لیزر در پزشکی ۱۳۹۹/ دوره ۱۷ / شماره ۳ / صفحات ۲۲-۹.

مقاله پژوهشی

شبیه‌سازی پروتکل درمان سرطان به روش هایپرترمیا با استفاده از لیزر در حضور نانوذرات و با اعمال اثر رگ‌های خونی

بهناز غفلتی فیض‌آبادی[۱]
نادیا نقوی[۲]*

خلاصه

مقدمه: در سالیان اخیر، استفاده از نانوساختارها در گرمادرمانی به عنوان عواملی که بتوانند به صورت اختصاصی تنها در سلول‌های توموری تجمع یابند و به عنوان مبدل انرژی، انرژی تابیده‌شده را در سلول‌های توموری به گرما تبدیل کنند، به شدت مورد توجه بوده است.

روش بررسی: در این مقاله مدل ریاضی و شبیه‌سازی کامپیوتری کاملی برای تحلیل حرارتی در هایپرترمیا به وسیلهٔ لیزر و با حضور نانوذرات طلا ارائه شده است. همچنین به بررسی تأثیر توزیع غیریکنواخت نانوذرات و حضور عروق خونی در بافت تومور بر روی توزیع دما پرداخته شده است. در مدل ارائه شده از معادلهٔ انتقال جرم برای محاسبهٔ توزیع نانوذرات در بافت و همچنین از قانون بیر – لامبرت به منظور محاسبهٔ توزیع انتشار نور لیزر در بافت استفاده شده است. مدلسازی انتقال حرارت در بافت زنده با استفاده از مدل پنس و با لحاظ کردن اثر خنک‌کنندگی رگ‌های شاخص حرارتی انجام شده است. همچنین برای محاسبهٔ سرعت جریان خون در رگ از معادلات پیوستگی و ناویر – استوکس استفاده شده است. در نهایت، شبیه‌سازی برای یک تومور زیرپوستی با ابعاد مشخص در نرم‌افزار کامسول انجام شده است.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که درنظر گرفتن توزیع غیریکنواخت برای نانوذرات و لحاظ کردن رگ‌های شاخص حرارتی در مدل، توزیع دما را به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار می‌دهد و درنتیجه درنظر گرفتن آن‌ها به منظور پیش‌بینی هرچه دقیق‌تر توزیع دما ضروری می‌باشد. اعتبارسنجی شبیه‌سازی برهم‌کنش لیزر – بافت در حضور رگ و در غیاب نانوذرات با مقایسهٔ نتایج شبیه‌سازی با نتایج آزمایش روی فانتوم ارائه‌شده در مقالات، انجام شده است که این مقایسه حاکی از دقت قابل قبول محاسبات می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل می‌تواند در ارزیابی اثر عوامل مختلف بر نتیجهٔ درمان و به تبع آن دستیابی به پروتکل‌های مناسب برای انجام هایپرترمیای کم‌خطر با هدف از بین بردن بافت سرطانی بدون آسیب رساندن به بافت سالم نقش مؤثری ایفا کند.

واژه‌های کلیدی: سرطان، هایپرترمیا، گرمادرمانی، نانوذرات طلا، لیزر، شبیه‌سازی، نرم‌افزار کامسول

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، گروه مهندسی برق، دانشکدهٔ مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲. دانشیار، گروه مهندسی برق، دانشکدهٔ مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

نویسندهٔ مسئول: گروه مهندسی برق، دانشکدهٔ مهندسی، دانشگاه‌فردوسی‌مشهد، مشهد، ایران
کدپستی:
پست الکترونیک: n.naghavi@um.ac.ir
شماره تماس: ۳۸۸۰۵۰۸۰ (۵۱)۹۸+
دورنگار: ۳۸۸۰۵۰۰۰ (۵۱)۹۸+

۱. مقدمه

هایپرترمیا به معنی افزایش کنترل‌شدهٔ درجه حرارت از ۳۷ به بیش از ۴۳ درجه جهت درمان تومور می‌باشد. ایدهٔ اصلی، استفاده از گرما برای از بین بردن بافت‌های سرطانی است. در هایپرترمیا، تولید گرما می‌تواند توسط لیزر (LITT[1]) [۲و۳]، امواج رادیوفرکانسی و مایکروویو[2] [۴و۵] و امواج اولتراسونیک متمرکز شده[3] [۶] انجام شود. از جمله متداول‌ترین روش‌ها در گرمادرمانی استفاده از لیزر می‌باشد. در این روش میزان آسیب واردشده به بافت، وابسته به اندازه، مدت زمان و مکان انرژی ایجادشده در بافت می‌باشد[۷].

عدم توزیع حرارت در تمامی سلول‌های توموری، ناکافی‌بودن مقدار گرمای تولیدی و نیز آسیب حرارتی ناخواستهٔ سلول‌های سالم، مهم‌ترین چالش‌های روش‌های فعلی هایپرترمیا است. استفاده از نانوساختارها به عنوان عواملی که بتوانند به صورت اختصاصی تنها در سلول‌های توموری تجمع و به عنوان مبدل انرژی (نانو ذرات می‌توانند انرژی تابیده‌شده را در سلول‌های توموری به گرما تبدیل کنند) عمل کنند، در سالیان اخیر به شدت مورد توجه بوده است. از بین نانومواد‌ی که بدین منظور موجود است، نانوذرات طلا[4] (GNPs) که دارای ویژگی‌های نوری قابل تنظیم می‌باشند، موجب افزایش اثربخشی LITT شده است. این نوع نانوذرات دارای رزونانس پلاسمون است که به راحتی می‌تواند برای جذب قوی نور در ناحیهٔ مادون قرمز نزدیک (NIR) تنظیم شود. از آنجا که جذب نور توسط مولکول‌های هموگلوبین و آب که قوی‌ترین کروموفر[5]ها در بافت هستند، در ناحیهٔ NIR حداقل است، GNP ها برای LITT گزینه‌ای ایده‌آل محسوب می‌شوند[۸]. در بین شکل‌های مختلف نانوذرات طلا، نانومیله‌های طلا به دلیل سطح مقطع جذبی نور بالا و قابلیت کنترل جذب نور آن‌ها در ناحیهٔ NIR از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند[۹].

