لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۸، دورهٔ ۱۶، شمارهٔ ۱، صفحات: ۳۵-۲۸.

مقاله پژوهشی

بررسی شرایط بهینه در مدل ریاضی تومور‌درمانی با میدان الکتریکی

پرویز زبده [۱]
داریوش سرداری [۲]

خلاصه

مقدمه: با اعمال میدان الکتریکی متناوب در سلول‌های زنده، یون‌ها و بارهای موجود در ساختار سلولی میدان را دنبال می‌کنند و دوقطبی‌ها نوسان چرخشی دارند. در این تحقیق رشد اندازهٔ حجم تومور به‌صورت تابعی از زمان با مدل ریاضی مطرح کومپرتز درنظر گرفته شد و میدان الکتریکی متغیر با زمان به‌همراه یک رژیم میرای زمانی در ضرایب آن، جهت مدل‌سازی فاکتورهای کنترل تکثیر سلول و مهار رگزایی لحاظ و معادله حل گردید.

روش بررسی: میدان الکتریکی جهت مداخله در شکل‌گیری پروتئین توبولین دوکی و توقف فرآیند میتوزی و تکثر سلول و همچنین شرایط قطع فرآیند رگزایی با استفاده از یک رژیم میرای زمانی درنظر گرفته شد و این دو در ضرایب معادله به‌صورت توابع زمانی مناسب اعمال گردید. با روش عددی رانگ-کوتا (**Runge-Kutta**) معادله برای ثابت‌های مختلف توابع زمانی فوق حل شد.

یافته‌ها: تغییر ضرایب تعیین‌کنندهٔ فرکانس و دامنه مربوط به میدان الکتریکی به‌ترتیب در انتخاب سلول توموری و آهنگ تکثیرآن مؤثر می‌باشد و نیز در رژیم میرای زمانی شامل ضرایب دامنه و ثابت میرایی ، به‌ترتیب بر تعدد رگزایی و سرعت آن تأثیر می‌گذارد. بهترین پاسخ‌ها با توجه به مدل‌سازی سلول انتخابی به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: با محاسبهٔ مشخصات سلول انتخابی، به‌دست آوردن دامنه، فرکانس و جهت مناسب میدان‌ها و لذا چگونگی رشد تومور و توقف آن امکان‌پذیر می‌شود. فرکانس و دامنهٔ بهینه با دو عامل تداخل با تشکیل ریزلوله‌چه‌های دوکی میتوزی و تخریب فیزیکی سلول‌ها در طی مرحلهٔ شکاف در مهارسازی رشد تومور تأثیر می‌گذارد که هردو قویاً می‌تواند وابسته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان باشند. تأثیر یک رژیم میرایی به‌صورت مستقیم می‌تواند روی رگزایی و سرعت آن تأثیرگذار باشد.

واژه‌های کلیدی: درمان، رشد تومور، سرطان، مدل ریاضی، میدان درمانی، کنترل، میدان الکتریکی

۱. *استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحدقم، گروه فیزیک و پرتوپزشکی، قم، ایران*

۲. *استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، دانشکده فنی مهندسی، گروه پرتوپزشکی، تهران، ایران*

نویسندهٔ‌مسئول: پرویز زبده تلفن: ۰۹۱۲۱۷۷۹۳۶۳
پست الکترونیک: pzobdeh@cic.aut .ac.ir

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

مقدمه

در توموردرمانی با میدان الکتریکی متناوب، این میدان با شدت کم حدود یک تا دو ولت بر سانتی‌متر و فرکانس متوسط (۱۰۰ تا ۲۰۰ کیلوهرتز) برای درمان تومورهای بدخیم به‌کار می‌رود. در این روش، میدان از طریق الکترودهای عایق در اطراف منطقه‌ای از بدن که حاوی سلول‌های توموری است، به تومور بدخیم اعمال می‌شود. ازآنجاکه سلول‌های زنده شامل یون‌ها، مولکول‌های قطبی یا با بار الکتریکی، غشاء و اندام‌ها هستند، این سلول‌ها به میدان‌های الکتریکی پاسخگو هستند و لذا درمقابل، میدان‌های الکتریکی و جریانی مربوط‌به‌خود تولید می‌کنند. امروزه، به‌کارگیری دستگاه‌های توموردرمانی توسط میدان الکتریکی (ETTF) یکی از راه‌های تأییدشدهٔ درمان‌های تومورهای سرطانی و حتی در برخی موارد تنها راه درمان می‌باشد. آزمایش‌های بالینی و مطالعات مقدماتی برای بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته شامل گلیوبلاستوما (GBM) این روش جدید درمان را وعده می‌دهد. به‌عبارتی این روش درمانی برای مواردی چون درمان افراد مبتلا به گلیوبلاستوما بعد از دریافت شیمی‌درمانی تنها راه درمانی گزارش شده است که پس از اعلام بازگشت سرطان توسط بافت‌شناسی یا رادیولوژی بر ناحیهٔ روی پردهٔ تنتوریال مغز صورت می‌گیرد[۱]. گلیوبلاستوما شایع‌ترین تومور بدخیم اولیهٔ سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و در نخاع یا مغز بروز می‌کند و منشأ آن از سلول‌های آستروسیت که نوعی یاختهٔ گلیال است، می‌باشد (سازمان بهداشت جهانی IV astrocytoma). توموردرمانی توسط میدان الکتریکی در درمان‌های استاندارد شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در پزشکی به‌عنوان یکی از روش‌های کمکی شناخته شده است. این روش به‌همراه داروی خوراکی شیمی‌درمانی (مانند تموزالامايد) در درمان کمکی به هنگامی که برگشت مجدد سرطان توسط بافت‌شناسی گلیوبلاستومای روی پردهٔ تنتوریال تأیید می‌شود، ضروری گزارش شده است. توموردرمانی با میدان الکتریکی به‌صورت تجربی و تحقیقاتی برای درمان سایر تومورهای بدخیم (مثلاً پستان، ریه، پوست، سرطان تخمدان، سرطان پانکراس و تومورهای جامد متاستاز مغزی) و برای علایم دیگر سرطان می‌تواند درنظر گرفته شود[۱].

