Kanserli Tümörlerde İlaç İletiminin Özgün bir Fiziksel Modeli

Program Kodu: 1001

Proje No: 113F047

Proje Yürütücüsü:

Doç. Dr. Mehmet Burçin Ünlü

Danışman(lar):

Doç. Dr. Rana Sanyal

Prof. Dr. Nesrin Özören

Bursiyer(ler):

Şirin Yonucu

Defne Yılmaz

İrem Demirkıran

Melih İşeri

Özlem Selçuk

Önsöz

Bu projede kanserli tümörlerde ilaç iletimini modelledik. Sıvı basıncı gibi fiziksel etkilerin ilaç iletimi üzerindeki etkisini çalıştık. Projemiz TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ iii
TABLO LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
1. GİRİŞ 1
2. YÖNTEMLER 2
2.1 Tümör Mikroçevresinin Fiziksel Modellenmesi 2
2.2 Tümör İçindeki İlaç Dağılımının Hesaplanması 4
2.3 Fiziksel Tümör Gelişimi Modeli 7
2.3.1 Tümör Hücreleri 7
2.3.2 Damarlar 8
2.3.3 Dokular Arası Sıvı 9
2.3.4 Anti-anjiyojenik ilaç 9
2.3.5 Kemoterapi 10
3. SONUÇLAR 11
3.1 Düzensiz Yüzeyli Tümörler 15
3.2 İkinci Modelin Simülasyon Sonuçları 17
3.2.2 Tedavi Simulasyonları 21
3.2.3 Kemoterapi ve anti-anjiyojenik ilacı birlikte: 30
4. TARTIŞMA 33
5. PROJE ÇIKTILARI 35
6. KAYNAKLAR 36

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1 ÇEŞİTLİ TÜMÖR BOYUTLARINA GÖRE İNTERSTİSYEL SIVI BASINCI, İLAÇ EKSTRAVAZASYONU VE İLAÇ KONSANTRASYONU. DÜZ ÇİZGİ VE KESİKLİ ÇİZGİLER SIRASIYLA TEDAVİ EDİLMEMİŞ VE TEDAVİ EDİLMİŞ DURUMLARI BELİRTMEKTEDİR. 11
ŞEKİL 2 NORMALİZASYON TERAPİSİNİN ÇEŞİTLİ TÜMÖR BOYUTLARINA GÖRE A) TÜMÖRE ETKİ EDEN İLAÇ ORANI VE B) İLAÇ DAĞILIMININ HETEROJENİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ. BEYAZ KISIM NORMALİZE EDİLMEMİŞ, SİYAH KISIM İSE NORMALİZE EDİLMİŞ DURUMLARI GÖSTERMEKTEDİR. NORMALİZASYON KÜÇÜK TÜMÖRLERDE İLAÇ İLETİMİNİ ÖNEMLİ ÖLÇÜDE ETKİLEMEMİŞTİR. ORTA BOYUTLU TÜMÖRLERDE NORMALİZASYON TERAPİSİ İŞE YARAMIŞTIR: Φ_E TEDAVİ EDİLMEMİŞ DURUMA GÖRE %33 ARTIŞ, Φ_H İSE YAKLAŞIK 3 KAT AZALMA GÖSTERMİŞTİR. BÜYÜK BOYUTLU TÜMÖRLERDE NORMALİZASYON TÜMÖRE ETKİ EDEN İLAÇ ORANINI KISMEN ARTTIRMIŞTIR FAKAT İLAÇ DAĞILIMINI HOMOJENLEŞTİREMEMİŞTİR. 12
ŞEKİL 3 NORMALİZE EDİLMİŞ VE EDİLMEMİŞ DURUMLAR İÇİN TÜMÖR SINIRLARINDA İNTERSTİSYEL SIVI AKIŞI. 13
ŞEKİL 4 NORMALİZASYON PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN TÜMÖRE ETKİ EDEN İLAÇ ORANI VE İLAÇ DAĞILIMININ HETEROJENİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ. PARAMETRELER 0.5, 2 VE 5 İLE ÇARPILMIŞTIR. 15
ŞEKİL 5 DÜZENSİZ YÜZEYLİ TÜMÖR 16
ŞEKİL 6 DÜZENSİZ YÜZEYLİ TÜMÖR (SOLDA, NORMALİZASYONSUZ; SAĞDA NORMALİZASYONLU TÜMÖR.) 16
ŞEKİL 7 DÜZENSİZ YÜZEYLİ TÜMÖRLERDE İLAÇ DAĞILIMI (SOLDA KÜRESEL NORMALİZASYONLU TÜMÖR, ORTADA NORMALİZASYONSUZ DÜZENSİZ YÜZEYLİ TÜMÖR VE SAĞDA NORMALİZASYONLU DÜZENSİZ YÜZEYLİ TÜMÖR BULUNMAKTADIR.) 17
ŞEKİL 8 TÜMÖR İÇİ DAMAR YOĞUNLUĞUNUN YÜKSEK OLDUĞU DURUMLARDA DAMARLAR (SOLDAKİ SÜTUN) VE TÜMÖR HÜCRELERİ NİN (SAĞDAKİ SÜTUN) YUKARIDAN AŞAĞIYA 10., 12., 14. VE 20. GÜNLERDEKİ DURUMU. 18
ŞEKİL 9 DAMAR YOĞUNLUĞUNUN TÜMÖR MİCRO-ÇEVRESİNDE HOMOJEN OLARAK DAĞILDIĞI DURUMLARDA DAMARLAR (SOLDAKİ SÜTUN) VE TÜMÖR HÜCRELERİ NİN (SAĞDAKİ SÜTUN) YUKARIDAN AŞAĞIYA 10., 12., 14. VE 20. GÜNLERDEKİ DURUMU. 19
ŞEKİL 10 TÜMÖR İÇİ DAMAR YOĞUNLUĞUNUN DÜŞÜK OLDUĞU DURUMLARDA DAMARLAR (SOLDAKİ SÜTUN) VE TÜMÖR HÜCRELERİ NİN (SAĞDAKİ SÜTUN) YUKARIDAN AŞAĞIYA 10., 12., 14. VE 20. GÜNLERDEKİ DURUMU. 20
ŞEKİL 11 KANSERLİ TÜMÖR DAMAR YAPISI. 21
ŞEKİL 12 SIVI BASINCI. 22
ŞEKİL 13 DAMARLAR VE TÜMÖR HÜCRELERİ. 22
ŞEKİL 14 TÜMÖR YARIÇAPI. 23
ŞEKİL 15 TÜMÖR SIVI BASINCI. 23
ŞEKİL 16 KANDAKİ İLAÇ MİKTARI. 24
ŞEKİL 17 TÜMÖR YOĞUNLUĞU, DAMARLAR VE SIVI BASINCI. 24
ŞEKİL 18 ANTİ-ANJİYOJENİK İLACIN TÜMÖR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ. 25
ŞEKİL 19 TÜMÖR DAMAR İLİŞKİSİ. 26
ŞEKİL 20 TÜMÖR İÇİNDEKİ SIVI BASINCI. 26
ŞEKİL 21 KANDAKİ İLAÇ MİKTARI. 27
ŞEKİL 22 KEMOTERAPİ İLACININ DAMARLARA ETKİSİ. 27
ŞEKİL 23 İLACIN ETKİSİ. 28
ŞEKİL 24 İLACIN TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜNE ETKİSİ. 29
ŞEKİL 25 SIVI BASINCI DEĞİŞİMİ. 29
ŞEKİL 26 İLAÇLARIN ETKİSİ. 30
ŞEKİL 27 DAMARLAR, TÜMÖR VE İLAÇLAR. 31
ŞEKİL 28 TEDAVİNİN ETKİSİ. 31
ŞEKİL 29 TÜMÖR İÇİ SIVI BASINCI. 32

TABLO LİSTESİ

TABLO 1 İNTERSTİSYEL SIVI TAŞINIM PARAMETRELERİ..... 4
TABLO 2 100 nm İLAÇ MOLEKÜLÜNÜN TAŞINIM PARAMETRELERİ 5

ÖZET

Son yıllarda kanserin fiziksel ve matematiksel modellemesi önemli bir çalışma sahası haline gelmiştir. Bunun temelde üç sebebi vardır: 1) biyolojik çalışmalar sonucu toplanan büyük miktardaki verinin anlaşılması için modellere ihtiyaç vardır ve bu modeller gittikçe karmaşıklaşmaktadır, 2) büyümekte olan bir tümörün mikro-çevresiyle olan biyomekaniksel etkileşiminin önemi yeni yeni anlaşılmaktadır, 3) tümörleri laboratuvarda veya küçük hayvanda büyütmek yavaş ve zahmetli bir iştir. Ayrıca çok sayıda hayvanın telef olmasına yol açmaktadır. Bundan dolayı sanal tümör simülatörleri belli problemlerde avantaj sağlamaktadır.

Kanser modellerinin üzerinde yoğunlaştığı konulardan biri de kemoterapi ilaçlarının kanserli tümörlere iletimi ve tümörlerdeki dağılımıdır. Bunun da temel dayanağı kemoterapi ilaçlarının hastadaki başarısında kimyasal ve biyolojik faktörlerin yanı sıra fiziksel kuvvetlerin de önemli yer tutmasıdır. Örneğin katı tümörlerdeki sıvı basıncının homojen olması ilaç iletimini oldukça yavaşlatan bir faktördür. Bu durumda ilaç molekülleri hızlı olan konveksiyona dayalı iletim yerine yavaş olan difüzyonla dağılmaktadır. Bunun sonucu olarak da kemoterapi ilaçları katı tümörlerde etkinliklerini yitirmektedirler.

Bu projede özgün bir tümör modeli geliştirilmiştir. Karışım modeline dayalı yaklaşımımızı kullanarak tümör mikro-çevresindeki değişiklilerin ilaç dağılımına etkisini ve ilaç etkinliğini gözlemleyebileceğimiz bir platform oluşturduk. Ayrıca hipoksik tümör hücrelerini hedef alan ve henüz geliştirilme aşamasında olan tirapazamine gibi ilaçların aktivitelerini modelleyebilecek bir model geliştirdik. Ek olarak anti-anjiogenik ilaçlarla oluşan tümör damar normalizasyonunu modelleyerek bu etkinin tek başına ya da diğer ilaçlarla çalışarak oluşturduğu sinerjik aktiviteyi gözlemledik.

Uzun vadedeki amacımız hastaya özel parametrelerle çalışan sanal bir tümör simülatörü geliştirmek ve bu vasıtayla kişiye özel tedavileri araştırmaktır. Bu çalışmanın sonucunda ortaya çıkacak sanal tümör simülatörü klinik çalışmalara rehberlik edebilecek potansiyele sahip olacaktır.

Anahtar Kelimeler: kanser modelleme, ilaç iletimi, karışım modeli

ABSTRACT

In recent years, mathematical and physical modeling of cancer have been a significant area of research and studying which depends on three reasons: 1) In order to understand the tremendous aggregation of data that are acquired from biological research results, the need of models is inevitable and these models are gradually getting convoluted. 2) The significance of the biomechanical interaction between proliferating tumor and its microenvironment becomes just limpid.3) The growth process of tumors in lab environment or inside animals requires a slow and onerous studying. Moreover, this causes a serious destruction of many animals. Therefore, computer simulations of tumor cells provide an advantage to some specific problems.

One of the topics that cancer models work on intensely is the delivery of chemotherapy drugs to tumor cells and its distribution in tumors. It depends on the indispensable fact that the success of chemoterapic drugs on patients not only is achieved by chemical and biological factors, but also physical forces possess an importance. For instance, the homogenity of interstitial fluid pressure inside solid tumors has a dilatory effect on drug delivery. In this situation, drug molecules have a predilection to be distributed with diffusion - a slow process- rather than convection, which is faster. This results in a failure of chemotherapy drugs' efficiency in solid tumors.

In this project, we presented a **novel** approach to tumor modeling. By using our mixture theory approach, we made a platform that we could observe the drug efficacy and the effect of the alteration in tumor microenvironment to the drug delivery. Furthermore, we will simulate some activities of tirapazamine-like drugs aimed at tumor cells that is still being ameliorated. Additionally, by simulating anti-angiogenic drugs that cause tumor vascular normalization, we will observe the synergic activity of this impact done by either solely or with combination of other drugs.

Our ultimate goal in the long run, is the development of a computational tumor simulator that corroborates with patient-specific parameters and by this way, being able to seek patient-specific treatments. The computational tumor simulator that will be constructed by this study will have an innovative impact on clinical studies and will be seen as a guide in these studies.

Keywords: cancer modeling, drug delivery, mixture model

1. GİRİŞ

Kanserin tedavisindeki başarısızlıkların nedenleri arasında kanserli doku içine ilaç taşınması önemli yer tutmaktadır. Tümör mikro-çevresindeki fiziksel bariyerler tümörlü dokuya ilaç iletiminin yetersiz kalmasına ya da iletilen ilaçların tümör dokusu içinde heterojen dağılmasına neden olur [1-3]. Damarlardan verilen ilaçların tümöre nasıl dağılacağının öngörülmesi tümör dokusunun sağlıklı dokulardan çok farklı olması nedeniyle çok zordur. Tümörü biyolojik özelliklerinin yanı sıra fiziksel bir sistem olarak ele aldığımızda, tümör dokusundaki genel farklılıkları simülasyonlarla üretmeyi amaçlayan bir fiziksel model oluşturduk.

Tümör hücrelerinin çok hızlı bölünmeleri nedeniyle çapı 1-2 mm'yi geçen tümörler kendi damarlarını oluşturmak için anjiyogenez adı verilen damarlanma mekanizmasını başlatırlar [4-10]. Bu yeni oluşan taşıma sistemi düzensiz bir damar ağı ve geniş gözenekli damarlardan oluşur [11-15]. Tümör mikro-çevresinin sağlıklı dokudan ilk ayrıştığı nokta budur. Damarlardaki geniş gözeneklerden dokuya normalin çok üstünde sıvı çıkışı olur [16-22]. Tümör dokusuna boşalan sıvı bu bölgede sıvı basıncının artmasına neden olur [1, 23-30]. Tümör içinde sıvı basıncı yükseldikten sonra damardan sıvı çıkışı oldukça azalır. Damardan dışarı sıvı çıkabilmesi için damar dışındaki basıncın damar içi basıncından az olması gerekir. Doku içi sıvı basıncı arttıkça damar içi ve dışındaki basınç farkı azalır ve damardan dokuya sıvı geçişi durur. Bununla birlikte doku sıvısı basıncı küresel tümörün yarıçapı boyunca neredeyse eşit seviyelere yükselir ve tümör sınırlarında hızlıca normal doku seviyesine düşer (Şekil 1-a). Tümör sınırındaki bu doku sıvısı basıncı farkı, dokudan dışarıya sıvı akışına neden olur. Tümörlere özgü bu basınç profili ve bu profilin neden olduğu sıvı hareketleri fiziksel tümör modelimizde incelenmiştir.

Tümör ve tümör mikro-çevresini yansıttığımız modelimiz, karışım modeli tekniği kullanarak sağlıklı doku, tümör, kan ve lenf damarları ve dokular arası sıvının (IF) dinamiklerini gerçekçi şekilde yansıtmaktadır. Bu sistem kullanılarak damar yoluyla verilen ilacın tümör üzerindeki dağılımının zamanla değişimini hesaplayarak tümörler üzerindeki yetersiz ve heterojen ilaç dağılımlarının nedenleri araştırılmıştır.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda anjiyogenez önleyici ilaçların tümör damarlarındaki gözenekleri küçülmesine sebep olduğu ve tümörlerdeki damar yoğunluğunu azalttığı görülmüştür. Bu duruma tümör damarlarının tekrar normal doku damarlarına benzemesi

nedeniyle normalizasyon adı verilmiştir. Tümör dokusuna ilaç taşımada en önemli engellerden olan doku içi sıvı basıncını düşürmek için bu gözeneklerin küçülmesi faydalı bir tedavi stratejisi olarak dikkat çekmektedir. Anjiyogenez önleyici tedavinin aynı zamanda damar yoğunluğunu azaltması ile tümöre ulaşan ilaç miktarının da azalacağı da düşünülebilir. Tümör damarlarının hidrolik özelliklerini yansıttığımız modelimiz bu iki senaryo arasından hangi şartlarda ilacın daha iyi iletilebildiğini öngörebilmek için de kullanılmıştır.

Ayrıca tümörün gelişimini ve tedavi sürecini etkileyen en önemli faktörlerden biri tümör damarlarıdır [30-43]. Oluşturduğumuz ikinci fiziksel modelde tümör damarları daha ayrıntılı ele alınmıştır. Damarlar yüzeyde homojen bir faz olarak değil ayrık yapılar olarak modellenmiştir. Bu sayede değişik damar ağı yapılarının tümör büyümesine etkisi ve tümör içi ve çevresindeki sıvı basıncında gerçekleşen değişimler gözlemlenmiştir. Damarlara bağlı büyüyen tümörler heterojen morfolojilere sahip olmaktadır ve daha gerçekçi simülasyonlara olanak sağlamaktadır. Ayrık damar sistemi ayrıca tedavilerin simülasyonu için çok elverişlidir. Bu sistemle antianjiyojenik tedaviler ile kemoterapi kombinasyonları denenmiş ve bu deneyler karşılaştırılmıştır.

2. YÖNTEMLER

2.1 Tümör Mikroçevresinin Fiziksel Modellenmesi

Modelde kan ve lenf damarlarının yüzeye düzgün şekilde dağıldığı kabul edilmiştir. İnterstisyel (tümör hücreleri arası) boşluk interstisyel sıvı ile kaplıdır ve bu sıvının hacimsel oranı ϕ_F ile ifade edilmiştir. İnterstisyel sıvı için kütle korunum denklemi

$$\nabla.(\phi_F\,\mathbf{v_F}) = \Gamma_{Fb} - \Gamma_{Fl} \qquad (1)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada Γ_{Fb} (1/s) kan damarlarından interstisyel boşluğa gelen, Γ_{Fl} (1/s) ise interstisyel boşluktan lenf damarlarına giden sıvı miktarını belirtmektedir.

Transvasküler (damarlardan dokuya geçen) sıvı akışını tanımlamak için Starling kanunu kullanılmıştır:

$$\Gamma_{Fb} = \lambda_{Fb}\,[P_o - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)] \qquad (2)$$

$$\Gamma_{Fl} = \lambda_{Fl}\,P \qquad (3)$$

λ_{Fl} ve λ_{Fb} , sırasıyla lenf ve kan damarlarının hidrolik iletkenliklerini (mmHg/s), P_o damar içi sıvının basıncını (mmHg), P interstisyel sıvının basıncını (mmHg), σ ozmotik yansıma

katsayısını, π_c ve π_i ise sırasıyla kılcal damar ve interstisyel ozmotik basınçlarını (mmHg) belirtmektedir. Kan ve lenf damarlarının hidrolik iletkenlikleri damar yüzey yoğunluğu (S/V) ve damar duvarı hidrolik iletkenliğine (L_P), $\lambda_{Fb,Fl} = \mathrm{L}_P \frac{S}{V}$ ifadesiyle bağlıdır. Lenf damarları çok fazla geçirgen oldukları için denklem 3 te lenfler için ozmotik basınç ihmal edilmiştir. Ayrıca, lenf damarları için basınç 0 mmHg kabul edilmiştir.

