

Член-кореспондент НАН України С. І. Ляшко, Н. І. Ляшко,
Д. А. Ключин

Математичне моделювання конвективного перенесення цитостатиків усередині ракової пухлини

A pseudo-hyperbolic problem describing the distribution of cytostatic drugs in a tumor on the macroscopic scale is posed. This model accounts for the heterogeneity of tumor tissue and the effects arising under convection transport through the fractured porous medium and averages the properties of intercellular and interstitial regions.

Традиційні моделі. У медичній практиці провідних онкологічних клінік дедалі ширше застосовуються методи передопераційної хіміотерапії солідних пухлин, що дозволяють зменшити їхні розміри і полегшити подальше лікування. Як джерела ліків, призначених для внутрішньопухлинного розподілу, використовуються мікросфери, заповнені полімерним гелем. Математичні моделі фармакодинаміки, транспортування і розподілу протиракових ліків усередині пухлин вивчалися, зокрема, у роботах [1–10].

Опишемо математичну модель, запропоновану Tzafiriri зі співавт. [9], доповнивши її припущенням про те, що коефіцієнт дифузії і швидкість конвективного перенесення залежать від просторових змінних. У цій моделі розглядається транспорт ліків у двох просторах: інтерстиціальному (міжклітинному), Ω_1 , і внутрішньоклітинному, Ω_2 . Розподіл концентрації в інтерстиціальному і внутрішньоклітинному просторах описується такою системою рівнянь конвективної дифузії:

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} + \frac{\partial b_1}{\partial t} - \operatorname{div}(D(x) \operatorname{grad} c_1) + v \operatorname{grad} c_1 = \alpha(c_2 - c_1) - \gamma c_1, \quad x \in \Omega_1, \quad (1)$$

$$\frac{\partial b_1}{\partial t} = k_{1,\text{on}}(b_{1,\text{max}} - b_1) - k_{1,\text{off}}b_1, \quad x \in \Omega_1, \quad (2)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} + \frac{\partial b_2}{\partial t} = \alpha \frac{\phi_1}{\phi_2}(c_2 - c_1), \quad x \in \Omega_2, \quad (3)$$

$$\frac{\partial b_2}{\partial t} = k_{2,\text{on}}c_2(b_{2,\text{max}} - b_2) - k_{2,\text{off}}b_2, \quad x \in \Omega_2. \quad (4)$$

Тут c_1 — концентрація вільних ліків у інтерстиціальному просторі; c_2 — концентрація вільних ліків у внутрішньоклітинному просторі; b_1 — концентрація зв'язаних ліків у інтерстиціальному просторі; b_2 — концентрація зв'язаних ліків у внутрішньоклітинному просторі; $D(x)$ — коефіцієнт інтерстиціальної дифузії ліків; $v(x)$ — швидкість течії інтерстиціальної рідини; $\alpha = P_1 S_1 / \phi_1$, $\gamma = P_2 S_2 / \phi_1$, P_1 — ефективна внутрішньоклітинна провідність, P_2 — ефективна мікрокапілярна провідність, S_1 — частка поверхні, зайнятої внутрішньоклітинним простором, S_2 — частка поверхні, зайнятої мікрокапілярами, ϕ_1 — частка обсягу, зайнятого внутрішньоклітинним простором, ϕ_2 — частка обсягу, зайнятого мікрокапілярами; $b_{1,\text{max}}$ — концентрація мікросфер у інтерстиціальному просторі; $b_{2,\text{max}}$ — концентрація мікросфер у внутрішньоклітинному просторі; $k_{1,\text{on}}$ — швидкість зв'язування ліків у інтерстиціальному просторі; $k_{1,\text{off}}$ — швидкість вивільнення ліків у інтерстиціальному просторі;

$k_{2,\text{on}}$ — швидкість зв'язування ліків у внутрішньоклітинному просторі; $k_{2,\text{off}}$ — швидкість вивільнення ліків у внутрішньоклітинному просторі.

Крайові умови на поверхні N -ї мікросфери мають вигляд

$$-D(x, t) \text{grad } c_i + v c_i = \frac{F_k}{\phi_1}, \quad \sqrt{x_1^2 + x_2^2} = a_k, \quad k = 1, \dots, n, \quad i = 1, 2, \quad (5)$$

де a_k — радіус k -ї мікросфери; F_k — потік ліків, вивільнених з мікросфери через її поверхню, що обчислюється за формулою

$$F_k = -\frac{1}{4\pi a_k^2} \frac{dW_k}{dt}, \quad (6)$$

W_k — кількість ліків у k -й мікросфері, dW_k/dt — швидкість вивільнення ліків через поверхню мікросфери.

