

## تأثیر تابش پالس لیزر بر درمان توده فضاگیر داخل جمجمه با روش فتوترمال

### چکیده

**مقدمه:** اگرچه که درصد ابتلا به توده فضاگیر داخل جمجمه (IC SOL) با افزایش سن افزایش می‌یابد و درصد ابتلا به آن نسبت به سایر سرطان‌ها حدود ۱٪ است اما این سرطان متأسفانه کمترین میزان زنده ماندن را به خود اختصاص داده است. همچنین، این سرطان بیش از هر بیماری دیگری باعث مرگ کودکان شده است که بیانگر اهمیت بررسی دقیق بیماری، روند پیشرفت و روش‌های درمان این بیماری است.

**نظریه و روش:** فرایند درمان با حل معادلات سه بعدی انتقال زیست - گرمایی پنس با انباشتگی نانومیله‌های طلا در ناحیه تومور، در نظر گرفتن ضرایب بافت و تومور تابع دما و با لحاظ کردن شرایط اولیه و مرزی با روش اجزای محدود (FEM) شبیه‌سازی می‌شود و تأثیر به کارگیری تابش پالسی لیزر با زمان روشن - خاموش مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**یافته‌ها:** نتیجه بررسی‌ها نشان می‌دهد که به کارگیری فرایند روشن - خاموش تابش لیزر تأثیر بسزایی در کنترل دمای مرز بالایی تومور در ناحیه‌های نزدیک به محور تقارن لیزر دارد و با توجه به اینکه در زمان خاموش شدن لیزر امکان انتقال گرمای این نقاط به سایر نقاط از طریق رسانش گرمایی بافت و تومور و نیز پرفیوژن خون وجود دارد، دمای این ناحیه در بازه زمانی خاموشی لیزر کاهش می‌یابد. درحالی‌که تغییرات دمای سایر نواحی تومور نسبت به این ناحیه کمتر است. بنابراین، این روش می‌تواند به عنوان شیوه‌ای توانمند برای کنترل دمای ناحیه مرکزی و موفقیت فرایند درمان به کار گرفته شود.

**واژه‌های کلیدی:** توده فضاگیر داخل جمجمه (IC SOL)، درمان غیرتهاجمی، لیزر درمانی، نانوساختارهای فلزی، درمان فتوترمال.

پریسا بهشتی گزل آباد سفلا،  
مریم علیان نژادی\*<sup>۲</sup>  
امیرعلی مسعودی<sup>۱</sup>

۱ گروه فیزیک ماده چگال، دانشکده فیزیک،  
دانشگاه الزهرا(س)، تهران، ایران  
۲ دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان،  
ایران

نویسنده مسئول: مریم علیان نژادی

پست الکترونیکی:

m\_alianezhadi@semnan.ac.ir

## مقدمه

تومورها کوچک هستند و به سادگی از بافت مغز اطراف جدا می‌شوند. در این موارد، عمل جراحی می‌تواند مفید باشد. هرچند که در این حالت‌ها نیز جراحی و درمان‌های بعدی مثل شیمی‌درمانی دارای اثرات جانبی انکارناپذیری هستند. در برخی موارد، تومورها نمی‌توانند از بافت اطراف جدا شوند یا در نزدیکی مناطق حساس مغز قرار دارند و جراحی بسیار خطرناک است. در این شرایط، پزشک بیشترین مقدار توموری که امکان جداسازی بدون آسیب به مناطق حساس را دارد، برمی‌دارد و پس از آن درمان‌های بعدی را تجویز می‌کند. این شیوه درمان از این جهت پاسخگو است که حتی برداشتن بخشی از تومور مغزی نیز می‌تواند به کاهش درد، علائم و نشانه‌های بیماری کمک کند. در هر حال، جراحی برای برداشتن تومور مغزی خطراتی مثل عفونت، خونریزی و متاستاز را به دنبال دارد. خطرات دیگر جراحی نیز به ناحیه جراحی و احتمال آسیب به عصب یک ناحیه از مغز برمی‌گردد. به عنوان مثال، جراحی می‌تواند باعث ازدست‌دادن بینایی فرد شود. علاوه بر موارد فوق، در برخی موارد توده سرطانی در ناحیه‌ای قرار دارد که حتی امکان برداشتن قسمتی از آن هم وجود ندارد. در این شرایط باید بیمار تحت روش‌های درمانی دیگر قرار بگیرد.

نور - گرما درمانی یک شیوه غیرتهاجمی درمان سرطان است که به دلیل عدم جراحی، بسته‌شدن عروق و عدم ارتباط مستقیم لیزر با بافت کمترین احتمال متاستاز و عفونت را دارد. در فرایند نور - گرما درمانی از تابش نور لیزر به بافت حاوی نانوذرات پلاسماونی یا سایر نانوذرات مثل نانوذرات اکسید فلزی استفاده می‌شود. افزایش دما به دلیل جذب نور لیزر و تبدیل نور به گرما در این نانو ساختارها باعث تخریب برگشت‌ناپذیر سلول‌های سرطانی می‌شود [۶]. نور - گرما درمانی مبتنی بر این واقعیت است که بافت‌های سرطانی نسبت به بافت‌های معمولی به حرارت حساس‌تر هستند. همچنین، با بکارگیری نانوذرات فلزی و انباشت آنها در ناحیه تومور می‌توان شرایطی را ایجاد کرد که دما در ناحیه تومور سرطانی به‌طور قابل توجهی افزایش یابد. افزایش دما در مدت زمان معین می‌تواند باعث فروپاشی غشای سلولی، دناتوره شدن پروتئین، توقف عملکرد آنزیم و

