان‌طور که در شکل ۱۶ دیده می‌شود در این اندازه، هنجارسازی توفیقی در افزایش کیفیت دارورسانی ندارد.

۵- محدودیت‌های مطالعه حاضر و کارهای آینده

مطالعه حاضر، اثر هنجارسازی عروقی را روی رسانش ماکرومولکول در یک تومور جامد غیرهمگن بررسی می‌کند. در این پژوهش، محدودیت‌ها و فرض‌های ساده‌کننده‌ای وجود دارد. در کار حاضر، از دیدگاه ماکروسکوپی برای مطالعه جریان سیال و انتقال ماده حل‌شده در تومور استفاده شده است. لذا عملکرد هنجارسازی عروقی با اعمال اثرات درمان ضد‌رگ‌زایی روی خواص انتقالی محیط میان‌بافت، که از مطالعات آزمایشگاهی گذشته به‌دست آمده‌اند، بررسی شده است. همچنین به دلیل در دسترس بودن یک تصویر از تومور مورد مطالعه، مدل‌سازی با فرض میدان محاسباتی به صورت متقارن محوری انجام شده است. لازم به ذکر است که به دلیل کمبود تجهیزات آزمایشگاهی در دسترس، مطالعه حاضر فاقد اعتبارسنجی آزمایشگاهی می‌باشد و برای صحت‌سنجی این پژوهش، نتایج حاصل از مدل‌سازی عددی این پژوهش با کارهای تجربی و مدل‌سازی‌های گذشته

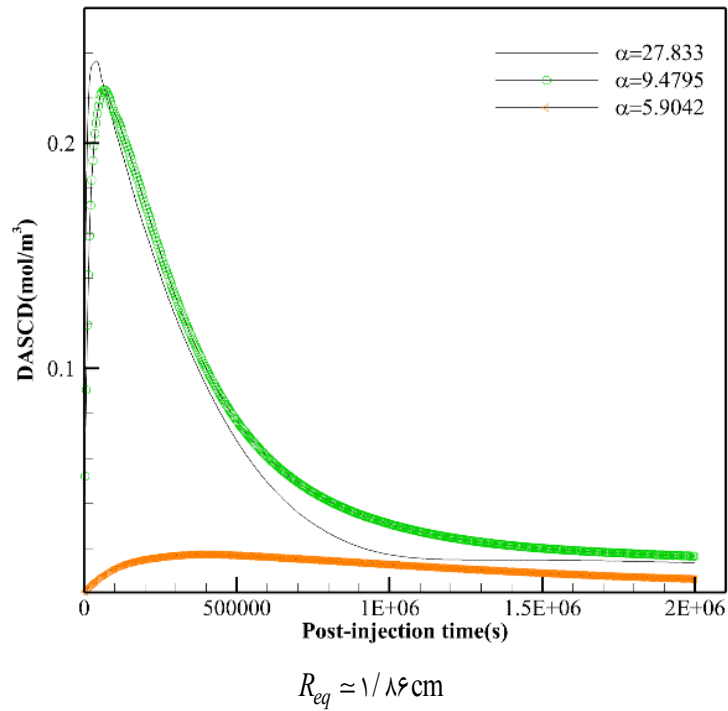
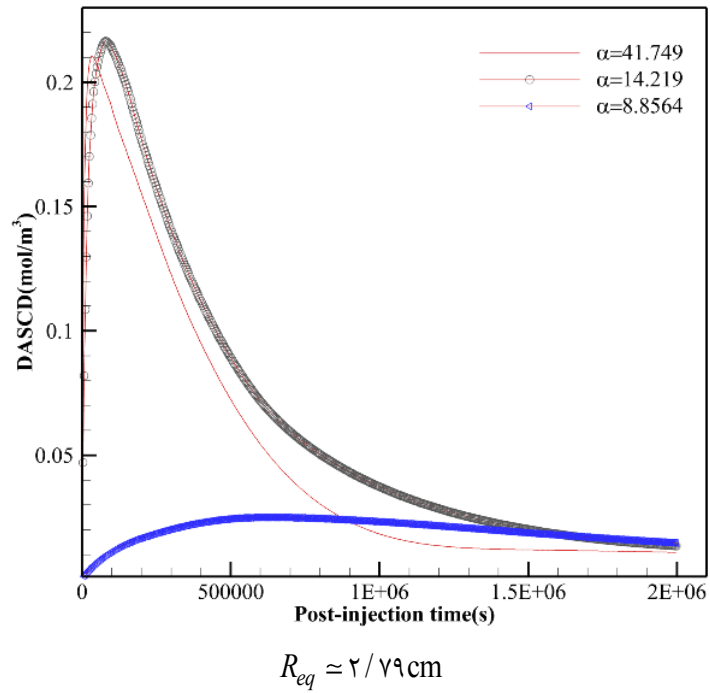
علی‌رغم اینکه هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی توانایی افزایش کیفیت توزیع ماکرومولکول را در زمان‌های مختلف پس از تزریق (بسته به اندازه تومور) دارد، از نقطه نظر بهبود میانگین مکانی و زمانی توزیع ماکرومولکول، مطابق شکل ۱۶، عملکرد هنجارسازی وابسته به اندازه تومور می‌باشد. به طوری که هنجارسازی بیشترین تأثیر را در شعاع معادل در بازه $0/23$ تا $1/25$ سانتی‌متر تا $0/46$ سانتی‌متر در بهبود دارورسانی دارد که شعاع معادل برابر با $0/46$ سانتی‌متر و $0/93$ سانتی‌متر در این محدوده قرار دارد. در این اندازه‌ها بعد از درمان ضد‌رگ‌زایی، مقدار توزیع دارو در بافت توموری تقریباً بدون تغییر باقی می‌ماند (کاهش حدود ۲ درصد)، در حالی که یکنواختی توزیع آن به عنوان مثال حدود ۲۲٪ برای شعاع معادل برابر با $0/46$ سانتی‌متر افزایش پیدا می‌کند. برای بررسی اثر در نظر گرفتن نواحی مختلف توموری، اگر تومور همگنی با شعاع معادل برابر با $0/93$ سانتی‌متر در نظر بگیریم که بدون نظر گرفتن نواحی نکروز و شبه‌نکروز بوده و تمام ناحیه عروقی باشد، یکنواختی توزیع آن در اثر هنجارسازی عروقی نسبت به تومور مطالعه حاضر حدود دو برابر افزایش می‌یابد. دلیل این امر این است که در مطالعه حاضر به منظور بیشتر متصور ساختن فیزیک غیرهمگن پدیده‌های انتقال در تومورها، بخش‌های نکروز و شبه‌نکروز نیز در نظر گرفته شده‌اند. شواهد تجربی وجود دارند که نشان می‌دهند درمان ضد‌رگ‌زایی به عنوان درمان کمکی در ترکیب با درمان‌های پایه مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، می‌تواند سبب بهبود یکنواختی توزیع عامل‌های درمانی در تومور شود [۵۱ و ۵۲].