Початкова умова припускає, що до ін'єкції тканини не містять ліків, а процес ін'єкції відбувається набагато швидше, ніж вивільнення ліків.

$$(c_1, c_2, b_1, b_2) = (c_0, 0, 0, 0), \quad t = 0. \quad (7)$$

Тут c_0 — концентрація ліків, доставлених у пухлину в розчиненому вигляді.

Узагальнена модель. Модель, запропонована Tzafiriri зі співавт., дозволяє явно врахувати фармакокінетичні залежності на поверхні мікросфер, але не дозволяє ефективно моделювати внутрішньопухлинне перенесення ліків і керувати його параметрами. У той же час малий радіус мікросфер дозволяє сформулювати задачу в узагальненому вигляді, перейшовши на рівень макроскопічного масштабу. У цьому випадку концентрація ліків усереднюється за усіма фазами, а взаємодія на межі мікросфер враховується за допомогою точкових джерел:

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \text{div}(D(x) \text{grad } c) + v(x) \text{grad } c = \sum_{k=1}^N Q_k \delta(x - x_k), \quad x \in \Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2. \quad (8)$$

Тут c — концентрація ліків у пухлині; Q_k — потужність k -го точкового джерела ліків, що залежить від швидкості його вивільнення через поверхню мікросфер; δ — дельта-функція Дірака; x_k — координати k -ї мікросфери. Інтерстиціальний простір можна інтерпретувати як нестисливе пористе середовище [11], що характеризується істотною неоднорідністю. Дотримуючись підходу О. А. Plumb і S. Whitaker [12], уведемо такі позначення: l_1 — масштаб інтерстиціального простору; l_2 — масштаб внутрішньоклітинного простору; r_0 — масштаб обсягу локального усереднення, R_0 — масштаб обсягу глобального усереднення; ε — пористість інтерстиціального простору; l — масштаб локально усереднених величин; L — масштаб глобально усереднених величин.

Очевидно, що локальний обсяг усереднення повинен містити в собі багато клітин, так що $l_1 \ll r_0$, $l_2 \ll r_0$, однак у ряді випадків розміри l_1 , l_2 і r_0 можуть бути одного порядку, що приводить до некоректного усереднення за локальним обсягом і необхідності застосування глобального усереднення.

Вихідною точкою для глобального усереднення є локальні рівняння перенесення [12]:

$$\varepsilon \frac{\partial \langle c \rangle}{\partial t} + \text{grad}(\varepsilon \langle v \rangle \langle c \rangle) = \text{div}(\varepsilon D(x) \text{grad} \langle c \rangle), \quad (9)$$

$$\text{grad}(\varepsilon\langle v \rangle) = 0, \quad (10)$$

де ε — локальна пористість інтерстиціального простору; $\langle c \rangle$ — внутрішня середня концентрація речовини в інтерстиціальному просторі; $\{v\}$ — середня швидкість масопереносу, а середні величини обчислюються за формулами

$$\{\psi\} = \frac{1}{V_\infty} \int_{V_\infty} \psi dV, \quad \langle c \rangle = \frac{1}{V} \int_V c dW,$$

де V_∞ — обсяг усереднення, V — обсяг інтерстиціального простору, c — концентрація ліків.

Подальший аналіз обмежений умовою $r_0 \ll l_H$, де l_H — характерний розмір, зв'язаний з локальними неоднорідностями, у даному випадку $l_H = \max\{l_1, l_2\}$. Уведемо такі розклади:

$$u = \{c\} + \tilde{c}, \quad D = \{D\} + \tilde{D}, \quad \varepsilon = \{\varepsilon\} + \tilde{\varepsilon},$$

де $\tilde{c} = \langle c \rangle - \{c\}$ — глобальна девіація концентрації; $\tilde{D} = D - \{D\}$ — глобальна девіація тензора дисперсивності; $\tilde{\varepsilon} = \varepsilon - \{\varepsilon\}$ — глобальна девіація обсягу пор у інтерстиціальному просторі. З використанням цих розкладів і обмежень $(R_0/L)^2 \ll 1$, $D^*t/l_H^2 \gg 1$, $l_H \ll L$ у роботі [12] отримане подання глобальної девіації концентрації в просторово-періодичному пористому середовищі:

$$\tilde{c} = F \text{grad}\{\langle c \rangle\} + S \frac{\partial}{\partial t}\{\langle c \rangle\},$$

де функції F і S визначаються з таких крайових задач.