سرطان مغز در واقع سلول‌های سرطانی‌ای است که در بافت مغز ایجاد شده یا از ناحیه‌ای خارج از مغز به این ناحیه متاستاز یافته و رشد غیرعادی سلول‌های سرطانی باعث ایجاد توده بافت سرطانی یا تومور در این ناحیه شده است. اختلالات ساختاری یا عملکردی مغز یا نخاع از جمله تروما، عفونت، التهاب، تومورها، دژنراسیون و اختلالات خود ایمنی به عنوان اختلالات سیستم عصبی مرکزی (CNS) طبقه‌بندی می‌شوند. این شرایط می‌تواند منجر به اختلالات شناختی و فیزیولوژیکی جدی شده و حتی کشنده باشند. تومورهای مغزی به دو گروه اصلی دسته‌بندی می‌شوند که عبارتند از: ۱- تومورهای اولیه با مبدا آغاز از بافت مغزی (مثل گلیوما، مننژیوما و آدنوم هیپوفیز) و ۲- تومورهای متاستاتیک یا تومورهای ثانویه که مبدا آن سرطان‌های سایر نواحی مثل پستان، کولون، کلیه، ریه و ملانوما است از مکان‌های دیگر بدن از به صورت مستقیم، یا از طریق سیستم لنفاوی، یا از طریق جریان خون به مغز گسترش می‌یابند [۱]. این تومورهای شایع‌ترین نوع تومورهای مغزی در بزرگسالان هستند. بررسی‌های انجام شده در انگلیس نشان داده است که بروز سرطان مغز، سایر سرطان‌های دستگاه عصبی مرکزی<sup>۱</sup> CNS و تومورهای داخل جمجمه به سن و جنسیت افراد بستگی دارد و بیشترین میزان بروز در افراد مسن و بانوان می‌باشد. درصد ابتلا به سرطان مغز نسبت به سایر سرطان‌ها کمتر از ۱٪ است اما این سرطان متاسفانه کمترین میزان زنده ماندن را به خود اختصاص داده است و این سرطان بیش از هر بیماری‌ای باعث مرگ کودکان شده است که بیانگر اهمیت بررسی دقیق بیماری، روند پیشرفت و روش‌های درمان این بیماری است [۲-۴].

جراحی و سپس شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی شیوه‌های متداول درمان توده فضاگیر داخل جمجمه است که در آن، جراح به شیوه سنتی و یا با استفاده از لیزر تومور و نواحی اطراف آن را جدا کرده و سپس با توجه به نظر پزشک شیمی‌درمانی، رادیوتراپی یا سایر روش‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵]. در برخی موارد،

<sup>1</sup> central nervous system

کنترل ابعاد نانوذرات فلزی می‌توان به طول موج تشدید پلاسمون مناسب دست یافت [۱۲, ۱۵, ۱۶]. اگرچه که استفاده از نانوساختارهای پلاسمونی و ایجاد گرمای موضعی به دلیل برهمکنش باریکه لیزری با این نانوذرات منجر به بهبود شرایط درمان می‌شود، اما همچنان چالش تخریب کامل تومور با حفظ بافت سالم وجود دارد. این تعامل بین نور لیزر و بافت به خصوصیات بافت مثل ضرایب پراکنندگی و جذب و همچنین به رسانش گرمایی و قابلیت نفوذ نور به بافت مغز بستگی دارد [۱۷]. در این راستا تحقیقات گسترده‌ای در جهان در حال انجام است. در بسیاری از موارد عود مجدد بیماری از محل جراحی و به دلیل اندک سلول‌های سرطانی باقی‌مانده اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، با توجه به رشد فزاینده این تومورها و احتمال عود مجدد آن باید شرایطی ایجاد شود که تمام سلول‌های سرطانی با حداقل آسیب به بافت سالم حذف شوند [۱۸]. بنابراین، درمان توده فضاگیر داخل جمجمه یکی از چالش‌های عمده قرن فعلی است. کنترل گرمای تولیدشده یکی از چالش‌های اصلی این حوزه است. با توجه به اهمیت تعیین مقدار بهینه تابش در سال ۲۰۱۰ معادله بیوگرمایی با هدف شبیه‌سازی فرایند درمان و دریافت اطلاعات لازم در مورد شرایط درمان انجام شد [۱۰]. در این پژوهش، بافت به صورت مکعب متقارن و لیزر به صورت منبع گرمایی استوانه‌ای متقارن در نظر گرفته شده و نتایج توزیع گرما با نتایج توزیع گرمای تجربی مقایسه شد. در سال ۲۰۱۶ شبیه‌سازی فرایند درمان تومور سرطانی با لیزر با در نظر گرفتن ساختار سه‌بعدی و استوانه‌ای مغز و تومور، بدون اضافه‌کردن نانوذره و فقط با در نظر گرفتن پارامترهای اپتیکی و حرارتی مغز انجام شد [۱۹].