دلیل وابستگی عملکرد هنجارسازی به اندازه تومور را باید در خواص انتقالی ماکرومولکول و سازوکار غالب انتقال آن در اندازه‌های مختلف جست‌وجو کرد. در اندازه‌های بزرگ مانند شعاع معادل برابر با $1/86$ و $2/79$ سانتی‌متر، سازوکار غالب انتقال دارو بر عهده دیفیوژن از دیواره رگ‌های خونی می‌باشد. هنجارسازی ناشی از ضد‌رگ‌زایی با تأثیر روی پارامترهایی مانند p و $\frac{S}{V}$ ، تبادل ماده حل‌شده بین پلاسما و میان‌بافت را کنترل می‌کند. هنجارسازی علی‌رغم توفیق کمی که در افزایش تحویل ماکرومولکول به تومور پیدا می‌کند، سبب افزایش غیریکنواختی توزیع آن در این اندازه‌ها می‌شود. با توجه به اینکه نیمه عمر ماکرومولکول این مطالعه بالا بوده و وقتی در حالت توموری، به دلیل خواص رگ‌های خونی، به سرعت وارد میان‌بافت می‌شود، تا زمانی که غلظت در آن بیشتر از پلاسما شده و باید به پلاسما برگردد، نسبت به حالت هنجار شده فرصت بیشتری را برای توزیع یکنواخت‌تر در نواحی مختلف تومور غیرهمگن این مطالعه پیدا می‌کند چراکه به دلیل کاهش p و $\frac{S}{V}$ بعد از درمان ضد‌رگ‌زایی، تحویل ماکرومولکول



شکل ۱۷. نمودار توزیع غلظت میانگین دارو در تومور با اندازه $R_{eq} \approx 2/79 \text{ cm}$ و $R_{eq} \approx 1/86 \text{ cm}$ بر حسب زمان پس از تزریق.