Doku içerisindeki interstisyel sıvının akışı Darcy Kanunu kullanılarak tanımlanmıştır:

$$q_F = -K\,\nabla P \qquad (4)$$

q_F interstisyel sıvı akışını (mm/s), K ise dokunun hidrolik iletkenliğini ($cm^2s/mmHg$) belirtmektedir. İnterstisyel sıvı akışı ile sıvı hızı arasında $q_F = \phi_F\,\mathbf{v_F}$ şeklinde bir ilişki bulunmaktadır.

(2)-(4) eşitliklerinin kütle korunum denklemine (1) yazılmasıyla

$$\nabla.(-K\,\nabla P\,) = \lambda_{Fb}\,[P_o - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)] - \lambda_{Fl}\,P \qquad (5)$$

eşitliği elde edilir.

Tümör damarlarının fazla geçirgen olması ve tümör içerisinde işlevsel lenf damarlarının olmamasından dolayı interstisyel sıvı basıncı normal kan basıncı değerlerine kadar yükselir. Ayrıca fonksiyonel lenf damarlarının olmamasından dolayı, fazla sıvı tümör sınırlarından dışarı doğru çıkar, bu sıvı akışıyla interstisyel sıvı basıncı tümör sınırlarında hızla normal doku değerlerine ($P \cong 0$) düşer.

Tablo 1 İnterstisyel sıvı taşınım parametreleri

Parameter	Unit	Baseline value	
		Tumor	Normal
$[L_P]_{blood}$	cm mmHg·s^{-1}	1.86×10^{-6}[a]	3.6×10^{-8}[a]
$\left[\frac{S}{V}\right]_{blood}$	cm^2 cm^{-3}	200[b]	70[b]
λ_{Fb}	1 mmHg·s^{-1}	3.72×10^{-4}[c]	2.52×10^{-6}[c]
λ_{Fl}	1 mmHg·s^{-1}	0[d]	6.66×10^{-4}[e]
P_0	mmHg	15[a]	
$\sigma(\pi_p - \pi_i)$	mmHg	2.2×10^{-4}[a]	9.1[a]
P_{eff}[f]	mmHg	15	5.9
K	cm^2 mmHg·s^{-1}	2.5×10^{-7}[a]	2.5×10^{-7}[a]

[a] Jain *et al* (2007).
[b] Jain (1987a).
[c] Calculated from $L_P\frac{S}{V}$, assuming vessels as continuously distributed sources.
[d] Leu *et al* (2000) and Vleugel *et al* (2004).
[e] Wu *et al* (2013).
[f] $P_{eff} = P_0 - \sigma(\pi_p - \pi_i)$, effective microvascular pressure.

2.2 Tümör İçindeki İlaç Dağılımının Hesaplanması

İlaç terapisinin etkisini araştırmak amacıyla, ilaç dağılımının heterojenitesi ve tümöre etki eden ilaç oranı hesaplanmıştır. Bunu yaparken enjeksiyonla damardan gönderilen ilaç moleküllerinin taşınımı ve doku içerisinde zamana bağlı dağılımı incelenmiştir.

İlaç molekülleri (modelde 100 nm lipozom kullanılmıştır) kanla tümör dokusuna ulaşır, daha sonra ise kan damarlarından konveksiyon ve difüzyon ile dışarı çıkarlar. Tümör hücrelerine ulaşmak için ilaç molekülleri interstisyel boşlukta hareket ederler. Daha sonra, ilaç parçacıkları interstisyel boşluktan çıkar. Bu biyolojik bozulma ile ya da parçacıkların interstisyel sıvı ile beraber lenf damarlarına gitmesiyle gerçekleşir. İlaç moleküllerinin taşınımı, konveksiyon-difüzyon-absorbsiyon eşitliği kullanılarak tanımlanmaktadır:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla.(-D\,\nabla c) + \nabla.(q_F\, c\, k_E) = \Gamma_{Fb}\,(1-\sigma)c_P + \lambda_d\,(c_p - c) - \Gamma_{Fl}\,c - \lambda_r\, c \qquad (6)$$

Eşitlikteki c_p ve c sırasıyla, plazma ve dokudaki ilaç konsantrasyonlarını (1/mm^3), D dokudaki difüzyon katsayısını (cm^2/s), k_E transvasküler konveksiyonda gecikme katsayısını, λ_d transvasküler difüzyon katsayısını (1/s) ve λ_r ise ilaç moleküllerinin bozunma oranını (1/s)

belirtmektedir. Transvasküler konveksiyondaki gecikme katsayısı k_E, dokunun yapısından kaynaklanan ve akışı etkileyen fiziksel engellerden kaynaklanmaktadır ve çözünenin konveksiyon hızı/ çözücünün konveksiyon hızı oranına eşittir. (6) eşitliğinin sağ tarafı sırasıyla, ilaç moleküllerinin konveksiyon ve difüzyon yoluyla taşınımını, lenf damarları tarafından tutulumunu ve ilaç moleküllerinin biyolojik bozunumunu ifade etmektedir. Transvasküler difüzyon katsayısı λ_d, $\mathrm{P}_d \frac{S}{V}$ ifadesiyle hesaplanır. Burada P_d, ilaç moleküllerinin vasküler geçirgenliğidir. Deneysel çalışmalarda ölçülen P_d değerleri konvektif ve difüzif taşınımı belirten efektif değerlerdir.

İlaç moleküllerinin boyutu normal dokuda bulunan damarlardaki porların boyutundan büyük olduğu için, damarlardan nadiren çıkarlar. Bu ifade modele, normal dokudaki konveksiyon katsayısı $(1-\sigma)=0$ alınarak yansıtılmıştır. Belirtilen sebepten dolayı, difüzyon katsayısı da normal dokuda düşüktür. Bu sebeple modelde, ilaç moleküllerinin sadece tümörün olduğu bölgedeki damarlardan çıkışı incelenmiştir.

Tablo 2 100 nm ilaç molekülünün taşınım parametreleri

		Baseline values	
Parameter	Unit	Tumor	Normal
D	$\mathrm{cm^2\ s^{-1}}$	2.5×10^{-9}[a]	
k_E	—	0.35[b]	
$1-\sigma$	—	0.87[c]	0
P_d	$\mathrm{cm\ s^{-1}}$	$5\% \times 3.42 \times 10^{-7}$[d]	$5\% \times 0.88 \times 10^{-7}$[d]
λ_d	$\mathrm{1\ s^{-1}}$	4×10^{-6}[e]	1.4×10^{-7}[e]
λ_r	$\mathrm{1\ h^{-1}}$	1/135[f]	
$t_{1/2}$	hours	45.2[g]	

[a] Pluen *et al* (2001).
[b] Estimated from (Reddy *et al* 2006).
[c] Estimated using $\sigma = (1-(1-\alpha)^2)^2$ with ratio of drug to pore radius, α = 100 nm/500 nm (Curry 1984).
[d] Diffusional permeabilities taken to be % 5 of the effective permeabilities measured in Wu *et al* (1993).
[e] Calculated using $P_d \frac{S}{V}$.
[f] Laginha *et al* (2005).
[g] Gabizon *et al* (1994).

Modelde damar ağının sürekli dağılım gösterdiği varsayılmıştır ve damar içi ilaç konsantrasyonu, ilaç moleküllerinin ekstravazasyonundan (damardan çıkışından) etkilenmemektedir. İlaç enjekte edildikten sonra, zamana bağlı plazma ilaç konsantrasyonu,

$$c_P(t) = c_0\, e^{-(\ln(2))t/t_{1/2}}\ ,\ t \geq 0 \qquad (7)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada c_0, enjeksiyondan sonra plazmadaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu, $t_{1/2}$ ise ilacın yarılanma ömrünü belirtmektedir.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, ilacın tümör içerisinde heterojen dağılım gösterdiği gözlenmiştir. Bunun sonucunda, yeterli miktarda ilaca maruz kalmayan tümör hücreleri tedaviden etkilenmezler ve üremeye devam ederler. Bu sebeple, ilaç dağılımının homojenliği tedavinin verimliliğini ve tümör hücrelerine ulaşan ilaç miktarını anlamamız açısından önemli bir belirleyici faktördür. Bu doğrultuda, ilaç dağılımının heterojenitesi (Φ_h) ve tümöre etki eden ilaç oranı (Φ_e) adlarında boyutsuz nicelikler tanımlanmıştır. Böylece, ilaç iletiminin damar normalizasyonu olduğu ve olmadığı durumlarda nasıl değişim gösterdiği hesaplanmıştır.

$$\Phi_e = \frac{1}{t_T c_0} \int_0^{t_T} \mathrm{d}t\, \langle c \rangle_{\Omega_T},$$

$$\Phi_h = \frac{1}{t_T c_0} \int_0^{t_T} \mathrm{d}t \left\langle \left(c - \langle c \rangle_{\Omega_T}\right)^2 \right\rangle_{\Omega_T}^{1/2}$$

Burada Ω_T tümör bölgesini ve t_T tedavinin etkili olduğu zaman aralığını belirtmektedir. Kemoterapi ilaçlarının uygulanma aralığı genellikle 2- 4 haftadır. Yapılan simulasyona göre, 2 hafta sonunda ilacın %99 u interstisyel boşluktan temizlenmiştir. Bu sebeple modelde t_T değeri 2 hafta olarak alınmıştır.

Agresif tümör hücrelerinin bölünerek çoğalma oranı genellikle 1 gündür. Hipoksi, asidite ve mekanik stres gibi büyümeyi geciktiren etkenler ve devam eden tedavinin ve ilaç aktivitesinin tümör üzerine etkisi göz önüne alındığında simülasyon süresince tümör büyümesinin sabit kaldığı varsayılmıştır.

Tümöre etki eden ilaç oranı (Φ_e) boyutsuzdur ve tedavi süresince tümör dokusu üzerindeki ortalama konsantrasyonu belirtir. İlaç dağılımının heterojenitesi (Φ_h) ise konsantrasyonun ortalama doku değerinden sapmasının zaman ortalamalı toplamıdır. Dolayısıyla, ilaç dağılımının konumsal heterojenliğini belirler. Bu ölçümlere göre, tümöre etki eden ilaç

oranının yüksek ve ilaç heterojenitesinin düşük olması, etkili ilaç iletiminin olduğunu belirtmektedir.

Modelde normalizasyonun etkisini belirtmek amacıyla tümör damar yüzey yoğunluğunda ($\frac{S}{V}$), %50 azalma, tümör damar hidrolik iletkenliğinde (L_P), %80 azalma ve tümör damar ağının geçirgenliğinde ($P_d \frac{S}{V}$), %60 azalma tanımlanmıştır. Normal dokudaki damarların normalizasyondan etkilenmediği kabul edilmiştir.

Modelde, normal dokuya gömülmüş küresel simetrik tümörün olduğu kabul edilmiştir. Tümör yarıçapı R_0 olarak belirtilmiştir. Tümör ve normal doku sınırında, interstisyel sıvı için kütle süreklilik bağıntıları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$[P]_{r=Ro} = 0$$

$$\left[-K\frac{\partial P}{\partial r}\right]_{r=Ro} = 0$$

$$\left[-D\frac{\partial c}{\partial r} - K\frac{\partial P}{\partial r}(1-\sigma)c\right]_{r=Ro} = 0$$

Tümör merkezinde ve tümörden uzak alanda, simetrik sınır koşulları geçerlidir:

$$\left[\frac{\partial P}{\partial r}\right]_{r=0, r=R^{\infty}} = 0$$

$$\left[\frac{\partial c}{\partial r}\right]_{r=0, r=R^{\infty}} = 0$$

Tümör, boyutuna göre küçük (R_0= 1 mm), orta ($2 \leq R_0 \leq 10$ mm) ve büyük ($R_0 \geq 11$ mm) olarak sınıflandırılmıştır. Küçük tümörlerde, Φ_h ve Φ_e normalize edilmiş damarlarda edilmemiş damarlara göre pek fazla değişiklik göstermemiştir. Orta boyutlu tümörlerde, normalize edilmiş damarlarda Φ_e oldukça yüksek, Φ_h ise oldukça düşüktür.

2.3 Fiziksel Tümör Gelişimi Modeli

2.3.1 Tümör Hücreleri

Tümör, zamana ve konuma bağlı olarak düzensiz ve heterojen bir şekilde büyümektedir. Büyüyen bir tümör için, tümör hücrelerinin zamana ve konuma bağlı olarak yerleşimi difüzyon denklemiyle ifade edilmektedir. Hücre yoğunluğu, x konumunda ve t anında $n(x,t)$ ile temsil edilirse bu durumda tümör hücreleri için difüzyon denklemi

$$\frac{\partial n(x,t)}{\partial t} = D_n \nabla^2 n(x,t) + rn(1 - \frac{n}{n_{lim}}) + \alpha_{mn} n(x,t)m - d_r n(x,t)d(x,t).$$

şeklinde yazılır. Denklemdeki D_n parametresi tümör hücreleri için difüzyon katsayısıdır. $\mathrm{r}n(1 - \frac{n}{n_{lim}})$ ifadesi tümörün büyümesini belirtmektedir. Burada r büyüme oranı, n_{lim} ise limit değerdeki hücre yoğunluğudur. $n = 0$ olduğu durum tümör hücrelerinin olmadığını, $n = n_{lim}$ olduğu durum ise tümör hücrelerinin taşıma kapasitesine ulaştığını belirtmektedir. Denklemdeki $\alpha_{mn} n(x,t)m$ terimi, damarlaşmanın olduğu durumda büyümenin arttığını ifade etmektedir. $d_r n(x,t)d(x,t)$ terimi, tümör hücrelerinin kemoterapi ilacıyla olan etkileşmesini belirtmektedir. Başlangıç koşulu olarak tümör hücrelerinin Gauss dağılımına uyduğu varsayılmıştır.

2.3.2 Damarlar

Normal doku damarlanmasından farklı olarak, tümör damarları yapısal ve fonksiyonel olarak anormallikler göstermektedir. Bu anormallikler uzay ve zamanda heterojen yapıya sahip bir damar ağı oluşmasına sebep olur. Tümör mikro-çevresindeki bu düzensizlikler, ortamdaki asit oranının artmasına ve hücrelerin heterojen bir şekilde oksijen alımına neden olmaktadır. Kanser hücreleri bu mikro-çevrede yaşayabilmelerine rağmen, besin ve ilaçların iletimi ve verimliliği oldukça azdır. Tümördeki heterojen damar ağını oluşturmak için, damarlaşmanın olduğu ve olmadığı bölgeleri gösteren bir model oluşturulmuştur. Modelde kan damar dağılımı $m(x,t)$ ile gösterilirse, tümör damar denklemi

$$\frac{\partial m(x,t)}{\partial t} = D_m \nabla^2 m(x,t) + m(x,t)(\alpha + \beta m(x,t) + \gamma m(x,t)^2) + \alpha_{nm} n(x,t)m + \beta_{nm} \nabla \cdot (m \nabla n) - A_r m(x,t)A(x,t).$$

şeklinde ifade edilir.

Denklemdeki D_m parametresi tümör damarlarının difüzyon katsayısıdır. Başlangıç koşulu olarak damarların rastgele dağılım gösterdiği varsayılmıştır. Zamanla, damarlaşmanın olduğu ve olmadığı bölgelerin oluşmasını sağlamak amacıyla denklemde $\alpha = -1$, $\alpha = 3$ ve $\alpha = -2$ olarak seçilirse, $m = 0$ damarların olmadığı ve $m = 1$ damarlaşmanın olduğu bölgeleri temsil etmektedir. $\alpha_{nm} n(x,t)m$ ifadesi, tümör hücrelerinin damar oluşumundaki etkisini, $\alpha_{nm} \nabla\big(m. \nabla n(x,t)\big)$ ifadesi ise damarların tümör hücrelerine doğru hareketini belirtmektedir.

$A_r m(x,t)A(x,t)$, tümör damarlarının anti-anjiyojenik ilaçla olan etkileşmesini ifade etmektedir. Buna göre, tümör hücrelerinin yoğun olduğu bölgelerde tümör damar yoğunluğu da daha fazla olmaktadır.

2.3.3 Dokular Arası Sıvı

Doku içerisindeki interstisyel sıvının akışı Darcy Kanunu kullanılarak tanımlanmıştır: $\boldsymbol{u} = -K\,\boldsymbol{\nabla} P$, burada $\boldsymbol{u}$ interstisyel sıvı akışını, K ise dokunun hidrolik iletkenliğini temsil etmektedir. Kararlı durumda sıvı akışı için süreklilik denklemi aşağıdaki şekilde yazılır:

$$\boldsymbol{\nabla}.(\boldsymbol{u}) = \Gamma_{Fb} - \Gamma_{Fl} \ .$$

Burada Γ_{Fb} (1/s) kan damarlarından interstisyel boşluğa gelen, Γ_{Fl} (1/s) ise interstisyel boşluktan lenf damarlarına giden sıvı miktarını belirtmektedir. Transvasküler sıvı akışını tanımlamak için Starling kanunu kullanılmıştır:

$$\Gamma_{Fb} = \lambda_{Fb}\,[P_v - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)]\ ,$$

$$\Gamma_{Fl} = \lambda_{Fl}\,P.$$

λ_{Fl} ve λ_{Fb} , sırasıyla lenf ve kan damarlarının hidrolik iletkenliklerini (mmHg/s), P_v damar içi sıvının basıncını (mmHg), P interstisyel sıvının basıncını (mmHg), σ ozmotik yansıma katsayısını, π_c ve π_i ise sırasıyla kılcal damar ve interstisyel ozmotik basınçlarını (mmHg) belirtmektedir. Kan ve lenf damarlarının hidrolik iletkenlikleri damar yüzey yoğunluğu (S/V) ve damar duvarı hidrolik iletkenliğine (L_P), $\lambda_{Fb,Fl} = \mathrm{L}_P \frac{S}{V}$ ifadesiyle bağlıdır. Lenf damarları çok fazla geçirgen oldukları için lenfler için ozmotik basınç ihmal edilmiştir. Ayrıca, lenf damarları için basınç 0 mmHg kabul edilmiştir. Darcy ve Starling kanunları, süreklilik denkleminde uygun yerlere yazıldığında tümördeki interstisyel sıvı basıncı için aşağıdaki denklem elde edilir:

$$\nabla^2 P = \frac{-L_p S}{KV} m\,[P_v - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)] - \lambda_{Fl} P.$$

$$\mathbf{u} = -\boldsymbol{\nabla} P.$$

2.3.4 Anti-anjiyojenik ilaç

Anti-anjiyojenik ilacın taşınımı için difüzyon denklemi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$-D_A\nabla^2 A(x,t) = \lambda_A m(x,t)(A_v - A(x,t)) - l_A P(x,t)A(x,t) - k_A A(x,t)$$

Denklemin sağ tarafındaki ifadeler sırasıyla anti-anjiyojenik ilacın damar içindeki difüzyonunu, lenf damarları tarafından tutulumunu ve biyolojik bozunumunu belirtmektedir. Anti-anjiyojenik ilacın enjekte edilmesinden sonra, zamana bağlı plazma ilaç konsantrasyonu:

$$A_P(t) = A_0\, e^{-(\ln(2))t/t_{1/2}}\ ,\ t \geq 0$$

şeklinde ifade edilir. Bu denklemde A_0, enjeksiyondan sonra plazmadaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu, $t_{1/2}$ ise ilacın yarılanma ömrünü belirtmektedir.