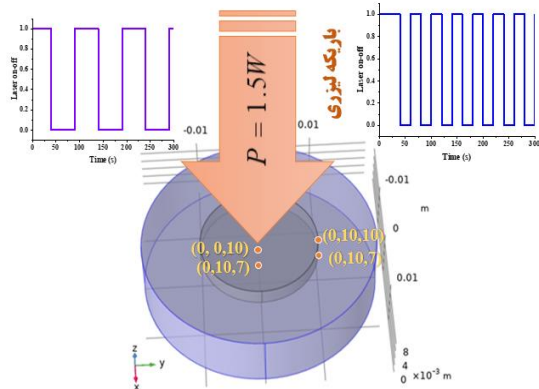
برهمکنش لیزر مادون قرمز و نانوذرات پلاسمونی مثل طلا به دلیل تبدیل نور به گرما و زیست سازگاری در درمان توده فضاگیر داخل جمجمه بسیار مورد توجه قرار دارد. این شیوه درمان علی‌رغم تمام مزایای آن، چالش‌هایی پیش روی محققان قرار داده است. یکی از مهمترین چالش‌ها در این حوزه دستیابی به شرایطی است که در آن تومور سرطانی به‌طور کامل از بین برود و حداقل آسیب به بافت مغزی اطراف آن وارد شود است. دمای مرکز تومور که بر مرکز باریکه

اختلال در عملکرد میتوکندری شود که منجر به آپوپتوز تومور و نکروز انعقادی می‌شود.

با توجه به مزایای این روش درمانی، کارهای تجربی و تئوری متعددی برای دستیابی به شرایط درمان مناسب در حال انجام است [۷-۱۲]. نتایج برخی بررسی‌ها نشان داده است که وجود تومور باعث تغییر ویژگی‌های نوری و حرارتی می‌شود. علاوه بر این، بررسی تجربی بر روی تغییر دمای سه بافت مختلف مغز خوک در اثر تابش لیزر نشان داد که قسمت‌های مختلف مغز مثل ساقه و مخچه دارای خواص نوری و حرارتی متفاوت می‌باشند و تابش یک لیزر خاص در زمان تابش یکسان می‌تواند منجر به افزایش دمای متفاوت و آسیب متفاوت به بافت‌های مختلف مغز شود [۱۲]. درمان تومور مغز با روش درمان فوتوترمال و با انتقال نور لیزر روشی بسیار کارآمد برای درمان این سرطان است که ایده آن برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ در مقاله‌ای منتشر شد که در آن نویسنده تجربه‌های خود در مورد نور درمانی تومورها از طریق هایپرترمی را ارائه کردند. چند سال بعد در سال ۱۹۹۰ نتایج تجربی و بالینی آن در حیوانات و انسان‌ها منتشر شد. سپس نشریات متعدد در دهه ۱۹۹۰ به کاربرد این فن‌آوری برای درمان انواع مختلف تومورهای عمیق از جمله گلیوما و مناسستاز پرداختند و از این پس این شیوه درمان به شدت مورد توجه قرار گرفت. نانوپوسته‌های طلا یکی از اولین انتخاب‌هایی بودند که در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفتند. این نانوپوسته‌ها با لیزر  $nm$  ۸۰۶ که در پنجره شفافیت بیولوژیکی و ناحیه NIR قرار دارند، در شرایط تشدید قرار دارند [۱۳]. این نانوپوسته‌ها در تحقیقات هم در شرایط بیرون بدن و هم درون بدن مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای به دست آمد [۱۲]. نانوذرات با تزریق داخل رگ می‌توانند به ناحیه تومور منتقل شوند. اما در هر حال، تراکم نانوذرات در ناحیه تومور تابعی از ابعاد نانوذرات است. تحقیقات نشان داده است که میزان تجمع نانوذرات طلا با ابعادی در حدود  $nm$  ۱۵۰ کمتر از نانوذرات پلاسمونی کوچکتر (با ابعاد کوچکتر از  $nm$  ۱۰۰) می‌باشد [۱۴]. همچنین، نتیجه بررسی‌ها نشان داده است که بازده تبدیل گرمایی نانوذرات و نانوصفحات پلاسمونی بسیار بالا است و با

آنها موثرتر است. علاوه بر این، تجمع نانوذرات در ناحیه تومور می تواند باعث افزایش دمای انتخابی در ناحیه تومور شود، در حالی که دمای ناحیه سالم نسبت به ناحیه سرطانی بسیار کمتر است.

به منظور شبیه سازی فرایند درمان درمان از لیزر دیودی با طول موج خروجی ۶۷۰ نانومتر با تابع توزیع فضایی گاوسی با پهنای کامل در نصف بیشینه برابر با ۱/۱ برابر شعاع تومور و توان لیزر ۱/۵ وات استفاده می شود. همچنین، هندسه بافت سرطانی و بافت سالم مغز به صورت استوانه های داخل هم در نظر گرفته شده است که استوانه داخلی معرف تومور سرطانی است که دارای شعاع و ضخامت به ترتیب ۱۰ و ۳ میلی متر می باشد و نانومیله های طلا به طور یکنواخت در آن توزیع شده است. بافت سالم نیز به صورت استوانه ای با شعاع و ضخامت به ترتیب ۲۰ و ۱۰ میلی متر می باشد که ناحیه تومور سرطانی را در بر گرفته است. برای درمان در ابتدا ۴۰ ثانیه لیزر روشن و سپس به صورت تناوبی و متقارن لیزر در دو حالت خاموش - روشن برابر ۵۰-۵۰ و ۲۰-۲۰ قرار می گیرد. ساختار درمان بررسی شده در این مقاله در شکل ۱ نشان داده می شود.