در این مطالعه سعی شده است پاسخ مدل ریاضی از رشد تومور پس از اعمال میدان‌های توموردرمانی به‌دست آید. ابتدا، نتایج مطالعهٔ برون کشتگاهی (In Vitro) از اثر میدان‌های توموردرمانی بر گلیوما و سلول‌های ملانوما[۲] و سپس چندین مورد سرطان‌های شایع بیشتر مانند سرطان پستان و کارسینومای سلولی ریوی بررسی گردید. نتایج تجربی نشان می‌دهد اعمال میدان مناسب، تکثیر این سلول‌ها را متوقف می‌کند و سلول‌ها نابود می‌شوند.

ترکیبی از توموردرمانی توسط میدان الکتریکی و شیمی‌درمانی‌های غیر از داروی تموزالامايد (مانند تیوگوینین۶، بواسیزوماب، کپسیتابین، سلکوآکسیب، سیس‌پلاتین، سیکلوفسفامید، داکاربازین، دوکسوروبیسین، لوموستین، پاکلیتاکسل و پمیدرکسید به‌صورت یک فهرست غیرهمه‌جانبه) برای درمان غیراز تومورهای بدخیم به‌دلیل عدم اثبات اثربخشی این رویکرد تاکنون به‌صورت تجربی و تحقیقاتی به‌کار می‌روند.

در یک تحقیق درمان درون کشتگاهی تومور (In Vivo) در موش‌های C57BL/6 و BALB/c منجر به کاهش قابل‌توجه رشد تومور و تخریب گستردهٔ سلول‌های تومور در طی ۳ تا ۶ روز شده است. این یافته‌ها کاربرد بالقوهٔ میدان‌های الکتریکی متناوب را به‌عنوان یک روش درمان جدید برای تومورهای بدخیم نشان دادند[۲].

در مطالعه‌ای دیگر، گزارش یافته‌های یک آزمایش بالینی مقدماتی جهت بررسی اثرهای توموردرمانی با میدان الکتریکی و برگشت مجدد GBM برای ۱۰بیمار، متوسط زمان پیشرفت (TTP) بیماران ۲۶/۱ هفته بود و متوسط زمان بقاء عمومی (OS) آن‌ها ۶۲/۲ هفته بود[۳]. محققان اظهار داشتند که مقادیر TTP و OS بیش‌از دوبرابر میانگین گزارش‌شده در سابقهٔ کنترل بیماران بوده است و عوارض جانبی جدی مرتبط با به‌کارگیری این روش برای بیش از ۷۰ ماه پس از درمان تجمعی در تمام بیماران دیده نشد. تنها عارضهٔ جانبی مربوط به دستگاه، التهاب پوستی یا درماتیت تماسی خفیف تا متوسط در زیر الکترودهای تحویل‌دهندهٔ میدان بود. نویسندگان نتیجه گرفتند که توموردرمانی با میدان الکتریکی روش درمانی جدید ایمن و مؤثری است که به‌طور مؤثر رشد تومور به‌صورت درون‌کشتگاهی (In Vivo)و برون‌کشتگاهی (In Vitro) در بیماران مبتلا به سرطان کند می‌شود.

سالزبرگ و همکاران ایمنی، تحمل‌پذیری و اثربخشی توموردرمانی با میدان الکتریکی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته یا متاستاتیک را ارزیابی کردند. درمجموع ۶ بیمار با علایم شدید که روش استاندارد درمان دیگری برای آن‌ها امکان‌پذیر نبود، با چند خط درمان پیش‌درمان شدند. توموردرمانی با این روش حداقل ۱۴ روز طول می‌کشد و به‌خوبی تحمل می‌شود. در این تحقیق عارضهٔ جانبی مرتبط به‌صورت جدی مشخص نشد. نتایج، یک موردپاسخ جزئی متاستاز پوست درمان‌شده از سرطان اولیهٔ سینه، ۳ مورد توقف رشد تومور در طی درمان و ۱ مورد پیشرفت بیماری را نشان داد. یک بیمار مزوتلیوما (mesothelioma) نیز با پسرفت زخم در نزدیکی محل اعمال میدان همراه با ثبات به هنگام پیشرفت همزمان تومور در مناطق دندانی گزارش شد.

پژوهندگان این پژوهش نتیجه گرفتندکه اگرچه تعداد بیماران در این مطالعه کم بود، نداشتن سمیت درمان و اثربخشی مشاهده‌شده در داده‌های جمع‌آوری‌شده تا به امروز توانایی توموردرمانی با میدان الکتریکی به‌عنوان یک روش جدید درمانی برای تومورهای جامد را نشان

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

می‌دهد، لیکن تحقیق بیشتر برای تضمین این مطلب توصیه می‌شود[۴].

بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان GBM و سرطان سلولی ریه است. تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی روش جدید درمان در GBM عودکننده است که شامل عوامل ضدآنژیوژنیک (به‌عنوان مثال، بواسی زوماب (bevacizumab) و سایلنجیتید (cilengitide) است[۵].

با بررسی مطالعات پیش از بالینی درون‌کشتگاهی (In Vivo) و برون کشتگاهی (In Vitro)، اثر تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی را به‌عنوان یک تک‌درمان و همچنین درمان ترکیبی با چندین عامل سم سلولی (cytotoxic) به اثبات رسید[۶].

همچنین تجربیات بالینی تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی را عمدتاً در ۲ نشانه خلاصه می‌کنند: GBM (i) عودکننده: در فاز تصادفی III یک آزمایش آینده‌نگر، تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی با بهترین روش استاندارد مقایسه شد (BSC، شامل شیمی‌درمانی): تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی به‌طور معنی‌داری زمان بقاء عمومی (OS) را برای بیماران تحت‌درمان در هرپروتکل در مقایسه با درمان استاندارد بهبود داد (۸/۷ در مقابل ۶/۱ ماه)[۷]. مهم‌تر از همه، کیفیت زندگی نیز در گروه تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی بهتر بود[۸].

