



Modeling of Drug Delivery to Solid Tumor with a Remodeled Dynamic Capillary Network Induced by Two Parent Vessels

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Mohammadi M.¹ MSc,
Sefidgar M.^{*2} PhD

How to cite this article

Mohammadi M, Sefidgar M. Modeling of Drug Delivery to Solid Tumor with a Remodeled Dynamic Capillary Network Induced by Two Parent Vessels. Modares Mechanical Engineering, 2019;19(12):2877-2886.

¹Energy Conversion Department, Mechanical Engineering Faculty, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

²Mechanical Engineering Department, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

*Correspondence

Address: Next to Pardis Technology Park, Damavand Road, Pardis New City

Phone: +98 (21) 76281011

Fax: +98 (21) 76281312

msefidgar@pardisiau.ac.ir

Article History

Received: October 14, 2018

Accepted: May 26, 2019

ePublished: December 21, 2019

ABSTRACT

Today, mathematical models and numerical methods are highly regarded according to their ability to predict and understand the cancer treatment process. In this research, the drug delivery to the solid tumor with considering its normal surrounding tissue has been studied by stimulating the blood flow in the dynamic capillary network and interstitial flow and adding the solute transport equation to the fluid flow equations. In the present study for the first time, drug delivery has been studied by a multi-scale comprehensive model with considering two parent vessels with different branches and different input and output pressures. In this paper, the intravascular flow was simultaneously simulated with the interstitial fluid flow. The distribution of drug concentration has been investigated at different times. The results show the dependence of the drug delivery to the interstitial fluid pressure, the pressure of the parent vessel and in fact, the blood pressure of each patient, and the capillary network structure. In addition, an increase of about 20% of the average drug concentration in the tumor site in the present study compared to the previous study with a parent vessel is evidence of the key role of the capillary network and its dependent parameters.

Keywords Drug Delivery; Solid Tumor; Intravascular Flow; Interstitial Fluid Flow; Distribution of Drug Concentration

CITATION LINKS

[1] Effect of vascular normalization by antiangiogenic ... [2] Normalization of the vasculature for treatment of ... [3] Numerical modeling of fluid flow in solid ... [4] Mechanisms of resistance to chemotherapeutic and anti-angiogenic ... [5] Tumor vascular permeability, accumulation, and penetration of ... [6] Interstitial flow in cancerous tissue: effect of considering ... [7] Numerical modeling of interstitial fluid flow ... [8] Cationic nanoparticles have superior transvascular flux ... [9] Delivery of molecular and cellular medicine ... [10] Numerical simulation of blood and interstitial ... [11] Transport of fluid and macromolecules in ... [12] Transport of fluid and macromolecules ... [13] Transport of fluid and macromolecules ... [14] Transport of fluid and macromolecules in ... [15] Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid ... [16] Mathematical modeling of intraperitoneal drug delivery ... [17] Perfusion kinetics in human brain tumor with ... [18] Numerical study of transport of anti-cancer drugs in ... [19] Personalized image-based tumor growth prediction in a convection ... [20] Effect of heterogeneous vasculature on interstitial transport ... [21] Chemotherapeutic drug transport to brain ... [22] Sensitivity analysis of an image-based solid tumor computational ... [23] Role of convection and diffusion on DCE-MRI parameters in low ... [24] Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of ... [25] Angiogenesis: an adaptive dynamic biological ... [26] Blood flow and tumour-induced angiogenesis: dynamically ... [27] Effect of remodeled tumor-induced capillary network on ... [28] Numerical modeling of drug delivery in a dynamic ... [29] Spatiotemporal distribution modeling of PET tracer uptake ... [30] Simulation of oxygen pressure and nanoparticle FMISO ... [31] Modeling of FMISO F18- nanoparticle PET tracer in normal-cancerous ... [32] Image-based computational modeling of the FDG tracer in a solid ... [33] A simultaneously solution of interstitial fluid flow in tumor tissue and ... [34] Continuous and discrete mathematical models of ... [35] A hybrid discrete-continuum model of tumour induced ... [36] Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug ... [37] Diffusion and convection in normal and neoplastic ... [38] The flow of solute and solvent across a two-membrane ... [39] Tumor-induced neovascularization in the mouse ... [40] Coupled modeling of tumour angiogenesis, tumour growth and ... [41] Hypertension in cancer ...

مدلسازی رسانش دارو به تومور جامد با شبکه مویرگی بازسازی شده دینامیک ناشی از دو رگ والد

محیا محمدی MSc

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

مصطفی سفیدگر PhD

گروه مهندسی مکانیک، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

چکیده

امروزه مدل‌های ریاضی و روش‌های عددی با توجه به توانایی‌شان در پیش‌بینی و درک روند درمان سرطان، بسیار مورد توجه قرار می‌گیرند. در این پژوهش رسانش دارو به تومور جامد با در نظر گرفتن بافت نرمال اطراف آن با مدل‌سازی هم‌زمان جریان خون در شبکه مویرگی دینامیک و جریان میان‌بافتی و اضافه کردن معادله انتقال ماده حل‌شده به معادلات جریان سیال مورد مطالعه قرار گرفته است. در کار حاضر، برای اولین بار دارورسانی با مدل جامع چندمقیاسی با در نظر گرفتن دو رگ والد با تعداد شاخه‌ها و فشارهای ورودی و خروجی متفاوت مطالعه شده است. در این مقاله پس از بررسی رفتار جریان درون مویرگی در ارتباط با جریان سیال میان‌بافتی، توزیع غلظت دارو در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج وابستگی نحوه رسانش دارو به فشار سیال میان‌بافتی، فشار رگ والد و در واقع فشار خون هر بیمار و ساختار شبکه مویرگی را نشان می‌دهند. همچنین افزایش حدود ۲۰٪ غلظت متوسط دارو در ناحیه توموری در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه قبلی گروه با یک رگ والد، گواهی بر نقش کلیدی سیستم مویرگی و پارامترهای وابسته به آن است.

کلیدواژه‌ها: رسانش دارو، تومور جامد، جریان درون مویرگی، جریان سیال میان‌بافتی، توزیع غلظت دارو

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۵

نویسنده مسئول: msefidgar@pardisiu.ac.ir

۱- مقدمه

بر اساس یافته‌های پزشکی، بسیاری از درمان‌های دارویی نمی‌توانند به طور کامل تومورهای بدخیم را از بین ببرند [1-4]. شبکه مویرگی پیچیده که توسط رگ‌زایی ناشی از تومور ایجاد می‌شود، به دلیل شکل نامنظم خود به همراه نفوذپذیری بالا، یکی از دلایل درمان ناموفق است [5]. رگ‌ها با نفوذپذیری بالا در غیاب سیستم لنف منجر به ایجاد فشار میان‌بافتی بالایی می‌شوند [6-8]. فشار میان‌بافتی بالا از دلایل اصلی عدم رسانش دارو به تومورها می‌باشد [3]. بنابراین شناخت بهتر مراحل شکل‌گیری تومور و حذف آن در زمینه توسعه درمان‌های مؤثر بسیار مهم است [3]. به این منظور، در حال حاضر، از نتایج مدل‌سازی و شبیه‌سازی رسانش دارو به تومورها به منظور پیش‌بینی درمان استفاده می‌شود [9, 10].

دو دیدگاه کلی در زمینه شبیه‌سازی رسانش دارو به تومورها وجود دارد: دیدگاه ماکروسکوپی و دیدگاه میکروسکوپی. در دیدگاه ماکروسکوپی، توزیع پارامترهایی مانند فشار میان‌بافتی و غلظت در ابعاد بافت اهمیت دارند. در دیدگاه میکروسکوپی، پارامترهایی همانند ساختار شبکه مویرگی، جریان خون در مویرگ‌ها، ارتباط بین دیواره مویرگ‌ها و جریان، مستقیماً وارد مدل می‌شوند. همچنین دو دیدگاه دیگر برای بررسی رسانش دارو از نظر حل معادلات مربوط به غلظت عبارتند از: دیدگاه حمل دارو توسط جریان و دیدگاه حمل دارو به صورت مستقل.