Fig. 17. Average drug concentration distribution curve in the tumor site with $R_{eq} \approx 1.86 \text{ cm}$ and $R_{eq} \approx 2.79 \text{ cm}$ over the post-injection time.



شکل ۱۸. نمودار غیریکنواختی توزیع غلظت میانگین دارو در تومور با اندازه $R_{eq} \approx 2/79 \text{ cm}$ و $R_{eq} \approx 1/86 \text{ cm}$ بر حسب زمان پس از تزریق.

Fig. 18. The non-uniformity of average drug concentration distribution curve in the tumor site with $R_{eq} \approx 1.86 \text{ cm}$ and $R_{eq} \approx 2.79 \text{ cm}$ over the post-injection time.

مطالعه می‌تواند برای تومورهایی با خواص متفاوت و عامل‌های درمانی دیگر تحت تأثیر درمان ضدگرزایی به کار برده شود و در فراهم کردن منظری برای مطالعات تجربی و عددی آینده مؤثر باشد.

منابع

- [1] M. Enayatrads, M. Mirzaei, H. Salehiniya, M.R. Karimirad, S. Vaziri, F. Mansouri, A. Moudi, Trends in Incidence of Common Cancers in Iran, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (2016) 39-42.
- [2] R.K. Jain, Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy, *Science*, 307 (2005) 58-62.
- [3] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M.H. Hamed, Image-Based Numerical Model for Drug Delivery to Solid Tumors, *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, 53 (2021) 5-5 (in Persian).
- [4] M. Rezaeian, M. Soltani, Computational Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis, *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, 54 (2022) 11-11 (in Persian).
- [5] F. Moradi Kashkooli, M. Rezaeian, M. Soltani, Drug Delivery through Nanoparticles in Solid Tumors: A Mechanistic Understanding, *Nanomedicine*, Article in Press (2022).
- [6] M. Hadjicharalambous, P.A. Wijeratne, V. Vavourakis, From Tumour Perfusion to Drug Delivery and Clinical Translation of in Silico Cancer Models, *Methods*, 185 (2021) 82-93.
- [7] 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 (1988) 7022-7032.
- [8] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors I. Role of Interstitial Pressure and Convection, *Microvascular Research*, 37 (1989) 77-104.
- [9] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors II. Role of Heterogeneous

به صورت کمی و کیفی مقایسه شده است. برنامه مطالعه آینده شامل توسعه مدل حاضر برای در نظر گرفتن شبکه مویرگی تومور تحت تأثیر هنجارسازی عروقی به منظور بررسی چند مقیاسی دارورسانی با کمک درمان ضدگرزایی می‌باشد.