(ii) مطالعهٔ فاز II از خط دوم درمان سرطان سلول‌های ریه که در آن تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی همزمان با شیمی‌درمانی با داروی pemetrexed به‌کارگرفته شد.

این ترکیب زمان‌بقاء عمومی عالی (OS) در حد ۱۳/۸ ماه را منجر شد[۹]. جالب توجه این است که پیشرفت بقای آزاد (PFS, progression-free survival) در منطقهٔ تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی ۲۸ هفته بود بااین‌حال، خارج از منطقهٔ تومورد‌رمانی با میدان الکتریکی پیشرفت بقای آزاد تنها ۲۲ هفته بود. این یافتهٔ مهمی است به این دلیل که می‌توان فرض کرد که در همان بیمار، کنترل بالاتر تومور در منطقه‌ای که در میدان‌های درمانی تومور قرار دارد، اثر خاصی از میدان‌های درمانی تومور است.

در یک آزمایش بالینی مقدماتی که برروی این نوع تومور بسیار بدخیم با منشأ سلول گلیال[۱۰و۱۱]صورت گرفت، درمان با میدان‌های تومورد‌رمانی در کاهش سرعت پیشرفت تومور، ایمن و مؤثر شناخته شد. این نتایج امیدوارکننده ایدهٔ به‌کارگیری میدان‌های تومورد‌رمانی به‌عنوان یک روش درمانی جدید برای سرطان را بیشتر مطرح می‌کند.

اثرات مواجههٔ ۲۴ ساعته با میدان الکتریکی برای چهار نوع از رایج ترین سرطان ملانوم بدخیم، گلیوم، سرطان پستان و کارسینوم سلول‌های ریوی غیر به میدان‌های تومورد‌رمانی بررسی گردیده است[۲].

مشخص گردید که تعداد سلول‌هایی که درمعرض اعمال میدان قرار نگرفته‌اند (سلول‌های کنترل)، تقریباً هر ۲۴ ساعت دو برابر می‌شود درحالی‌که میزان تکثیر سلول‌های درمعرض قرارگرفته در طول اثرگذاری میدان، کاهش می‌یابد و به‌تدریج پس از قطع درمان بهبود می‌یابد.

وابستگی فرکانسی اثرات بررسی گردید به‌نظر می‌رسد فرکانس بهینه برای ملانومای موش (B16F1) ۱۰۰ کیلوهرتز، ۱۵۰ کیلوهرتز برای سرطان سینهٔ انسان (MDA-MB-231) و ۲۰۰ کیلوهرتز برای گلیومای موش (F-98) می‌باشد. علاوه‌براین، آزمایش‌های مشابه در دو خط سلولی گلیومای انسان (U-118 and U-87) انجام شد. در هر دو فرکانس بهینهٔ میدان تومورد‌رمانی همانند خطوط سلولی گلیومای موش (به‌عنوان مثال ۲۰۰ کیلوهرتز) بود.

"منحنی پاسخ دوز " به‌عنوان مثال، رابطهٔ بین اثرات میدان تومورد‌رمانی و شدت میدان در مطالعات ارائه شده است. این اثر برروی تقسیم سلولی و مرگ سلولی (با آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلولی) وابسته به شدت دیده می‌شود، حساسیت برای سلول‌های ملانومای موش بیشترین می‌شود، برای گلیومای موش و کارسینوم ریهٔ غیرسلولی کوچک انسان کاهش می‌یابد و برای کارسینومای سینه در انسان کمترین است.

در این تحقیق نشان داده شد که کارآیی عمل میدان‌های تومورد‌رمانی، تابعی از زاویهٔ بین میدان و محور تقسیم است زمانی‌که این دو موازی هستند، حداکثر و زمانی که یکی عمود بر دیگری است، به حداقل می‌رسد.

ازآنجاکه در بررسی کشت سلول، محور تقسیم تصادفی‌گرا است، فقط کسری از سلول‌های تقسیمی تحت درمان بهینه قرار می‌گیرند. برای غلبه بر این مشکل، جهت‌های چندگانهٔ میدان به‌ترتیب هر ۰/۲۵ تا ۱ ثانیه اعمال شد. دو میدان عمود بر یکدیگر ۲۰ درصد مؤثرتر از سیگنال یک جهته برای سلول‌های B16F1 و F-98 دیده شد. این نتیجه با اثرات قبلاً گزارش‌شده روی سلول‌های ملانوم بدخیم استوار است[۲].

نیروی لازم روی ۱ میکرومتر ذرهٔ کروی قابل قطبی شدن در یک تقسیم سلولی به‌صورت تابعی از شعاع سلول، ضخامت غشاء و هدایت سیتوپلاسمی قابل محاسبه است. فرکانس بهینهٔ میدان‌های تومورد‌رمانی به‌طور معکوس با اندازهٔ سلول مربوط یافت شد به‌طریقی که تنوع قطر انواع مختلف سلولی مورد مطالعه، آن را تضمین می‌کند.

در مطالعات قبلی[۲]، درمان حیوانات با استفاده از الکترودهای کاشته‌شده انجام شد. در حال حاضر غالباً از الکترودهای کاربردی خارجی استفاده می‌شود. علاوه‌براین داده‌های موجود نشان می‌دهد که درمان ممکن است طول بکشد و استفاده از الکترود رسانشی ممکن است به مشکلات جدی منجر شود. آسیب موضعی به پوست به‌علت الکترولیز و تولید رادیکال‌های آزاد در فضای بین الکترود و بافت، نفوذپذیری پوست توسط جریان های تَراپوستی[۱۲و۱۳] و تجمع کلسیم

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

داخل سلول[۱۴] که می‌تواند در سلول منجربه مرگ شود[۱۵].