بکستر و جین [11-14] با در نظر گرفتن دیدگاه ماکروسکوپی، از یک مدل ماده متخلخل پیوسته برای شبیه‌سازی جریان میان‌بافتی و انتقال دارو در تومورها استفاده کردند. سلطانی و چن [3] با دیدگاه

ماکروسکوپی مدل ریاضی را برای تومور کروی توسعه دادند و قطر بحرانی تومور و قطر بحرانی ناحیه مرده را به عنوان دو پارامتر تاثیرگذار معرفی کردند. همچنین آنها از مدل خود برای بررسی اثرات شکل و اندازه تومور بر میزان رسانش دارو استفاده کردند [15].

استئوپراترت و همکاران [16] با دیدگاه ماکروسکوپی، شیمی‌درمانی داخل صفاقی (Intraperitoneal) را با حل معادلات جریان میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شده 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.

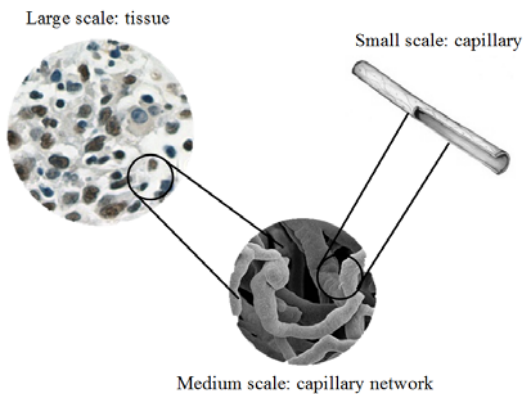
بانداری و همکاران در مطالعات مختلفی [17, 18] با تصاویر به‌دست‌آمده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic Resonance Imaging) تومور مغزی با نرم‌افزار دینامیک سیالات محاسباتی، معادلات حاکم بر جریان سیال میان‌بافتی و انتقال ماده حل‌شده را حل کردند. پارامترهای تاثیرگذار محیط میان‌بافتی، توزیع دارو و همچنین ردیاب در این مقالات بررسی شدند. مقیاسی و همکاران [19] الگویی برای پیش‌بینی رشد تومور مغزی گلیوما (Glioma) با استفاده از مدل واکنشی-جاب‌جایی-نفوذ (Convection-Diffusion-Reaction Model) بر مبنای تصاویر رزونانس مغناطیسی به‌دست‌آمده از بیماران ارائه کردند.

اثر خواص انتقالی بافت‌های ناهمگن بر جریان میان‌بافتی توسط ژا و همکاران [20]، آرفین و همکاران [21] و پیشکو و همکاران [22, 23] مطالعه شده است. آنها تومور را با توزیع مکانی متغیر خواص بافت، مدل نموده‌اند. اثر شبکه مویرگی ناشی از تومور در کارهای اشاره شده فوق بررسی نشده است.

مدل‌های ریاضی توسعه‌یافته، بر بررسی جریان خون در شبکه‌های مویرگی تاکید دارند. پزریکی‌دیس [10] مدل تئوری واحدی را برای مدل‌سازی جریان در شبکه مویرگی، هم‌زمان با جریان میان‌بافتی ارائه کرده است. چوان و همکاران [24] مدل ریاضی را برای بررسی اثرات تغییر قطر منفذ رگ‌ها بر میزان رسانش دارو توسعه داده‌اند. استابلیانوپولوس و همکاران [8] تاثیر ضریب نفوذپذیری رگ‌های ناشی از تومور بر میزان جریان تراوایی سیال و دارو از رگ‌ها را با توسعه مدل ریاضی بررسی کردند. آنچه باید به آن اشاره کرد، این است که رفتار دینامیک قطر مویرگ‌ها در کارهای فوق در نظر گرفته نشده است و مویرگ‌ها به صورت شبکه‌ای استاتیک مطالعه شده‌اند. سکمب و همکاران [25] شبیه‌سازی تئوری را که شامل تطابق‌پذیری دینامیک شبکه رگی است، بررسی کردند. چاپلین و همکاران [26] شبکه مویرگی تطابق‌پذیری را در اطراف تومور مدل‌سازی نمودند. بر اساس نتایج شبیه‌سازی آنها، جریان دارو به دلیل ساختار شبکه مویرگی، به سلول‌های تومور نمی‌رسد و به جریان خون اصلی برمی‌گردد. در این مطالعات، فقط جریان درون مویرگی در نظر گرفته شده است و رسانش دارو در میان‌بافت مدل نشده است. در پژوهش سلطانی و چن [7]، مدل ریاضی برای حل هم‌زمان جریان میان‌بافتی با جریان خون ناپیوسته در درون رگ‌ها با در نظر گرفتن اثرات بافتی شبکه مویرگی توسعه یافته است. همچنین در مطالعات بعدی اثرات در نظر گرفتن شبکه دینامیک بر فشار میان‌بافتی بررسی شده است [6, 27]. سفیدگر و همکاران [28] با مدل‌سازی هم‌زمان جریان خون در شبکه مویرگی دینامیک با یک رگ والد و جریان میان‌بافتی و با اضافه کردن معادله انتقال ماده حل‌شده به معادلات جریان سیال، به صورت جامع به بررسی رسانش دارو پرداختند و نشان دادند که رسانش دارو به تومورها به ساختار شبکه مویرگی تومور وابسته می‌باشد.

۲-۲- شبیه‌سازی جریان درون‌مویرگی و میان‌بافتی

به طور کلی مدل‌سازی تومورها با در نظر گرفتن شبکه مویرگی شامل سه مقیاس مختلف است که در شکل ۱ نشان داده شده است. این مقیاس‌ها عبارتند از: الف) جریان خون در مویرگ‌ها به عنوان کوچک‌ترین مقیاس، ب) توزیع جریان خون در شبکه‌ای که به وسیله رگ‌سازی القاء-توموری ایجاد شده است به عنوان مقیاس متوسط، ج) جابه‌جایی و پخش جریان سیال در بافت‌های نرمال و توموری به عنوان بزرگ‌ترین مقیاس.



شکل ۱) شماتیکی از مقیاس‌های مختلف شبیه‌سازی

جریان درون مویرگ‌ها با معادله پوازی مدل می‌شود که در آن ویسکوزیته به صورت متغیر وابسته به قطر مویرگ و غلظت گلبول قرمز خون اصلاح می‌شود (معادله ۱).

$$Q = \frac{\pi \Delta P_b D^4}{128 \mu_{app} L} \quad (1)$$

که در آن ΔP_b ، D ، L و μ_{app} به ترتیب نشان‌دهنده اختلاف فشار در دو طرف رگ، قطر مویرگ، ویسکوزیته ظاهری و طول مویرگ می‌باشند. لازم به ذکر است که بازسازی شبکه مویرگی بر مبنای تطابق‌پذیری قطر مویرگ‌ها در این مطالعه در نظر گرفته شده است. مویرگ‌ها قادرند به طور پیوسته قطرشان را در پاسخ به محرک‌های فیزیکی و بیوشیمی تغییر دهند. جزئیات اصلاح معادله پوازی و تطابق‌پذیری قطر مویرگ در کارهای پیشین گروه^[28, 33] توضیح داده شده است.

جریان میان‌بافتی نیز توسط معادله ۲ با در نظر گرفتن بافت به عنوان یک ماده متخلخل و حل معادله دارسی شبیه‌سازی می‌شود.

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

در معادله ۲، k نشان‌دهنده رسانش هیدرولیکی میان‌بافت می‌باشد و P_i فشار میان‌بافتی را نشان می‌دهد. ϕ_B و ϕ_L به ترتیب نشانگر عبارات مربوط به چشمه و چاه جریان می‌باشند. ϕ_B برابر نرخ جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خونی به فضای میان‌بافتی و برعکس است. ϕ_L برابر نرخ جریان سیال بر واحد حجم از بافت به رگ‌های لنفاوی می‌باشد. این عبارات توسط قانون استارلینگ به صورت معادلات ۳ و ۴ محاسبه می‌شوند.