شکل ۱: هندسه تومور سرطانی و بافت سالم مغز، تابش لیزر و زمان بندی روشن-خاموش تابش لیزر.

گاوسی منطبق است، در شرایط تابش پیوسته لیزر در ناحیه ورود تابش لیزر به تومور به سرعت تا ۱۰۰ درجه سانتیگراد بالا می رود و بافت تومور در معرض تبخیر آب و کربنه شدن قرار می گیرد. بنابراین، باید راهی برای کنترل دمای این نقطه ارائه شود. یکی از روش هایی که می تواند به عنوان یک راهکار مناسب برای حل این مشکل پیشنهاد شود، بهره برداری از تابش پالسی لیزر با اتکا بر روشن - خاموش کردن تناوبی تابش لیزر است. در این مقاله در نظر است که تأثیر بکارگیری تابش پالسی پله ای با زمان روشن - خاموش به صورت عددی و با شبیه سازی شرایط درمان فوتوترمال توده فضاگیر داخل جمجمه مورد بررسی قرار گیرد. نتایج نشان می دهد که این شیوه درمان می تواند زمان لازم برای تبادل حرارتی را فراهم آورده و مانع افزایش بیش از حد دمای مرکز تقارن تومور در محل ورود نور لیزر شود. همچنین، نتایج نشان می دهد که بکارگیری این شیوه می تواند در بهبود شرایط درمان تأثیر قابل توجهی داشته باشد.

## ۲- تئوری روش

پیشرفت های اخیر در لیزر و فناوری نانو گزینه جدید درمانی را مطرح کرده است که در آن از نانوذرات فلزی به عنوان مبدل های نور به گرما برای درمان فوتوترمال پلاسمونیک<sup>۲</sup> (PPTT) استفاده می شوند [۲۰]. اساس فرایند درمان به این شکل است که میدان الکترومغناطیسی پرتو لیزر فرودی با نوسانات پلاسمون در نانوذرات فلزی در شرایط تشدید قرار گرفته و نور به شدت جذب می شود [۱۶، ۲۱]. انرژی جذب شده در ناحیه ای در حدود ابعاد قطر نانوذره به گرما تبدیل می شود [۲۲]. بنابراین اگر نانوذرات در تومورها جاسازی و باریکه لیزر به آنها تابانده شود، می تواند گرما در ناحیه نانوذره پلاسمونی ایجاد شده و انتقال گرما به سلول های سرطانی مجاور باعث مرگ سلولی و آپوپتوز و نکروز شود و فرایند تخریب برگشت ناپذیر و موضعی بافت سرطانی فراهم شود [۲۳]. محققان اعلام کردند که حساسیت سلول های سرطانی به افزایش دما نسبت به سلول های سالم بیشتر حساس است [۲۴] و بنابراین، این روش درمان در مورد

<sup>2</sup> plasmonic photothermal therapy (PPTT)

جدول ۱: مشخصه‌های فیزیکی مغز و نانومیمله‌های طلای استفاده شده در شبیه‌سازی عددی درمان فتوترمال توده فضاگیر داخل جمجمه [۶, ۱۹]

مقدار	کمیت
۳۱۰/۱۵	دمای خون شریانی [K]
۴۲۰۰	گرمای ویژه خون [J/(kg.K)]
۰/۰۰۱	نرخ پرفیوژن خون بافت [1/s]
۰/۰۰۰۹۱	نرخ پرفیوژن خون تومور [1/s]
۱۰۰۰	چگالی خون [kg/m <sup>3</sup> ]
۱۰۹۱	چگالی گرمای متابولیک [J/m <sup>3</sup> ]
۱۱۰۰	چگالی اولیه [kg/m <sup>3</sup> ]
۵۰	ضریب پراکندگی تومور [1/m]
۶۵۰	ضریب پراکندگی بافت [1/m]
۵۰	ضریب پراکندگی GNR [1/m]
۶	ضریب جذب تومور [1/m]
۲	ضریب جذب بافت [1/m]
۱۲۱۰۰	ضریب جذب GNR [1/m]
۰/۵۱	هدایت حرارتی [W/(m.K)]

$$\rho C \frac{\partial T}{dt} + \nabla(-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (۱)$$