واضح است که دو اثر نامطلوب اول در سطح الکترودهای عایق رخ نخواهد داد. با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری فلورسنت کلسیم، می‌توان میدان الکتریکی را که در تجمع کلسیم القاءشده با استفاده از الکترودهای عایق‌شده مشخص می‌شود، ارائه داد. اگرچه، بخش بزرگی که از پتانسیل در سراسر عایق امپدانس بالا افت می‌کند، یک‌سری مشکلات جدی را باعث می‌شود، ولی برای تولید میدان‌هایی با شدت پتانسیل مورد نیاز بالای ۱۰۰۰ ولت باید استفاده شود.

به‌این‌ترتیب برای به‌کارگیری ولتاژ بالای سازگار باایمنی بیمار، الکترودهای کم‌امپدانس توسعه یافته‌اند. امپدانس عایق می‌تواند با استفاده از مواد عایقی که دارای ثابت دی‌الکتریک بزرگ‌تر از ۵۰۰۰ است، کاهش یابند. در این شرایط الکترودها دارای ظرفیتی معادل ۱۰ nf/cm^2 می‌باشند یعنی امپدانس ۲۰۰-۱۰۰ اهم درمحدودهٔ فرکانسی میدان‌های تومورد‌رمانی. بنابراین، تنها ۵۰ درصد از ولتاژ اعمال‌شده در آزمایش‌های موش‌ها ازطریق عایق از بین رفته است. افت پتانسیل مرتبط مربوطه در آزمایش ارائه‌شده در اینجا برای الکترودهایی با سطح ۲۲/۵ سانتی‌مترمربع که در سر بیمار قرار داده شده است، تنها ۱۰ درصد ولتاژ اعمال‌شده می‌باشد. محدودیت اصلی همهٔ درمان‌های فعلی سرطان، شاخص درمان نامطلوب آن‌ها است. دو نوع آسیب از درمان‌های مبتنی‌بر میدان الکتریکی می‌تواند انتظار رود. این نظریه که میدان‌ها با تأثیر بر بافت‌های تحریک‌پذیر می‌توانند باعث آریتمی قلب یا تشنج شود، اولین آسیب عنوان می‌شود. بااین‌حال، احتمال رخ دادن چنین اثراتی پایین است. زیرا برای میدان‌های متناوب سینوسی با فرکانس ۱۰ کیلوهرتز، به‌دلیل ماهیت مقاومتی خازنی موازی غشای سلولی تحریک اعصاب و عضلات به طرز چشمگیری کاهش می‌یابد[۱۶].

درواقع، در هردو کاربرد حاد و مزمن استفاده از میدان در تومورد‌رمانی حیوانات و بیماران، هیچ علامتی از فعالیت‌های قلبی یا عصبی غیرطبیعی وجود ندارد. انتظار می‌رود که تومورد‌رمانی با میدان به تقسیم سلول‌های نرمال بدن به‌عنوان مثال مخاط مغز استخوان و مخاط رودهٔ کوچک، آسیب سریع بزند. بااین‌حال، آسیب‌هایی مرتبط در هریک از بیماران درمان‌شده یا حیوانات درمعرض شدت میدان سه برابر بالاتر از دوز مؤثر ضدتومورال دیده نشد. باتوجه به خونسازی، دلیل این امر این است که این سلول‌ها که عمدتاً در مغز استخوان هستند، از تأثیر میدان‌های تومورد‌رمانی توسط امپدانس بالای استخوان و مغز استخوان محافظت می‌شود[۱۷].

با محاسبهٔ توزیع میدان‌های تومورد‌رمانی در یک اندام مثل پا با استفاده ازروش المان محدود (FEM) نشان داده شده است. مشخص شده است که شدت میدان ۱۰۰ برابر کمتر در مغز استخوان در مقایسه با بافت اطراف آن است. عدم آسیب به مخاط روده احتمالاً نشان‌دهندهٔ چرخهٔ تکثیر کوتاه‌تر برای سلول‌های مخاطی روده نسبت به سلول‌های نئوپلاستیکی می‌باشد[۱۸]و جهت‌گیری بارهای الکتریکی درسلول‌های روده تحت تأثیرمیدان اعمال‌شده اغلب کمتر از مقدار مؤثر جهت اختلال میتوزی می‌باشد. اثر مهاری رشد تومور در تومورد‌رمانی با میدان قبلاً به دو مکانیسم جداگانه نسبت داده شده است[۲]، تداخل با تشکیل ریزلوله‌چه‌ها (microtubules) دوکی میتوزی و تخریب فیزیکی سلول‌ها درطی مرحلهٔ شکاف که هر دو قویاً وابسته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان می‌باشند. به‌دلیل تصادفی قرارگرفتن جهت نسبی محور میتوزیس در طی مرحلهٔ تقسیم درون‌یاخته (cytokinesis) انتظار می‌رود که فقط کسری از سلول‌های درحال تقسیم توسط میدان تومورد‌رمانی در جهت خاص تحت‌تأثیر قرار گیرند. برای غلبه بر این مشکل، میدان در چندجهت می‌تواند به‌ترتیب اعمال گردد و نتایج مطالعات نشان می‌دهد که افزایش تعداد جهت‌ها از ۱ به ۳ باعث افزایش بارز بازده ضدتکثیری روش تومورد‌رمانی با میدان در آزمایشگاه (in vitro) و نیز درون‌کشتگاهی (in vivo) می‌گردد.

در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی ضروری، فعالیت الکتریکی سلول‌ها نقش کلیدی دارد. میدان‌های الکتریکی مرتبط با جنبه‌های درمانی تومور در محدودهٔ صفر تا ده ولت بر سانتی‌متر می‌باشد به‌جز در غشای سلولی[۱۹] که در آن ممکن است به ۱۰۵ ولت بر سانتی‌متر برسند. درحالی که میدان‌های الکتریکی موجب القاء جریان یونی می‌شوند، مولکول‌های قطبی فقط خود را در امتداد خطوط میدان یکنواخت قرار می‌دهند[۲۰]. بااین‌حال، میدان‌های الکتریکی غیریکنواخت با اعمال نیرو بر مولکول‌های قطبی، آن‌ها را به حرکت به‌سوی شدت میدان بالاتر تحت فرآیند شناخته‌شده‌ای به‌نام دی‌الکترو فورزیس وامی‌دارد[۲۱و۲۲]. میدان‌های الکتریکی و جریان‌های حاصل، زمانی که به اندازهٔ کافی بزرگ هستند، اعصاب، عضلات، عضلات قلبی و غیره را تحریک می‌کنند. اگرچه میدان‌های قوی‌تر ممکن است باعث ایجادگرمایی که به سلول آسیب برساند، شوند[۲۳].