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

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

که در آن L_p ، P_B ، L_p ، $\frac{S}{V}$ ، σ_s ، π_B ، π_i ، P_L و P_i به ترتیب نشان‌دهنده مساحت سطح دیواره رگ بر واحد حجم بافت، رسانش هیدرولیکی

سلطانی و همکاران^[29] با در نظر گرفتن مکانیزم‌هایی نظیر واکنش (Reaction) و اتصال (Binding)، توزیع زمانی و مکانی ردیاب (Tracer) گلوکوز نشان‌دار شده (Fluorodeoxyglucose) دستگاه پت (Positron Emission Tomography) را مطالعه کردند. عسگری و همکاران^[30] با در نظر گرفتن شبکه مویرگی واقعی و جریان درون‌مویرگی، غلظت ردیاب افمایزو (FMISO) را در دو حالت آزاد و متصل به سلول‌ها در زمان‌های مختلف بررسی کردند. در ادامه، همین گروه^[31] غلظت ردیاب دستگاه پت را بر مبنای دینامیک نانوذره افمایزو با هدف به دست آوردن نواحی کم‌اکسیژن (Hypoxia) و مکان‌یابی سلول‌های سرطانی مطالعه کردند. فسائیان و همکاران^[32] توزیع ردیاب افدی‌جی (FDG) را با در نظر گرفتن شبکه مویرگی واقعی و استفاده از پردازش تصویر با اعمال معادلات جابه‌جایی-پخش-واکنش به دست آوردند.

در پژوهش حاضر، رسانش دارو با مدل جامع دربرگیرنده شبکه مویرگی دینامیک در ارتباط با جریان میان‌بافتی مطالعه شده است که این مدل سیستم لنفاوی در بافت نرمال را نیز شامل می‌شود. در مقاله حاضر، مطالعات پیشین گروه^[6, 7, 28, 33] تکمیل‌تر شده است و دارورسانی با در نظر گرفتن دو رگ والد با تعداد شاخه‌ها و فشارهای ورودی و خروجی متفاوت مطالعه شده است. در این مقاله، ابتدا شبکه مویرگی با روش گسسته ارائه شده توسط اندروسون و چاپلین^[34] تولید شده است. جریان خون غیرپیوسته عبوری از شبکه مویرگی که قطر مویرگ‌ها در آن طبق محرک‌های فیزیکی و بیوشیمی تغییر می‌کنند، در ارتباط با جریان میان‌بافتی مطالعه شده است. در نهایت با اضافه کردن معادلات انتقال ماده حل‌شدنی، نحوه رسانش دارو مورد بررسی قرار گرفته است و با نتایج مطالعه پیشین مقایسه شده است.

۲- مواد و روش‌ها

مدلسازی محاسباتی در این مطالعه شامل سه مرحله می‌باشد:

الف) مدل‌سازی شکل‌گیری رگ‌های ناشی از تومور

ب) مدل‌سازی جریان سیال در فضای میان‌بافتی و جریان خون در رگ‌ها

ج) مدل‌سازی انتقال ماده حل‌شدنی در میان‌بافت

۲-۱- مدل ریاضی تولید شبکه مویرگی ناشی از تومور

مدلسازی رگ‌زایی ناشی از تومور در مطالعه حاضر، با روش گسسته ارائه شده توسط اندروسون و چاپلین^[34] انجام شده است. در این روش از ضرایب معادلات دیفرانسیل حاکم گسسته شده، برای تعریف احتمال رشد و حرکت سلول‌های اندوتلیال (Endothelial Cells) دیواره رگی استفاده می‌شود^[34]. در این مدل، سه مکانیزم اصلی، حرکت سلول‌های اندوتلیال را کنترل می‌کنند:

الف) حرکت تصادفی

ب) کموتکسیس (Chemotaxis)

ج) هپتوتکسیس (Haptotaxis)

حرکت تصادفی در اثر گرادین چگالی سلول‌های اندوتلیال به وجود می‌آید. گرادین فاکتور رگ‌زایی تومور (Tumor Angiogenesis Factor) سبب حرکت سلول‌ها توسط مکانیزم کموتکسیس می‌گردد. همچنین گرادین فیبرونکتین (Fibronectin) سبب گرادین چسبندگی در محیط می‌شود که مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را جهت‌دار می‌کند. در این نوع حرکت که هپتوتکسیس نام دارد، سلول‌ها با برقراری ارتباط مکانیکی با اجزای ماتریس، مانند فیبرها حرکت رو به جلوی خود را حفظ می‌کنند. جزئیات این روش در مقاله

که در آن Pe ، P و σ_f به ترتیب نشان‌دهنده عدد پکلت (Peclet Number)، ضریب بازتاب فیلتراسیون و ضریب نفوذپذیری مویرگ‌ها می‌باشند. عدد پکلت نشان‌دهنده نسبت نرخ جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ می‌باشد که توسط معادله ۱۰ بیان می‌شود.

$$Pe = \frac{\phi(1 - \sigma_f)V}{PS} \quad (10)$$

غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسما به صورت تزریق توده‌ای (Bolus Injection) طبق معادله ۱۱ در نظر گرفته می‌شود.

$$C_p = C_p^0 e^{-\frac{\ln(0.5)t}{\tau}} \quad (11)$$

که در آن τ نیمه عمر دارو در پلاسما می‌باشد. در این تزریق مقدار غلظت پلاسما به صورت نمایی با زمان کاهش می‌یابد. نرخ انتقال ماده حل‌شدنی از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لnf با معادله ۱۲ در نظر گرفته می‌شود [39].

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

لازم به ذکر است که مدل‌سازی توزیع ماده حل‌شدنی در بافت انجام شده است که در آن نرخ انتقال ماده حل‌شدنی از رگ‌های خونی به فضای میان‌بافتی به عنوان ترم چشمه جریان جرم در نظر گرفته شده است. در واقع در هر جایی از دامنه حل که رگ‌های خونی وجود دارند، ترم چشمه در نظر گرفته می‌شود. همچنین سیستم لnf که به صورت توزیع یکنواخت فقط در بافت نرمال دامنه حل در نظر گرفته شده است، به عنوان ترم چاه جریان جرم می‌باشد که انتقال مواد حل‌شدنی از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لnf را بیان می‌کند. در حالت کلی معادله انتقال ماده حل‌شدنی به صورت خلاصه توسط معادله ۱۳ بیان می‌شود.

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (v_i C) + \Phi_b - \Phi_L && \text{بافت نرمال با وجود رگ خونی} \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (v_i C) + \Phi_b && \text{بافت توموری با وجود رگ خونی} \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (v_i C) - \Phi_L && \text{بافت نرمال بدون وجود رگ خونی} \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (v_i C) && \text{بافت توموری بدون وجود رگ خونی} \end{aligned} \quad (13)$$

۲-۳-۱- پارامترهای شبیه‌سازی انتقال ماده حل‌شدنی

مقادیر پارامترهای مربوط به انتقال ماده حل‌شدنی که مشابه پارامترهای شبیه‌سازی جریان درون مویرگی و میان‌بافتی می‌باشد در کارهای پیشین گروه [33, 36] شرح داده شده است. سایر پارامترها در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

جدول ۱) پارامترهای مدل‌سازی انتقال ماده حل‌شدنی

پارامتر	بافت	مقدار	مرجع
σ_f	نرمال	0.9	۱۱
	توموری	0.9	۱۱
$D_{eff} [m^2 s^{-1}]$	نرمال	0.16×10^{-12}	۱۱
	توموری	2×10^{-12}	۱۱
$P [ms^{-1}]$	نرمال	2.2×10^{-10}	۱۱
	توموری	17.3×10^{-10}	۱۱
$\tau [hr]$	پلاسما	6.1	۱۱

۲-۴- میدان حل

شبیه‌سازی حاضر به صورت دوبعدی صورت گرفته است که تومور در

دیواره رگ، فشار درون رگی، ضریب انعکاس اُسمزی متوسط برای پروتئین‌های پلاسما، فشار اُسمزی پلاسما، فشار اُسمزی سیال میان‌بافتی، رسانش هیدرولیکی دیواره لnf و فشار هیدرواستاتیک لnf می‌باشند.