$$Q_{ext} = -\frac{\partial I(r, z)}{\partial z} \quad (۲)$$

$$I(z) = I_0 \exp[-(\mu_a + \mu_s)z] \quad (۳)$$

که در اینجا،  $T$  دما (K)،  $\rho$  چگالی بافت مغز ( $\text{kg/m}^3$ )،  $k$  ضریب هدایت حرارتی بافت مغز ( $\text{W/(m.K)}$ )،  $C$  و  $C_b$  نیز به ترتیب گرمای ویژه بافت و خون ( $\text{J / (kgK)}$ )،  $\omega_b$  ضریب پرفیوژن خون ( $1/s$ )،  $Q_{met}$  و  $Q_{ext}$  به ترتیب چگالی انرژی گرمای متابولیک و لیزر،  $I_0$  شدت لیزر ورودی به بافت ( $\text{W/cm}^2$ ) با توزیع فضایی گاوسی،  $\mu_a$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) و  $\mu_s$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) به ترتیب ضرایب جذب پراکندگی است که به صورت مجموع ضرایب بافت تومور (یا مغز) و نانومیمله‌های طلا [۲۷] در محاسبات وارد می‌شوند. مقادیر ضرایب جذب،  $\mu_{an}$ ، و پراکندگی نانوذرات،  $\mu_{sn}$ ، را می‌توان به صورت زیر به دست آورد [۲۸] که در آن  $f_v$  ضریب پرشدگی حجمی،  $r_{eff}$  شعاع موثر نانوذرات و  $Q_a$  و  $Q_s$  ضرایب بدون بعد بازده<sup>۵</sup> به ترتیب برای جذب و پراکندگی یک ذره می‌باشند.

$$\mu_{an} = 0.75 f_v \frac{Q_a}{r_{eff}} \quad (۴)$$

$$\mu_{sn} = 0.75 f_v \frac{Q_s}{r_{eff}} \quad (۵)$$

اکثر مدل‌ها از تغییرات خواص حرارتی بافت با افزایش دما صرفنظر می‌کنند اما در این مقاله تغییرات در خواص بافت در طول درمان و وابستگی آنها به دما با استفاده از روابط (۶) و (۷) از مرجع [۲۹] لحاظ شده است تا نتایج به واقعیت نزدیکتر شوند:

$$k(T) = k_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (۶)$$

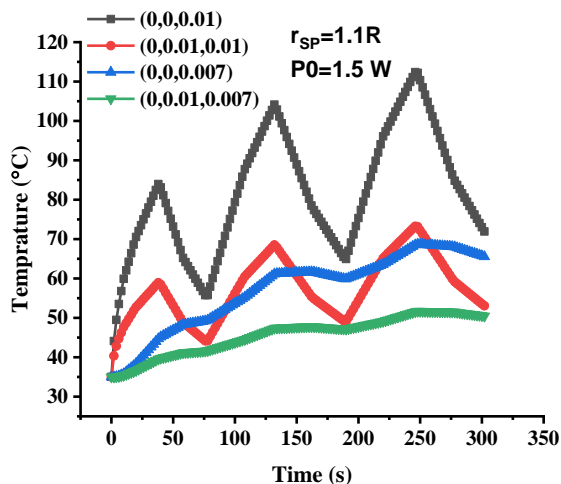
$$\rho(T) = \rho_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (۷)$$

فرایند شبیه‌سازی درمان توده فضاگیر داخل جمجمه با لیزر در شرایطی که نانوذرات به صورت یکنواخت در ناحیه تومور پخش شده است، با حل معادله انتقال بیوگرمایی پنس (معادله ۱) [۲۶, ۲۵] و با فرض انتخاب لیزر به عنوان منبع خارجی تولید گرما (رابطه ۲) با در نظر گرفتن قانون بیر - لامبرت برای انتشار نور لیزر (رابطه ۳) انجام می‌شود. این معادلات با روش اجزای محدود<sup>۳</sup> (FEM) و با در نظر گرفتن شرایط مرزی (پیوستگی دما در مرز بافت سرطانی و بافت سالم و شرط مرزی<sup>۴</sup> PML در مرز خارجی بافت) و شرایط اولیه (دمای اولیه مغز و تومور ۳۰۸/۱۵ کلوین) حل می‌شوند و کمیت‌هایی مثل دمای هر نقطه به صورت تابعی از زمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

<sup>3</sup> Finite Element Method

<sup>4</sup> Perfectly Matched Layer

<sup>5</sup> Efficiency coefficient



شکل ۲: نمودار دمای نقاط شکل ۱ برحسب زمان تابش لیزر برای مرزهای تومور به ازای توان ۱/۵ وات و اندازه شعاع‌های لکه لیزری  $1.1R$  با زمان تابش اولیه ۴۰ ثانیه و زمان خاموش-روشن ۰.۵-۰.۵.

نمودار تغییرات کسر تخریب برحسب زمان نیز در شکل ۳ نشان داده شده است. نمودار کسر تخریب روند متفاوتی را نسبت به نمودار دما برای نقاط مختلف نشان می‌دهد. مثلاً نقطه  $(0,0,10)$  در زمان ۳۸ ثانیه به تخریب برگشت‌ناپذیر کامل می‌رسد و پس از آن کاهش تابش لیزر نیز نمی‌تواند تغییری در شرایط تخریب سلول‌های این ناحیه ایجاد کند. سایر نقاط روند افزایش کسر تخریب را تجربه می‌کنند که شیب آن با زمان تغییر می‌کند. این پدیده به این دلیل اتفاق می‌افتد که هر دو عامل دما و زمان قرار گرفتن سلول در دمای بالاتر از ۴۲ درجه سانتیگراد بر فرایند تخریب تأثیرگذار است و دمای این نقاط بالاتر از این دما است و باقی ماندن در این دماها باعث افزایش کسر تخریب با زمان در این نقاط می‌شود. تغییرات دمای هر یک از این نقاط با زمان در شکل ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که تمام نقاط تومور به جز نقطه  $(0,10,7)$  در این شیوه درمان به صورت کامل تخریب می‌شود که دستاورد باارزشی است. بااین‌وجود ادامه تابش لیزر می‌تواند منجر به نتیجه بهتر شود و این سلول‌های سرطانی این نقطه نیز کاملاً تخریب شود.