با اعمال میدان الکتریکی متناوب، تمام بارها و مولکول‌های قطبی تحت تأثیر نیروی متناوب قرار می‌گیرند. بنابراین یون‌ها آن را دنبال می‌کنند و دوقطبی‌ها نوسان چرخشی خواهند داشت. باتوجه به سینتیک نسبتاً آهستهٔ پاسخ‌های بیوالکتریکی، با افزایش فرکانس میدان‌های AC، اثربیولوژیکی آن‌ها (به‌جز گرمایش) کاهش می‌یابد به‌طوری‌که در فرکانس ۱۰ کیلوهرتز اثر ناچیز می‌شود. بنابراین به‌طورکلی می‌توان گفت که میدان‌های متناوب با فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز یا بالاتر ازآن اثرات زیست‌شناختی معنی‌داری اعمال نمی‌کنند[۲۳] اگرچه تعدادی از این اثرات که مهم نبوده‌اند، شرح داده شده است[۲۶-۲۴].

روش بررسی

اثر مهارکنندهٔ به‌کارگیری میدان‌های الکتریکی متناوب تولیدشده توسط الکترودهای عایق درنرخ رشد انواع سلول‌های تومور انسان و

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

تومورهای بدخیم در حیوانات گزارش شده است. این اثر غیرحرارتی به‌طور انتخابی سلول‌ها را در مرحلهٔ تقسیم تحت‌تأثیر قرار می‌دهد در حالی‌که سلول‌های خاموش دست‌نخورده باقی مانده‌اند. دو روش برای این اثرات ضدتوموری وجود دارد:

۱. توقف تکثیر سلولی

۲. تخریب سلول‌ها درحین تقسیم شدن

هر دو اثر با اعمال چنین میدان‌هایی به مدت ۲۴ ساعت به سلول‌هایی که در مرحلهٔ میتوز بوده و در امتداد جهت میدان قرار گرفته‌اند، مشاهده می‌شوند. توقف تکثیر سلولی با دخالت در شکل‌گیری مناسب اسپیندل میتوزی صورت می‌گیرد (شکل ۱) درحالی‌که تخریب سلول‌ها در حین تقسیم شدن با تجزیهٔ سریع سلول‌های تقسیمی انجام می‌شود. هر دو اثر مبتنی‌بر محاسبهٔ نیروهای اعمال‌شده توسط این میدان‌های ویژه روی بارها و دوقطبی‌ها در هنگام تقسیم سلول‌ها می‌باشند.

در تضاد با این باور، اخیراً نشان داده شد که میدان‌های متناوب ۱۰۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز دارای اثرات مشخصهٔ خاصی برروی تقسیم سلول‌ها می‌باشند[۲]. اساس این اثرات که درطی مرحلهٔ تقسیم درون‌یاخته‌ای (cytokinesis) نیروهای تک‌جهت القاءشده توسط میدان‌های غیریکنواخت را در پلی که سلول‌های دختر را جدا می‌کند، با جهت‌گیری در پروتئین توبولین دوکی‌شکل (spindle tubulin) مداخله می‌کند و دی‌الکتروفورز القاء می‌شود.

به‌دنبال یک کار اساسی برروی کشت سلولی[۲] نشان داده شده است که چنین میدان‌هایی که به میدان‌های توموردرمانی موسوم هستند (TTFields)، زمانی‌که با استفاده از الکترودهای خارجی عایق‌شده برای نمونه‌های سرطان حیوانات و بیماران مبتلا به گلیوبلاستومای برگشت‌پذیر (GBM) به‌کار می‌روند، مؤثرند.

در تجزیه و تحلیل و بررسی رشد تومور غالباً معادلات ریاضی که بیان‌کنندهٔ چگونگی رشد اندازهٔ حجم تومور به‌صورت تابعی از زمان با شکل کلی معادلهٔ ۱ می‌تواند پس از حل و ارائهٔ پاسخ مناسب به‌کار آید.

$$\frac{dV}{dt} = rV(t)f(V(t)) \qquad (۱$$

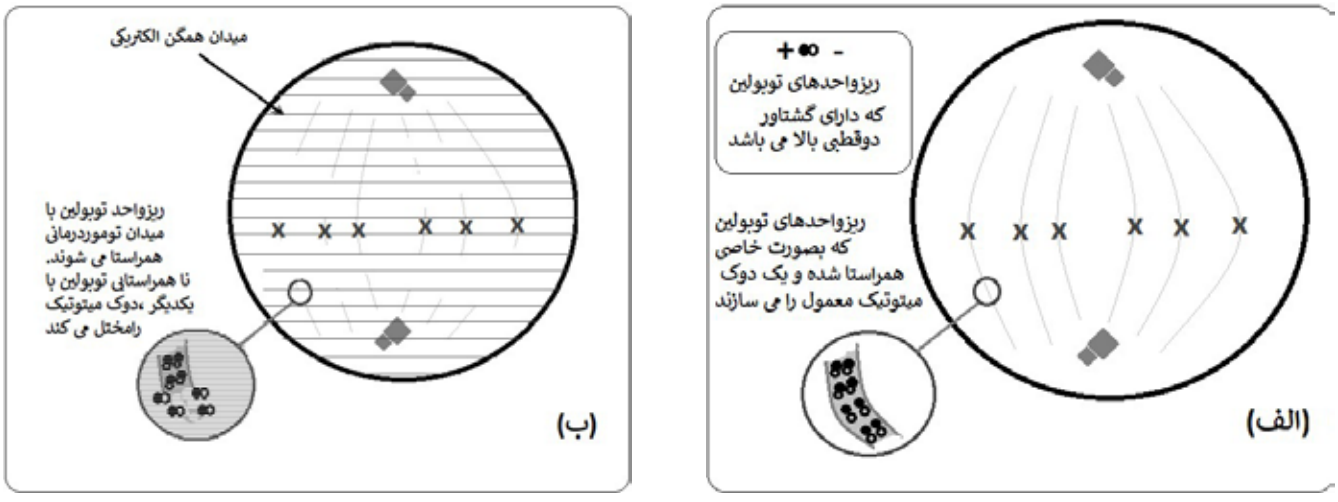
که دراین رابطه v ، r ، f به‌ترتیب حجم تومور، نرخ رشد و فاکتور اصلاح که نشان‌دهندهٔ انحراف از رشد نمایی است، می‌باشند.