2.3.5 Kemoterapi

Kemoterapi ilacının taşınımı, konveksiyon-difüzyon-absorbsiyon eşitliği kullanılarak tanımlanmaktadır:

$$-D_d\nabla^2 d(x,t) = \nabla\cdot(u(x,t)d)L_p\frac{S}{V}m(x,t)d(x,t)\,[P_v - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)]d_v(1-\sigma) + \lambda_d m(x,t)(d_v - d(x,t)) - d_r d(x,t)n(x,t) - l_d P(x,t)d(x,t) - k_d d(x,t).$$

Eşitlikteki d_v ve d sırasıyla, plazma ve dokudaki ilaç konsantrasyonlarını (1/mm^3), D_d dokudaki difüzyon katsayısını (cm^2/s), λ_d transvasküler difüzyon katsayısını (1/s) ve k_d ise ilaç moleküllerinin bozunma oranını (1/s) belirtmektedir. Transvasküler konveksiyondaki gecikme katsayısı k_E, dokunun yapısından kaynaklanan ve akışı etkileyen fiziksel engellerden kaynaklanmaktadır ve çözünenin konveksiyon hızı/ çözücünün konveksiyon hızı oranına eşittir. Eşitliğinin sağ tarafı sırasıyla, ilaç moleküllerinin konveksiyon ve difüzyon yoluyla taşınımını, tümör hücrelerine olan etkisini, lenf damarları tarafından tutulumunu ve ilaç moleküllerinin biyolojik bozunumunu ifade etmektedir.

İlaç enjeksiyonundan sonraki zamana bağlı plazma ilaç konsantrasyonu,

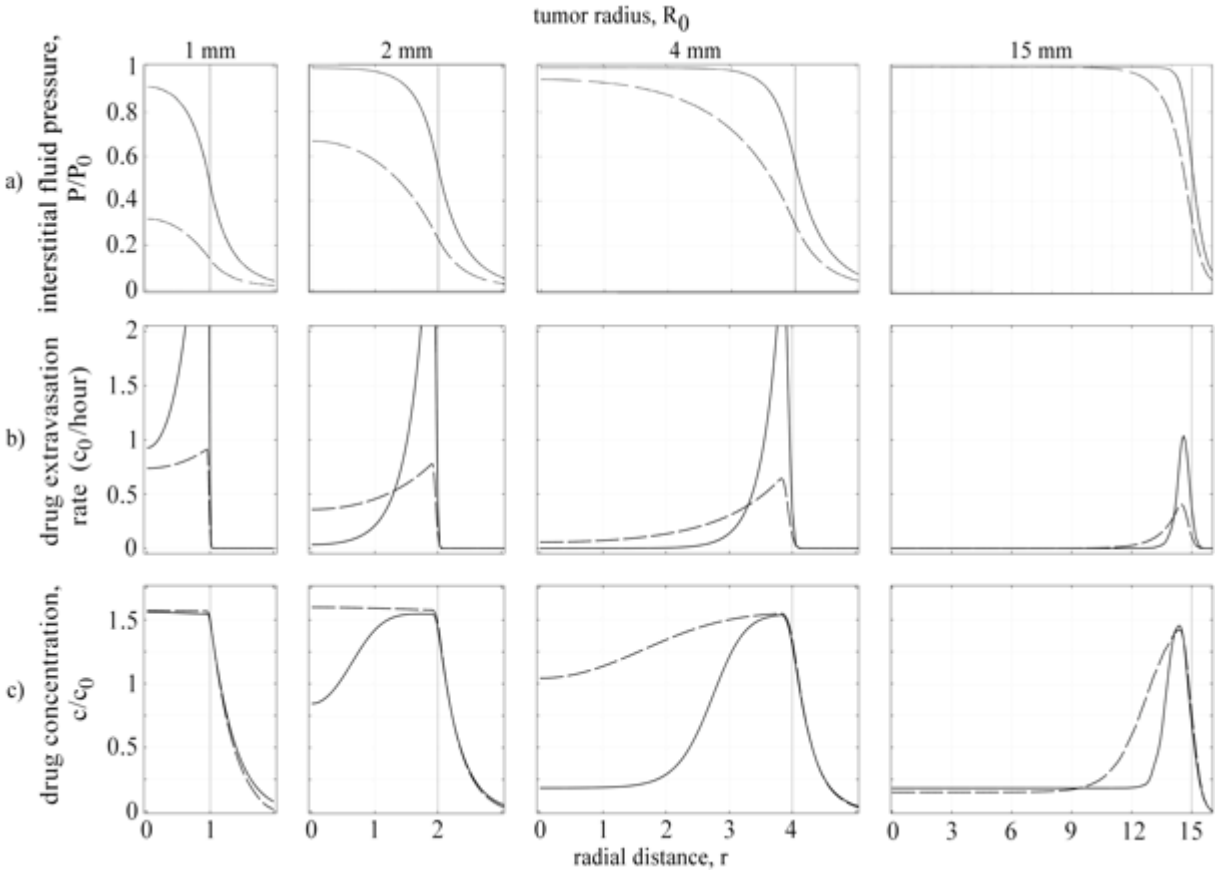
$$d_v(t) = d_0\, e^{-(\ln(2))t/t_{1/2}}\ ,\ t \geq 0$$

şeklindedir. Burada, d_0 enjeksiyondan sonra plazmadaki en yüksek ilaç konsantrasyonunu, $t_{1/2}$ ise ilacın yarılanma ömrünü belirtmektedir.

3. SONUÇLAR

Çeşitli tümör büyüklükleri ile yapılan simulasyonlarda deneyler ve klinik çalışmalarda gözlemlenen tümör dokusunun içindeki sıvı basıncı profiline ulaşılmıştır (Şekil 1-a, düz çizgiler). Normalizasyon ile birlikte bu basıncın düştüğü fakat bu etkinin tümör boyutu büyüdükçe azaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 1-a, kesikli çizgiler).

Simülasyon sonuçları, normalizasyonun ilaç iletiminde etkisinin tümör boyutuna bağlı olarak değiştiğini ve tümör belli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra normalizasyonun etkisinin azaldığını göstermiştir.

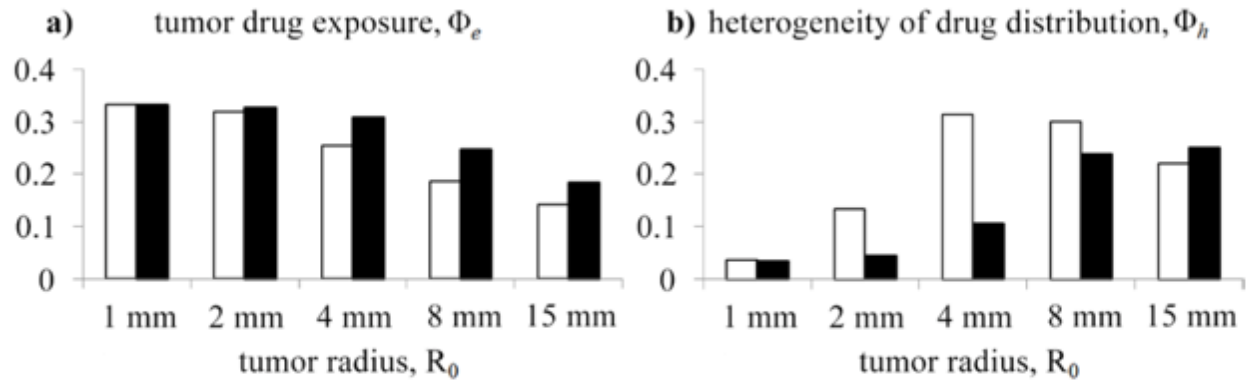


Şekil 1 Çeşitli tümör boyutlarına göre interstisyel sıvı basıncı, ilaç ekstravazasyonu ve ilaç konsantrasyonu. Düz çizgi ve kesikli çizgiler sırasıyla tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş durumları belirtmektedir.

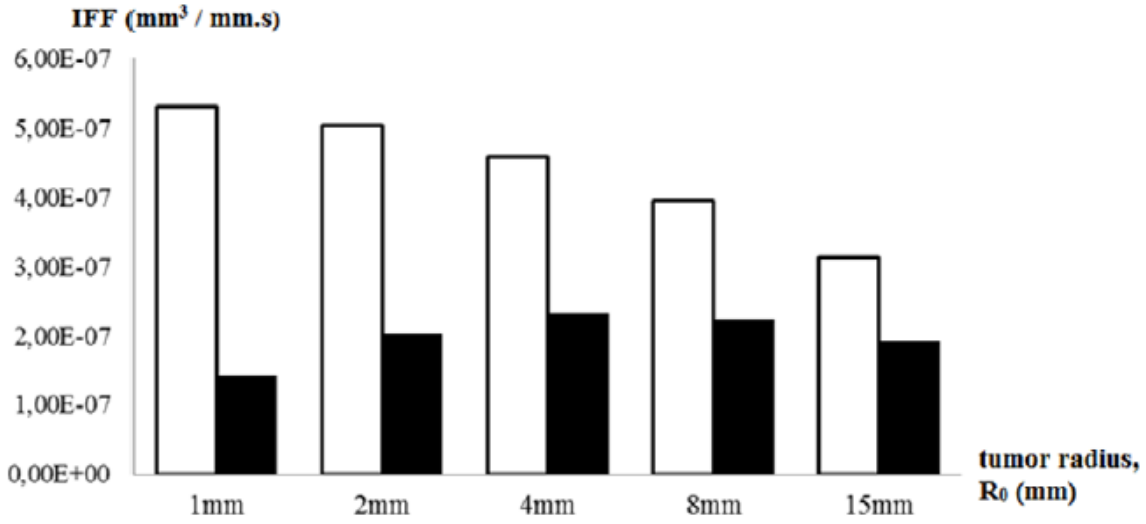
Şekil 1-a ya göre, küçük tümörlerde interstisyel sıvı basıncı tümör merkezinde önemli ölçüde azalma göstermektedir. İnterstisyel sıvı basıncı tümör içerisinde önce düzgün olarak artıp daha sonra ise normal değerlerine kadar azalmaktadır. Tümör sınırlarında dışarıya doğru sıvı akışı tedavi edilmiş durumlar için azalmaktadır (Şekil 1-b, R_0 = 1 mm). R_0 = 1 mm olan

tümörler için, ilaç dağılımı tedavi edilmemiş durumlar ile benzerlik göstermektedir. Fakat R_0 = 2 mm olduğu durumlarda, ilaç konsantrasyonu tedavi edilmemiş durumlara kıyasla tümör merkezinde artmaktadır (Şekil 1-c).

Orta ve büyük boyutlu tümörlerde, interstisyel sıvı basıncı tedavi edilmemiş durumlara göre daha azdır (Şekil 1-a, R_0 = 4-15 mm). Tedavi edilmiş durumlar için ilaç ekstravazasyonu tümör sınırlarına yakın bölgelerde gerçekleşmektedir bu da ilacın tümör içerisinde heterojen olarak dağılmasına neden olmaktadır (Şekil 1-b, R_0 = 4-15 mm). Fakat tedavi edilmiş durumlar için, R_0 = 4 mm olan tümörlerde ilaç ekstravazasyonu tümör boyunca gerçekleşmektedir. Büyük tümörlerde ise ekstravazasyon tümör sınırına yakın yerlerde olmaktadır ve ilaç heterojenitesinde azalma görülmemektedir (Şekil 1-c, R_0 = 15 mm).



Şekil 2 Normalizasyon terapisinin çeşitli tümör boyutlarına göre a) tümöre etki eden ilaç oranı ve b) ilaç dağılımının heterojenitesi üzerindeki etkisi. Beyaz kısım normalize edilmemiş, siyah kısım ise normalize edilmiş durumları göstermektedir. Normalizasyon küçük tümörlerde ilaç iletimini önemli ölçüde etkilememiştir. Orta boyutlu tümörlerde normalizasyon terapisi işe yaramıştır: Φ_e tedavi edilmemiş duruma göre %33 artış, Φ_h ise yaklaşık 3 kat azalma göstermiştir. Büyük boyutlu tümörlerde normalizasyon tümöre etki eden ilaç oranını kısmen arttırmıştır fakat ilaç dağılımını homojenleştirememiştir.



Şekil 3 Normalize edilmiş ve edilmemiş durumlar için tümör sınırlarında interstisyel sıvı akışı.

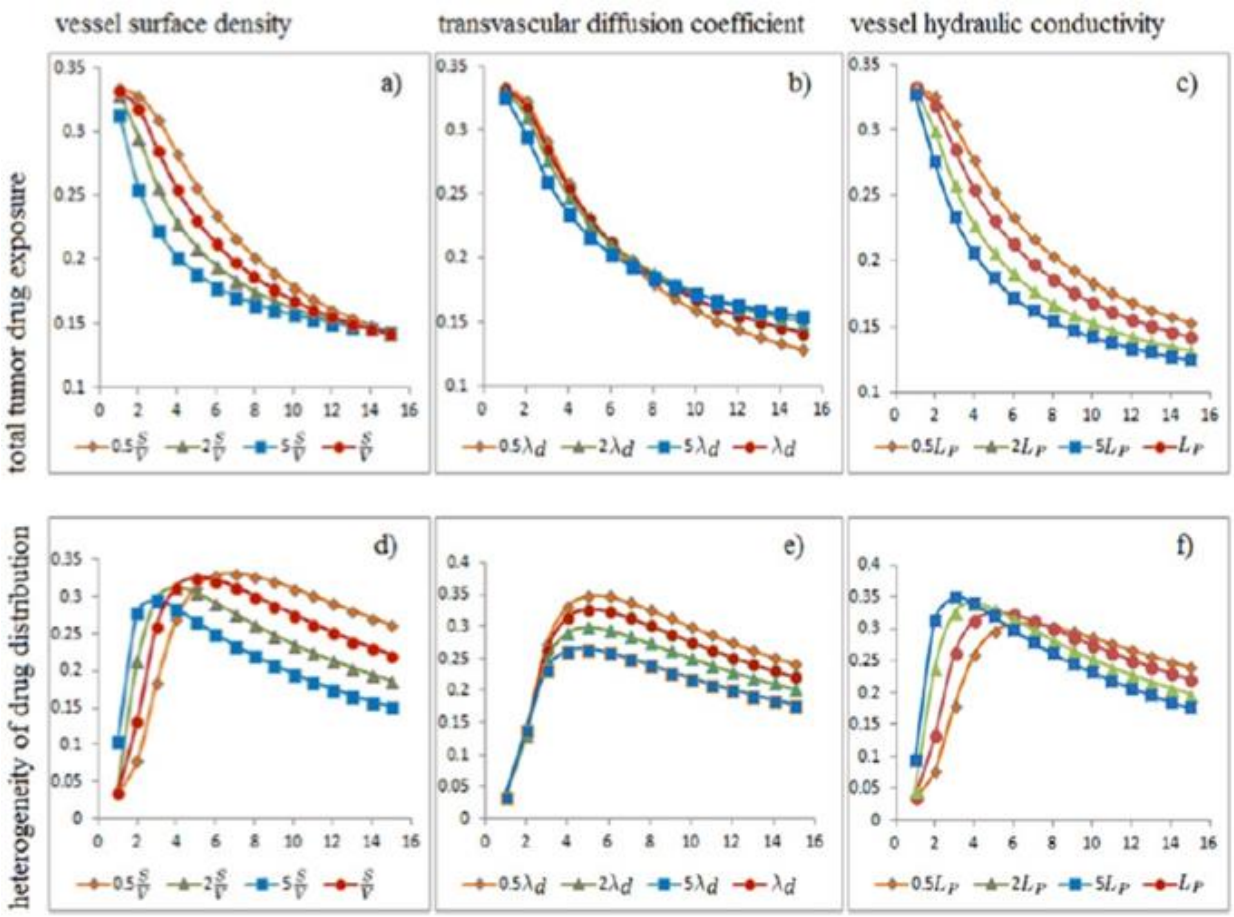
Tümörün çeperlerinde interstisyel sıvı basıncı hızla düşerek dışa doğru sıvı akışına sebep olmaktadır. Bu durumda ilaç parçacıkları da sıvıyla beraber dışarı çıkarak sağlıklı dokulara gitmektedir. Simülasyon sonuçlarına göre, normalizasyon ilaç moleküllerinin dışarı doğru konvektif taşınımını büyük ölçüde azaltarak, tümör sınırı boyunca düşük interstisyel sıvı basıncı ve sıvı akışına neden olmaktadır.

Tümör mikro-çevresinin fiziksel özellikleri doku ve tümör çeşidine göre farklılık göstermektedir. Deneysel olarak ölçülen parametre değerlerinde de bazı belirsizlikler olabilmektedir. Bu sebeple, kullanılan parametrelerin güvenirliğini ölçmek amacıyla modelde kullandığımız bazı parametreler için sensitivite analizi yapılmıştır. Her parametre değeri 0.5 ve 2 ile çarpılmıştır ve simülasyon bu değerler için tekrarlanmıştır. Φ_e ve Φ_h değerleri hesaplanarak normalizasyonun bunlara olan etkisi, başlangıçta bulunan değerlerle karşılaştırılmıştır. Tablo 3 te, Φ_e ve Φ_h nin başlangıçtaki değerlere göre yüzdelik değişimleri belirtilmiştir. Bütün parametre değerleri için, normalizasyon terapisine en fazla cevap veren tümörler orta boyutlu tümörlerdir. Orta ve büyük boyutlu tümörler için, tümöre etki eden ilaç oranı fazla olmasına rağmen, küçük tümörlerde bu oran oldukça azdır. İlaç dağılımı orta boyutlu tümörlerde %20-70 arasında artış gösterirken, büyük tümörlerde ise dağılım bozulmaya uğramıştır.