آسیب گرمایی بافت و تومور با کسر تخریب آرنیوس،  $\alpha$ ، بیان می‌شود و وقتی این کمیت برابر ۱ شود، تومور تخریب شده است. مقدار کسر تخریب را می‌توان از رابطه زیر به دست آورد [۳۰]:

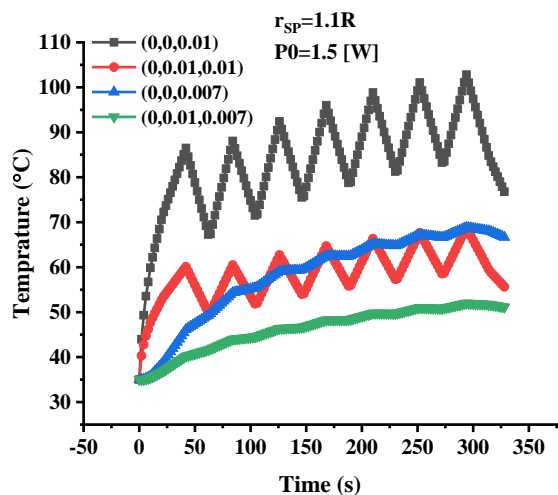
$$\frac{d\alpha}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT(t)}\right) \quad (8)$$

که اینجا  $R$  ثابت جهانی گازها،  $A$  ضریب فرکانس  $(s^{-1})$  و  $E_a$  انرژی فعال‌سازی برای واکنش آسیب برگشت‌ناپذیر است که تابعی از جنس بافت سرطانی و بافت ناحیه درمان می‌باشد. برای شبیه‌سازی فرایند درمان توده فضاگیر داخل جمجمه، معادله ۱ با توجه به روابط ۲ تا ۵ با بهره‌برداری از روش اجزای محدود حل می‌شود و کسر تخریب آرنیوس (رابطه ۸) با در نظر گرفتن شرایط مرزی و اولیه به دست می‌آید. مقادیر کمیت‌های فیزیکی بافت مغز و نانومیل‌های طلا که در شبیه‌سازی درمان فتوترمال با تابش پالسی لیزر به کار رفته نیز در جدول ۱ ارائه شده است.

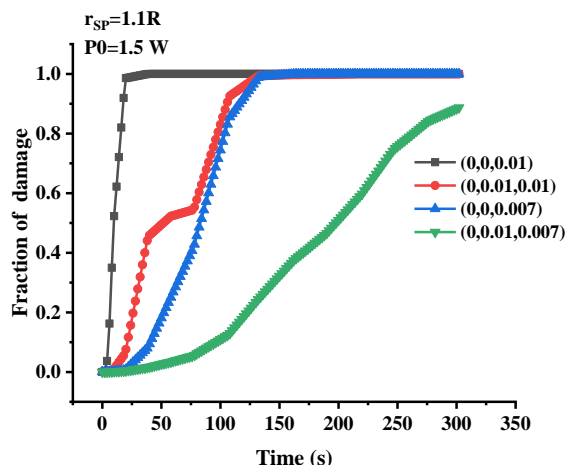
### ۳- نتایج و بحث

در ابتدا شرایطی را در نظر می‌گیریم که لیزر ۴۰ ثانیه روشن و سپس بافت سرطانی مغز دو تناوب متقارن ۵۰-۵۰ را تجربه می‌کند. در شکل ۲، دمای چهار نقطه نشان داده شده در شکل ۱ بر حسب زمان ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، دمای نقاط مختلف تومور در ۴۰ ثانیه اول تابش با زمان افزایش یافته اما در هر حال دمای نقطه  $(0,0,10)$  بیش از سایر نقاط افزایش نشان می‌دهد و کمترین افزایش مربوط به نقطه  $(0,10,7)$  است. به عبارتی، دما با دور شدن از سطح بالایی تومور و مرکز تابش لیزر کاهش می‌یابد که این پدیده به دلیل کاهش دوز انرژی رسیده به این نقاط می‌باشد. پس از خاموش شدن لیزر و حذف تابش لیزر به دلیل اختلاف دمای نقاط مختلف تومور با بافت سالم عملاً گرما از طریق رسانش بافت و نیز پرفیوژن خون به سایر نقاط منتقل می‌شود و بنابراین فرورفتگی در نمودار دمای نقاط مختلف مشاهده می‌شود. اما در هر حال، این کاهش دما در نقطه  $(0,0,10)$  بیش از سایر نقاط است که این پدیده به اختلاف دمای بیشتر این نقطه با بافت سالم برمی‌گردد.