با توجه به اینکه هدف مقاله حاضر بررسی توزیع دارو به عنوان ماده حل‌شدنی در تومور می‌باشد، به جزئیات بیشتر مدل‌سازی جریان درون مویرگی و درون بافتی اشاره نمی‌شود. توضیحات بیشتر در مورد نحوه اعمال معادلات و مقدار ثوابت آنها در کارهای پیشین گروه [33, 36] به طور مفصل بررسی شده است.

۲-۳- شبیه‌سازی انتقال ماده حل‌شدنی

انتقال ماده حل‌شدنی در مواد متخلخل شامل دو مکانیزم پخش (Diffusion) و جابه‌جایی (Convection) است. معادله حاکم بر اساس قانون بقاء جرم به صورت معادله ۵ به دست می‌آید [37].

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{j} = 0 \quad (5)$$

که در آن، C و J به ترتیب نشان‌دهنده غلظت و شار جرمی ماده حل‌شدنی می‌باشند. معادله ۵ بیان می‌کند که نرخ خالص جریان جرمی خروجی از حجم کنترل برابر تغییرات جرم در حجم کنترل است.

مکانیزم پخش انتقال ماده حل‌شدنی در بافت‌های بیولوژیکی از قانون اول فیک به دست می‌آید. در این مدل برخلاف مدل‌های غیرفیکی ضریب پخش به غلظت ماده حل‌شدنی وابسته نیست. ترم جابه‌جایی در ارتباط با سرعت سیال میان‌بافتی می‌باشد. لذا می‌توان مقدار شار جرمی را با معادله ۶ به دست آورد.

$$J = -D_{eff} \nabla C + v_i C \quad (6)$$

که در آن، v_i و D_{eff} به ترتیب ضریب پخش موثر و سرعت جریان میان‌بافتی را نشان می‌دهند. با جایگذاری معادله ۶ در معادله ۵، معادله ۷ به دست می‌آید.

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

لازم به ذکر است که معادلات مربوط به سیال میان‌بافتی به صورت مستقل از معادلات ماده حل‌شدنی محاسبه می‌شوند چراکه فرض شده است که ماده حل‌شدنی بر چگالی مایع میان‌بافتی تأثیر نمی‌گذارد.

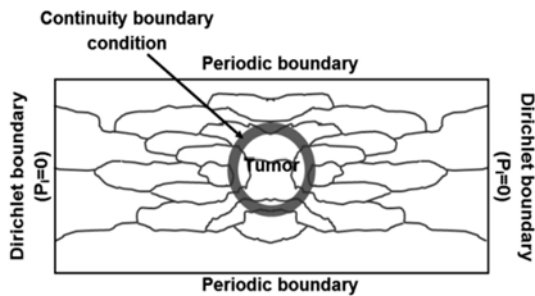
معادله ۷ برای انتقال ماده حل‌شدنی در مواد متخلخل نیز برقرار است. در بافت‌های بیولوژیکی به دلیل وجود چشمه و چاه جریان جرم و با در نظر گرفتن ضریب پخش موثر یکنواخت، معادله ۷ را باید به صورت معادله ۸ بازنویسی کرد.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (v_i C) + \Phi_b - \Phi_L \quad (8)$$

که در آن Φ_b نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ‌ها به فضای میان‌بافتی را نشان می‌دهد و Φ_L نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لnf می‌باشد. انتقال ماده حل‌شدنی از دیواره رگ‌ها به میان‌بافت به دو طریق جابه‌جایی و پخش صورت می‌پذیرد. گرادیان غلظت (اختلاف غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسما، C_p و غلظت ماده حل‌شدنی در میان‌بافت، C) منجر به انتقال دارو توسط مکانیزم پخش می‌گردد. همچنین حرکت سیال به دلیل وجود گرادیان فشار، سبب جابه‌جایی مواد حل‌شدنی می‌شود. مدل پتلك برای محاسبه نرخ خروجی مواد حل‌شدنی از دیواره رگ طبق معادله ۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد [38].

$$\Phi_b = \phi_B (1 - \sigma_f) C_p + \frac{PS}{V} (C_p - C) \frac{Pe}{e^{Pe-1}} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \nabla P_i &= 0 && \text{شرط بدون شار برای بالا و پایین میدان} \\ P_i &= 0 && \text{فشار بافت نرمال برای سمت چپ و راست میدان} \\ -k_t \nabla P_i|_t &= && \text{پیوستگی سرعت در مرز مشترک} \\ -k_t \nabla P_i|_n &= && \text{پیوستگی فشار در مرز مشترک} \\ P_i|_t &= P_i|_n && \end{aligned} \quad (15)$$



شکل ۴) شرایط مرزی جریان میان بافتی

۲-۵-۳- انتقال ماده حل شدنی

برای حل معادله انتقال ماده حل شدنی، شرط مرزی پیوستگی غلظت و شار غلظت در مرز مشترک بافت توموری و نرمال همان طور که در معادله ۱۶ نشان داده شده است، استفاده می شود.

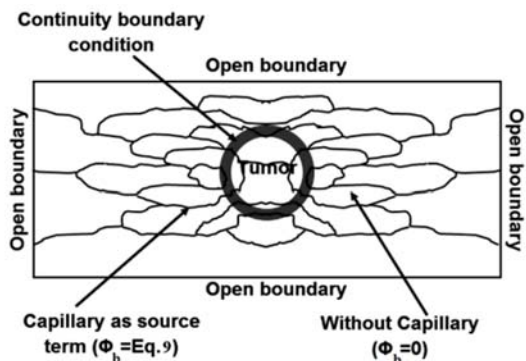
$$\begin{aligned} (D_{eff}^t \nabla C + v_i C)|_t &= && \text{پیوستگی شار غلظت در مرز مشترک} \\ (D_{eff}^t \nabla C + v_i C)|_n &= && \\ C|_t &= C|_n && \text{پیوستگی غلظت در مرز مشترک} \end{aligned} \quad (16)$$

شرط مرزی باز برای مرزهای میدان دوبعدی مورد استفاده قرار گرفته است که طبق معادله ۱۷ بیان می شود.

$$-n \nabla C = 0 \quad (17)$$

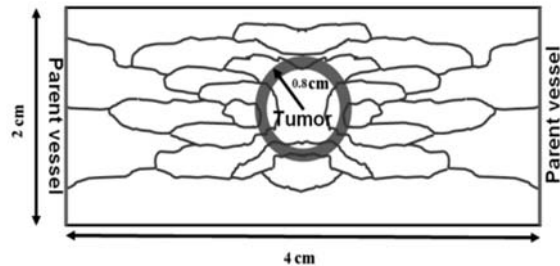
که در آن n بردار نرمال سطح می باشد. لازم به ذکر است که معادله ۹ هر جا که رگ های خونی وجود داشته باشند، اعمال می شود و در سایر مکان ها، این مقدار برابر صفر در نظر گرفته می شود. شرایط مرزی ذکر شده برای حل معادله انتقال ماده حل شدنی در شکل ۵ نشان داده شده است.

شکل ۶ روندنمای شبیه سازی عددی انتقال ماده حل شدنی را نشان می دهد. شبیه سازی کار حاضر در نرم افزار کامسول انجام شده است. روش غیرخطی نیوتن مستهلک شده (Damped Newton Method) برای حل معادلات، مورد استفاده قرار گرفته است.



شکل ۵) شرایط مرزی مدل انتقال ماده حل شدنی

وسط میدان و دو رگ والد در دو طرف میدان قرار گرفته اند. میدان حل در شکل ۲ نشان داده شده است که ابعاد میدان و تومور در شکل مشخص می باشند. در این مطالعه، علاوه بر در نظر گرفتن دو رگ والد در دو طرف میدان، تعداد شاخه های متفاوتی نیز در هر طرف میدان در نظر گرفته شده است که در راستای نزدیک تر کردن مساله حاضر به حالت فیزیولوژیکی واقعی تومور می باشد. تعداد شاخه ها در طرف چپ و راست میدان به ترتیب برابر ۸ و ۵ شاخه می باشند.