Table 1 λ_{FI}, K, k_E ve D parametreleri için sensitivite analizi

Modified Parameter	Change		(%) change in Φ_e and Φ_h due to normalization under the modified parameter set				
			1 mm	2 mm	4 mm	8 mm	15 mm
Baseline	—	Φ_e	−0.2	2.8	21.2	33.3	29
		Φ_h	−4.0	−66.5	−66.6	−21.1	12.7
	× 0.5	Φ_e	−0.3	3.2	21.7	32.2	26.7
λ_{FI}		Φ_h	−6.9	−69.9	−67.0	−21.4	9.3
	× 2	Φ_e	−0.2	2.5	20.4	33.9	30.6
		Φ_h	−1.5	−61.3	−65.1	−20.7	15.1
	× 0.5	Φ_e	−1.8	−0.7	11.3	27.4	27.5
K		Φ_h	−1.3	−48.3	−71.7	−41.3	−5.5
	× 2	Φ_e	−0.2	0.4	11.7	31.1	32.9
		Φ_h	0.4	−39.9	−72.8	−43.8	−2.9
	× 0.5	Φ_e	−2.3	4.1	27.7	42.2	41.3
k_E		Φ_h	−10.8	−64.7	−60.6	−22.5	6.9
	× 2	Φ_e	0.6	1.4	11.0	17.6	13.0
		Φ_h	−0.6	−62.9	−70.9	−17.6	20.9
	× 0.5	Φ_e	−0.4	2.2	18.1	30.1	26.7
D		Φ_h	−0.6	−62.4	−64.7	−20.5	12.4
	× 2	Φ_e	−0.3	2.7	20.2	32.2	28.2
D		Φ_h	−3.1	−65.3	−66.0	−20.9	12.6

Yukarıda bahsedilen parametrelere ek olarak normalizasyon parametreleri için de sensitivite analizi yapılmıştır. Damar yüzey yoğunluğu, transvasküler difüzyon katsayısı ve damar hidrolik iletkenliğinin başlangıç değerleri tedavi edilmemiş tümörler için değiştirilerek, her bir parametrenin davranışı gözlenmiştir. Bütün tümör boyutlarında, damar yüzey yoğunluğunu $(\frac{S}{V})$ azaltmak tümördeki ilaç oranını arttırmıştır fakat büyük tümörlerde bu parametre ilaç dağılımının heterojenliğinde artışa sebep olmuştur. Transvasküler difüzyon kaysayısını azaltmak büyük tümörlerde ilaç oranını azaltırken, boyutu 4 mm den büyük olan tümörlerde de ilacın heterojenliğini artırmıştır. Damar hidrolik iletkenliğinde azalma bütün tümör boyutlarında ilaç oranını arttırırken, boyutu 6 mm den fazla olan tümörlerde ise ilacın heterojenliğinde artışa sebep olmuştur.



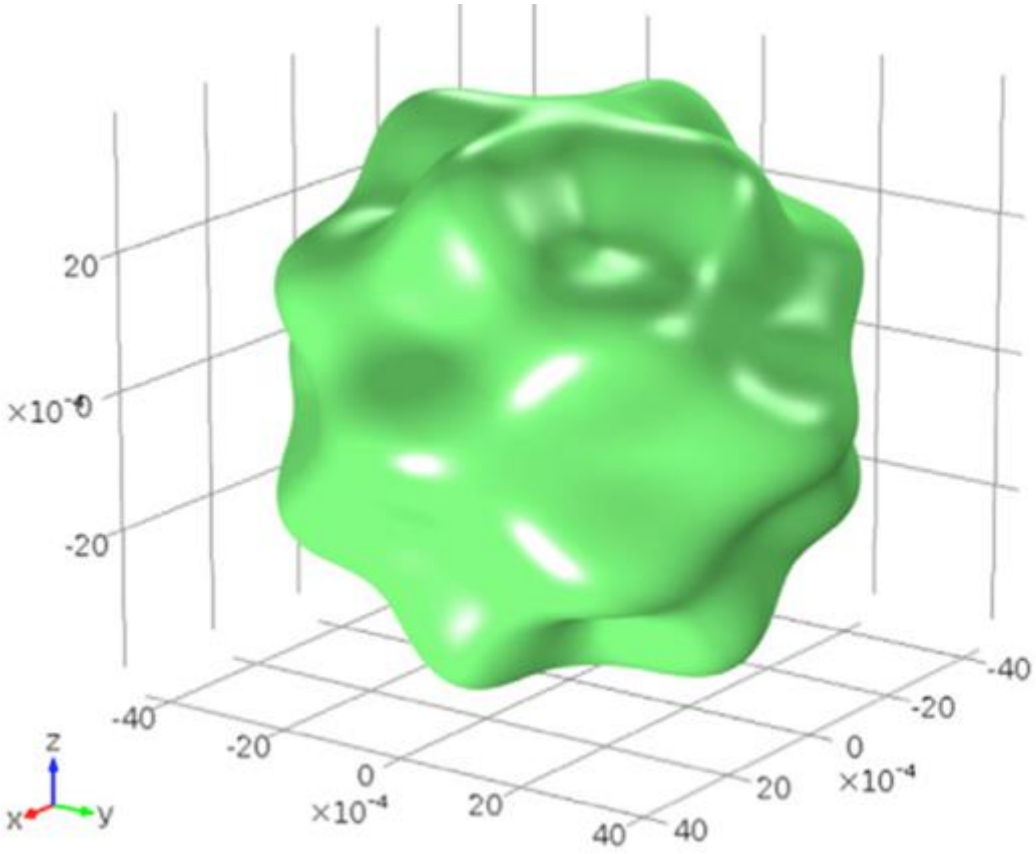
Şekil 4 Normalizasyon parametrelerindeki değişimlerin tümöre etki eden ilaç oranı ve ilaç dağılımının heterojenitesi üzerindeki etkileri. Parametreler 0.5, 2 ve 5 ile çarpılmıştır.

3.1 Düzensiz Yüzeyli Tümörler

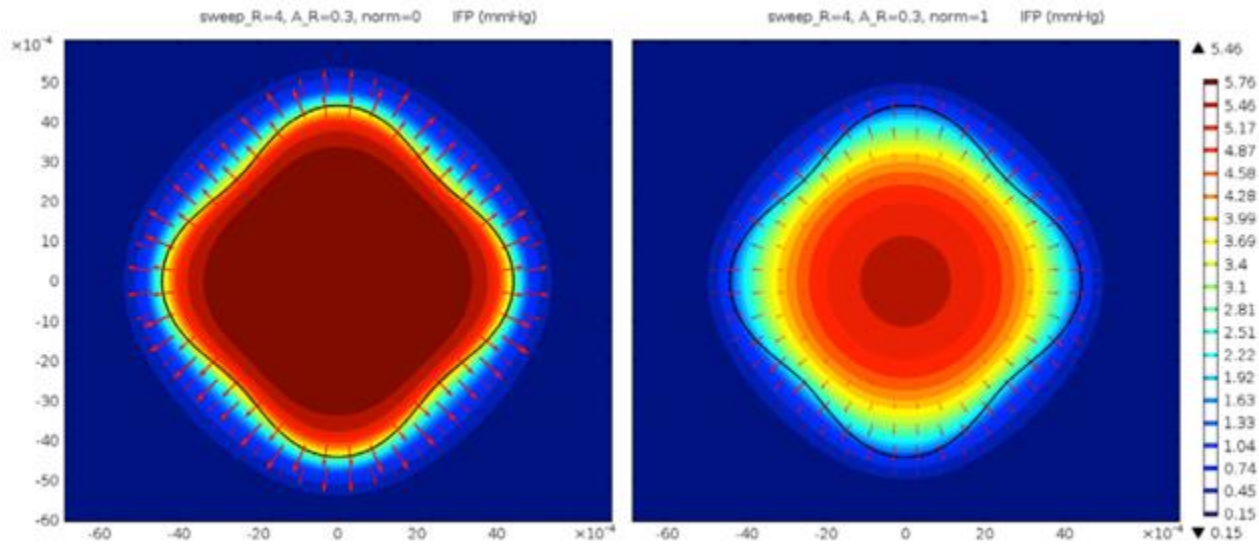
Tümörlerin yüzeylerindeki morfolojik düzensizliklerin sıvı akışı ve ilaç çıkışını nasıl etkilediğini gözlemlemek için simulasyonlarımızı düzensiz yüzeyli tümörler ile tekrarlanmıştır. Bunun için tümör yüzeyine küresel harmonikler ($Y_{lm}(\theta,\varphi)$) kullanılarak çıkıntılar eklenmiştir.

$$R(\theta,\varphi) = R_0(1 + A_R Y_{lm}(\theta,\varphi))$$

$R(\theta,\varphi)$ tümör merkezinden tümör yüzeyine radyal uzaklığı belirtir, R_0 ortalama tümör çapı, A_R morfolojik düzensizliklerin büyüklüğünü belirten boyutsuz bir sayıdır.

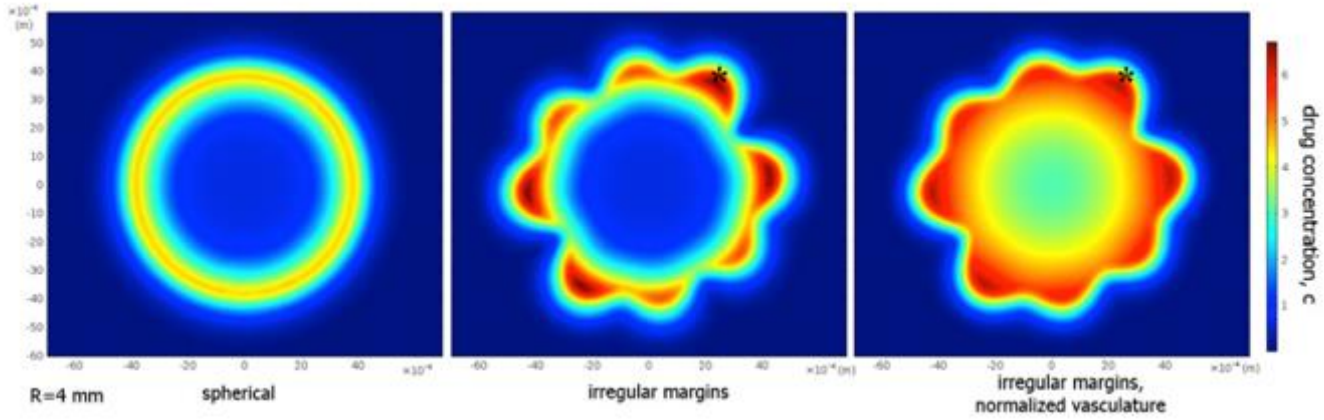


Şekil 5 Düzensiz Yüzeyli Tümör



Şekil 6 Düzensiz Yüzeyli Tümör (Solda, normalizasyonsuz; sağda normalizasyonlu tümör.)

Düzensiz yüzeyli tümörlerde doku içi sıvı basıncı dağılımları her durum için tümör yüzeyinden daha düzgün oluşmaktadır. Bu durum basınç denkleminin eliptik olmasından kaynaklanmaktadır. Düzensiz yüzeyli tümörlerde de normalizasyonun basıncı düşürdüğü gözlenmiştir (Şekil 6).



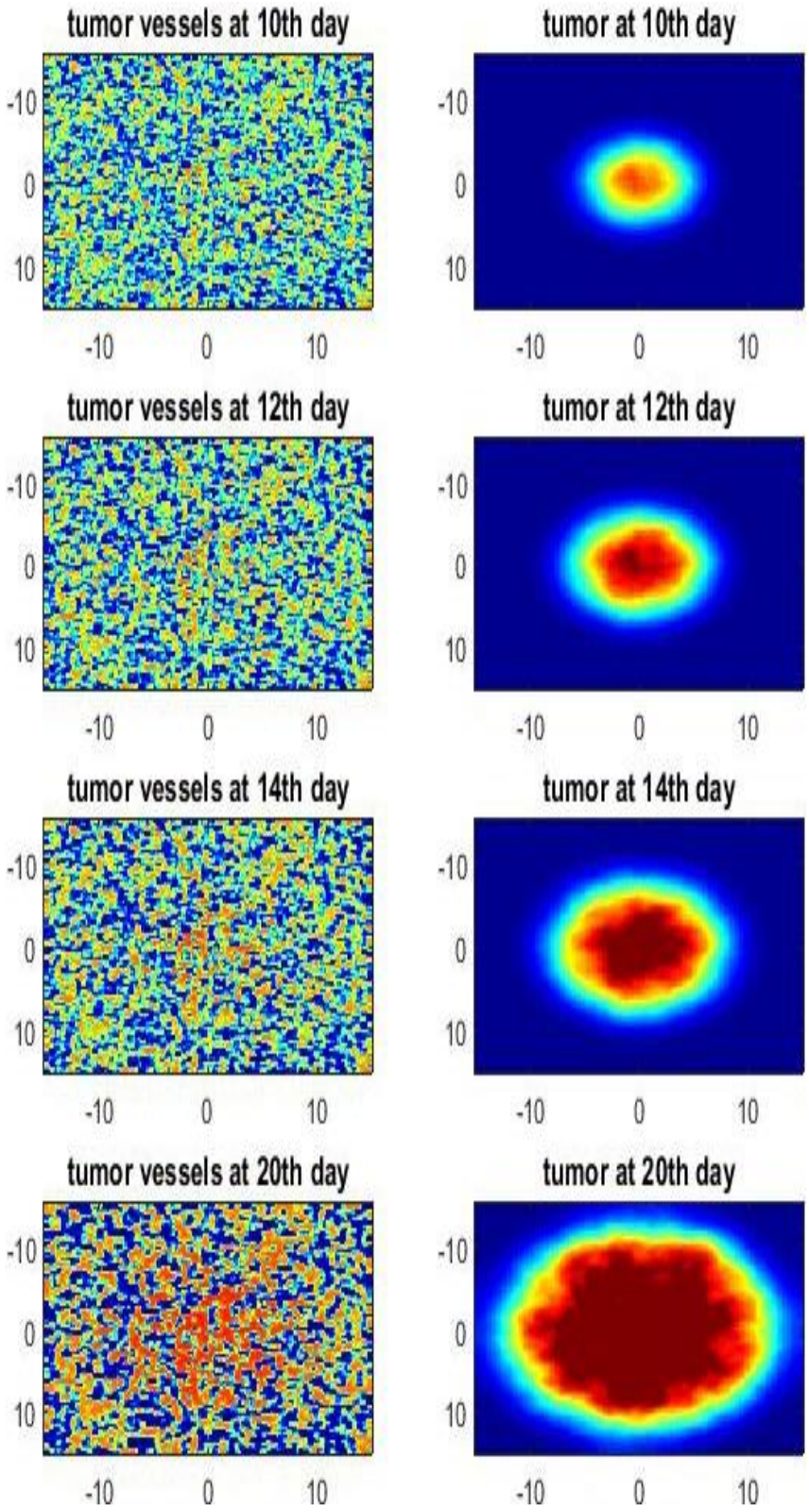
Şekil 7 Düzensiz yüzeyli tümörlerde ilaç dağılımı (Solda küresel normalizasyonlu tümör, ortada normalizasyonsuz düzensiz yüzeyli tümör ve sağda normalizasyonlu düzensiz yüzeyli tümör bulunmaktadır.)

Tümör yüzeyindeki çıkıntılarda tümör damarlarının geçirgen olması ve bu alanlarda basıncın tümör içi sıvı basıncı kadar yüksek olmaması, tümör etrafında ilaç çıkışının yüksek olduğu bölgeler oluşturur (Şekil 7- yıldızla işaretlenmiş bölgeler). Bu sayede küresel tümörlere oranla daha fazla ilaç birikimi oluşur.

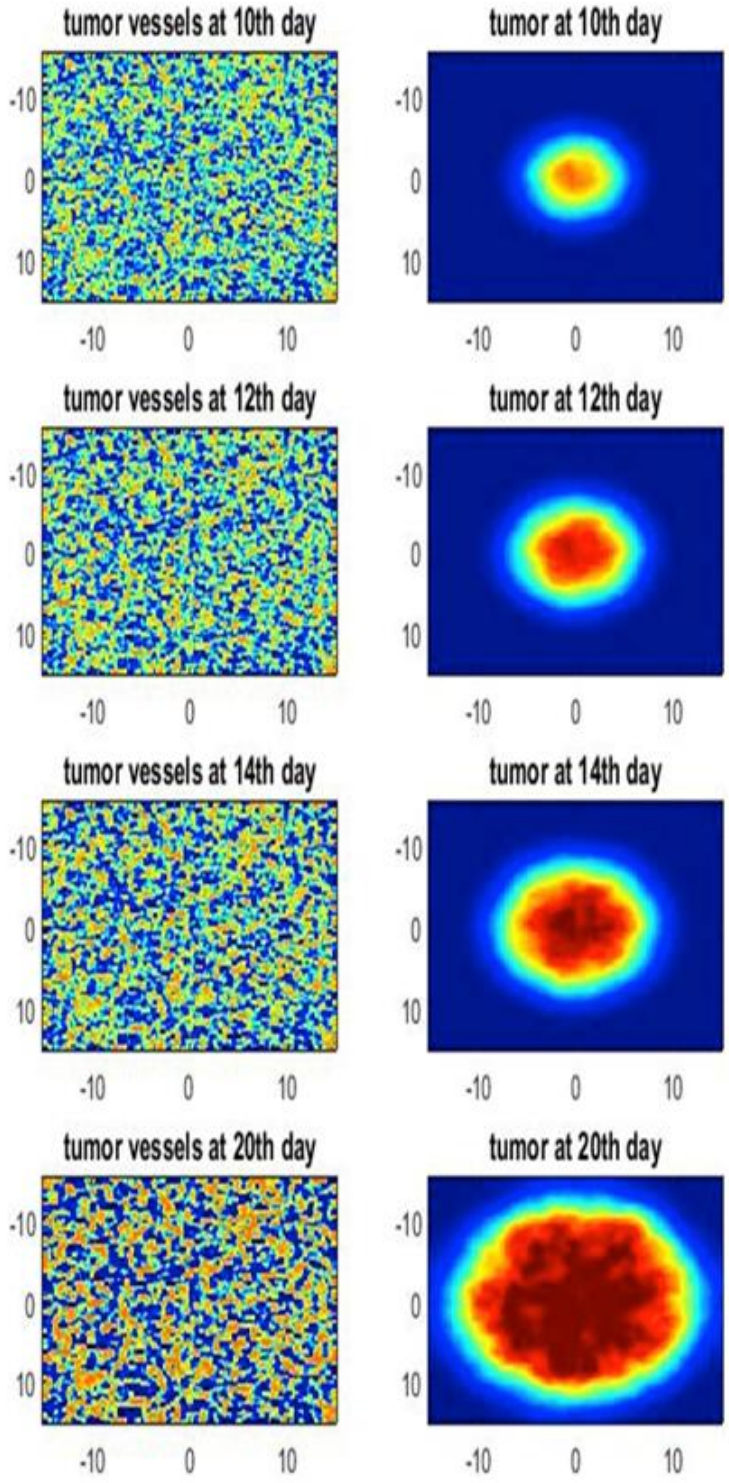
3.2 İkinci Modelin Simülasyon Sonuçları

Fiziksel tümör gelişimi modeli Matlab R2015a adlı çözücüde çözülmüş ve grafikler yine aynı programdan elde edilmiştir. Simülasyonlar 9.5 x 9.5 mm boyutlarında 0.06mm çözünürlükteki hesaplama uzayında gerçekleştirilmiştir. Simülasyonlardaki zaman adımı 20 dakika, bütün simülasyonun uzunluğu 20 gündür.