در روش هایپرترمیا، رسیدن به توزیع دمای یکنواخت در ناحیهٔ درمانی موضوع مهمی است. از طرفی در عمل، توزیع دما به دلیل وجود سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها، یکنواخت نیست. اثر همرفتی[6] که در اثر جریان خون در رگ‌های بزرگ ایجاد می‌شود موجب خارج شدن مقدار قابل توجهی از انرژی تابشی از ناحیهٔ درمانی می‌شود و به نوبهٔ خود منجر به نکروز ناکامل بافت توموری خواهد شد. نتایج نشان می‌دهد که حضور رگ‌ها در ناحیهٔ هدف می‌تواند باعث گرمادهی ناموثر ناحیه شود[۱].

از آنجا که نانوذرات به عنوان منبع گرما عمل می‌کنند، غلظت و توزیع مکانی آن‌ها در ناحیهٔ توموری تا حد زیادی تعیین‌کنندهٔ پروفایل توزیع دما و وسعت آسیب ناحیه می‌باشد. درحقیقت، رسیدن به شرایط ایده‌أل یعنی توزیع یکنواخت نانوذرات در تمام ناحیهٔ توموری بدون نشت به بافت سالم اطراف امکان‌پذیر نمی‌باشد. بیشتر مقالات منتشرشده در این زمینه، توزیع نانوذرات را به صورت یکنواخت و فقط در ناحیهٔ توموری در نظر گرفته‌اند [۹و۱۰]. تاکنون تعداد معدودی از مقالات به این موضوع پرداخته‌اند[۱۱و۱۲] و این موضوع مهم کماکان در حال بررسی است زیرا توزیع دما عمدتاً به توزیع نانوذرات وابسته می‌باشد[۱۲]. در زمینهٔ درمان به روش هایپرترمیا با استفاده از لیزر و در حضور نانوذرات پارامترهای زیادی از جمله پارامترهای مربوط به نانوذرات (نوع نانوذره، اندازه و شکل نانوذره، مقدار نانوذرهٔ تزریق‌شده به تومور و توزیع نانوذرات) و پارامترهای مربوط به لیزر (توان لیزر، مدت‌زمان تابش، پالسی یا پیوسته بودن تابش و طول موج لیزر) روی درمان تأثیر می‌گذارند. بنابراین بهینه کردن تمام این پارامترها برای تعیین بهترین پارامترهای درمان از طریق آزمایش به لحاظ اخلاقی، اقتصادی و زمانی توجیه‌پذیر نمی‌باشد. از این رو جهت بررسی شرایط مختلف به منظور پیش‌بینی پارامترهای بهینه در درمان سرطان، استفاده از مدل‌های تئوری (شبیه‌سازی) [۲۰-۱۳] می‌تواند بسیار مفید باشد. از آنجا که تاکنون به شبیه‌سازی تأثیر هایپرترمیا در حضور نانوذرات و با لحاظ کردن اثر عروق خونی داخل تومور پرداخته نشده است، هدف از انجام این تحقیق، شبیه‌سازی نتیجهٔ درمان هایپرترمیا بر یک تومور زیرپوستی دارای عروق خونی و در حضور نانوذراتی است که توزیع‌پذیری آن‌ها داخل تومور از لحظهٔ تزریق داخل تومور، متغیر با زمان درنظر گرفته شده است. به منظور محاسبهٔ توزیع نانوذرات، انتشار لیزر در بافت، انتقال حرارت در بافت و همچنین محاسبهٔ سرعت خون در رگ به ترتیب از

1. laser-induced thermal therapy
2. radiofrequency and microwave ablation
3. focused ultrasound
4. gold nanoparticles
5. chromophores
6. convective effect

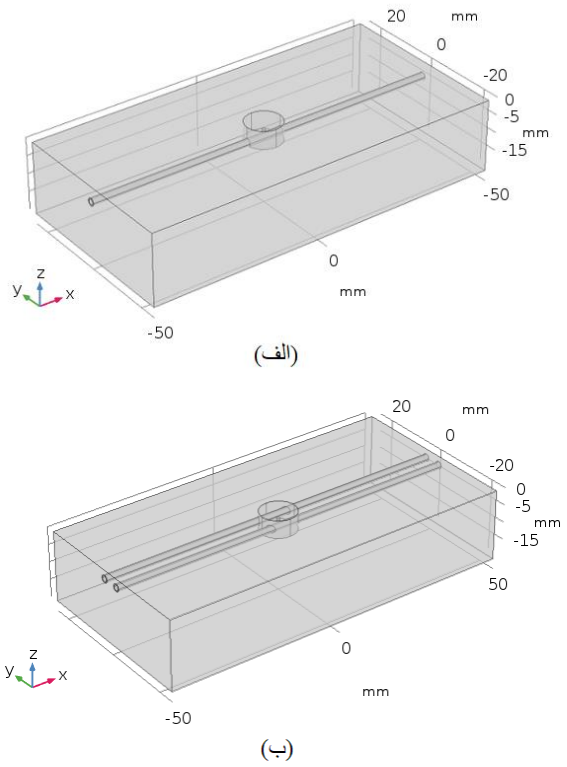
معادلات انتقال جرم، بیر – لامبرت، پنس و ناویر – استوکس استفاده شده است. در بخش دوم نحوهٔ انجام شبیه‌سازی‌های لازم و پارامترهای مورد استفاده بیان شده است. نتایج شبیه‌سازی و تحلیل آن‌ها در بخش سوم ارائه شده است و در بخش چهارم نیز به نتیجه‌گیری و ارائهٔ پیشنهادهایی برای ادامهٔ کار پرداخته شده است.