۶- نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، رویکرد عددی که مدل‌های ریاضی جریان سیال میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شدنی را کوپل می‌کند، توسعه داده شده است تا توزیع فشار و سرعت میان‌بافتی و غلظت عامل درمانی در یک تومور واقعی ناهمگن شامل بخش‌های مختلف نکروز، شبه‌نکروز، و عروقی مورد بررسی قرار گیرد در حالتی که هنجارسازی ناشی از ضدگرزایی، خواص مختلف انتقالی میدان محاسباتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این پژوهش اندازه‌های مختلف تومور، به عنوان معیاری از مراحل رشد تومور، بررسی شده است و چگونگی توزیع ماکرومولکول در زمان طولانی مدل‌سازی شده است. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده وابستگی نتایج به اندازه تومور می‌باشند. هنجارسازی سبب افت فشار میان‌بافتی می‌شود که این کاهش با کم شدن اندازه تومور بیشتر می‌گردد، اما با توسعه مدل برای دربرگرفتن معادله انتقال ماده حل‌شدنی، می‌توان مشاهده کرد که این موضوع بدان معنا نیست که با کاهش اندازه، هنجارسازی بیشترین تأثیر را داشته باشد. برای روشن شدن کارایی هنجارسازی باید خواص بافت میزبان، اندازه و خواص هندسی تومور، عامل شیمی‌درمانی، و زمان اجرا را در نظر گرفت. با توجه به نتایج، می‌توان چنین استنتاج کرد که هنجارسازی در تمام اندازه‌ها با برقراری گرادین فشار در نواحی دورتر از مرز باعث کاهش جهش سرعت در مرز می‌گردد. این موضوع سبب کاهش هدایت عوامل درمانی به سمت نواحی بیرون از تومور است که در حالت توموری در اثر جریان توده‌ای از تومور به بیرون رانده می‌شوند. این مطالعه، بازه‌های زمانی مختلف پس از تزریق را که در آن‌ها توزیع غلظت، تحت تأثیر هنجارسازی عروقی بهبود پیدا می‌کند، در اندازه‌های متفاوت نشان می‌دهد. با این حال، از منظر بررسی میانگین مکانی-زمانی توزیع دارو، می‌توان نتیجه گرفت که هنجارسازی در شعاع معادل برابر با $0.93/0$ و $0.46/0$ سانتی‌متر به دلیل غالب بودن سازوکار جابه‌جایی در رسانش عامل درمانی مؤثر واقع می‌شود چراکه در این اندازه‌ها رفتار توده‌ای جریان سیال تحت تأثیر هنجارسازی بهبود پیدا می‌کند. به طوری که یکنواختی توزیع ماکرومولکول در ناحیه توموری در شعاع معادل برابر با $0.46/0$ سانتی‌متر حدود 22% افزایش می‌یابد. چارچوب عددی استفاده شده در این

- a New Computational Hybrid Approach, *Scientific Reports*, 11 (2021) 21475.
- [20] M. Mohammadi, M. Sefidgar, Modeling of Drug Delivery to Solid Tumor with a Remodeled Dynamic Capillary Network Induced by Two Parent Vessels, *Modares Mechanical Engineering*, 19 (2019) 2877-2886 (in Persian).
- [21] G.M. Tozer, Measuring Tumour Vascular Response to Antivasular and Antiangiogenic Drugs, *The British Journal of Radiology*, 76 (2003) 23-35.
- [22] R.K. Jain, Normalizing Tumor Vasculature with Anti-angiogenic Therapy: A New paradigm for Combination Therapy, *Nature Medicine* 7(2001) 987-989.
- [23] D. Fukumura, R.K. Jain, Tumor Microvasculature and Microenvironment: Targets for Anti-Angiogenesis and Normalization, *Microvascular Research*, 74 (2007) 72-84.
- [24] L. Pian, Z. Chen, C. Jing, Z. Ruiguang, R. Jinghua, H. Yuhui, Z. Fang, L. Zhenyu, W. Gang, Combinational Therapy of Interferon- α and Chemotherapy Normalizes Tumor Vasculature by Regulating Pericytes Including the Novel Marker RGS5 in Melanoma, *Journal of Immunotherapy*, 34 (2011) 320-326.
- [25] R. Grossman, H. Brastianos, J.O. Blakeley, A. Mangraviti, B. Lal, P. Zadnik, L. Hwang, R.T. Wicks, R.C. Goodwin, H. Brem, B. Tyler, Combination of Anti-VEGF Therapy and Temozolomide in Two Experimental Human Glioma Models, *Journal of Neuro-Oncology*, 116 (2014) 59-65.
- [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 (2007) 2729-2735.
- [27] M. Mohammadi, C. Aghanajafi, M. Soltani, (2021) Numerical Modelling of Drug Delivery in an Isolated Solid Tumor under the Influence of Vascular Normalization. In: Kilgour, D. M., Kunze, H., Makarov, R., Melnik, R. & Wang, X. Recent Developments in Perfusion and Lymphatics, *Microvascular Research*, 40 (1990) 246-263.
- [10] L.T. Baxter, R.K. Jain, Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors III Role of Binding and Metabolism, *Microvascular Research*, 41 (1991) 5-23.
- [11] M. Soltani, P. Chen, Numerical Modeling of Fluid Flow in Solid Tumors, *PLoS ONE*, 6 (2011) e20344.
- [12] M. Soltani, P. Chen, Effect of Tumor Shape and Size on Drug Delivery to Solid Tumors, *Journal of Biological Engineering*, 6 (2012) 4.
- [13] M.F. Flessner, R.L. Dedrick, J.S. Schultz, A Distributed Model of Peritoneal-Plasma Transport: Theoretical Considerations, *American Journal of Physiology*, 246 (1984) 597-607.
- [14] M.F. Flessner, J.D. Fenstermacher, R.L. Dedrick, R.G. Blasberg, A Distributed Model of Peritoneal-Plasma Transport: Tissue Concentration Gradients, *American Journal of Physiology*, 248 (1985) 425-435.
- [15] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, H. Bazmara, S.M. Mousavi Nayinian, M. Bazargan, Effect of Tumor Shape, Size, and Tissue Transport Properties on Drug Delivery to Solid Tumors, *Journal of Biological Engineering*, 8 (2014) 12.
- [16] M. Steuperaert, G.F. D'Urso Labate, C. Debbaut, O. De Wever, C. Vanhove, Mathematical Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery: Simulation of Drug Distribution in a Single Tumor Nodule, *Drug Delivery*, 24 (2017) 491-501.
- [17] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, S.M. Mousavi Nayinian, Numerical Modeling of Drug Delivery in a Dynamic Solid Tumor Microvasculature, *Microvascular Research*, 99 (2015) 43-56.
- [18] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M. Rezaeian, E. Taatizadeh, M.H. Hamed, Image-Based Spatio-Temporal Model of Drug Delivery in a Heterogeneous Vasculature of a Solid Tumor-Computational Approach, *Microvascular Research*, 123 (2019) 111-124.
- [19] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, Evaluation of Solid Tumor Response to Sequential Treatment Cycles via