برای داده‌های خام از رشد تومور، معادلهٔ دیفرانسیل تأییدشدهٔ بیشتر، معادلهٔ کومپرتز (compertz) می‌باشد که به‌صورت معادلهٔ ۲ بیان می‌شود[۲۷و۲۸].

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V - \beta V \ln\left(\frac{V}{V_0}\right) \qquad (۲$$

که پاسخ آن به‌صورت $V(t) = V_0\, e^{(\alpha/\beta)(1-e^{-\beta t})}$ است که در آن $V(t)$ حجم تومور را باتوجه به گذر زمان نشان می‌دهد و $V(t=0) = V_0$ حجم اولیهٔ مشاهده شده است. آهنگ تقسیم سلولی میتوزیس اولیه با نرخ رشد ذاتی طبیعی تومور که توسط $\alpha(\alpha > 0)$ تعریف شده است و فرآیند ضدرگزایی که می‌تواند نمایانگر عامل کاهش سرعت رشد باشد، توسط $\beta(\beta > 0)$ [۲۹]تعریف شده است.

با اعمال میدان، به‌طور انتخابی سلول‌های تقسیم‌شونده و غیرخاموش تومور را هدف می‌گیرند و باعث توقف تکثیر یا تخریب سلولی می‌شوند. درشرایطی که میدان الکتریکی متناوب به ناحیهٔ توموری اعمال می‌شود، در تقسیم سلول‌های سرطانی فرآیند میتوزی اختلال می‌یابد و شکل‌گیری حالت دوکی در متافاز تخریب می‌گردد و با حرکت بارها، مولکول‌های قطبی و اندامک‌ها در مراحل آنافاز و تلوفاز منجر به آپوپتوز سلول می‌شود.



شکل۱: مقایسهٔ مرحلهٔ متافاز در شرایط معمول (الف)و تأثیر میدان الکتریکی دراین مرحله (ب)

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

دومین تأثیر میدان‌های الکتریکی در شرایط تقسیم سلول و گذار از آنافاز به تلوفاز می‌باشد. در شرایط هم‌جهت شدن محور تقسیم سلولی با میدان الکتریکی خطوط میدانی واردشده بر سلول در انتهای قسمت شیار بین دو سلول دختر در حال تکثیر همگرا و پس از آن در طرف مقابل واگرا می‌شود. غیریکنواختی میدان الکتریکی ایجادشده نیروهای دی‌الکتروفورزیس تولید می‌کند که می‌توانند برروی عناصر قطبی باردار در سلول تأثیرگذار باشند و موجب سوق آن‌ها به سمت شیار بین دو سلول دختر و آسیب به سلول و غشاء سلولی گردند. در چنین شرایطی اعمال میدان‌های توموردرمانی با اختلال در تقسیم سلولی نابودی و کاهش رشد سلول‌های سرطانی را به‌همراه دارند.

در این پژوهش در مرحلهٔ اول باتوجه به اثر میدان‌های الکتریکی متناوب بر تقسیم سلول‌های سرطانی، به‌صورت تابعی سینوسی از زمان درنظر گرفته شد و باتوجه به معادلهٔ ۲ و ضرایب بهینه، پاسخ مناسب از طریق حل عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) به‌دست آمد.

در مرحلهٔ دوم مقادیر مناسب جهت به‌دست آوردن ضریب $\beta(\beta > 0)$ جهت کنترل فرآیند رگزایی در معادلهٔ یادشده جهت پاسخ بهینه درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

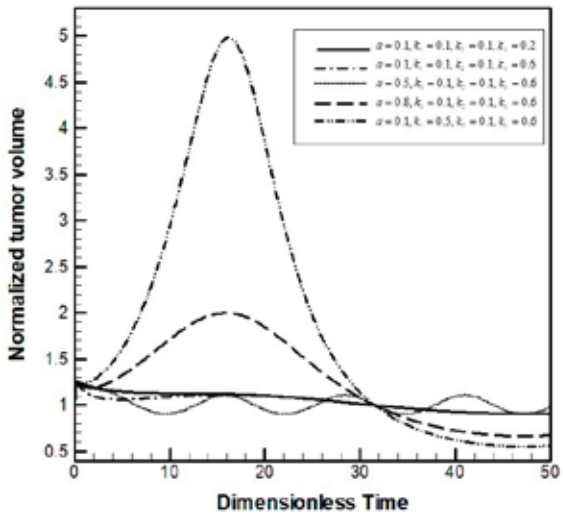
در معادلهٔ کومپرتز α اثر دخالت در فرآیند میتوزی و اختلال در تکثر سلول می‌باشد که مرتبط با مقدار گذردهی بافت و غشاء و شکل‌گیری پروتئین توبولین دوکی می‌باشد و β ضریب رگزایی تومور در حضور میدان می‌باشد که براساس گزارشات تجربی با کنترل عامل رگزایی مانع از بلوغ سلول‌های رگ و درنتیجه کاهش رگزایی می‌شود.