۲. روش بررسی

هدف این مقاله ارائهٔ مدلی یکپارچه از عوامل تأثیرگذار بر توزیع دما شامل در نظر گرفتن توزیع وابسته به زمان انتشار برای نانوذرات و همچنین در نظر گرفتن اثر رگ‌های خونی شاخص حرارتی بر توزیع دما می‌باشد. بدین منظور از مدل‌سازی روند درمان و حل معادلات مربوط به بافت و عروق به روش المان محدود، در نرم‌افزار Comsol (COMSOL Multiphysics 5.3 with MATLAB) استفاده شده است.

۲-۱- مدل فیزیکی

مدل فیزیکی در نظر گرفته‌شده جهت انجام شبیه‌سازی، یک مدل سه‌بعدی متشکل از یک مکعب به ابعاد ۲۰×۵۰×۱۰۰ میلی‌متر (ارتفاع × عرض × طول) به عنوان بافت و استوانه‌ای به ابعاد ۵×۵ میلی‌متر (ارتفاع × شعاع) به عنوان تومور می‌باشد. جهت مدل کردن رگ از دو هندسهٔ مختلف مطابق شکل (۱) استفاده شده است. قطر داخلی و قطر خارجی رگ (رگ‌ها) به ترتیب ۱/٦ mm و ۲/۲ mm در نظر گرفته شده است. شکل (۱)- الف. بافت شامل یک رگ، که مرکز رگ در عمق ٤/۲ میلی‌متری از سطح بافت قرار دارد، و شکل (۱)- ب. بافت شامل دو رگ، که مرکز رگ‌ها در عمق ۲/۵ میلی‌متری از سطح بافت و دو رگ در فاصلهٔ ۲/۵ میلی‌متری از صفحهٔ میانی zx قرار دارند را نشان می‌دهند[۱].



شکل (۱)- مدل فیزیکی تومور و بافت سالم
(الف) همراه با یک رگ (ب) همراه با دو رگ

جهت مدل کردن توزیع نانوذرات، فرض بر این است که تزریق از طریق سرنگ به مرکز تومور در عمق ۲/۵ میلی‌متر از سطح بوده و محل اولیهٔ تزریق نانوذرات پس از خارج کردن سرنگ به صورت استوانه‌ای به ابعاد ۱×۰/۵ میلی‌متر (ارتفاع × شعاع) در مرکز تومور در نظر گرفته شده است (شکل (۲)).

در همهٔ گروه‌ها تابش لیزر به صورت عمودی و بر سطح بالایی بافت با شعاع تابش هم‌عرض با شعاع تومور بوده و توزیع لیزر در جهت عرضی به صورت گوسی فرض شده است. شکل۲، سطح مقطع صفحهٔ yz میانی مربوط به شکل۱ بدون در نظر گرفتن رگ (ها) را نشان می‌دهد.

۲-۲- مدل‌سازی در نرم‌افزار کامسول

۲-۲-۱- توزیع نانوذرات طلا

پس از تزریق، مدل‌سازی روند انتقال جرم نانوذرات در تومور با استفاده از معادلهٔ دیفرانسیلی انتقال جرم، انجام و در کامسول نیز با استفاده از ماژول *Transport of Diluted Species* پیاده‌سازی می‌شود (رابطهٔ (۱)) [۲۱و۲۲].

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{GNR}\nabla^2 c \qquad (1)$$

در رابطهٔ (۱)، c بیانگر غلظت نانوذرات برحسب mol/m3، DGNR، بیانگر ضریب نفوذ نانوذرات در محیط برحسب m2/s و t نشان‌دهندهٔ زمان می‌باشد. از آنجا که ضریب نفوذ وابسته به محیط است، این مقدار برای تومور و بافت متفاوت می‌باشد.

فرض بر این است که قبل از تزریق هیچ نانوذره‌ای در بافت وجود ندارد و درست پس از تزریق نیز همان‌طور که در بخش فیزیک مسئله گفته شد، نانوذرات در یک استوانه به ابعاد گفته‌شده در مرکز تومور تجمع یافته‌اند. بنابراین مقدار اولیهٔ غلظت در داخل استوانه برابر c0 و در خارج این استوانه صفر در نظر گرفته شده است. شرایط مرزی نیز برای همهٔ مرزها no flux انتخاب شده است.

پارامترهای استفاده‌شده جهت مدل‌سازی توزیع غیریکنواخت نانوذرات در جدول (۱) ارائه شده است.