شکل ۲) شماتیکی از میدان حل

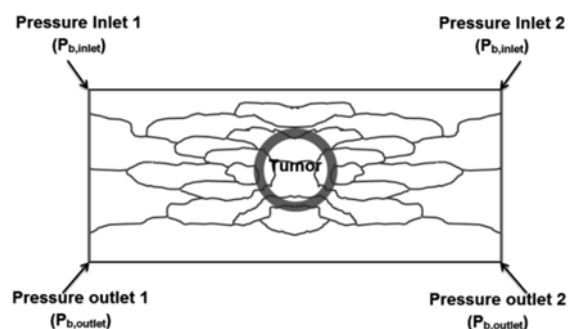
۲-۵-۵- شرایط مرزی

شرایط مرزی شامل شرایط مرزی تحلیل جریان و شرایط مرزی انتقال ماده حل شدنی می باشند. شرایط مرزی تحلیل جریان را می توان به دو بخش شرایط مرزی حاکم بر جریان شبکه مویرگی و شرایط مرزی جریان میان بافتی تقسیم کرد.

۲-۵-۱- جریان شبکه مویرگی

همان طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، مقدار فشار ورودی و خروجی در رگ های والد به عنوان شرایط مرزی تحلیل جریان شبکه مویرگی به کار می روند که از مقادیر فیزیولوژیکی گزارش شده [40] استخراج شده اند. این مقادیر به صورت زیر ارائه شده اند.

$$\begin{aligned} P_{b,inlet} &= 25\text{mmHg} && \text{فشار ورودی رگ والد سمت چپ} \\ P_{b,outlet} &= 5\text{mmHg} && \text{فشار خروجی رگ والد سمت چپ} \\ P_{b,inlet} &= 35\text{mmHg} && \text{فشار ورودی رگ والد سمت راست} \\ P_{b,outlet} &= 10\text{mmHg} && \text{فشار خروجی رگ والد سمت راست} \end{aligned} \quad (18)$$



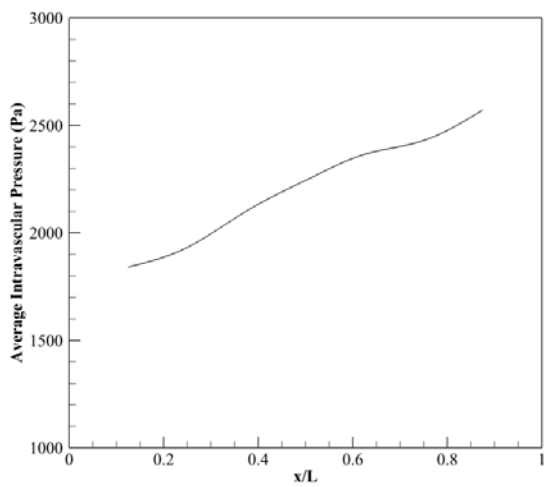
شکل ۳) شرایط مرزی جریان شبکه مویرگی

۲-۵-۲- جریان میان بافتی

برای تحلیل جریان میان بافتی، شرط مرزی بدون شار برای بالا و پایین میدان استفاده می شود؛ برای سمت چپ و راست میدان، فشار برابر فشار بافت نرمال که در اینجا صفر در نظر گرفته شده است، می باشد و شرط پیوستگی (برابری سرعت و فشار در دو سوی مرز) در مرز مشترک بین بافت نرمال و توموری [9] اعمال می گردد. شرایط ذکر شده در شکل ۴ و معادله ۱۵ ارائه شده اند.

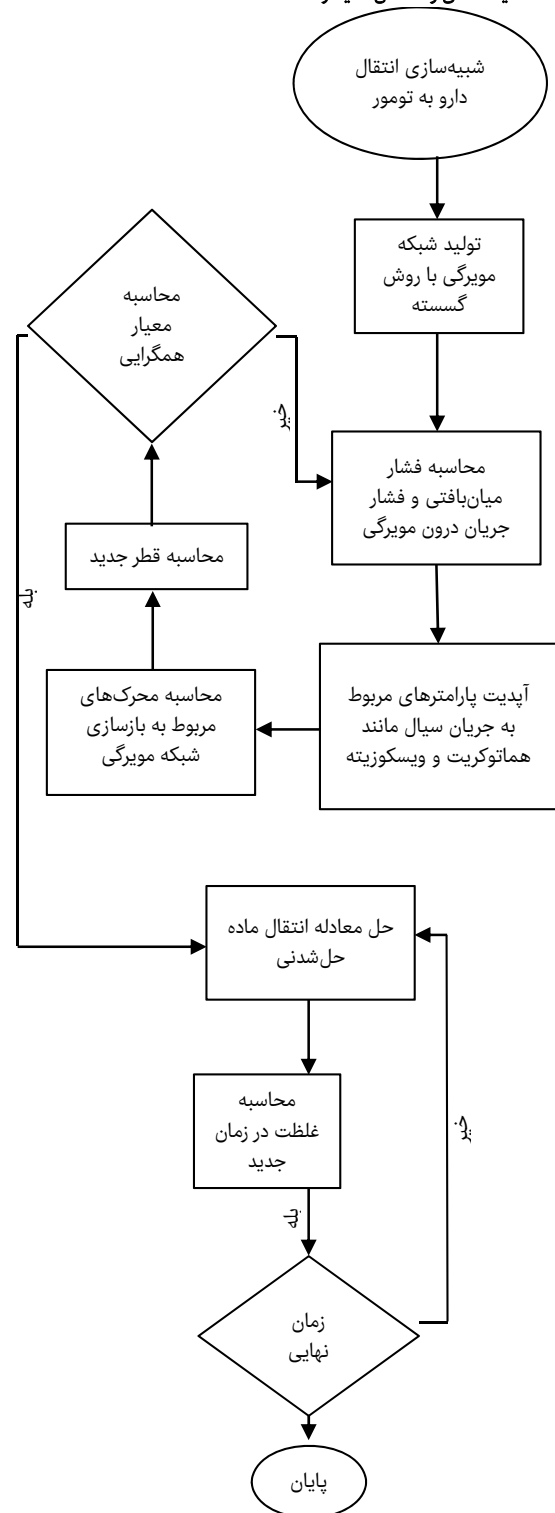
تومور در حالات مختلف شبکه با یک رگ والد مطالعه شده است. در این مطالعه، در راستای اهداف مطالعات پیشین [6, 7, 27, 28]، برای نزدیک شدن مطالعات به حالت واقعی بیولوژیکی، شبکه مویرگی دینامیک با دو رگ والد با فشارهای ورودی و خروجی متفاوت در نظر گرفته شده است.

متوسط فشار درون مویرگی در مقاطع مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است که در آن، x نشان‌دهنده فاصله از رگ والد سمت چپ می‌باشد و L نشان‌دهنده طول میدان محاسباتی (۴ سانتی‌متر) است. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، هرچه از سمت چپ میدان محاسباتی به طرف راست حرکت می‌کنیم، متوسط فشار درون مویرگی افزایش می‌یابد که این موضوع با توجه به شرایط مرزی قابل توجیه می‌باشد. لازم به ذکر است، از آنجایی که در ناحیه توموری، شبکه مویرگی تراکم و پیچیدگی بالایی وجود دارد، شب تغییر متوسط فشار درون مویرگی افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده تاثیر بالای شبکه مویرگی در جریان درون رگ‌ها و لذا توزیع دارو می‌باشد.