مرکزی تومور با این شرایط تابش کمتر از حالت قبل است که به دلیل زمان کمتر تابش لیزر است. همچنین، کسر تخریب همه نقاط تومور در شکل ۴ نشان می‌دهد که درمان در زمان ۳۲۸ ثانیه منجر به کسر تخریب ۱ برای همه نقاط به جز نقطه (0,10,7) یعنی نقطه‌ای با شعاع ۱۰ میلی‌متر واقع در مرز پایینی تومور و بافت می‌شود. با این وجود، کسر تخریب این نقطه در این زمان ۰/۹۵ است که بسیار به ۱ نزدیک است. علاوه بر این، با توجه به این که دمای این نقطه در این زمان برابر ۵۱ درجه سانتی‌گراد است، امید این مطلب وجود دارد که پس از خاموش شدن لیزر نیز به دلیل قرار گرفتن دمای این نقطه در مقادیر بالاتر از ۴۲ °C و به دلیل فرایند کند انتقال دمای این نقطه (با توجه به تناوب‌های قبلی خاموش شدن لیزر) عملاً فرایند درمان تکمیل شده و کسر تخریب این نقطه نیز به عدد ۱ برسد.



شکل ۳: نمودار دما برحسب زمان تابش لیزر برای مرزهای تومور به ازای توان ۱/۵ وات و اندازه شعاع‌های لکه لیزری 1.1R با زمان تابش اولیه ۴۰ ثانیه و زمان خاموش-روشن برابر ۲۰-۲۰.

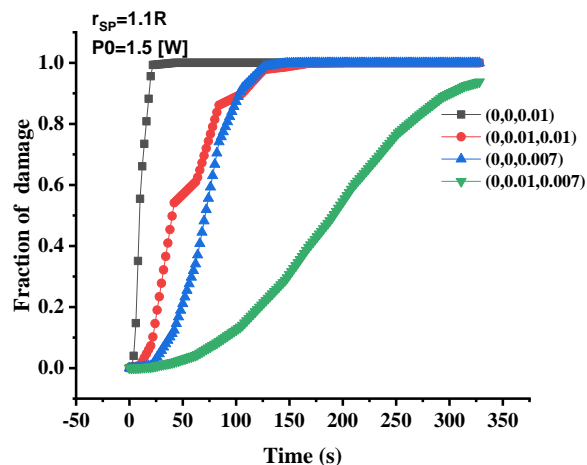


شکل ۴: نمودار کسر تخریب آرنیوس نقاط شکل ۱ برحسب زمان تابش لیزر برای مرزهای تومور به ازای توان ۱/۵ وات و اندازه شعاع‌های لکه لیزری 1.1R با زمان تابش اولیه ۴۰ ثانیه و زمان خاموش-روشن برابر ۵۰-۵۰.

در مرحله بعد شرایطی را در نظر می‌گیریم که پس از تابش ۴۰ ثانیه لیزر از تناوب‌های متقارن خاموش - روشن کمتر از مقدار قبل (برابر ۲۰-۲۰ ثانیه) برای درمان بهره‌برداری شود. در شکل ۴، نمودار تغییرات دمای چهار نقطه نشان داده شده در شکل ۱ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، کاهش و افزایش دمای این نقاط با خاموش و روشن شدن لیزر در این مورد نیز مثل شکل ۲ اتفاق می‌افتد. با این حال بیشینه دمای نقطه مرکزی در هر دوره روشن - خاموش لیزر در حالت ۵۰-۵۰ بیشتر است و در زمان درمان ۱۲۸ ثانیه به ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسد. در این زمان کسر تخریب آرنیوس نقاط واقع در مرز بالایی تومور (نمودارهای سیاه و قرمز در شکل ۳) به ۱ رسیده است در حالی که کسر تخریب نقاط واقع در مرز پایینی تومور (نمودارهای سبز و آبی) به ۰/۹۶ و ۰/۲۲ رسیده است که تخریب در این نقاط کامل نشده است. بنابراین، برای دستیابی به دمای بالاتر در این نواحی پیشنهاد می‌شود که میزان پرشدگی ناحیه تومور با نانوذرات طلا کاهش یابد تا جذب کمتری در نقاط بالایی تومور اتفاق افتاده و شدت بیشتری به نواحی داخل و مرز خارجی تومور برسد.

بررسی شرایط تابش اولیه ۴۰ ثانیه و سپس زمان‌های خاموش - روشن لیزر ۲۰-۲۰ در شکل ۳ نشان می‌دهد که تغییرات دمای نقطه

درمان این توده با روش درمانی فتوترمال مورد بررسی قرار گرفت. کنترل دمای نقاط مغز مخصوصاً ناحیه ورود لیزر به بافت سرطانی که حاوی نانوذرات پلاسمونی است، یکی از چالش‌های این روش غیرتهاجمی برای درمان توده فضاگیر داخل جمجمه است که در این مقاله راهکار استفاده از لیزر پالسی با روشن - خاموش کردن تابش لیزر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از موفقیت این شیوه درمانی است زیرا با این شیوه زمان کافی برای انتقال گرما از نقاطی با بیشینه دما به سایر نقاط فراهم می‌شود. به طوری که دمای نقطه مرکزی بیش از ۱۰۰ درجه نشود. نتایج نشان داد که تغییرات دمای نقاط مختلف تومور با دما متفاوت است و تناوب‌های روشن - خاموش تابش لیزر تأثیر زیادی بر موفقیت فرایند درمان دارد.