Задача 1.

$$\{\varepsilon\}\tilde{v} + \tilde{\varepsilon}\langle v \rangle - \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}\} + \varepsilon\langle v \rangle \text{grad} F = \text{div}(\varepsilon D^*(x) \text{grad} F) + \text{grad}(\varepsilon D^*(x) + \{\varepsilon\}\tilde{D}), \quad (11)$$

$$F(r + l_i) = F(r), \quad i = 1, 2, 3, \quad (12)$$

$$\{F\} = 0. \quad (13)$$

Задача 2.

$$\tilde{\varepsilon} + \varepsilon\langle v \rangle \text{grad} S = \text{div}(\varepsilon D^*(x) \text{grad} S), \quad (14)$$

$$S(r + l_i) = S(r), \quad i = 1, 2, 3, \quad (15)$$

$$\{S\} = 0. \quad (16)$$

Тут вектори l_i , $i = 1, 2, 3$, являють собою три вектори ґратки, що використовується для опису одиничного осередку в просторово-періодичному пористому середовищі.

Уведемо позначення $u = \{\langle c \rangle\}$. У результаті глобальна форма рівняння конвекції — дифузії в неоднорідному просторово-періодичному пористому середовищі набуває вигляду [12]

$$\begin{aligned} & \{\varepsilon\} \frac{\partial u}{\partial t} + (\{\varepsilon\}\{\langle v \rangle\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}\}) \text{grad} u + \{\tilde{\varepsilon}S\} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \\ & + \text{grad} \left((\{\tilde{\varepsilon}F\} + \{\langle v \rangle\}\{\tilde{\varepsilon}S\} + \{\tilde{\varepsilon}\}\{\tilde{v}S\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}S\}) \frac{\partial u}{\partial t} \right) = \\ & = (\{\varepsilon\}\{D^*\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{D}\} - \{\langle v \rangle\}\{\tilde{\varepsilon}F\} - \{\varepsilon\}\{\tilde{v}F\} - \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}F\}) \text{div}(\text{grad} u) + \\ & + \sum_{k=1}^N Q_k \delta(x - x_k). \end{aligned} \quad (17)$$

Коректність моделі. Припустимо для простоти, що концентрація розчинених ліків, доставлених у пухлину через кровотік, дорівнює нулю і концентрація на межі пухлини дорівнює нулю. Для зручності дослідження сформулюємо задачу так: знайти функцію $u(t, x)$, що задовольняє рівняння

$$Lu = \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - \sum_{i,j=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a_{ij}(x) \frac{\partial^2 u}{\partial x_j \partial t} \right) + \left(\sum_{i=1}^2 a_i(x) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial t} \right) + a(x) \frac{\partial u}{\partial t} - \sum_{i,j=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(b_{ij}(x) \frac{\partial u}{\partial x_j} \right) + \sum_{i=1}^2 c_i(x) \frac{\partial u}{\partial x_i} = \sum_{k=1}^N Q_k \delta(x - x_k), \quad (18)$$

де $u(t, x)$ — задана в області $Q = \{\Omega \times (0 < t < T)\}$, $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ (Ω — обмежена область з досить гладкою межею $\partial\Omega$).

Тут

$$\begin{aligned} a_{ij}(x) &= (\{\tilde{\varepsilon}F\} + \{\langle v \rangle\}\{\tilde{\varepsilon}S\} + \{\tilde{\varepsilon}\}\{\tilde{v}S\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}S\})/\{\tilde{\varepsilon}S\}, \\ a(x) &= \{\varepsilon\}/\{\tilde{\varepsilon}S\}, \quad c_i(x) = (\{\varepsilon\}\{\langle v \rangle\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}\})/\{\tilde{\varepsilon}S\}, \\ b_{ij}(x) &= (\{\varepsilon\}\{D^*\} + \{\tilde{\varepsilon}\tilde{D}\} - \{\langle v \rangle\}\{\tilde{\varepsilon}F\} - \{\varepsilon\}\{\tilde{v}F\} - \{\tilde{\varepsilon}\tilde{v}F\})/\{\tilde{\varepsilon}S\}, \end{aligned}$$