نمودار ۱) متوسط فشار درون مویرگی در مقاطع مختلف

فشار سیال میان‌بافتی در مطالعات مختلفی به عنوان پارامتر تاثیرگذار در کیفیت شیمی‌درمانی معرفی شده است [3]. شکل ۷، فشار سیال میان‌بافتی را در مسأله حاضر نشان می‌دهد. از آنجایی که ناحیه توموری، سیستم لنفاوی کارآمدی ندارد و همچنین رگ‌ها در این ناحیه دارای نفوذپذیری بالایی می‌باشند، فشار سیال میان‌بافتی در این ناحیه بالاترین مقدار خود را دارد. همچنین، فشار سیال میان‌بافتی در این ناحیه به صورت غیریکنواخت می‌باشد که این رفتار در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات ماکروسکوپی و پیشین گروه با یک رگ والد به صورت واضح‌تری مشاهده می‌شود. نمودار ۲ فشار سیال میان‌بافتی را روی خطوط خاصی از میدان محاسباتی نشان می‌دهند که این خطوط در شکل ۸ نشان داده شده‌اند. همان‌طور که به وضوح مشاهده می‌شود، توزیع فشار میان‌بافتی در ناحیه توموری روی خط طولی به صورت غیریکنواخت می‌باشد که این موضوع ناشی از متفاوت بودن فشار درون مویرگی در رگ‌های والد دو طرف میدان محاسباتی است. نمودار ۳، متوسط فشار سیال میان‌بافتی را در مقاطع مختلف نشان می‌دهد. در فواصل مساوی از سمت چپ و راست میدان محاسباتی، متوسط فشار سیال میان‌بافتی در سمت راست، بیشتر از سمت چپ می‌باشد که این موضوع با توجه به بالاتر بودن فشار رگ والد سمت راست قابل توجیه است.

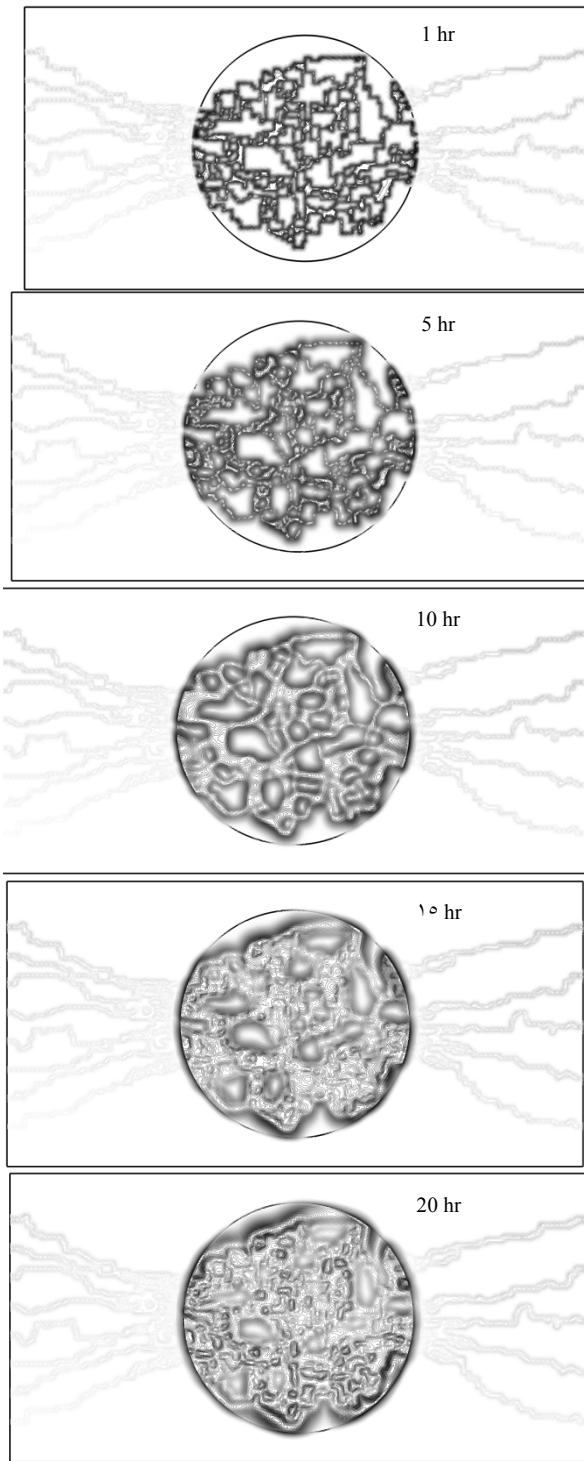


شکل ۶) روندنمای شبیه‌سازی عددی انتقال ماده حل‌شده

۳- نتایج و بحث

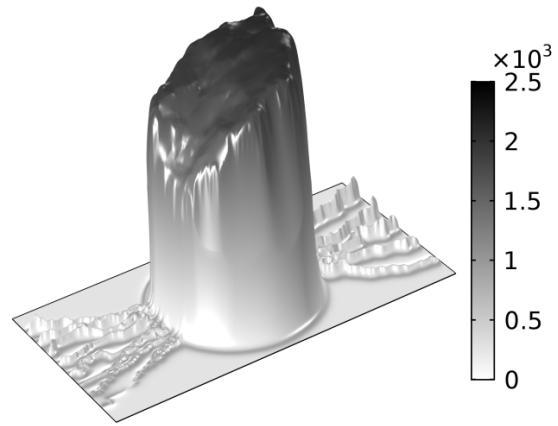
همان‌طور که در معادلات حاکم بر انتقال ماده حل‌شده (معادلات ۸ الی ۱۲) می‌توان مشاهده کرد، برای یافتن درک درستی از توزیع غلظت دارو و لذا کارایی شیمی‌درمانی، ابتدا باید فشار درون مویرگی و فشار سیال میان‌بافتی را به درستی محاسبه کرد. در بسیاری از مطالعات، فشار درون مویرگی ثابت در نظر گرفته می‌شود که این فرض دور از واقعیت می‌باشد [7]. در مطالعات قبلی گروه برای رفع این اشکال، اثرات در نظر گرفتن جریان درون شبکه مویرگی ناشی از

توزیع غلظت دارو در زمان‌های مختلف محاسبه شده است. شکل ۹ توزیع غلظت دارو را ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ ساعت بعد از تزریق نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، حتی ۲۰ ساعت پس از تزریق، دارو به صورت غیریکنواخت در ناحیه توموری توزیع می‌گردد که شبکه مویرگی پیچیده، اصلی‌ترین عامل می‌باشد [28].

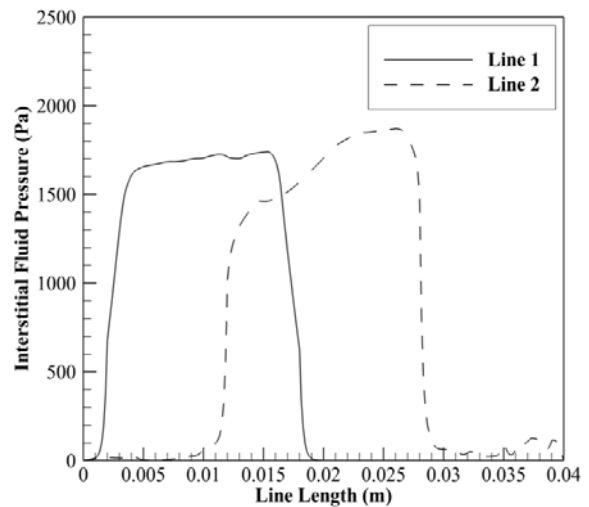


شکل ۹ غلظت دارو در زمان‌های مختلف

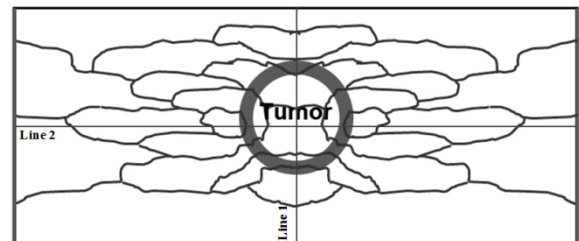
متوسط غلظت دارو در مقاطع و زمان‌های مختلف و متوسط غلظت بی‌بعد دارو در ناحیه توموری در طول زمان، به ترتیب در نمودارهای