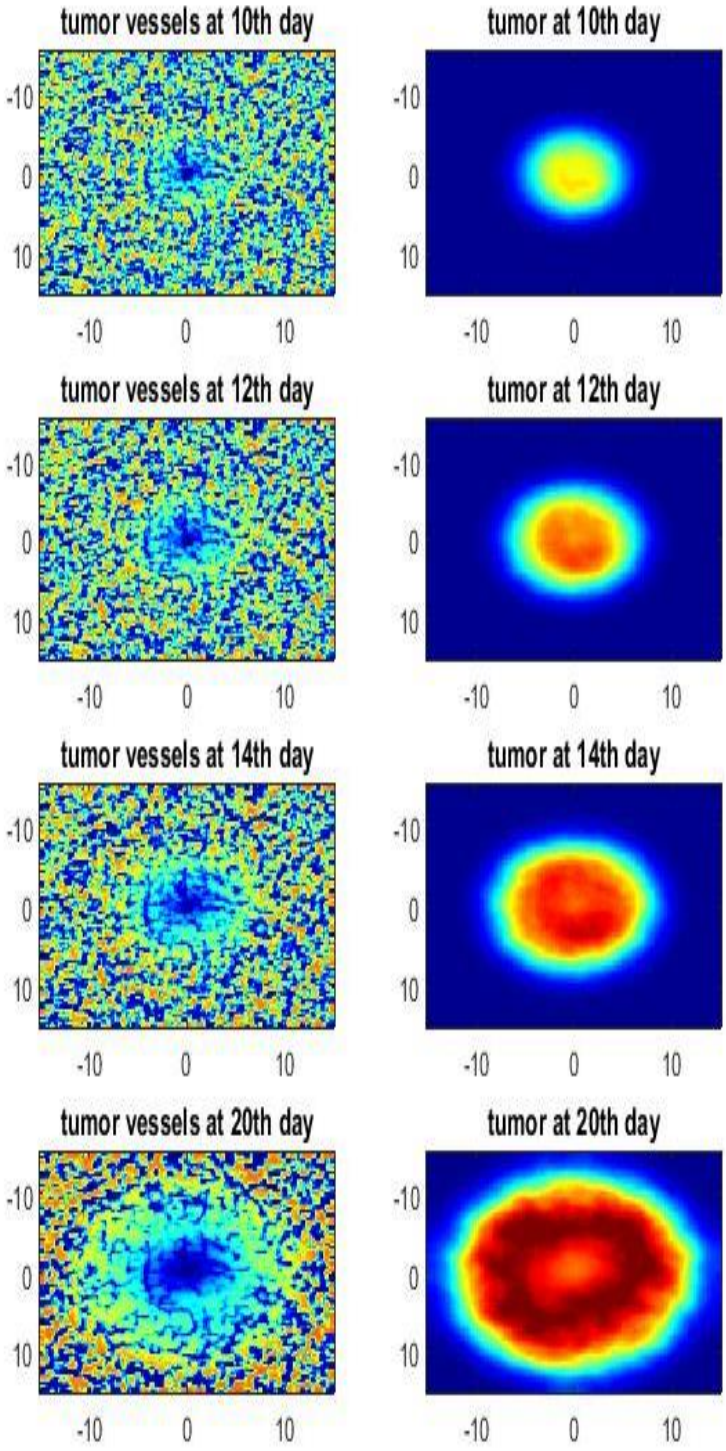
3.2.1 Damar Sisteminin Tümör Büyümesine Etkisi



Şekil 8 Tümör içi damar yoğunluğunun yüksek olduğu durumlarda damarlar (soldaki sütun) ve tümör hücreleri nin (sağdaki sütun) yukarıdan aşağıya 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki durumu.



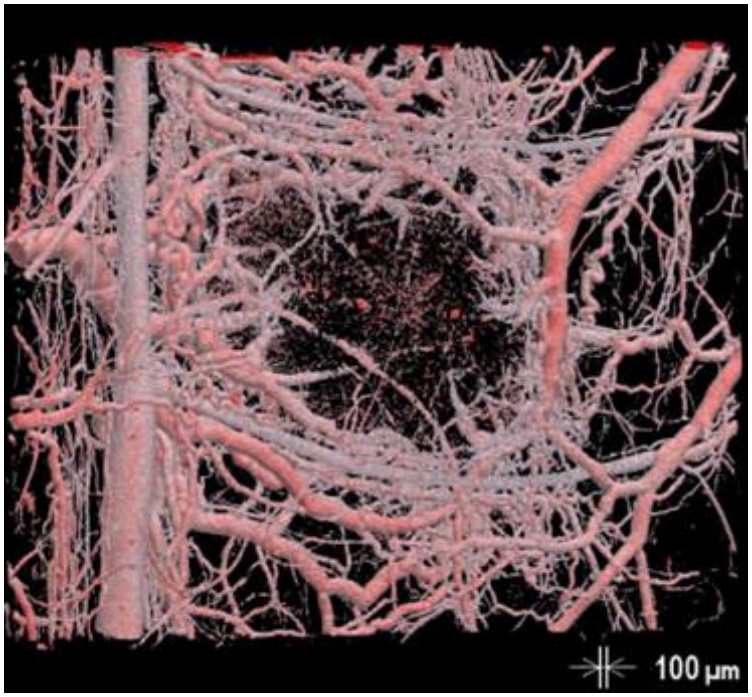
Şekil 9 Damar yoğunluğunun tümör micro-çevresinde homojen olarak dağıldığı durumlarda damarlar (soldaki sütun) ve tümör hücreleri nin (sağdaki sütun) yukarıdan aşağıya 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki durumu.



Şekil 10 Tümör içi damar yoğunluğunun düşük olduğu durumlarda damarlar (soldaki sütun) ve tümör hücreleri nin (sağdaki sütun) yukarıdan aşağıya 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki durumu.

3.2.2 Tedavi Simulasyonları

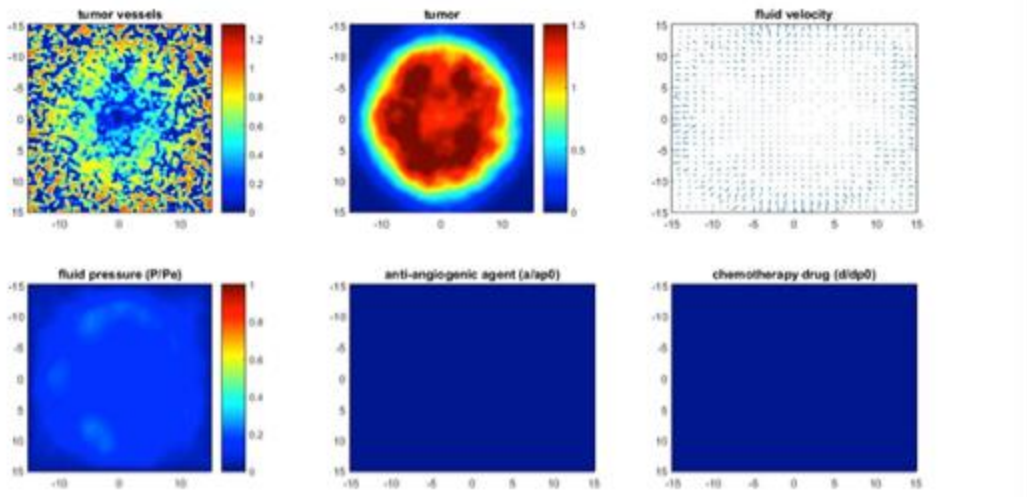
Anjiyojenez tümörün çevresine VEGF gibi anjiyojenik faktörlerin salınımıyla başlar. Bu yüzden damarlar tümörü çevreleyecek şekilde oluşur (Aşağıdaki resimde tümörü çevreleyen damarların 3D-CT görüntüsü verilmiştir). Simulasyonlarımızda damar parametrelerini bu durumu yansıtacak şekilde ayarlanmıştır.



Şekil 11 Kanserli tümör damar yapısı.

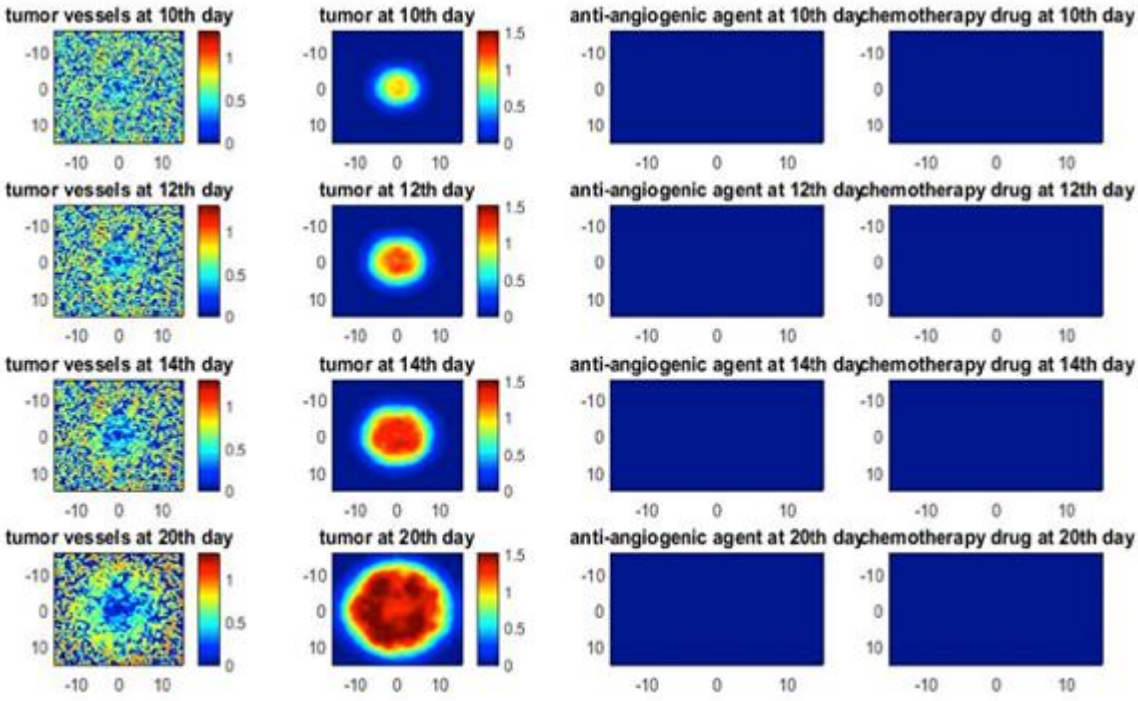
Kontrol grubu:

Tümörün ilaç verilmeden kendi kendine büyüdüğü durumda simülasyonlar alınmıştır.
20. günün sonunda 1. sıra, soldan sağa damarlar, tümör yoğunluğu ve dokular arası sıvının hız alanı; 2. sıra, soldan sağa dokular arası sıvı basıncı:



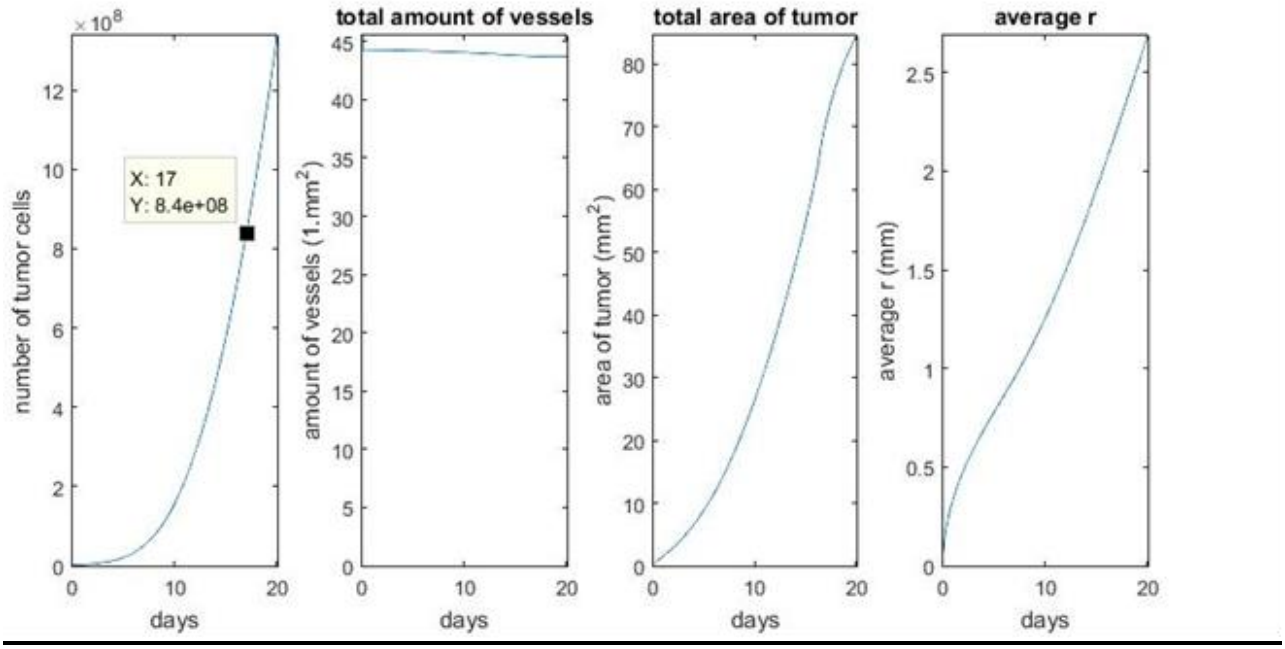
Şekil 12 Sıvı basıncı.

Damarlar ve tümör hücrelerinin (soldan sağa) 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki (yukarıdan aşağıya) durumu:



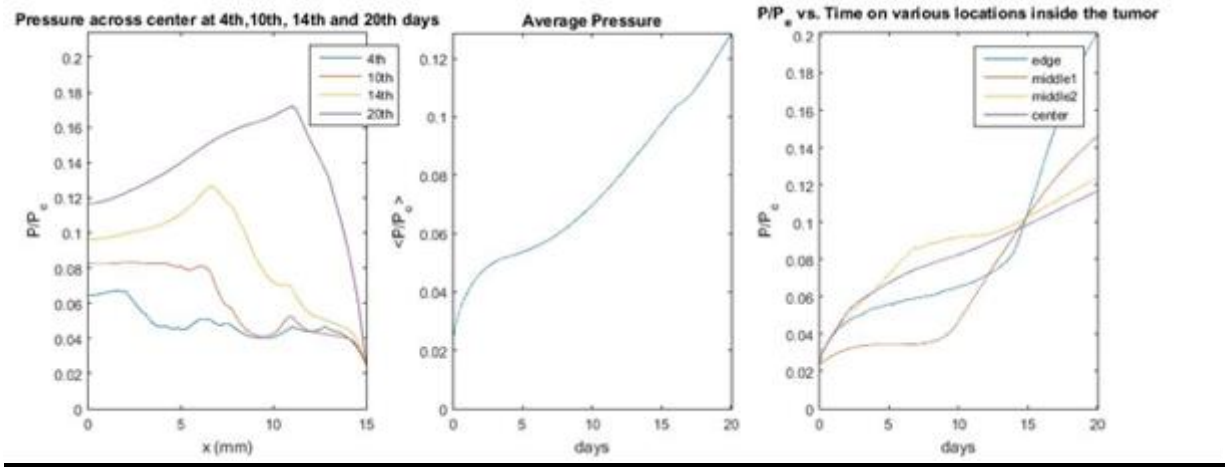
Şekil 13 Damarlar ve tümör hücreleri.

Tedavinin etkisini gözlemlemek için (soldan sağa) toplam tümör hücresi sayısı, toplam damar miktarı, tümörün alanı ve ortalama yarıçapının zamanla değişimi hesaplanmıştır:



Şekil 14 Tümör yarıçapı.

Tümör içindeki sıvı basıncının değişimini gözlemlemek için (soldan sağa) tümör merkezindeki basınç, tümör üzerindeki ortalama basınç ve tümör üzerinde değişik noktalarda basıncın zamana göre nasıl değiştiği hesaplanmıştır:



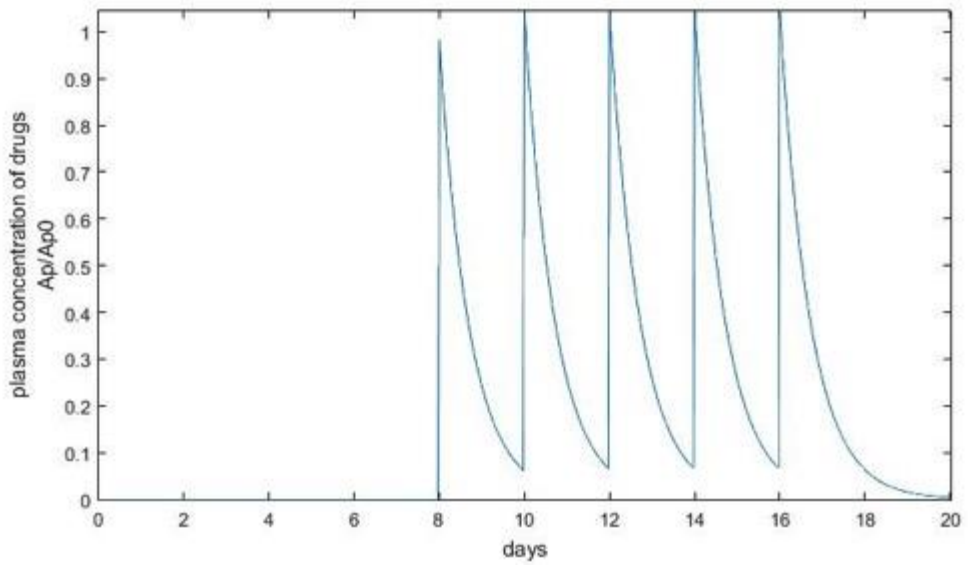
Şekil 15 Tümör sıvı basıncı.