شکل ۴: نمودار کسر تخریب آرنیوس برحسب زمان تابش لیزر برای مرزهای تومور به ازای توان ۱/۵ وات و اندازه شعاع‌های لکه لیزری  $1.1R$  با زمان تابش اولیه ۴۰ ثانیه و زمان خاموش - روشن برابر ۲۰-۲۰.

#### ۴- نتیجه‌گیری

امروزه درمان توده فضاگیر داخل جمجمه یکی از چالش‌های مهم پیش روی محققان و دانشمندان است. بنابراین، در این مقاله فرایند

## References

1. Quader, S., K. Kataoka, and H. Cabral, Nanomedicine for brain cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022: p. 114115.
2. Miller, K.D., et al., Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. 71(5) :p. 381-406.
3. Society, A.C., Survival Rates for Selected Adult Brain and Spinal Cord Tumors.
4. Alamdari, S.G., et al., Recent advances in nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer. *Journal of Controlled Release*, 2022. 349: p. 269-30.
5. Aliannezhadi, M. and m. faez, Cancer treatment by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU). *Razi Journal of Medical Sciences*, 2017. 24(162): p. 40-53.
6. Aliannezhadi, M., M. Minbashi, and V.V. Tuchin, Effect of laser intensity and exposure time on photothermal therapy with nanoparticles heated by a 793-nm diode laser and tissue optical clearing. *Quantum Electronics*, 2018. 48(6): p. 559.
7. Tung, M., et al., Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation, *Universidad Politecnica de Valencia, Valencia, Spain. Physics. med-ph*, 2008. 20.
8. Mohammadi, A.M. and J.L. Schroeder, Laser interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors—the NeuroBlate System. *Expert review of medical devices*, 2014. 11(2): p . 119-129.
9. Tyc, R. and K.J. Wilson, Laser Surgery/Cancer Treatment: Real-time interactivity enhances interstitialbraintumortherapy. *BioOpticsWorld*, 2010.5.
10. Chen, X. and G.M. Saidel, Modeling of laser coagulation of tissue with MRI temperature monitoring. *Journal of biomechanical engineering*, 2010. 132.(7)
11. Multiphysics, C., Introduction to COMSOL multiphysics®. COMSOL Multiphysics, Burlington,MA,accessedFeb,1998.9:p.2018.
12. He, Y., et al., Effects and side effects of plasmonic photothermal therapy in brain tissue. *Cancer Nanotechnology*, 2019.10(1):p.1-11.
13. Jaque, D., et al., Nanoparticles for photothermal therapies. *nanoscale*, 2014. 6(16): p. 9494-9530.
14. Mitchell, T., et al., Sub-100 nm gold nanomatryoshkas improve photo-thermal therapy efficacy in large and highly aggressive triple negative breast tumors. 2014.
15. Marcano Olaizola, A., Photothermal determination of absorption and scattering spectra of silver nanoparticles. *Applied Spectroscopy*, 2018. 72(2): p. 234-240.
16. Sovizi, M. and M. Aliannezhadi, Localized surface plasmon resonance (LSPR) of coupled metal nanospheres in longitudinal, transverse and three-dimensional coupling configurations. *Optik*, 2022. 252: p. 168518.
17. Jacques, S.L., Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine & Biology*, 2013. 58(11): p. R37.
18. Sedo, A. and R. Mentlein, *Glioma cell biology*. 2014: Springer.
19. Nour, M., et al., Optimization of the laser/cancer treatment's planning and thermal dosimetry control. *IJBBB*, 2017. 7(1): p. 1-12.
20. Huang, X., et al., Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers in medical science*, 2008. 23(3): p. 217.
21. Jauffred, L., et al., Plasmonic heating of nanostructures. *Chemical reviews*, 2019. 119 : (۱۳) p. 8087-8130.
22. Bendix, P.M., S.N.S. Reihani, and L.B. Oddershede, Direct measurements of heating by electromagnetically trapped gold nanoparticles on supported lipid bilayers. *ACS nano*, 2010. 4(4): p. 2256-2262.
23. O'Neal, D.P., et al., Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing

- nanoparticles. *Cancer letters*, 2004. 209(2): p. 171-176.
24. Van der Zee, J., Heating the patient: a promising approach? *Annals of oncology*, 2002. 13(8): p. 1173-1184.
  25. Pennes, H.H., Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*, 1948. 1(2): p. 93-122.
  26. Aliannezhadi, M. and T. Parhizkari, The effect of HIFU exposure time on the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Vibration and Sound*, 2021. 10(19): p. 3-14.
  27. Aliannezhadi, M., A.H. Mollazadeh, and M. Minbashi, The effect of nano particles and laser intensity on cancer therapy and Tissue temperature variations after irradiation. *Laser in Medicine*, 2018. 13(4): p. 11-2.
  28. Dombrovsky, L.A., et al., A combined transient thermal model for laser hyperthermia of tumors with embedded gold nanoshells. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2011. 54(25-26): p. 5459-5469.
  29. Nour, M., et al., Framework of the bio-heat transfer for laser/cancer treatment. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*, 2016. 5(4): p. 194-200.
  30. van Rhoon, G.C., Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? *International Journal of Hyperthermia*, 2016. 32(1): p. 50-62.