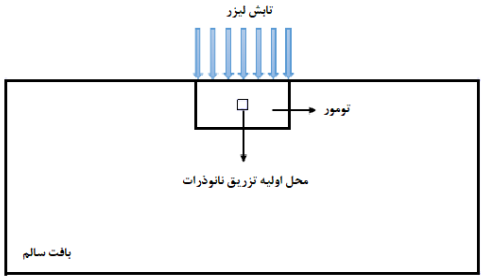
جدول۱: پارامترهای مربوط به مدل‌سازی توزیع غیریکنواخت نانوذرات

پارامتر	نماد	مقدار
غلظت اولیه نانوذرات در ناحیهٔ تزریق	$C_{0,injection}$	1.661×10^{-6} mol/m^3 [۲۱]
غلظت اولیهٔ نانوذرات در خارج از ناحیهٔ تزریق	C_0	0 mol/m^3 [۲۱]
ضریب انتشار نانوذرات در تومور	$D_{GNR,tumor}$	9×10^{-11} m^2/s [۲۳]
ضریب انتشار نانوذرات در بافت سالم	$D_{GNR,tissue}$	9×10^{-12} m^2/s [۲۳]

۲-۲-۲- انتقال حرارت زیستی

الف) معادلهٔ انتقال حرارت زیستی بافت‌های بیولوژیکی

در این مقاله مشابه بیشتر مقالات، جهت مدل‌سازی انتقال گرمای رسانش در بافت‌های بیولوژیکی (تومور، بافت سالم اطراف آن و دیوارهٔ رگ) و محاسبهٔ توزیع دما ناشی از تابش لیزر از معادلهٔ انتقال حرارت زیستی پنس[1] [۲۴] استفاده شده است رابطهٔ (۲).



شکل۲: سطح مقطع صفحهٔ yz میانی در شکل (۱)

$$\rho C\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla.(k\nabla T) + Q_b + Q_m + Q_{laser} \qquad (2)$$

در رابطهٔ (۲)، ρ، C، k، V، T و t به ترتیب بیانگر چگالی، گرمای ویژه، هدایت حرارتی، سرعت خون، دما و زمان می‌باشد. Qm گرمای ایجادشده بر اثر متابولیسم را نشان می‌دهد. Qb نشان‌دهندهٔ گرمای یکنواخت ناشی از مویرگ‌ها می‌باشد و توسط رابطهٔ (۳) تعریف می‌شود[۲۴].

$$Q_b = w_b\rho_b c_b(T_b - T) \qquad (3)$$

در رابطهٔ (۳)، wb نرخ انتشار خون را نشان می‌دهد و زیرنویس b بیانگر خون[2] است. گرمای ایجادشده توسط لیزر نیز به صورت منبع گرمای حجمی غیریکنواخت در معادلهٔ پنس در نظر گرفته شده و با Qlaser نشان داده شده است.

---
1. Pennes
2. blood

ب) معادلهٔ انتقال حرارت خون

جهت مدلسازی رگ‌های با سایز بزرگ و به منظور ساده‌سازی، جریان خون در رگ‌ها به صورت تراکم‌ناپذیر و آرام[1] فرض می‌گردد و توزیع دمای خون با استفاده از معادلهٔ انتقال انرژی محاسبه می‌شود رابطهٔ (٤) [۲۲و ۲۷-25].

$$\rho_b c_b \left(\frac{\partial T}{\partial t} + u.\nabla T_b\right) = \nabla.(k_b \nabla T_b) + Q_{laser} \quad (4)$$

در رابطهٔ (٤)، پارامترها مشابه معادلهٔ پنس و زیرنویس b نشان‌دهندهٔ خون می‌باشد. پارامتر u بیانگر سرعت جریان خون می‌باشد که با حل معادلات ناویر – استوکس که در بخش مدل‌سازی جریان خون توضیح داده خواهد شد، محاسبه می‌شود.

پارامترهای گرمایی مربوط به بافت سالم، تومور، خون و دیوارهٔ رگ نیز در جدول ۲ آورده شده است [۱۲و ۲۹-26].

جدول۲: پارامترهای گرمایی بافت سالم، تومور، خون و دیوارهٔ رگ

بافت	چگالی (ρ) kg/m^3	رسانش گرمایی (k) W/mK	گرمای‌ویژه (c) J/kgK	انتشار خون (w_b) m^3/sm^3
بافت سالم	*1000* [۲۷]	*0.3* [۲۷]	*4000* [۲۷]	1×10^{-3} [۲۷]
تومور	*1100* [۱۲]	*0.55* [۱۲]	*4200* [۱۲]	9.1×10^{-4} [۱۲]
خون	*1050* [۲۷]	*0.55* [۲۸]	*4200* [۲۷]	-
دیوارهٔ رگ	*1075* [۲۸]	*0.476* [۲۸]	*3490* [۲۸]	-

ج) برهمکنش بافت و لیزر

مقدار گرمای ایجادشده در بافت ناشی از پرتوی تابش لیزر گوسی، در عمق z و شعاع r براساس قانون بیرلامبرت[2] از رابطهٔ ۵ به دست می‌آید[۱و۷].

$$Q_{laser}(r,z) = \mu_a I_0 \exp\left(\frac{-r^2}{2\sigma^2(0)\exp(\mu'_s z)}\right)\exp(-(\mu_a+\mu'_s)z), \quad (5)$$

$$r = \sqrt{x^2+y^2}$$

عبارت نمایی اول در سمت راست رابطهٔ ۵ بیانگر طبیعت گوسی پرتو و عبارت دوم نشان‌دهندهٔ تضعیف نور ناشی از عمق بافت می‌باشد. در معادلات بالا I0، σ، μa و μ's به ترتیب بیانگر شدت تابش در سطح بالایی بافت، توزیع گوسی پرتو لیزر، ضریب جذب و ضریب پراکنش کاهش‌یافته می‌باشد. با توجه به رابطهٔ (۵) مشاهده می‌شود که گرمای ایجادشده بر اثر لیزر علاوه بر پارامترهای لیزر از جمله شدت تابش و توزیع عرضی، تابع پارامترهای نوری هرکدام از اجزاء مدل از جمله بافت، تومور، رگ و دیوارهٔ رگ می‌باشد.