Anti-anjiyojenik ilaç:

İlaç damarlara 8., 10., 12., 14., ve 16. günlerde uygulanmıştır. Model, S. Sengupta et. al. “Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system,”

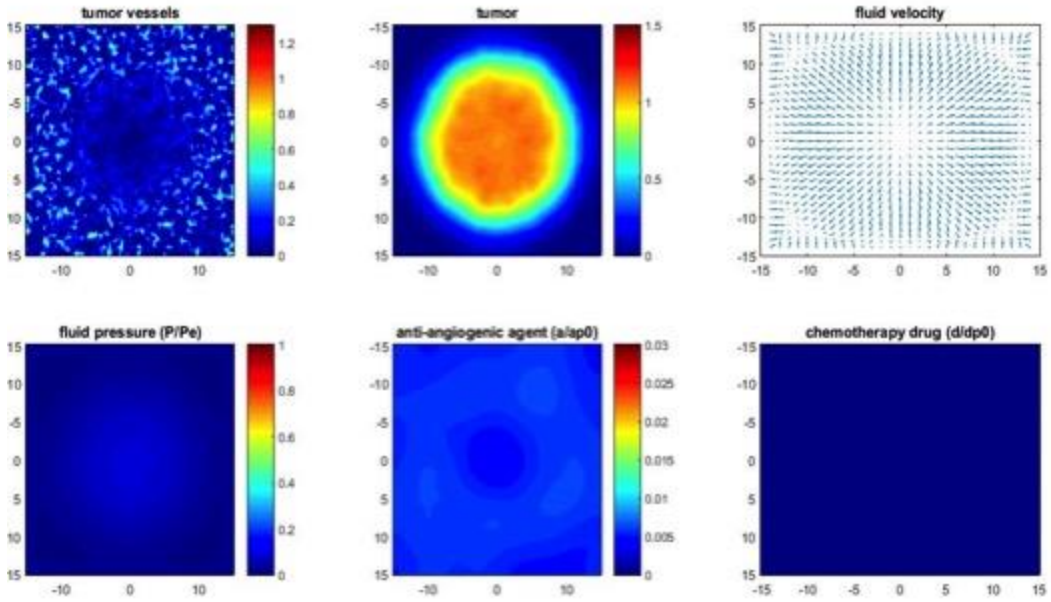
adlı çalışmadaki tedavi rejimini yansıtmaktadır, parametreler de bu deney baz alınarak ayarlanmıştır.

Plazmadaki ilaç miktarının zamana göre değişimi verilmiştir:



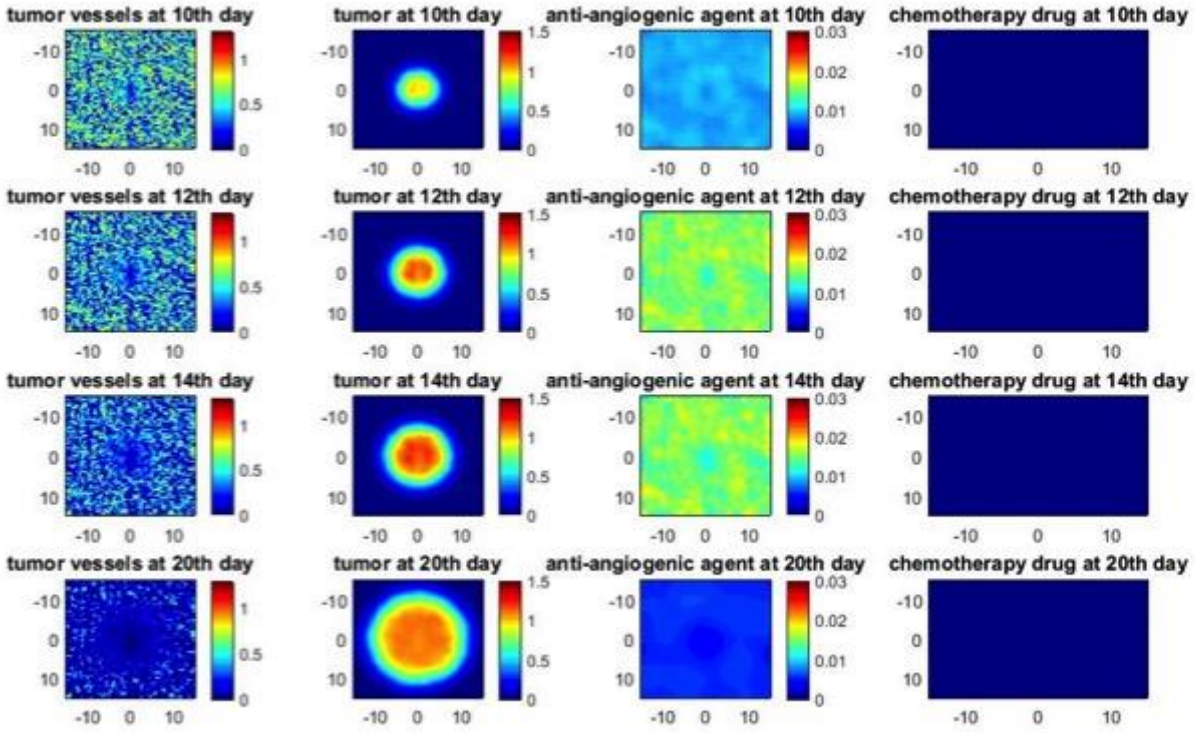
Şekil 16 Kandaki ilaç miktarı.

20. günün sonunda 1. sıra, soldan sağa damarlar, tümör yoğunluğu ve dokular arası sıvının hız alanı; 2. sıra, soldan sağa dokular arası sıvı basıncı ve anti-anjiyojenik ilaç dağılımı:



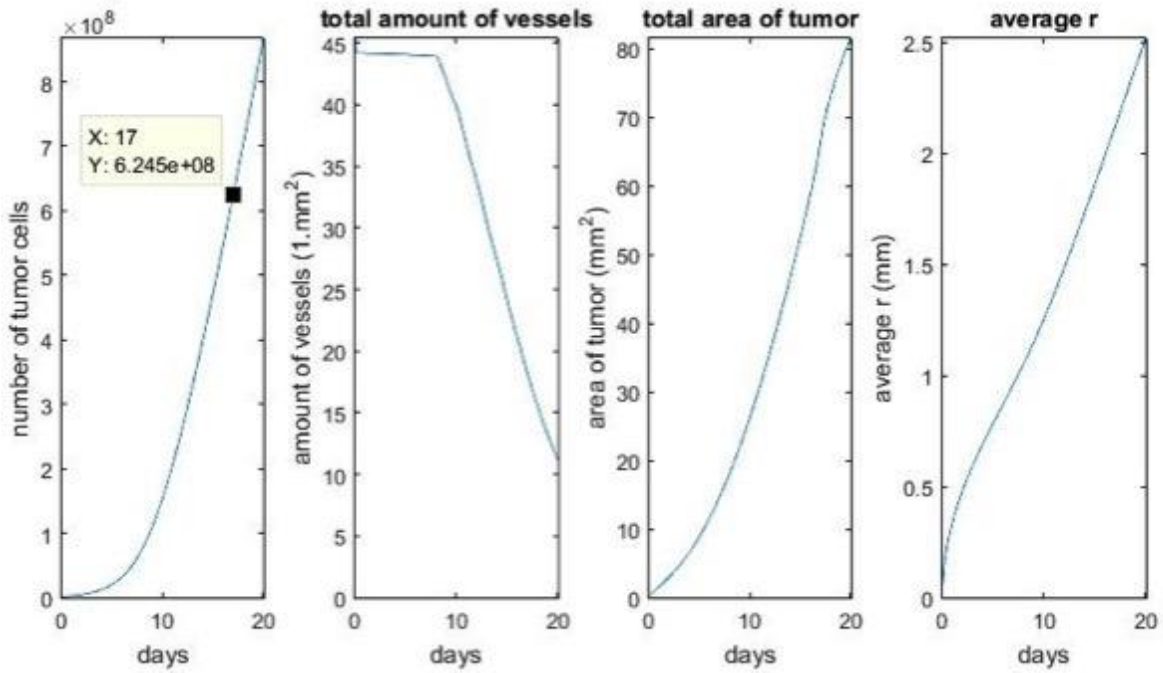
Şekil 17 Tümör yoğunluğu, damarlar ve sıvı basıncı.

Damarlar, tümör hücreleri ve anti-anjiyojenik ilacın (soldan sağa) 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki (yukarıdan aşağıya) durumu:



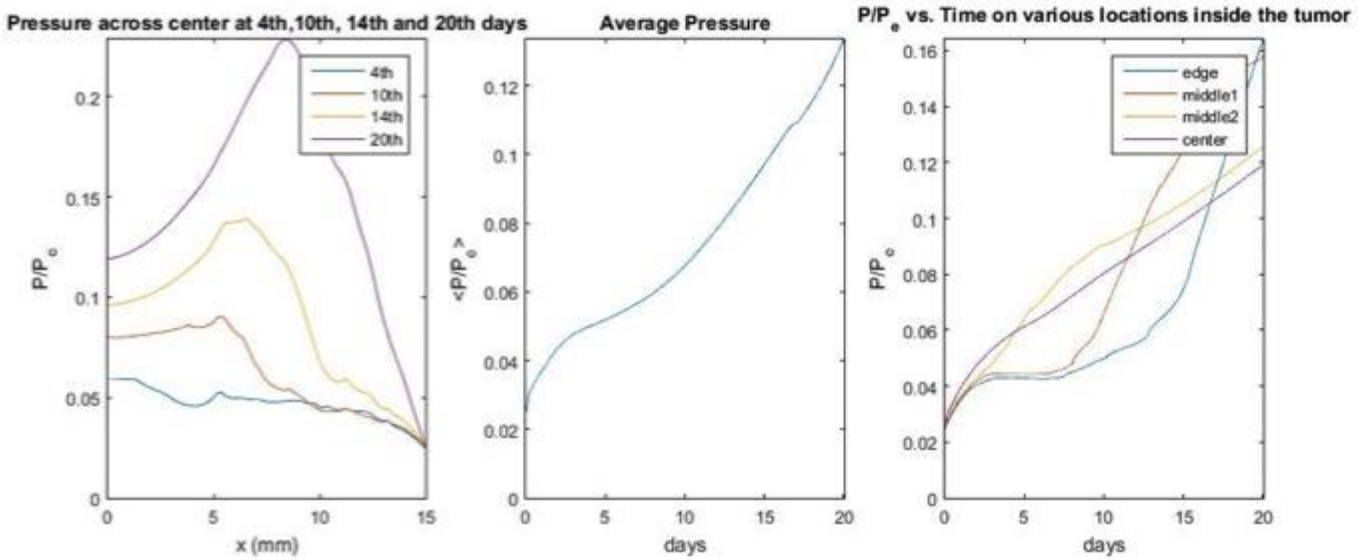
Şekil 18 Anti-anjiyojenik ilacın tümör üzerindeki etkisi.

Tedavinin etkisini gözlemlemek için (soldan sağa) toplam tümör hücresi sayısı, toplam damar miktarı, tümörün alanı ve ortalama yarıçapının zamanla değişimi hesaplanmıştır:



Şekil 19 Tümör damar ilişkisi.

Tümör içindeki sıvı basıncının değişimini gözlemlemek için (soldan sağa) tümör merkezindeki basınç, tümör üzerindeki ortalama basınç ve tümör üzerinde değişik noktalarda basıncın zamana göre nasıl değiştiği hesaplanmıştır:

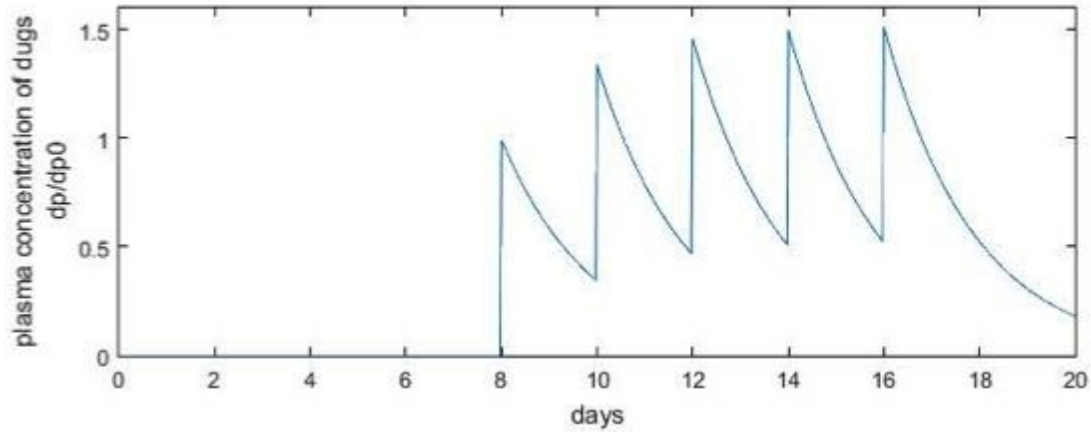


Şekil 20 Tümör içindeki sıvı basıncı.

Kemoterapi:

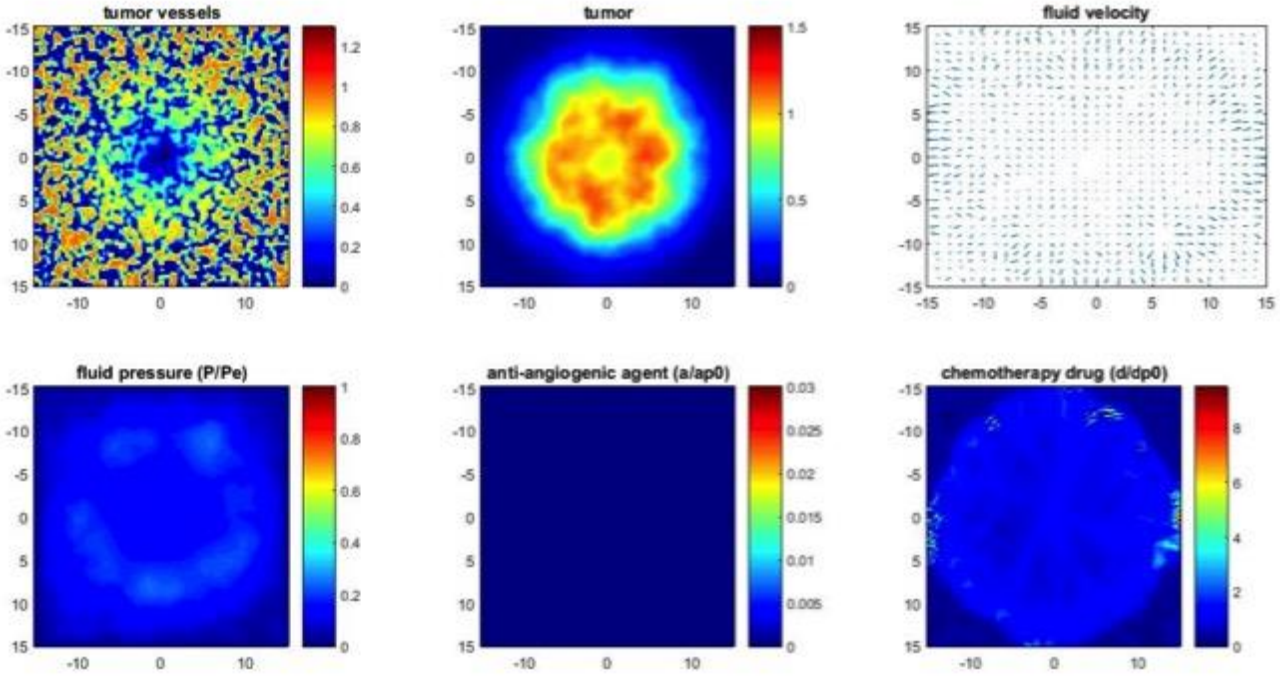
İlaç damarlara 8., 10., 12., 14., ve 16. günlerde uygulanmıştır. Model, S. Sengupta et. al. "Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system," adlı çalışmadaki tedavi rejimini yansıtmaktadır, parametreler de bu deney baz alınarak ayarlanmıştır.

Plazmadaki ilaç miktarının zamana göre değişimi verilmiştir:



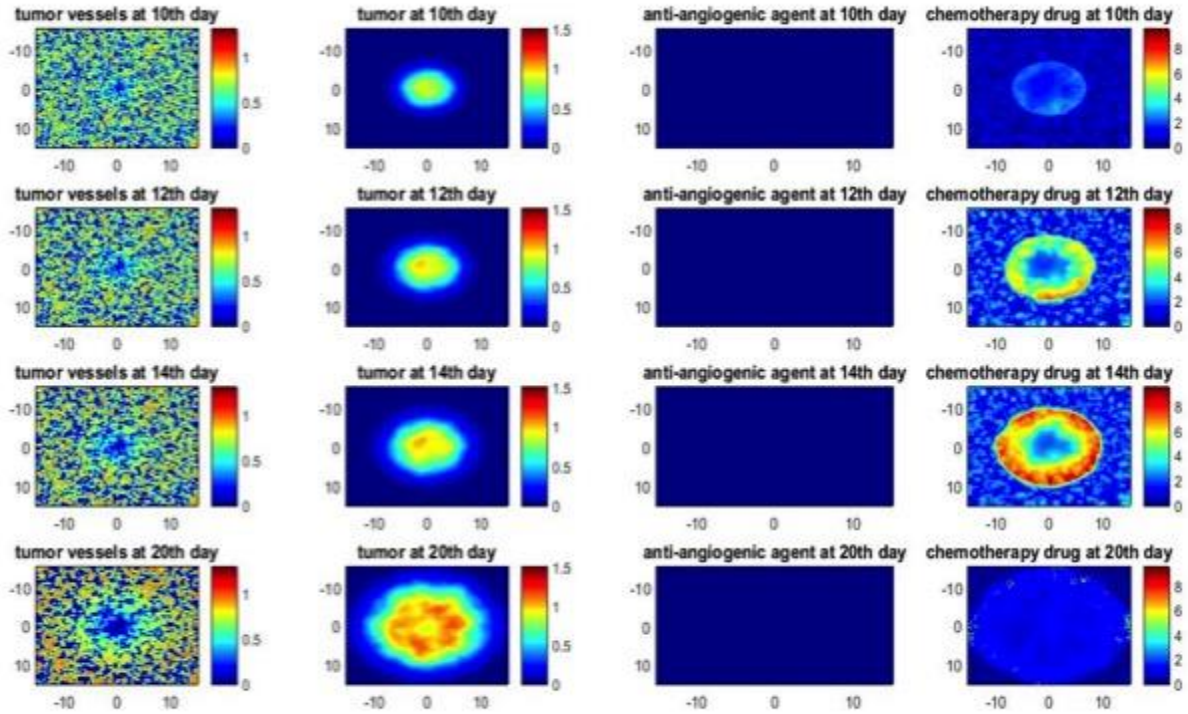
Şekil 21 Kandaki ilaç miktarı.