- S.V. Kozin, M. Mino, K.S. Cohen, D.T. Scadden, A.C. Hartford, A.J. Fischman, J.W. Clark, D.P. Ryan, A.X. Zhu, L.S. Blaszkowsky, H.X. Chen, P.C. Shellito, G.Y. Lauwers, R.K. Jain, Direct Evidence that the VEGF-Specific Antibody Bevacizumab Has Antivascular Effects in Human Rectal Cancer, *Nature Medicine*, 10 (2004) 145–147.
- [38] K. Ballard, W. Perl, Osmotic Reflection Coefficients of Canine Subcutaneous Adipose Tissue Endothelium, *Microvascular Research*, 16 (1978) 224-236.
- [39] J.L. Anderson, D.M. Malone, Mechanism of Osmotic Flow in Porous Membranes, *Biophysical Journal*, 14 (1974) 957-982.
- [40] M. Mohammadi, C. Aghanajafi, M. Soltani, K. Raahemifar, Numerical Investigation on the Anti-Angiogenic Therapy-Induced Normalization in Solid Tumors, *Pharmaceutics*, 14 (2022) 363.
- [41] D.G. Covell, J. Barbet, O.D. Holton, C.D.V. Black, R.J. Parker, J.N. Weinstein, Pharmacokinetics of Monoclonal Immunoglobulin G_1 , $F(ab')_2$, and Fab' , *Cancer Research*, 46 (1986) 3969-3978.
- [42] S.R. Plotkin, A.O. Stemmer-Rachamimov, F.G. Barker, C. Halpin, T.P. Padera, A. Tyrrell, A.G. Sorensen, R.K. Jain, E.d. Tomaso, Hearing Improvement after Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2, *The New England Journal of Medicine*, 361 (2009) 358-367.
- [43] Y. Boucher, L.T. Baxter, R.K. Jain, Interstitial Pressure Gradients in Tissue-Isolated and Subcutaneous Tumors: Implications for Therapy, *Cancer Research*, 50 (1990) 4478-4484.
- [44] R.K. Jain, Transport of Molecules in the Tumor Interstitium: A Review, *Cancer Research*, 47 (1987) 3039-3051.
- [45] H. Wiig, E. Tveit, R. Hultborn, R.K. Reed, L. Weiss, Interstitial Fluid Pressure in DMBA-Induced rat Mammary Tumours, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 42 (1982) 159-164.
- [46] Y. Boucher, R.K. Jain, Microvascular Pressure is the Principal Driving Force for Interstitial Hypertension Mathematical, Statistical, and Computational Sciences. AMMCS 2019, Springer Proceedings in Mathematics & Statistics, vol 343. Springer, Cham.
- [28] T. Stylianopoulos, R.K. Jain, Combining Two Strategies to Improve Perfusion and Drug Delivery in Solid Tumors, *Proceedings of the National Academy of Science*, 110 (2013) 18632-18637.
- [29] A. Moath, Y.X. Xiao, The Influence of Tumour Vasculature on Fluid Flow in Solid Tumours: A Mathematical Modelling Study., *Biophysics Reports*, 7 (2021) 35-54.
- [30] E.P. Salathe, K.-N. An, A Mathematical Analysis of Fluid Movement across Capillary Walls, *Microvascular Research*, 11 (1976) 1-23.
- [31] E.A. Swabb, J. Wei, P.M. Gullino, Diffusion and Convection in Normal and Neoplastic Tissues, *Cancer Research*, 34 (1974) 2814–2822.
- [32] C.S. Patlak, D.A. Goldstein, J.F. Hoffman, The Flow of Solute and Solvent across a Two-Membrane System, *Journal of Theoretical Biology*, 5 (1963) 426-442.
- [33] L.I. Kolitsi, S.G. Yiantsios, Transport of Nanoparticles in Magnetic Targeting: Comparison of Magnetic, Diffusive and Convective Forces and Fluxes in the Microvasculature, through Vascular Pores and across the Interstitium, *Microvascular Research*, 130 (2020) 104007.
- [34] J. Lyu, J. Cao, P. Zhang, Y. Liu, H. Cheng, Coupled Hybrid Continuum-Discrete Model of Tumor Angiogenesis and Growth, *PLoS ONE*, 11 (2016) e0163173.
- [35] F. Moradi Kashkooli, M. Soltani, M.M. Momeni, Computational Modeling of Drug Delivery to Solid Tumors: A Pilot Study Based on a Real Image, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62 (2021) 102347.
- [36] B. Rippe, B. Haraldsson, Capillary Permeability in Rat Hindquarters as Determined by Estimations of Capillary Reflection Coefficients, *Acta Physiologica Scandinavica*, 127 (1986) 289-303.
- [37] C.G. Willett, Y. Boucher, E.d. Tomaso, D.G. Duda, L.L. Munn, R.T. Tong, D.C. Chung, D.V. Sahani, S.P. Kalva,