پارامترهای نوری مربوط به بافت سالم، تومور، خون و دیوارهٔ رگ استفاده‌شده در شبیه‌سازی طبق جدول ۳ می‌باشد [۱۲, ۳۰و۳۱].

جدول۳: پارامترهای نوری بافت‌های مختلف

بافت	ضریب جذب (μ_a)	ضریب پراکنش کاهش‌یافته (μ'_s)	ضریب پراکنش (μ_s)	عامل ناهمسانگردی (g)
بافت سالم (پوست)	$2\ m^{-1}$ [۱۲]	$650\ m^{-1}$ [۱۲]	-	-
تومور	$6\ m^{-1}$ [۱۲]	$325\ m^{-1}$ [۱۲]	-	-
خون	$6\ m^{-1}$ [۱۲]	-	$764.7\ m^{-1}$ [۳۰]	*0.9832* [۳۰]
دیوارهٔ رگ	$180\ m^{-1}$ [۳۱]	-	$630\ m^{-1}$ [۳۱]	-

پارامترهای مربوط به لیزر مورد استفاده در شبیه‌سازی در جدول ٤ آورده شده است.

جدول۴: پارامترهای مربوط به لیزر[۱۰]

طول موج (λ)	شعاع تابش (r_{laser})	شدت تابش لیزر (I_{laser})
808 nm[۱۲]	*5* mm [۱۰]	*1* W/cm^2

د) پارامترهای نوری بافت و نانوذرات طلا

آنجا که در این مقاله به بررسی هایپرترمیای تومور پوستی پرداخته شده است، در محاسبهٔ توزیع دما از ضرایب نوری مربوط به پوست استفاده شده است. در هایپرترمیا با استفاده از نانوذرات طلا،

[1]. laminar
[2]. Beer-Lambert law

نانوپوسته‌ها [۳۲و۳۳] و نانومیله‌های طلا (GNR) [۱۱و۱۲] به دلیل دارا بودن پارامترهای نوری قابل تنظیم با تغییر ابعاد از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند و بیشترین کاربرد را دارا می‌باشند. از آنجا که جذب نانومیله‌های طلا حدوداً ٦ برابر نانوپوسته‌های طلا است، در این پروژه از نانومیله‌های طلا جهت شبیه‌سازی استفاده شده است.

در پژوهشی که توسط Cheong و همکاران [۱] انجام شد، آن‌ها پس از مشاهدهٔ اختلاف بین نتایج شبیه‌سازی و نتایج آزمایش روی فانتوم، جهت نزدیک‌تر کردن مدل عددی به واقعیت از طریق لحاظ کردن اثر توزیع غیریکنواخت نانوذرات در راستای عمق، از تابعی مشابه تابع خطا[1] جهت مدل کردن توزیع نانوذرات در تومور استفاده کردند. در تحقیقی دیگر، Soni و همکاران [۱۲] جهت مدل‌کردن توزیع غیریکنواخت نانوذرات در راستای عرضی از تابعی نمایی استفاده کردند. Mooney و همکاران [۱۱] نیز جهت پرداختن به این موضوع فرض کردند که ۷۵ درصد نانوذرات در فاصلهٔ مرکز تومور تا نصف شعاع و ۲۵ درصد در فاصلهٔ نصف شعاع تا شعاع کامل توزیع یافته‌اند.

با وجود اینکه همه این مقالات سعی در مدل کردن توزیع غیریکنواخت نانوذرات داشته‌اند، مشکلی که دارند این است که این مدل‌ها به صورت فرضی و مستقل از مدت زمان انتشار می‌باشد. در مقالهٔ حاضر سعی شده است جهت تعیین پارامترهای نوری مربوط به توزیع غیریکنواخت نانوذرات بعد از زمان انتشار، از مدلی وابسته به مدت زمان انتشار نانوذرات استفاده شود. بدین منظور ابتدا با استفاده از ماژول Transport of Diluted Species، توزیع نانوذرات بعد از مدت زمان مشخص tdiff محاسبه شد و سپس جهت ایجاد یک تابع مشابه تابع خطا (با مقادیر بین ۰ و ۱) به منظور نرمال‌سازی، مقادیر غلظت نانوذرات به مقدار ماکزیمم غلظت تقسیم شد. از آنجا که پارامترهای نوری نانوذرات متناسب با کسر حجمی است[۱۲] و از طرف دیگر کسر حجمی نانوذرات متناسب با غلظت می‌باشد، می‌توان نتیجه گرفت که پارامترهای نوری نانوذرات متناسب با غلظت می‌باشد. بنابراین پارامترهای نوری نانوذرات با توزیع غیریکنواخت با ضرب تابع خطای به دست آمده از مرحلهٔ اول در پارامترهای نوری مربوط به نانوذرات محاسبه شده است.