در این مطالعه شکل خاص $\alpha(t) = a\sin(k_1.t)$ و $\beta(t) = k_2.e^{-k_3.t}$ درنظر گرفته شد و معادلهٔ کومپرتز با روش عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) حل گردید. تغییر ضرایب تعیین‌کنندهٔ فرکانس (k_1) و دامنهٔ (a) در میدان الکتریکی، به‌ترتیب در انتخاب سلول تومور و آهنگ تکثیر آن و نیز در رژیم میرای زمانی ضرایب دامنه (k_2) و ثابت میرایی (k_3) به‌ترتیب بر تعدد رگزایی و سرعت آن تأثیر می‌گذارد.

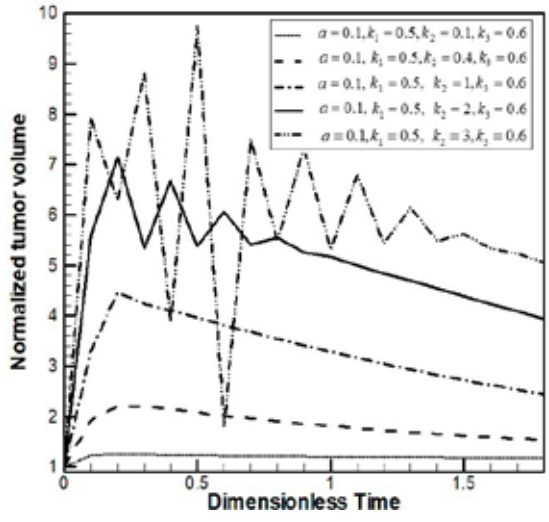
در رژیم میرای زمانی تغییرات ضرایب دامنه (k_2) در شکل ۳ نشان داده شده است. تعداد رگ‌های مغذی تومور با کاهش k_2 می‌تواند کاهش یابد. در فرآیندهای درمانی این امر می‌تواند کنترل شود.

همچنین تغییرات ثابت میرایی (k_3) دراین رژیم در شکل ۴ نشان داده شده است و یافته‌ها نشان‌دهندهٔ این مطلب است که با افرایش آن می‌تواند سرعت رگزایی را کاهش دهد.

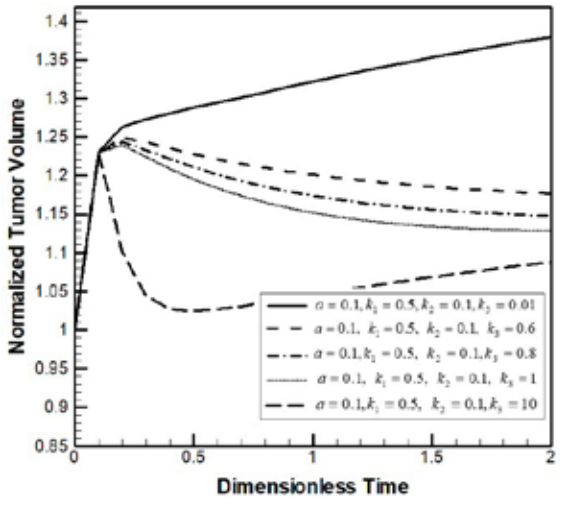
بهترین پاسخ‌ها باتوجه به مدل‌سازی سلول صورت‌گرفته، برای



شکل۲: پاسخ معادلهٔ کومپرتز و اعمال تغییرات فرکانس و دامنهٔ میدان الکتریکی



شکل۳: پاسخ معادلهٔ کومپرتز و اعمال تغییرات ضرایب دامنه برای رژیم میرای زمانی



شکل۴: پاسخ معادلهٔ کومپرتز و اعمال تغییرات ثابت میرایی برای رژیم میرای زمانی

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

$a = k_1 = k_2 = 0.1$ و $k_3 = 0.6$ مشـــاهده گردید که در شـــکل ۲ ارائه گردیده است.

نتیجه‌گیری

هـــدف از این پژوهش، مطالعه درخصوص اثـــرات میدان‌های الکتریکی متناوب در سلول‌های خاموش و تکثیرکننده به‌هنگام کشت و ارائهٔ پاسخ بهینهٔ مدل ریاضی برای کنترل تومورهای ســـرطانی در انســـان و سرطان حیوانات است.

به‌نظر می‌رســـد که میدان‌های الکتریکی متناوب دامنهٔ وسیعی از اثرات برروی بافت‌های زنده داشته باشند. در فرکانس‌های بسیار کم (۱ کیلوهرتز)، میدان‌های الکتریکی بافت‌های تحریک‌پذیر را ازطریق قطبش‌زدایی غشاء، تحریک می‌کنند و تحریک رشـــد استخوان و تسریع بهبود زخم ادعا شده اســـت. بااین‌حال، همان‌طورکه افزایش فرکانس میدان الکتریکی، تأثیرات محـــرک را افزایش می‌دهد، اثرات فرکانس‌های بالاتـــر از مگاهرتز، که از لحاظ بیولوژیکی متفاوت با حرارت بافت است، غالب می‌شود. میدان‌های الکتریکی متناوب با فرکانس‌های متوســـط (۱۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز) غیراز اثرات بیولوژیکی گرمایـــی تأثیرات معنادار دیگری در تومورد‌رمانی دارند. فقدان آسیب از اعمال چنین میدانی سازگار با این واقعیت است که تأثیر خالص به‌کارگیری میدان‌های الکتریکی، که بر بار الکتریکی و جهت معکـــوس دوقطبی‌ها در فرکانس بالا نیرو اعمال می‌کنند، می‌تواند نادیده گرفته شود. بنابراین اثرات جزئی می‌باشد و نشان داده نشده است که برای انســـان مفید و یا زیان‌آوراست. در این تحقیق با مدل‌سازی صورت‌گرفته برای ســـلول انتخابی، فرکانس بهینه جهت مهارسازی رشد تومور به‌دست آمد. این فرکانس بین انواع ســـلول‌های ســـرطانی می‌تواند متفاوت باشد. اگرچه تأثیر میدان‌های تومورد‌رمانی توسط امپدانس سلول‌ها نیز می‌تواند تضعیف شـــود. اثر مهاری رشـــد تومور در تومورد‌رمانی با میدان می‌تواند به دو مکانیســـم جداگانه نسبت داده شود، تداخل با تشکیل ریزلوله‌چه‌ها (microtubules) دوکـــی میتوزی و تخریب فیزیکی ســـلول‌ها در طی مرحلهٔ شـــکاف که هر دو قویاً وابســـته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان می‌باشند. به‌دلیل تصادفی قرارگرفتن جهت نسبی محور میتوزیس در طی مرحلهٔ تقسیم درون‌یاخته (cytokinesis) انتظار می‌رود که فقط کسری از ســـلول‌های درحال تقسیم توسط میدان تومورد‌رمانی در جهت خاص تحت تأثیر قرار گیرند. تأثیر میدان به‌صورت مستقیم روی رگزایی نیز می‌تواند در بازهٔ زمانی طولانی‌تر کنترل رشـــد تومور را داشـــته باشد. این پژوهش می‌تواند جهت درک بیشـــتر درمان‌های کلینیکی تومورها با میدان‌های الکتریکی به‌کار رود. در این شرایط با بررسی سلولی و شناخت رفتاری تومور که می‌تواند به‌وسیلهٔ بافت‌شناسی و مشاهدهٔ برون‌کشتگاهی بافت اولیهٔ نمونه‌های توموری باشـــد، معادلهٔ رشد مدل‌سازی شود، سپس با انتخاب مناسب شدت و فرکانس میدان و نیز ثابت دامنه و ثابت میرایی رژیم میرایی، برای بهترین پاســـخ مهار رگزایی و کاهش ســـرعت رگزایی محاسبه و این شـــرایط ازطریق عواملی چون مصرف داروهای ضدرگزایی شبیه‌سازی گردد.