20. günün sonunda 1. sıra, soldan sağa damarlar, tümör yoğunluğu ve dokular arası sıvının hız alanı; 2. sıra, soldan sağa dokular arası sıvı basıncı ve kemoterapi ilacı dağılımı:



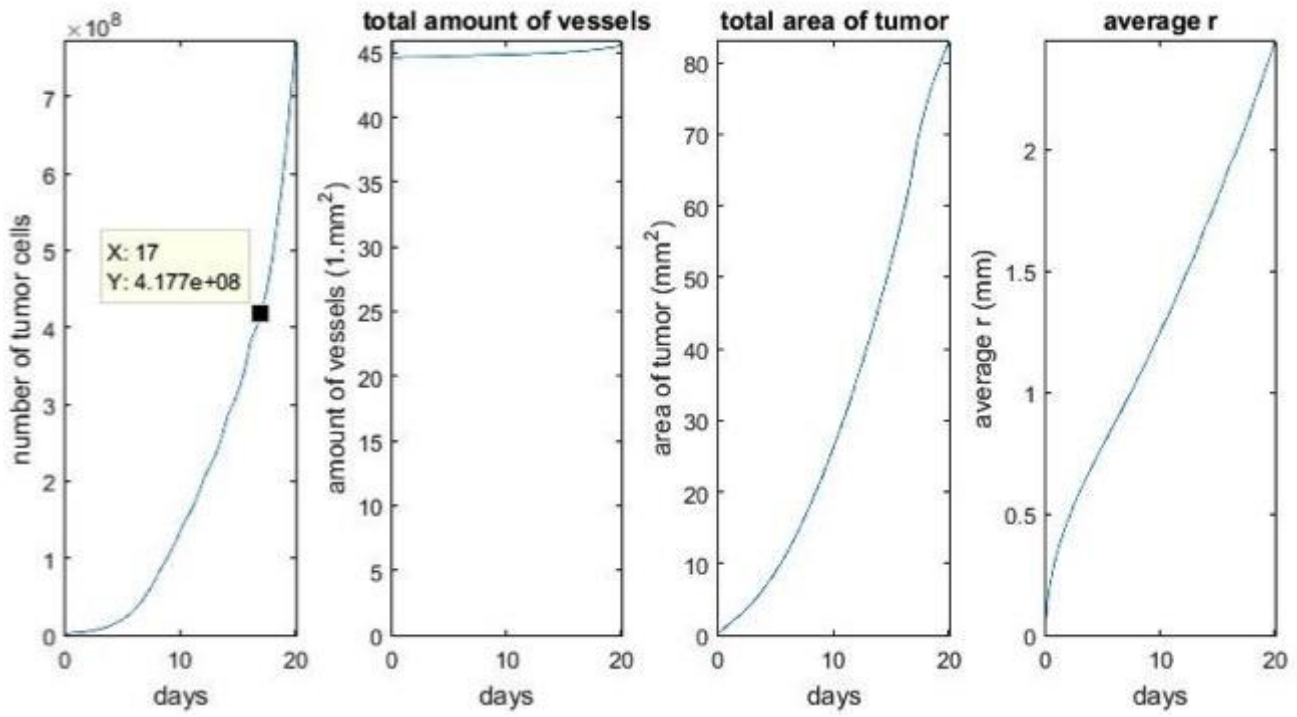
Şekil 22 Kemoterapi ilacının damarlara etkisi.

Damarlar, tümör hücreleri ve kemoterapi ilacının (soldan sağa) 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki (yukarıdan aşağıya) durumu:



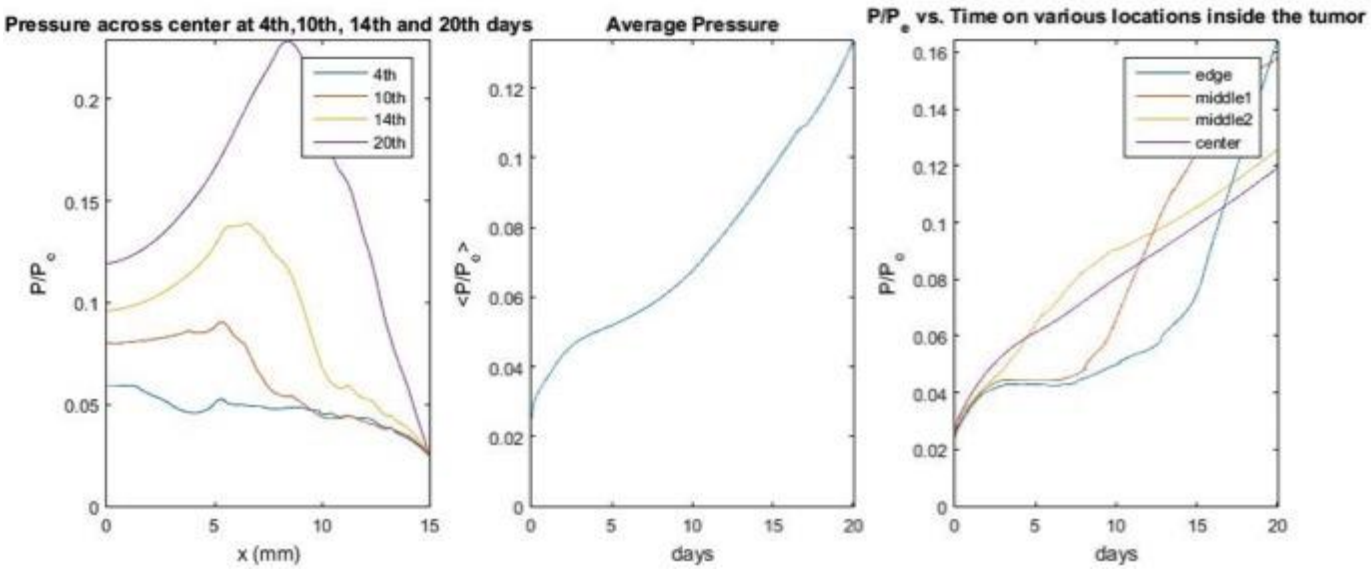
Şekil 23 İlacın etkisi.

Tedavinin etkisini gözlemlemek için (soldan sağa) toplam tümör hücresi sayısı, toplam damar miktarı, tümörün alanı ve ortalama yarıçapının zamanla değişimi hesaplanmıştır:



Şekil 24 İlacın tümör büyüklüğüne etkisi.

Tümör içindeki sıvı basıncının değişimini gözlemlemek için (soldan sağa) tümör merkezindeki basınç, tümör üzerindeki ortalama basınç ve tümör üzerinde değişik noktalarda basıncın zamana göre nasıl değiştiği hesaplanmıştır:

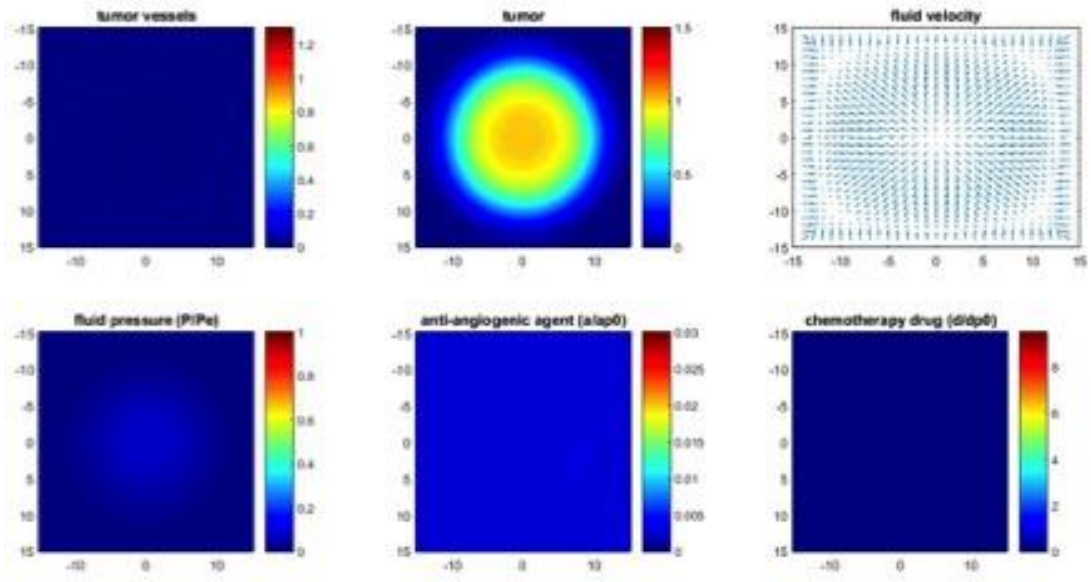


Şekil 25 Sıvı basıncı değişimi.

3.2.3 Kemoterapi ve anti-anjiyojenik ilacı birlikte:

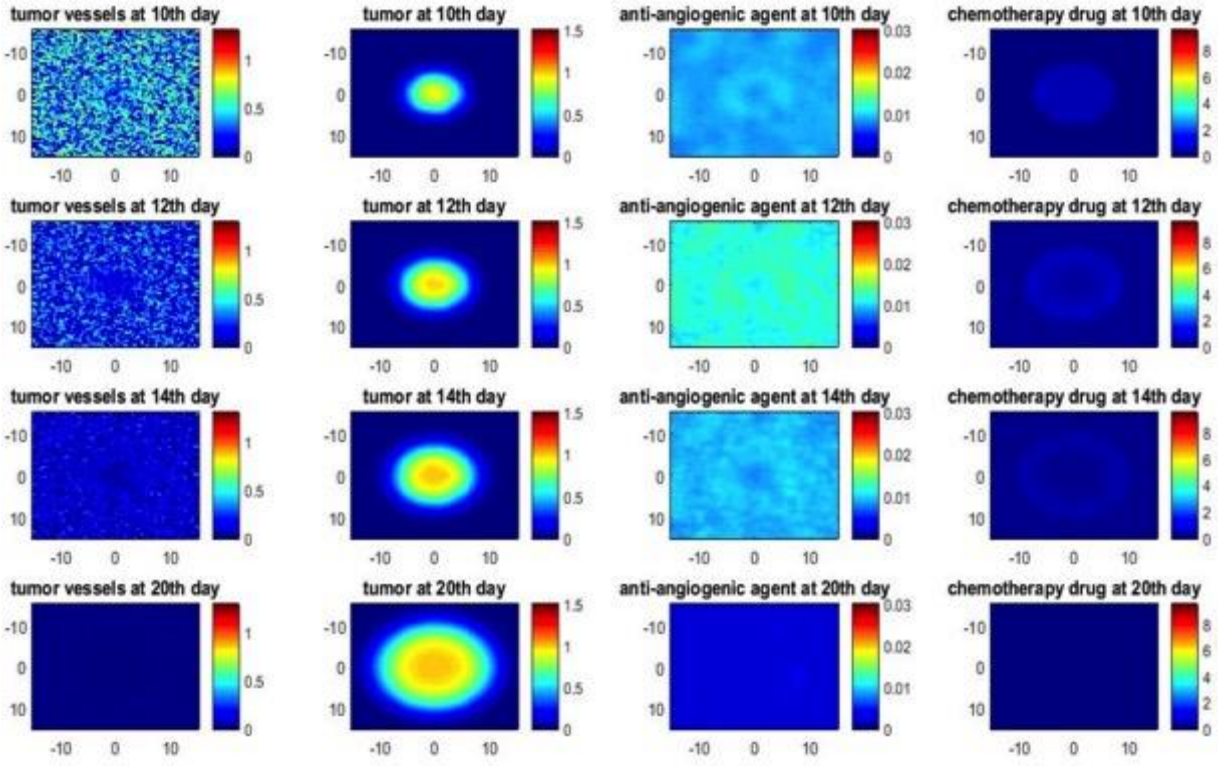
İlaçlar damarlara 8., 10., 12., 14., ve 16. günlerde uygulanmıştır. Model, S. Sengupta et. al. "Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system," adlı çalışmadaki tedavi rejimini yansıtmaktadır, parametreler de bu deney baz alınarak ayarlanmıştır.

20. günün sonunda 1. sıra, soldan sağa damarlar, tümör yoğunluğu ve dokular arası sıvının hız alanı; 2. sıra, soldan sağa dokular arası sıvı basıncı, anti-anjiyojenik ilaç ve kemoterapi ilacı dağılımı:



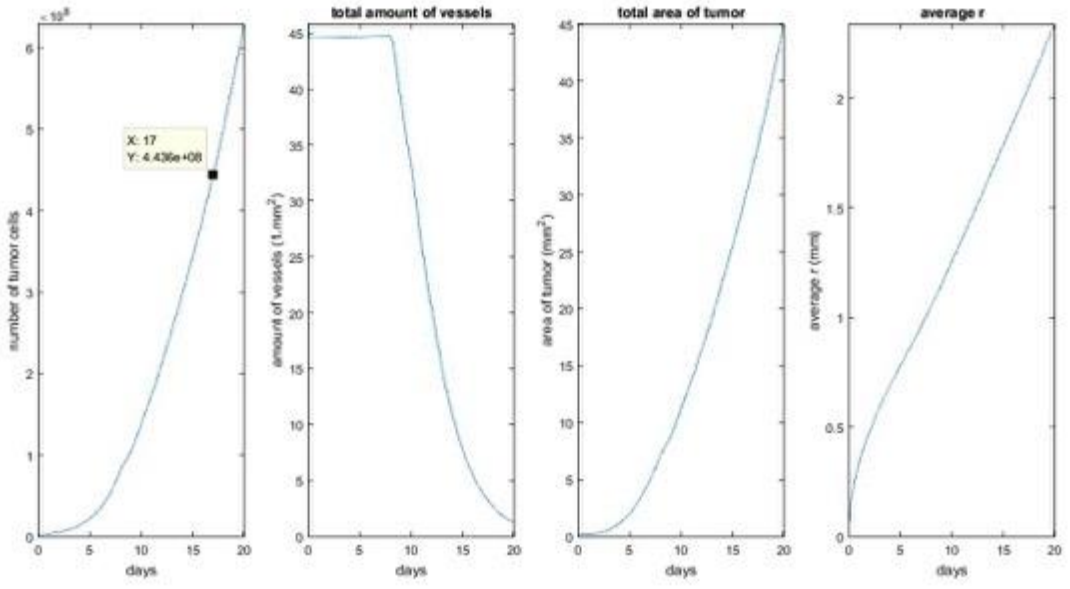
Şekil 26 İlaçların etkisi.

Damarlar, tümör hücreleri, anti-anjiyojenik ilaç ve kemoterapi ilacının (soldan sağa) 10., 12., 14. ve 20. günlerdeki (yukarıdan aşağıya) durumu:



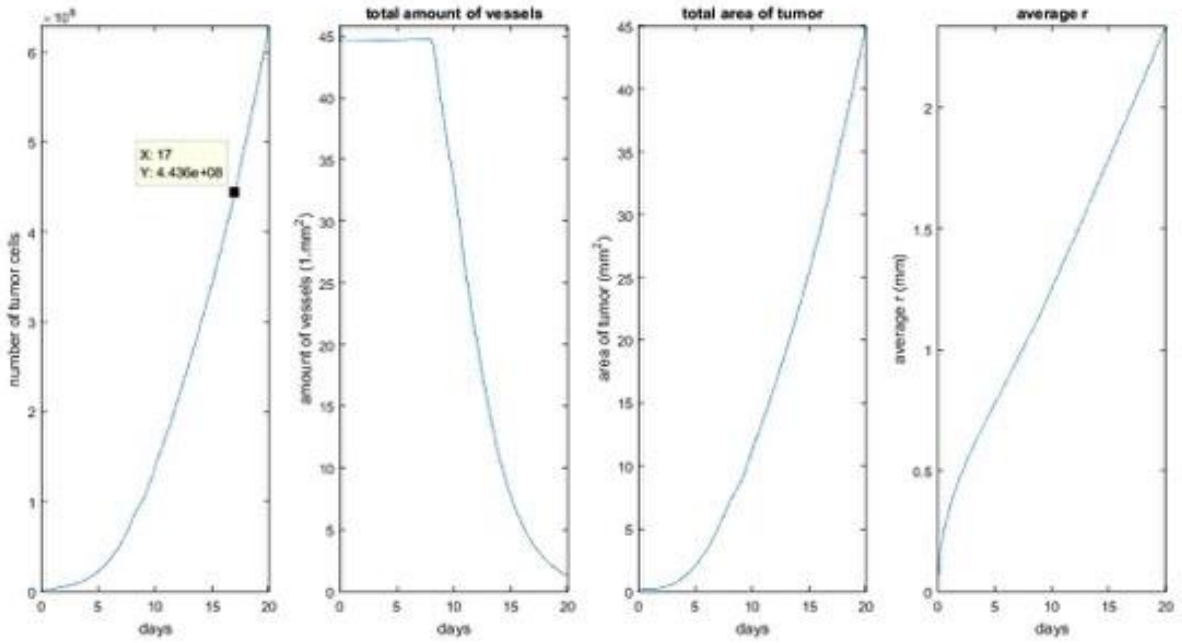
Şekil 27 Damarlar, tümör ve ilaçlar.

Tedavinin etkisini gözlemlemek için (soldan sağa) toplam tümör hücresi sayısı, toplam damar miktarı, tümörün alanı ve ortalama yarıçapının zamanla değişimi hesaplanmıştır:



Şekil 28 Tedavinin etkisi.

Tümör içindeki sıvı basıncının değişimini gözlemlemek için (soldan sağa) tümör merkezindeki basınç, tümör üzerindeki ortalama basınç ve tümör üzerinde değişik noktalarda basıncın zamana göre nasıl değiştiği hesaplanmıştır:



Şekil 29 Tümör içi sıvı basıncı.