پارامترهای نوری بافت حاوی نانوذرات از روابط زیر به‌دست می‌آید[۱۰و۳٤].

$$\mu_{a,tot} = \mu_{a,t} + \mu_{a,GNR} \quad (6)$$

$$\mu'_{s,tot} = \mu'_{s,t} + \mu'_{s,GNR} \quad (7)$$

$$\mu'_s = \mu_s \times (1-g) \quad (8)$$

در رابطهٔ (٦) و رابطهٔ (۷)، μa و μ's به ترتیب بیانگر ضریب جذب و ضریب پراکنش کاهش‌یافته و زیرنویس‌های t، GNR و tot بیانگر بافت، نانومیله‌های طلا و بافت حاوی نانوذرات می‌باشند. ضریب پراکنش کاهش‌یافته از رابطهٔ (۸) به دست می‌آید. μs و g، به ترتیب ضریب پراکنش نانوذرات و ضریب ناهمسانگردی را نشان می‌دهد. نانومیله‌های استفاده‌شده در شبیه‌سازی دارای کسر حجمی ۰/۰۰۲۵ و ضریب جذب و ضریب پراکنش کاهش‌یافته به ترتیب معادل ۳۰۲۵ m-1 و ۱۲/۵ m-1 می‌باشند[۱۲].

در مدل‌سازی انتقال حرارت و محاسبهٔ توزیع دما، دمای اولیهٔ همهٔ اجزاء مدل از جمله بافت سالم، تومور، دیوارهٔ رگ‌ها و رگ‌ها برابر با دمای بدن (۳۷ °C) [۱] در نظر گرفته شده است. جهت درنظرگرفتن اثر خنک‌کنندگی ناشی از جریان همرفتی هوا در سطح بافت، تماس سطح بالایی بافت با محیط، توسط شرط مرزی رابطهٔ (۹) بیان شده است. از تشعشعات سطحی به دلیل تأثیر ناچیزی که در توزیع دما دارد، صرف نظر شده است. همچنین سطوح دیگر بافت، عایق حرارتی[2] در نظر گرفته شده‌اند.

$$-k\frac{\partial T}{\partial z} = h(T_u - T_\infty) \quad (9)$$

در رابطهٔ (۹)، پارامتر Tu، بیانگر دمای مرز بافت و محیط و T∞، بیانگر دمای محیط (۲۵ °C) می‌باشد. h نیز نشان‌دهندهٔ ثابت انتقال انرژی همرفت[3]وده و برابر با ۱۰ W/m2K [۱] در نظر گرفته شده است.

1. error function-like

2. Thermally insulated

3. Convective transfer coefficient

دمای خون در ورودی رگ برابر با دمای اولیهٔ بافت، ۳۷ ^{o}C و شرایط جریان خروجی[1] نیز در خروجی رگ اعمال شده است[۱].

۲-۲-۳- معادلات حاکم بر جریان خون

جهت محاسبهٔ توزیع دمای خون لازم است که سرعت جریان خون (وابسته به دمای خون) در رگ محاسبه شود.

جهت محاسبهٔ سرعت جریان خون در رگ از معادلات پیوستگی و ناویر - استوکس[2] استفاده می‌شود[۲۲و۲۵].

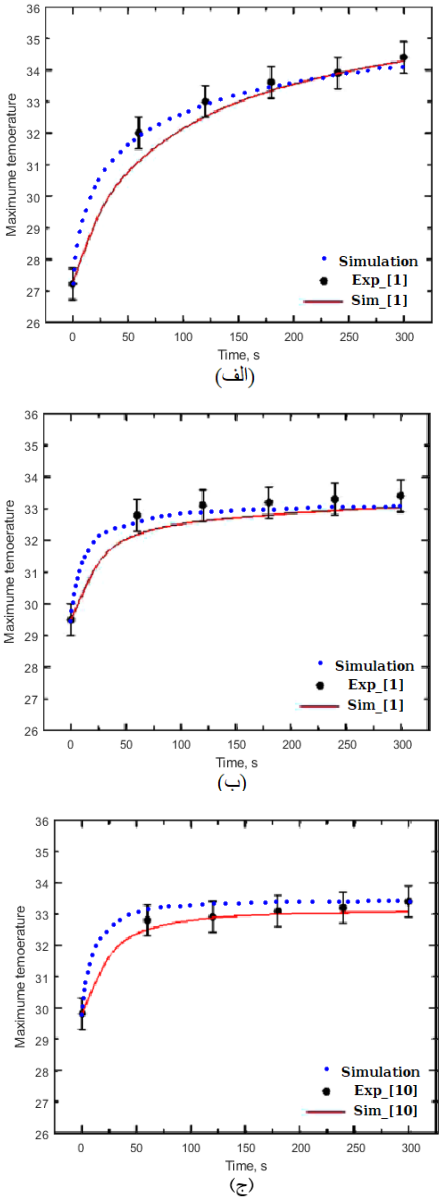
$$\rho\left(\frac{\partial u}{\partial t}+u.\nabla u\right)=-\nabla p+\nabla T+f \qquad (10)$$

$$\nabla.u=0 \qquad (11)$$

در رابطهٔ (۱۰)، پارامترهای ρ، u، p و T به ترتیب بیانگر چگالی، سرعت، فشار و تنسور فشار انحرافی[3] می‌باشند. t زمان را نشان می‌دهد و f نیز نشان‌دهندهٔ مجموع نیروهای خارجی وارده می‌باشد که در مدل ما به دلیل عدم وجود نیروهای خارجی مقدارش صفر است. رابطهٔ (۱۱)، پیوستگی سرعت جریان خون را در رگ نشان می‌دهد.