- Jain, H.D. Suit, Y. Boucher, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Augments Tumor Radiation Response under Normoxic or Hypoxic Conditions, *Cancer Research*, 60 (2000) 5565-5570.
- [50] J.R. Bourne, Mixing in Single-Phase Chemical Reactors, in: *Mixing in the Process Industries*, Butterworth-Heinemann, 1992.
- [51] T. Webb, Vascular Normalization: Study Examines How Antiangiogenesis Therapies Work, *Journal of the National Cancer Institute*, 97 (2005) 336-337.
- [52] Y.-J. Ho, C.-K. Yeh, Combination of Anti-Angiogenesis Treatment and Chemotherapy in Solid Tumors by Using Drug-Loaded Nanodroplets Vaporization, in: *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2016, pp. 1-4.
- in Solid Tumors: Implications for Vascular Collapse, *Cancer Research*, 52 (1992) 5110-5114.
- [47] L. Eikenes, Ø.S. Bruland, C. Brekken, C.d. Lange Davies, Collagenase Increases the Transcapillary Pressure Gradient and Improves the Uptake and Distribution of Monoclonal Antibodies in Human Osteosarcoma Xenografts, *Cancer Research*, 64 (2004) 4768-4773.
- [48] Y. Fan, W. Du, B. He, F. Fu, L. Yuan, H. Wu, W. Dai, H. Zhang, X. Wang, J. Wang, X. Zhang, Q. Zhang, The Reduction of Tumor Interstitial Fluid Pressure by Liposomal Imatinib and its Effect on Combination Therapy with Liposomal Doxorubicin, *Biomaterials*, 34 (2013) 2277-2288.
- [49] C.-G. Lee, M. Heijn, E.d. Tomaso, G. Griffon-Etienne, M. Ancukiewicz, C. Koike, K.R. Park, N. Ferrara, R.K.

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

M. Mohammadi, C. Aghanajafi, M. Soltan, *Simulation of the Role of the Anti-Angiogenic Therapy in Fluid Flow Behavior and Macromolecule Transport into a Heterogeneous Solid Tumor*, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(7) (2022) 1481-1512.

DOI: 10.22060/mej.2022.20938.7343