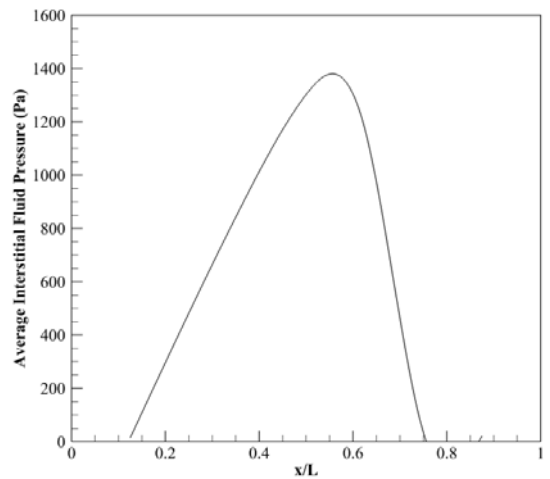
شکل ۷ فشار سیال میان‌بافتی



نمودار ۲ فشار سیال میان‌بافتی روی خطوط نشان داده شده در شکل ۸



شکل ۸ خطوط استخراج نتایج روی آن‌ها



نمودار ۳ متوسط فشار سیال میان‌بافتی در مقاطع مختلف

مطالعه پیشین گروه [28] که در آن، یک رگ والد در نظر گرفته شده بود، مقایسه شده است. همان طور که می توان در نمودار ۵ مشاهده کرد، غلظت دارو در ناحیه توموری در این مطالعه حدود ۲۰٪ بیشتر از مطالعه پیشین است که وجود دو رگ والد از اصلی ترین عوامل بهبود دارورسانی به ناحیه توموری است. در واقع سیستم مویرگی، مانند یک شمشیر دو لبه عمل می کند که در صورت استفاده بهینه از آن، می تواند نقش موثری در درمان تومور داشته باشد.

۴- نتیجه گیری

در این مطالعه، به منظور پیش بینی روند شیمی درمانی که یکی از روش های متداول برای از بین بردن سلول های سرطانی است، مطالعات پیشین گروه [6, 7, 28, 33] با در نظر گرفتن دو رگ والد با تعداد شاخه ها و فشارهای ورودی و خروجی متفاوت با مدل جامع ارائه شده [28]، مورد مطالعه قرار گرفته است. مدل سازی با حل هم زمان جریان درون مویرگی و میان بافتی و اضافه کردن معادله انتقال ماده حل شدنی انجام شده است. نتایج نشان می دهند که فشار سیال میان بافتی در ناحیه توموری بیشترین مقدار خود را دارد که با توجه به عدم وجود سیستم لنفاوی کارآمد و تراوایی بالای رگ ها در این ناحیه، این موضوع قابل توجیه می باشد. همچنین فشار سیال میان بافتی در ناحیه توموری در این مطالعه نسبت به مطالعات پیشین گروه با یک رگ والد توزیع غیرهمگن تری دارد. غلظت دارو در زمان های مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است که نتایج نشان می دهند حتی ۲۰ ساعت پس از تزریق، توزیع دارو حالت یکنواختی ندارد که پیچیدگی شبکه مویرگی اصلی ترین عامل آن می باشد. با توجه به نتایج متوسط غلظت دارو در مقاطع و زمان های مختلف (نمودار ۴)، متوسط فشار درون مویرگی در مقاطع مختلف (نمودار ۱) و متوسط فشار سیال میان بافتی در مقاطع مختلف (نمودار ۳)، می توان نتیجه گرفت که چگونگی توزیع دارو در نواحی مختلف وابسته به ساختار شبکه مویرگی، فشار رگ والد و لذا فشار درون مویرگ ها و فشار سیال میان بافتی است و لذا با کنترل این پارامترها می توان دارورسانی را بهبود داد، مشابه آنچه که در پژوهش حاضر نسبت به مطالعه پیشین گروه [28] صورت گرفته است (نمودار ۵).

تشکر و قدردانی: نویسندگان موردی بیان نکردند.

تأییدیه اخلاقی: نویسندگان تعهد می نمایند که نتایج این مقاله در جایی پیش از این منتشر نشده است.

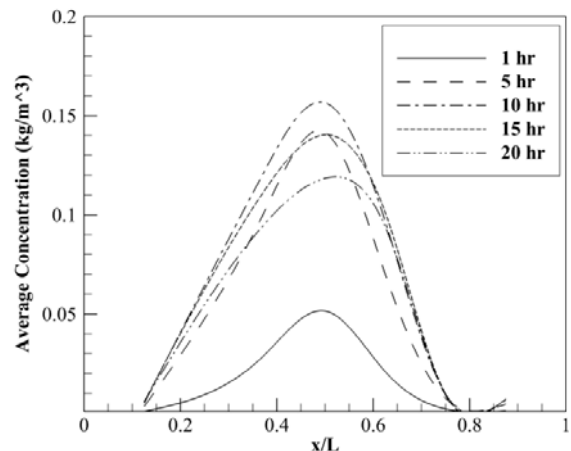
تعارض منافع: تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: محیا محمدی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۵۰٪)؛ مصطفی سفیدگر (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه / پژوهشگر اصلی / تحلیلگر / نگارنده بحث (۵۰٪) **منابع مالی:** در نگارش مقاله از هیچ منبع مالی استفاده نشده است.

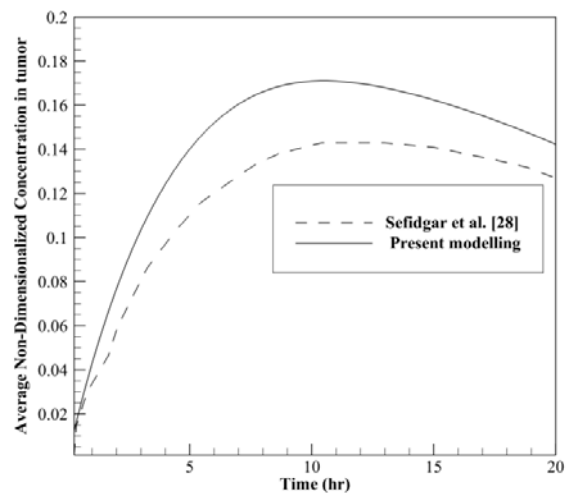
منابع

- 1- Jain RK, Tong RT, Munn LL. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Research*. 2007;67(6):2729-35.
- 2- Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, Jain RK. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiological Reviews*. 2011;91(3):1071-121.
- 3- Soltani M, Chen P. Numerical modeling of fluid flow in solid tumors. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20344.

۴ و ۵ نشان داده شده اند. همان طور که در این نمودارها مشخص است، غلظت دارو در ابتدا با زمان افزایش می یابد و بعد از کاهش غلظت پلاسما، کم می شود. مطابق نمودار ۴، متوسط غلظت دارو در ناحیه نرمال اطراف تومور در سمت راست بیشتر از سمت چپ می باشد که این موضوع ناشی از بالاتر بودن فشار رگ والد سمت راست است. علی رغم بالاتر بودن فشار رگ والد سمت راست، در نواحی توموری، توزیع غلظت متوسط در فواصل مساوی از سمت چپ و راست میدان محاسباتی، در سمت چپ اندکی بالاتر است که این موضوع ناشی از بیشتر بودن تعداد شاخه ها و لذا بیشتر بودن ترم چشمه در سمت چپ میدان محاسباتی و بالاتر بودن فشار سیال میان بافتی در سمت راست میدان محاسباتی است. در واقع چگونگی توزیع دارو در نواحی مختلف نرمال و توموری علاوه بر وابستگی به ساختار شبکه مویرگی، وابسته به فشار رگ والد و فشار سیال میان بافتی می باشد.