در ورودی رگ یک جریان یکنواخت با سرعت ۰/۱ m/s [۱] و ویسکوزیتهٔ خون، ۰/۰۰٤ Pa.s[۲۶] در نظر گرفته شده و شرایط مرزی نیز در دیوارهٔ داخلی رگ به گونه‌ای اعمال شده است که نشان می‌دهد سرعت خون در نزدیکی دیوارهٔ رگ برابر صفر است.

از آنجا که مدل‌سازی انجام‌شده شامل دو فاز جامد (بافت، تومور و دیوارهٔ رگ) و مایع (خون) می‌باشد، نیاز است که شرایط پیوستگی دمایی به سطح مشترک جامد - مایع یعنی سطح مشترک خون با دیوارهٔ رگ اعمال شود. بدین منظور از قسمت Nonisothermal Flow در ماژول Multiphysics استفاده شده است. به عبارت دیگر از ماژول Multiphysics که وظیفهٔ برقراری ارتباط بین ماژول‌های مختلف را برعهده دارد، جهت ایجاد ارتباط بین دو ماژول heat transfer in biological tissue و laminar flow استفاده شده است. با ایجاد این ارتباط، انتقال گرمای رسانش[4] و همرفت[5] بین جامد (دیوارهٔ رگ) و مایع (خون) به طور خودکار اعمال می‌شود.



شکل۳: مقایسهٔ نتایج شبیه‌سازی و نتایج [۱] در عدم حضور نانوذرات، الف) بدون در نظر گرفتن رگ ب) با درنظر گرفتن یک رگ ج) با در نظر گرفتن دو رگ

1. Outflow condition
2. navier-stokes equations
3. deviatoric stress tensor
4. conduction
5. convection

۳. یافته‌ها و بحث

در این بخش ابتدا صحت مدل مورد استفاده در شبیه‌سازی روند درمان سرطان به روش هایپرترمیا با استفاده از لیزر بررسی شده و سپس نتایج توزیع دمای حاصل از شبیه‌سازی ارائه شده است. توزیع نانوذرات در مدت زمان‌های انتشار مختلف بررسی شده و همچنین تأثیر غیریکنواخت در نظر گرفتن توزیع نانوذرات و حضور رگ‌های شاخص حرارتی در مدل‌سازی مورد بحث قرار گرفته است.

۳-۱- اعتبارسنجی

جهت بررسی درستی مدل لیزر و رگ استفاده‌شده از مقایسهٔ نتایج با نتایج آزمایش‌ها و شبیه‌سازی‌های انجام‌شده توسط Paul و همکاران در [۱] استفاده شده است. در [۱] برای شبیه‌سازی بافت از فانتوم و برای شبیه‌سازی خون و دیوارهٔ رگ به ترتیب از آب و لولهٔ تفلونی استفاده شده است. سپس توزیع دما ناشی از تابش لیزر از طریق تصویربرداری مادون قرمز به دست آمده است. لازم به ذکر است که در مقالهٔ مذکور از نانوذرات استفاده نشده و شبیه‌سازی‌ها نیز برای حالت بدون نانوذره انجام شده است. در آزمایش‌ها شدت تابش mw ۵۵۸ با قطر تابش mm ۵ به مدت s۳۰۰ و برای سرعت ورودی رگ m/s ۰/۱ انجام شده است. به منظور اعتبارسنجی از پارامترها (جدول (۵))، مقادیر اولیه و شرایط مرزی ذکر شده در [۱] جهت شبیه‌سازی استفاده و نتایج به دست آمده با نتایج ارائه‌شده در [۱] مقایسه شده است (شکل ۳).

جدول۵: پارامترهای نوری و گرمایی استفاده شده در [۸]

پارامترها	بافت (آگار)	خون (آب)	رگ (لولهٔ تفلون)
هدایت حرارتی (k) W/m K	۰/٦٦	۰/٦	۰/۲۵
چگالی (ρ) kg/m^3	۱۰۵۰	۱۰۰۰	۲۲۰۰
گرمای ویژه (C) J/kg K	٤۲۱۹	٤۲۰۰	۱۲۰۰
ضریب جذب (α) m^{-1}	٤۰	۲۰۰	٤۵
ضریب پراکنش کاهش‌یافته (β) m^{-1}	۵۳۰	۱۵۰	۱٤۰

در شکل (۳) نقطه‌چین آبی نتایج شبیه‌سازی ما، نقاط سیاه نتایج آزمایشگاهی تصویربرداری مادون قرمز انجام‌شده در [۱] و خط پیوستهٔ قرمز نتایج شبیه‌سازی انجام‌شده در [۱] را نشان می‌دهد. مطابق شکل‌های (۳)-الف، ب و ج، تطبیق خوبی بین نتایج شبیه‌سازی و نتایج ارائه‌شده در [۱] مشاهده می‌شود. با توجه به دو شکل (۳)-الف و (۳)- ب نتایج شبیه‌سازی ما نسبت به شبیه‌سازی انجام‌شده در [۱] با دقت بیشتری نتایج آزمایشگاهی را دنبال می‌کند. در شکل (۳)- ج نیز در فاصلهٔ زمانی s۲۵۰ تا s۳۰۰ نتایج شبیه‌سازی ما نسبت به شبیه‌سازی انجام‌شده در مقالهٔ [۱] با دقت بیشتر و در بقیهٔ بازه با اختلافی تقریباً مشابه، نتایج آزمایشگاهی را دنبال می‌کند.