4. TARTIŞMA

Tümör damarlarının büyümeye etkisini anlamak ve ilaç taşıması deneylerini yapabilmemize olanak sağlayacak damar profillerini araştırmak için çeşitli parametrelerle simülasyonlar yaptık. Damarların tümör içinde yoğun olduğu ilk durumda canlı tümör hücrelerinin tümör sınırından itibaren maksimumum konsantrasyona ulaştığını gördük. Bu durumda tümör sınırlarındaki parçalı büyümelerin diğer damar profillerine göre daha az olduğu görüldü. Bu da tümörün metastas potansiyelinin daha az olduğunu göstermektedir. Tümör mikroçevresinde homojen damarlar kullandığımız ikinci tümörde tümör sınırına doğru yoğun bir biçimde parçalı büyümeler göze çarpmaktadır. Hücre kümelerinin birbirlerinden ayrılmaları bu tümörün metastaz potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir. En gerçekçi damar profilini yansıtan son tümörde anjigenez canlandırılmıştır. Tümör büyümesi sonucu oluşan basınç tümör içindeki damarların çökmesine neden olur. Bu yüzden tümör merkezinde hiç damar bulunmaz. Oksijensiz kalan hücreler anjigenezi başlatacak olan sinyalleri tümör mikroçevresine yayarlar ve tümör sınırlarında yeni bir düzensiz damar ağı oluştururlar. Simülasyonlarımızda anjigenezin radyal olarak simetrik dağıldı son durumda, tümörde sınırlara doğru yoğunlaşan düzgün bir büyüme gözlemledik. Bu tümörün morfolojik olarak metastaz potansiyeli ikinci durumdan az gibi görünse de yeni oluşan damarların çok büyük gözeneklere sahip olmaları tümör hücrelerinin dolaşımına büyük katkı sağlar.

Tedavi simülasyonları için anjigeneze başlamış tümörler seçtik. Bunu yansıtan damar profili olarak tümör içindeki damarların çöktüğü ve işlevsiz kaldığı, tümör sınırında ise yoğun damarlanmanın bulunduğu yapıyı oluşturduk. Damarlanmayı durduran ve ortamdaki damarları yok eden anti- anjijenik ilaçla yaptığımız simülasyonlarda, S. Sengupta et. al. “Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system,” adlı çalışmadaki aynı tip ilaçlarla sağlanan tümör gerilemesini gözlemlemek için ilacın reaksiyon parametrelerini sabitledik. Bu çalışmaya uyumlu olarak sadece anti-anjijenik ilaçla tümör boyutunda %25 küçülme gözlemledik. İlaç verilmeden önce parçalı büyüyen tümör, ilaç uygulamasından sonra düzgün ve homojen bir hücre dağılımına sahip oldu. Damarlanmanın erken safhalarında, henüz tümör içi bütün damarlar yok olmadan uyguladığımız anti- anjijenik ilaın, küçük boyutlu olması sayesinde ortama homojen dağıldığını gözlemledik. Tedavi sonunda, tümörün sınırlarındaki düzgünlük ve etrafındaki damarların büyük bir çoğunluğunun yok olması metastatik potansiyeli oldukça düşürse de, yoğun dozlu ilaç tedavisine rağmen tümör istenilen ölçüde küçülmemiştir. Simülasyonlarımızda, klinik ve laboratuvar deneylerinden alınan sonuçlara uyumlu olarak anti-anjijojenik tedavinin tek başına tümörü yok etmesinin olanaksız olduğu gözlemlennmiştir.

Kemoterapinin tek başına uygulandığı durumda yine, S. Sengupta et. al. “Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system,” adlı çalışmadaki sonuçlarla uyumlu olarak tümör boyutunda %50 küçülme gözlemlenmiştir. Tümöre verilen lipozomlar büyük ilaçlar olduğu için yoğunlukla aşırı geçirgen olan tümör çevresindeki damarlardan dışarı çıkmışlardır. Yine boyutları yüzünden ilacın yayılmasında difüzyon yetersiz kalmış, damarlardan yoksun olan tümör merkez bölgesine ilaçlar ulaşamamıştır. Bu da ilteratürde gözlemlenen heterojen ilaç dağılımına uygunluk göstermektedir. Basıncın yüksek olduğu tümör bölgesinden, basıncın düşük olduğu normal dokuya geçiş boyunca, basınç farkıyla orantılı bir sıvı akışı ortaya çıkmıştır. Bu akış, ilaç parçacıklarını tümörün dışına doğru süpürmektedir. Küçülen tümörün parçalara bölünmesi ve kemoterapi sonucu ortam direncinin artması kemoterapinin olumsuz sonucu olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca tümör içi sıvı basıncının da kontrol grubuna göre yükseldiği gözlemlenmektedir ki bu sonuç tümör mikroçevresinin normalleşmekten uzaklaştığını gösterir. Bu da daha agresif bir fenotipin oluşmasına neden olur.

Son olarak kemoterapi ve anti-anjijenik ilacın eşzamanlı gönderildiği senaryo incelenmiştir. Damarların anti-anjijenik ilaç etkisinde hızlıca azalması yüzünden kemoterapi ilacının kaynak miktarı oldukça azalmıştır. Kemoterapi ilacı bölgeye çok az ulaşmasına rağmen, tümör içi basıncın azalması nedeniyle artık tümör dışına doğru sıvı akışı bulunmaması sayesinde ortama daha homojen dağılmıştır. İlaçlar dışarı süpürülmediği için tümör içinde etkin bir şekilde reaksiyona girmiş ve tümör hücresi sayısını neredeyse sadece kemoterapi verilen durumdaki kadar azaltmıştır. Simülasyon sonucundaki morfolojiye baktığımızda sadece anti-anjiyojenik ilaç verilen durumdakine benzediğini görüyoruz. Tümörün çıkıntısız düzgün sınırları ve damarların yokluğu metastaz potansiyelinin sadece kemotepi verilen durumdan daha az olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, anti-anjiyojenik ve kemoterapi ilaçlarının birlikte kullanıldığı durumları inceleyen tümör hücre ve damarlarını aynı zamanda tümör içerisindeki sıvı basıncını da kapsayan matematiksel bir model oluşturulmuştur. Büyüyen bir tümörde, tümör hücrelerinin konuma ve zamana bağlı yerleşimleri için difüzyon denklemi kullanılmıştır. Heterojen tümör damar ağının oluşumu için damarlı ve damarsız adacıkların oluşmasını sağlayan bir model kullanılmıştır. Bu modeli kullanarak anti-anjiyojenik ve kemoterapi ilaçlarının ayrı ayrı ve beraber kullanımının tümör büyümesine, tümör içerisindeki sıvı basıncına ve tümör içindeki ilaç dağılımlarına olan etkileri incelenmiştir.

Modeldeki damarlar her ne kadar heterojen de olsa ortalamada tümör boyunca radyal simetri göstermektedir. Bu da modellediğimiz tümörün küresel büyümesine neden olur. Damarların bu simetriyi göstermediği durumlarda da tümör büyümesi yine damarlar boyunca olacaktır. Gelecekte gerçek damar ağı görüntüleri kullanılarak bu simerinin olmadığı durumlarda tümör büyümesi ve tedavi süreci incelenecektir.

Model, anti-anjijenik ve kemoterapi ilaçlarının birlikte kullanıldığında ortaya çıkan avantaj ve dezavantajları göstermiştir. Bunları anlamamız tedavi senaryolarını en iyi sonucu almak için manipüle etmemize olanak sağlayacaktır. Bu simülasyonlar anti-anjiyojenez ilaçlarının diğer ilaçlarla kombinasyonundan en büyük verimi almak için, hassas ve kişiye özel zamanlama ve dozaj ayarlamaları yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda, model başarılı bir şekilde tümör büyümesini ve damarlanmasını tanımlamasına rağmen gelecekteki çalışmalarda, tümör dokusunun histolojik incelenmesinden alınan yüksek çözünürlüklü anatomik damar resimleri kullanılabilir. Bu yöntem, gerçeğe daha yakın sonuçlar almamıza ve tedavi sürecini hastaya ilaç verilmeden değerlendirmemize yardımcı olabilir. Bu anlamda çalışmamızı, tamamen istatistiksel verilere dayanan tedavi planlama sürecini kişiselleştirme yönünde önemli bir adım olarak görüyoruz. Buna ek olarak, farklı fizyolojik koşullarda tümör büyümesinin ve tümör içerisindeki ilaç dağılımlarının nasıl davranış göstereceği de sonraki çalışmalarda inceleyeceğimiz diğer önemli durumlardır.

5. PROJE ÇIKTILARI

Proje kapsamında 2015 yılında bir makale yayınladık.

Ozturk, Deniz, et al. "Influence of vascular normalization on interstitial flow and delivery of liposomes in tumors." *Physics in medicine and biology* 60.4 (2015): 1477.

Ayrıca proje kapsamında önemli bir işbirliğine dahil olduk. Kanada'nın Waterloo Üniversitesi Uygulamalı Matematik Bölümü'nden Doç. Dr. Mohammad Kohandel TÜBİTAK 2219 desteğiyle 2015 Ocak ve Şubat aylarında Boğaziçi Üniversitesi'ni ziyaret etti. Son derece verimli geçen bu ortak çalışma halen Skype üzerinden yapılan haftalık toplantılarla devam etmektedir. Şu anda 3 ayrı makale üzerinde çalışmaktayız.

Dr. Kohandel'in web sitesi: http://math.uwaterloo.ca/~kohandel/

6. KAYNAKLAR

1. Netti, P.A., et al., *Time-dependent behavior of interstitial fluid pressure in solid tumors: implications for drug delivery.* Cancer Res, 1995. **55**: p. 5451-5458.
2. Trédan, O., et al., *Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**: p. 1441-1454.
3. Jackson, T.L., et al., *A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy.* Mathematical Biosciences, 2000. **164:** p. 17-38.
4. Sanga, S., et al., *Mathematical modeling of cancer progression and response to chemotherapy.* Expert Review of Anticancer Therapy, 2006. **6**(10): p.1361-1376
5. Panovska, J., et al., *A theoretical study of the response of vascular tumours to different types of chemotherapy.* Mathematical and Computer Modelling, 2008. **47**: p. 560-579.
6. Frieboes, H.B., et al., *Prediction of drug response in breast cancer using integrative experimental/computational modeling.* Cancer Res, 2009. **69**(10): p. 4484-4492.
7. Cerniglia, G.J., et al., *Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Modulates the Microenvironment by Vascular Normalization to Improve Chemotherapy and Radiotherapy Efficacy.* PLoS ONE, 2009. **4**(8).
8. Hanahan, D., et al., *The Hallmarks of Cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70,
9. Folkman, J., *Tumor Angiogenesis Factor*. Cancer Res, 1974. **34**: p. 2109-2113.
10. Deng J., et al., *In Vivo Diffusion-Weighted Imaging of Liver Tumor Necrosis in the VX2 Rabbit Model at 1.5 Tesla.* J. Investigative Radiology, 2006. **41**(4).
11. Morgan, G., *Chemotherapy and the cell cycle*. Cancer Nursing Practice, 2003. **2**(1).
12. Kamen, B.A., et al., *High-Time Chemotherapy or High Time for Low Dose*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(16): p. 2935-2937.
13. Devita, V.T., et al., *Combination Versus Single Agent Chemotherapy: A Review of the Basis for Selection of Drug Treatment of Cancer*. Cancer, 1975. **35**: p. 98-110.
14. Huber, P.E., et al., *Trimodal Cancer Treatment: Beneficial Effects of Combined Antiangiogenesis, Radiation, and Chemotherapy*. Cancer Res, 2005. **65**: p. 3643-3655.
15. Jain R.K., *Extravascular transport in normal and tumor tissues*. Crit Rev Oncol Hematol, 1986. **5**(2): p.115-170.
16. Jain, R.K., *Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2001. **46**(1–3): p. 149-168.

17. Fukumura D., *Tumor microvasculature and microenvironment: Targets for anti-angiogenesis and normalization.* Microvasc Res, 2007. **74**(2-3): p. 72-84.
18. Carmeliet P., et al., *Angiogenesis in cancer and other diseases.* Nature, 2000. **407**: p. 249-257.
19. Jain, R.K., *Transport of Molecules in the Tumor Interstitium: A Review*. Cancer Research, 1987. **47**: p.3039-3051.
20. Morikawa S., *Abnormalities in Pericytes on Blood Vessels and Endothelial Sprouts in Tumors*. Am J Pathol, 2002, **160**(3): p. 985-1000.
21. Eberhard A., *Heterogeneity of Angiogenesis and Blood Vessel Maturation in Human Tumors: Implications for Antiangiogenic Tumor Therapies*. Cancer Res, 2000. **60**: p.1388-1393.
22. Werner, R., *Mechanisms of angiogenesis*. Nature, 1997. **386** : p. 671-674.
23. Fukumura D., *Tumor Microenvironment Abnormalities: Causes, Consequences, and Strategies to Normalize*. Journal of Cellular Biochemistry, 2007. **101**: p.937-949.
24. Goel, S., et al., *Normalization of the Vasculature for Treatment of Cancer and Other Diseases*. Physiol Rev, 2011. **91**: p. 1071-1121.
25. Tong, R.T., *Vascular Normalization by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Blockade Induces a Pressure Gradient Across the Vasculature and Improves Drug Penetration in Tumors*. Cancer Res 2004. **64**: p. 3731-3736.
26. Jain, R.K., *Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis insights from a mathematical model.* Cancer Res, 2007. **67**: p.2729-2735.
27. Heldin, C.H., *High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy*. Nature Reviews Cancer, 2004. 4: p. 806-813.
28. Boucher Y., et al., *Microvascular Pressure Is the Principal Driving Force for Interstitial Hypertension in Solid Tumors: Implications for Vascular Collapse.* Cancer Res, 1992. **52**: p. 5110-5114.
29. Boucher Y., et al., *Interstitial Pressure Gradients in Tissue-isolated and Subcutaneous Tumors: Implications for Therapy.* Cancer Res, 1990. **50**: p. 4478-4484.
30. Gullino P.M., *The Interstitial Fluid of Solid Tumors*. Cancer Res, 1964. **24**: p.780-797.
31. Byrne, H., *Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures*. Mathematical Medicine and Biology, 2003. **20**: p. 341-366.
32. Cristini, V., et al., *Nonlinear simulations of solid tumor growth using a mixture model: invasion and branching*. J Math Biol. 2009. **58**(4-5): p.723-763.

33. Wilson, W.R., *Targeting hypoxia in cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 2011. **11**(6): p.393-410.
34. Garber, K., *New Drugs Target Hypoxia Response in* Tumors. JNCI J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(15): p.1112-1114.
35. Brown, J.M., *Tumor hypoxia in cancer therapy.* Methods Enzymol, 2007. **435**: p. 297-321.
36. Carmeliet, P., *Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases.* Nat Rev Drug Discov, 2011. **10**(6): p.417-27.
37. Goel, S., *Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases*. Physiol Rev, 2011. **91**(3): p.1071-121.
38. Tong, R.T., *Vascular Normalization by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Blockade Induces a Pressure Gradient Across the Vasculature and Improves Drug Penetration in Tumors*. Cancer Res, 2004. **64**(11): p.3731-6.
39. Au, J.L., et al., *Determinants of drug delivery and transport to solid tumors*. J Control Release, 2001. **74**(1-3): p.31-46.
40. Krol, A., *Available Volume Fraction of Macromolecules in the Extravascular Space of a*
Fibrosarcoma: Implications for Drug Delivery. Cancer Res, 1999. **59**: p. 4136-4141.
41. Netti, P. A., et. al., *Macro- and microscopic fluid transport in living tissues: Application to solid tumors.* AIChE Journal, 1997. **43**(3): p. 818–834.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. MEHMET BURÇİN ÜNLÜ
Proje No:	113F047
Proje Başlığı:	Kanserli Tümörlerde İlaç İletiminin Özgün Bir Fiziksel Modeli
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	NESRİN ÖZÖREN, RANA SANYAL
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	BOĞAZİÇİ Ü. FEN-EDEBİYAT F. FİZİK B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/10/2013 - 01/10/2015
Onaylanan Bütçe:	137720.0
Harcanan Bütçe:	118431.24
Öz:	Son yıllarda kanserin fiziksel ve matematiksel modellemesi önemli bir çalışma sahası haline gelmiştir. Bunun temelde üç sebebi vardır: 1) biyolojik çalışmalar sonucu toplanan büyük miktardaki verinin anlaşılması için modellere ihtiyaç vardır ve bu modeller gittikçe karmaşıklaşmaktadır, 2) büyümekte olan bir tümörün mikroçevresiyle olan biyomekaniksel etkileşiminin önemi yeni yeni anlaşılmaktadır, 3) tümörleri labda veya küçük hayvanda büyütmek yavaş ve zahmetli bir iştir. Ayrıca çok sayıda hayvanın telef olmasına yol açmaktadır. Bundan dolayı sanal tümör simülatörleri belli problemlerde avantaj sağlamaktadır. Kanser modellerinin üzerinde yoğunlaştığı konulardan biri de kemoterapi ilaçlarının kanserli tümörlere iletimi ve tümörlerdeki dağılımıdır. Bunun da temel dayanağı kemoterapi ilaçlarının hastadaki başarısında kimyasal ve biyolojik faktörlerin yanısıra fiziksel kuvetlerin de önemli yer tutmasıdır. Örneğin katı tümörlerdeki sıvı basıncının homojen olması ilaç iletimini oldukça yavaşlatan bir faktördür. Bu durumda ilaç molekülleri hızlı olan konveksiyona dayalı iletim yerine yavaş olan difüzyonla dağılmaktadır. Bunun sonucu olarak da kemoterapi ilaçları katı tümörlerde etkinliklerini yitirmektedirler. Bu projede özgün bir tümör modeli geliştirilmiştir. Karışım modeline dayalı yaklaşımımızı kullanarak tümör mikro-çevresindeki değişiklilerin ilaç dağılımına etkisini ve ilaç etkinliğini gözlemleyebileceğimiz bir platform oluşturduk. Ayrıca hipoksik tümör hücrelerini hedef alan ve henüz geliştirilme aşamasında olan tirapazamine gibi ilaçların aktivitelerini simüle edebilecek bir model geliştirdik. Ek olarak anti-anjiogenik ilaçlarla oluşan tümör damar normalizasyonunu simüle ederek bu etkinin tek başına ya da diğer ilaçlarla çalışarak oluşturduğu sinerjik aktiviteyi gözlemledik. Uzun vadedeki amacımız hastaya özel parametrelerle çalışan sanal bir tümör simülatörü geliştirmek ve bu vasıtayla kişiye özel tedavileri araştırmaktır. Bu çalışmanın sonucunda ortaya çıkacak sanal tümör simülatörü klinik çalışmalara rehberlik edebilecek potansiyele sahip olacaktır.
Anahtar Kelimeler:	kanser modelleme, ilaç iletimi, karışım modeli
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır
Projeden Yapılan Yayınlar:	1- Influence of vascular normalization on interstitial flow and delivery of liposomes in tumors (Makale - Diğer Hakemli Makale),

TÜBİTAK