نمودار ۴) متوسط غلظت دارو در مقاطع و زمان های مختلف



نمودار ۵) غلظت متوسط بی بعد در ناحیه توموری

به عبارت دیگر، رسانش دارو به تومور از طریق رگ های خونی، رابطه به هم وابسته ای از فشار درون مویرگی و لذا فشار رگ والد و فشار سیال میان بافتی است که می توانیم برای دستیابی به توزیع خاصی در تومور، از تغییر این پارامترها، استفاده بهینه ای داشته باشیم. با توجه به نتایج به دست آمده می توان بیان کرد که فشار خون بیمار می تواند پارامتر تعیین کننده ای در روند درمان وی باشد که به این موضوع در برخی مطالعات تجربی نیز اشاره شده است [41]. همچنین، غلظت متوسط بی بعد دارو در ناحیه توموری در مطالعه حاضر با

- 21- Arifin DY, Lee KYT, Wang CH. Chemotherapeutic drug transport to brain tumor. *Journal of Controlled Release*. 2009;137(3):203-10.
- 22- Pishko GL, Astarly GW, Mareci TH, Sarntinoranont M. Sensitivity analysis of an image-based solid tumor computational model with heterogeneous vasculature and porosity. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011;39(9):2360-73.
- 23- Pishko GL, Astarly GW, Zhang J, Mareci TH, Sarntinoranont M. Role of convection and diffusion on DCE-MRI parameters in low leakiness KHT sarcomas. *Microvascular Research*. 2012;84(3):306-13.
- 24- Chauhan VP, Stylianopoulos T, Martin JD, Popović Z, Chen O, Kamoun WS, et al. Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner. *Nature Nanotechnology*. 2012;7(6):383-8.
- 25- Secomb TW, Alberding JP, Hsu R, Dewhirst MW, Pries AR. Angiogenesis: an adaptive dynamic biological patterning problem. *PLoS Computational Biology*. 2013;9(3):e1002983.
- 26- Chaplain MAJ, McDougall SR, Anderson AR. Blood flow and tumour-induced angiogenesis: dynamically adapting vascular networks. In: Jackson TL, editor. *Modeling tumor vasculature*. New York: Springer; 2012. p. 167-212.
- 27- Sefidgar M, Raahemifar K, Bazmara H, Bazargan M, Mousavi SM, Soltani M. Effect of remodeled tumor-induced capillary network on interstitial flow in cancerous tissue. 2nd Middle East Conference on Biomedical Engineering; 2014 Feb 17-20; Doha, Qatar. IEEE; 2014. p. 212-5.
- 28- Sefidgar M, Soltani M, Raahemifar K, Sadeghi M, Bazmara H, Bazargan M, Mousavi Naeenian M. Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature. *Microvascular Research*. 2015;99:43-56.
- 29- Soltani M, Sefidgar M, Bazmara H, Casey ME, Subramaniam RM, Wahl RL, Rahmim A. Spatiotemporal distribution modeling of PET tracer uptake in solid tumors. *Annals of Nuclear Medicine*. 2017;31(2):109-24.
- 30- Asgari H, Ta'atizadeh E, Sefidgar M, Soltani M. Simulation of oxygen pressure and nanoparticle FMISO concentration in tissue by considering a real capillary network. *Modares Mechanical Engineering*. 2018;17(11):125-32. [Persian]
- 31- Asgari H, Soltani M, Sefidgar M. Modeling of FMISO F18- nanoparticle PET tracer in normal-cancerous tissue based on real clinical image. *Microvascular Research*. 2018;118:20-30.
- 32- N Fasaeyan N, Soltani M, Ta'atizadeh E, Sefidgar M. Image-based computational modeling of the FDG tracer in a solid tumor with a consideration capillaries network. *Modares Mechanical Engineering*. 2018;18(7):88-96. [Persian]
- 33- Sefidgar M, Bazmara H, Bazargan M, Mousavi Nayinian SM, Soltani M. A simultaneously soloutuion of interstitial fluid flow in tumor tissue and blood flow in remodeled microvascular network induced by tumor. *Modares Mechanical Engineering*. 2014;14(9):1-9. [Persian]
- 34- Anderson ARA, Chaplain MAJ. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1998;60(5):857-99.
- 35- Anderson ARA, Chaplain MAJ, Mcdougall S. A hybrid discrete-continuum model of tumour induced
- 4- Tamburrino A, Piro G, Carbone C, Tortora G, Melisi D. Mechanisms of resistance to chemotherapeutic and anti-angiogenic drugs as novel targets for pancreatic cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2013;4:56.
- 5- Dreher MR, Liu W, Michelich CR, Dewhirst MW, Yuan F, Chilkoti A. Tumor vascular permeability, accumulation, and penetration of macromolecular drug carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(5):335-44.
- 6- Sefidgar M, Soltani M, Bazmara H, Mousavi M, Bazargan M, Elkamel A. Interstitial flow in cancerous tissue: effect of considering remodeled capillary network. *Journal of Tissue Science & Engineering*. 2014;4(3):1-8.
- 7- Soltani M, Chen P. Numerical modeling of interstitial fluid flow coupled with blood flow through a remodeled solid tumor microvascular network. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e67025.
- 8- Stylianopoulos T, Soteriou K, Fukumura D, Jain RK. Cationic nanoparticles have superior transvascular flux into solid tumors: insights from a mathematical model. *Annals of Biomedical Engineering*. 2013;41(1):68-77.
- 9- Jain RK. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;46(1-3):149-68.
- 10- Pozrikidis C. Numerical simulation of blood and interstitial flow through a solid tumor. *Journal of Mathematical Biology*. 2010;60(1):75-94.
- 11- Baxter LT, Jain RK. Transport of fluid and macromolecules in tumors: I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvascular Research*. 1989;37(1):77-104.
- 12- Baxter LT, Jain RK. Transport of fluid and macromolecules in tumors: III. Role of binding and metabolism. *Microvascular Research*. 1991;41(1):5-23.
- 13- Baxter LT, Jain RK. Transport of fluid and macromolecules in tumors. IV. A microscopic model of the perivascular distribution. *Microvascular Research*. 1991;41(2):252-72.
- 14- Baxter LT, Jain RK. Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics. *Microvasc Research*. 1990;40(2):246-63.
- 15- Soltani M, Chen P. Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors. *Journal of Biological Engineering*. 2012;6(1):4.
- 16- Steuperaert M, Falvo D'Urso Labate G, Debbaut C, De Wever O, Vanhove C, Ceelen W, Segers P. Mathematical modeling of intraperitoneal drug delivery: simulation of drug distribution in a single tumor nodule. *Drug Delivery*. 2017;24(1):491-501.
- 17- Bhandari A, Bansal A, Singh A, Sinha N. Perfusion kinetics in human brain tumor with DCE-MRI derived model and CFD analysis. *Journal of Biomechanics*. 2017;59:80-9.
- 18- Bhandari A, Bansal A, Singh A. Numerical study of transport of anti-cancer drugs in heterogeneous vasculature of human brain tumors using DCE-MRI. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2018;140(5).
- 19- Meghdadi N, Soltani M, Niroomand-Oscuii H, Yamani N. Personalized image-based tumor growth prediction in a convection-diffusion-reaction model. *Acta Neurologica Belgica*. 2018.
- 20- Zhao J, Salmon H, Sarntinoranont M. Effect of heterogeneous vasculature on interstitial transport within a solid tumor. *Microvascular Research*. 2007;73(3):224-36.

and solvent across a two-membrane system. *Journal of Theoretical Biology*. 1963;5(3):426-42.

39- Muthukkaruppan VR, Kubai L, Auerbach R. Tumor-induced neovascularization in the mouse eye. *Journal of the National Cancer Institute*. 1982;69(3):699-708.

40- Cai Y, Xu S, Wu J, Long Q. Coupled modeling of tumour angiogenesis, tumour growth and blood perfusion. *Journal of Theoretical Biology*. 2011;279(1):90-101.

41- Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute Journal*. 2011;38(3):263-5.

angiogenesis. In: Jackson TL, editor. *Modeling tumor vasculature*. New York: Springer; 2012. p. 105-34.

36- Sefidgar M, Soltani M, Raahemifar K, Bazmara H, Nayinian SM, Bazargan M. Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors. *Journal of Biological Engineering*. 2014;8:12.

37- Swabb EA, Wei J, Gullino PM. Diffusion and convection in normal and neoplastic tissues. *Cancer Research*. 1974;34(10):2814-22.

38- Patlak CS, Goldstein DA, Hoffman JF. The flow of solute