$a_{ij}(x) = a_{ji}(x)$, $b_{ij}(x) = b_{ji}(x)$, $a_{ij}(x)$, $b_{ij}(x)$ — неперервно диференційовані в замкненій області $\bar{\Omega}$ функції; $a(x)$ — неперервна в замкненій області \bar{Q} функція,

$$\sum_{i,j=1}^2 a_{ij}(x) \xi_i \xi_j \geq \lambda_a \sum_{i=1}^2 \xi_i^2, \quad \sum_{i,j=1}^2 b_{ij}(x) \xi_i \xi_j \geq 0, \quad \forall \xi_i \in \mathbb{R}^1, \quad i = 1, 2; \quad \lambda_a = \text{const} > 0;$$

$$|c_i(x)| + |a_i(x)| \leq \lambda_c = \text{const} > 0, \quad i = 1, 2; \quad 2a(x) \geq \sum_{i=1}^2 \frac{\partial a_i(x)}{\partial x_i}.$$

Спряжене рівняння має вигляд

$$\begin{aligned} L^*v &\equiv \frac{\partial^2 v}{\partial t^2} + \sum_{i,j=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a_{ij}(x) \frac{\partial^2 v}{\partial x_j \partial t} \right) + \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a_i(x) \frac{\partial v}{\partial t} \right) - \\ &- a(x) \frac{\partial v}{\partial t} - \sum_{i,j=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(b_{ij}(x) \frac{\partial v}{\partial x_j} \right) - \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} (c_i(x)v) = g(x). \end{aligned} \quad (19)$$

Нехай стан системи задовольняє умови

$$u|_{t=0} = \frac{\partial u}{\partial t} \Big|_{t=0} = 0; \quad u|_{r \in \partial\Omega} = 0. \quad (20)$$

Уведемо такі позначення: $W_{\Gamma P}^+$ — поповнення простору гладких функцій, що задовольняють умови (20), за нормою

$$\|u\|_{W_{\Gamma P}^+} = \left(\int_Q \sum_{i,j=1}^n a_{ij} u_{x_i t} u_{x_j t} dQ \right)^{1/2}; \quad (21)$$

$W_{\Gamma P^+}^+$ — той самий простір, але функції задовольняють умови

$$v|_{t=T} = \frac{\partial v}{\partial t} \Big|_{t=T} = 0; \quad v|_{r \in \partial\Omega} = 0; \quad (22)$$

$H_{\Gamma P}^+$, $H_{\Gamma P^+}^+$ — аналогічні простори, отримані поповненням гладких функцій, що задовольняють умови (20), (22) відповідно, за нормою

$$\|u\|_{H_{\Gamma P}^+}^2 = \int_Q \left(u^2 + \sum_{i=1}^2 u_{x_i}^2 \right) dQ;$$

$W_{\Gamma P}^-$, $W_{\Gamma P^+}^-$, $H_{\Gamma P}^-$, $H_{\Gamma P^+}^-$ — відповідні негативні простори.

Мають місце вкладення $W^+ \subset H^+ \subset L_2(Q) \subset H^- \subset W^-$, до того ж вкладення є компактними, а оператори вкладення — цілком неперервними.

Розширюючи оператори за неперервністю на відповідні простори, одержимо дві задачі.

Задача 1.

$$Lu = f, \quad f \in H_{\Gamma P^+}^-, \quad u \in W_{\Gamma P}^+, \quad (23)$$

$$L^*v = g, \quad g \in H_{\Gamma P}^-, \quad v \in W_{\Gamma P^+}^+, \quad (24)$$

де u, v — шукані, а f, g — задані елементи.

Задача 2.

$$Lu = f, \quad f \in W_{\Gamma P^+}^-, \quad u \in H_{\Gamma P}^+, \quad (25)$$

$$L^*v = g, \quad g \in W_{\Gamma P}^-, \quad v \in H_{\Gamma P^+}^+, \quad (26)$$

де u, v — шукані, а f, g — задані елементи.

Під розв'язком задачі (23) будемо розуміти узагальнений розв'язок в такому розумінні.