تشکر و قدردانی

نتایج حاصل از این پژوهش در راستای اجرای طرح پژوهشی داخلی مصوب دانشـــگاه آزاد اسلامی واحد قم با عنوان "توسعهٔ مدل ریاضی- بیولوژیکی برای واکنش تومور به حضور میدان‌های الکتریکی فرکانس پایین" می‌باشد و تیم محققان بر خـــود لازم می‌دانند که از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی آن واحد صمیمانه تقدیر و تشکر نمایند.

References:

1. Weber RP. Novocure (Tumor Treating Fields). Health Technology Assessment Program (HTA)2015; 1-f28.

2. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, Schatzberger R, Palti Y. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields.Cancer Res 2004; 64: 3288–95.

3. kirsonED, Dbaly V, Tovarys F. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(24): 10152-7.

4. Salzberg M, Kirson E, Palti Y, Rochlitz C. A pilot study with very low-intensity, intermediate frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors. Onkologie 2008; 31(7): 362-5.

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]

5. Stupp R,Weller M. Neuro-oncology is moving! Curr Opin Neurol 2010; 23(6): 553-5.

6. Pless M,Weinberg U. Tumor treating fields: Concept, evidence and future. Expert Opin Investig Drugs 2011; 20(8): 1099-106.

7. Stupp R, Kanner A, Engelhard H. A prospective, randomized, open-label, phase III clinical trial of NovoTTFields-100A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2010; 28(18S).

8. Ram Z, Gutin PH, Stupp R. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTFields-100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neuro Oncol 2010; 12(Suppl 4): iv36-iv57.

9. Pless M, Droege C, von Moos R, Salzberg M, Betticher D. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013; 81(3): 445-50.

10. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. J Clin Oncol 1999; 17: 2572–8.

11. DeVita VT, Rosenberg SA, Hellman S. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001.

12. Webster JG, Clark JW. Medical Instrumentation: Application and Design.Wiley: New York,1998.

13. Burnette RR, Ongpipattanakul B. Characterization of the pore transport properties and tissue alteration of excised human skin during iontophoresis. J. Pharm. Sci 1988; 77: 132–7.

14. Cho MR, Thatte HS, Silvia MT, Golan DE. Transmembrane calcium influx induced by ac electric fields. FASEB J. 1999; 13: 677–83.

15. Orrenius S, McCabe MJ, Jr, Nicotera P. Ca(2+)-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death. Toxicol Lett 1992; 64–65 Spec no: 357–364.

16. Palti Y. Stimulation of muscles and nerves by means of externally applied electrodes. Bull Res Counc Isr Sect E Exp Med 1962; 10: 54–6.

17. Bronzino JD. The Biomedical Engineering Handbook . CRC, Tylor and francis: Boca Raton, 2006.

18. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: a Text and Atlas. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2003.

19. Cole KS. Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Clasical Biophysics. Univ of Calif Press: Berkeley,1968.

20. Keller FJJ, Gettys WE, Skove MJ. Physics, McGraw–Hill: New York,1993.

21. Clague DS, Wheeler EK. Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: The electric field. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 2001; 64: 026605.

22. Gonzalez CF, Remcho VT. Harnessing dielectric forces for separations of cells, fine particles and macromolecules. J Chromatogr A 2005; 1079: 59–68.

23. Polk C, Postow E. Biological Effects of Electromagnetic Fields Handbooks,Manuals, Etc. CRC: Boca Raton, 1995; 618.

24. Goater AD, Pethig R. Electrorotation and dielectrophoresis. Parasitology 1998; 117: S177–S189.

25. Sowers AE. The long-lived fusogenic state induced in erythrocyte ghosts by electric pulses is not laterally mobile. J Cell Biol 1984; 99: 1989–96.

26. Takashima S, Schwan HP. Alignment of Microscopic Particles in Electric Fields and its Biological Implications. Biophys J 1985; 47: 513–8.

27. Wise SM , Lowengrub JS, Frieboes HB, Cristini V. Three dimensional di-use-interface simulation of multispecies tumor growth-I: Numerical. Method. Bull. Math. Biol. (in review).

28. Frieboes HB, Lowengrub JS, Wise S, Zheng X. Computer simulation of glioma growth and morphology. NeuroImage 2007; 37: S59–S70.

29. Ferrante L, Bompadre S, Possati L, Leone L.Parameter estimation in a Gompertzian stochastic model for tumor growth, Biometrics 2000; 56: 1076–81.

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-01]