Означення 1. Узагальненим розв'язком задачі (23) називається функція $u(t, x) \in W_{\Gamma P}^+$ така, що існує послідовність гладких функцій $u_i(t, x)$, які задовольняють умови (20) і

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \|u_i - u\|_{W_{\Gamma P}^+} = 0, \quad \lim_{i \rightarrow \infty} \|Lu_i - f\|_{W_{\Gamma P}^-} = 0.$$

Під розв'язком задачі (25) будемо розуміти узагальнений розв'язок в такому розумінні.

Означення 2. Узагальненим розв'язком задачі (25) називається функція $u(t, x) \in H_{\Gamma P}^+$ така, що існує послідовність гладких функцій $u_i(t, x)$, які задовольняють умови (20) і

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \|u_i - u\|_{H_{\Gamma P}^+} = 0, \quad \lim_{i \rightarrow \infty} \|Lu_i - f\|_{W_{\Gamma P}^-} = 0.$$

Аналогічно формулюється визначення узагальненого розв'язку для спряженої задачі.

Як показано в роботі [13], мають місце такі теореми.

Теорема 1. Для будь-якої функції $f(t, x) \in H_{\Gamma P^+}^-$ існує єдиний узагальнений розв'язок задачі (23) у розумінні означення 1. Аналогічне твердження має місце для спряженої задачі.

Теорема 2. Для будь-якої функції $f(t, x) \in W_{\Gamma P^+}^-$ існує єдиний узагальнений розв'язок задачі (25) у розумінні означення 2. Аналогічне твердження має місце для спряженої задачі.

Таким чином, у роботі сформульовано і обгрунтовано псевдогіперболічну задачу, що описує внутрішньопухлинний розподіл цитостатиків у макроскопічному масштабі. Модель враховує неоднорідність пухлинної тканини і ефекти, що виникають при конвективній дифузії через тріщинувато-пористий простір, який усереднює властивості внутрішньоклітинних та інтерстиціальних областей.

1. Jan R. K. Transport of molecules, particles and cells in solid tumors // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 1999. – **1**. – P. 241–263.
2. Jang S. H., Wientjes M. G., Lu D., Au J. L. S. Drug delivery and transport in solid tumors // Pharm. Res. – 2003. – **20**. – P. 1337–1350.
3. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection // Microvasc. Res. – 1989. – **37**. – P. 77–104.
4. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics // Ibid. – 1990. – **40**. – P. 246–263.
5. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. III. Role of binding and metabolism // Ibid. – 1991. – **41**. – P. 5–23.
6. Lankelma J., Luque R. F., Dekker H. et al. A mathematical model of drug transport in human breast cancer // Ibid. – 1999. – **59**. – P. 149–161.
7. Goldberg E. P., Hadba A. R., Almond B. A., Marotta J. S. Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: opportunities for nonsystemic preoperative drug delivery // J. Pharm. Pharmacol. – 2002. – **54**. – P. 159–180.
8. Ward J. P., King J. R. Mathematical modelling of drug transport in tumor multicell spheroids and monolayer cultures // Math. Biosci. – 2003. – **181**, No 2. – P. 177–207.
9. Tzafriri A. R., Lerner E. I., Flashner-Barak M. et al. Mathematical modeling and optimization of drug delivery from intratumorally injected microspheres // Clin. Cancer Res. – 2005. – **11**. – P. 826–834.
10. Kaowumpai W., Koolpiruck W., Viravaidya K. Development of a mathematical model for doxorubicin controlled release system using Pluronic gel for breast cancer // Abstracts of 2nd Intern. symp. on Biomedical Engineerings (Bangkok, Thailand, November 8–10, 2006). – Bangkok, 2006. – P. 65–70.
11. Goh Y. M. F., Kong H. L., Wang C.-H. Simulation of the Delivery of Doxorubicin to Hepatoma // Pharm. Res. – 2001. – **18**, No 6. – P. 761–770.
12. Plumb O. A., Whitaker S. Dispersion in heterogeneous porous media. Pt. 1 // Water Resour. Res. – 1988. – **24**, No 7. – P. 913–926; Pt. 2 // Ibid. – P. 927–938.
13. Ляшко С. И. Обобщенное управление линейными системами. – Киев: Наук. думка, 1998. – 472 с.

Київський національний університет

ім. Тараса Шевченка

Інститут кібернетики ім. В. М. Глушкова

НАН України, Київ

Надійшло до редакції 21.05.2007