۳-۲- توزیع نانوذرات

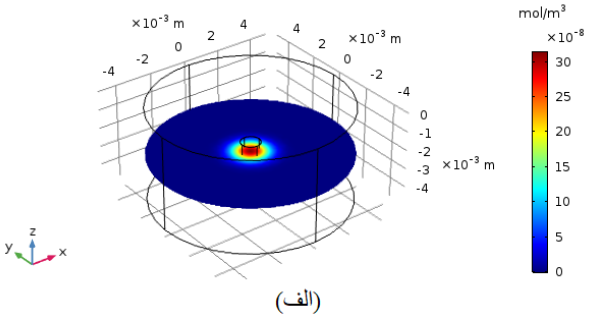
همان‌طور که در بخش مدل فیزیکی بیان شد، در گروه درمانی همراه با تزریق نانوذرات در مرحلهٔ اول پس از تزریق نانوذرات به مرکز تومور از طریق سرنگ، مدت زمان مشخصی (t_{diff}) به نانوذرات اجازهٔ انتشار داده می‌شود. پس از گذشت مدت زمان t_{diff} در مرحلهٔ دوم، تابش لیزر به مدت مشخص (t_{heat}) انجام می‌شود. شکل‌های (۴)- الف تا (ج) به ترتیب پروفایل غلظت نانوذرات در صفحهٔ xy گذرنده از مرکز تومور پس از ۰/۵، ۱، ۲، ۳ و ٤ ساعت را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل (٤) مشاهده می‌شود، با افزایش مدت‌زمان انتشار، انتشار نانوذرات در راستای شعاعی افزایش می‌یابد.

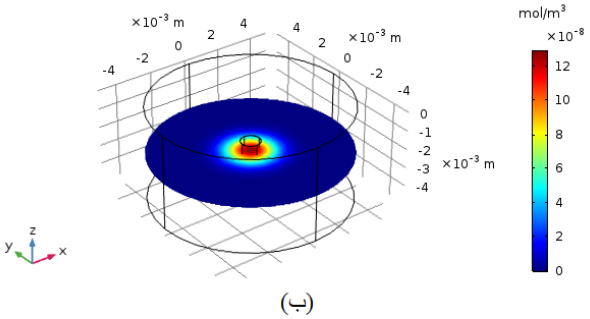
در شرایط مطلوب، هدف گسترش نانوذرات در تمام تومور و عدم نشت نانوذرات به ناحیهٔ بافت سالم می‌باشد. از آنجاکه در شبیه‌سازی، تومور استوانه‌ای به ابعاد ۵×۵ میلی‌متر (ارتفاع × شعاع) درنظر گرفته شده است، مدت زمان لازم برای توزیع در این ابعاد مدنظر است.

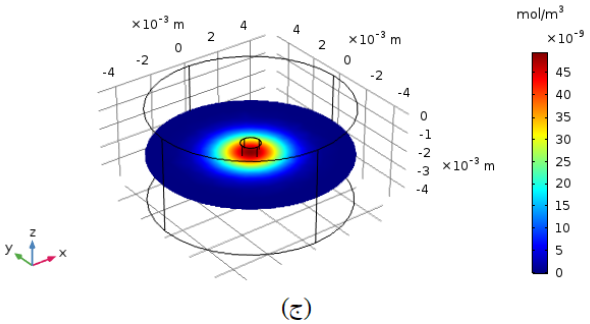
در مقالات مدت زمان‌های مختلفی برای انتشار نانوذرات ارائه شده است [۱۱و۳۳]. زیرا t_{diff} به عوامل مختلفی ازجمله نوع بافت و نوع نانوذره وابسته می‌باشد و آزمایش‌های انجام گرفته با استفاده از نمونه‌های مختلف و نانوذرات متفاوت انجام شده است. از آنجا که مقالات ذکر شده مبتنی بر آزمایش بوده و ضرایب انتشار و پارامترهای نوری در این مقالات ذکر نشده است، ما براساس نتایج مشاهده‌شده مدت‌زمان ۳ ساعت را که در آن انتشار در تمام ناحیهٔ توموری انجام شده است و نشت به ناحیهٔ بافت سالم نیز مقدار کمی است، به عنوان t_{diff} در نظر گرفته و باقی شبیه‌سازی‌ها را بر این اساس انجام داده‌ایم.

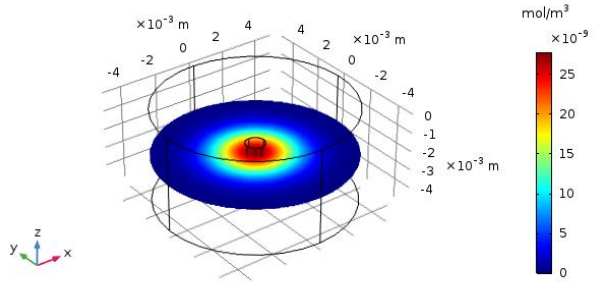
۳-۳- توزیع دما

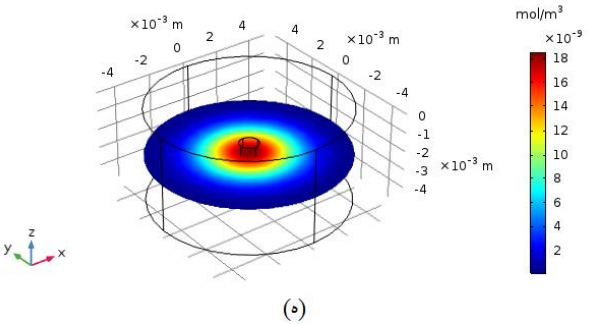
اطلاعاتی که از بررسی توزیع دما ناشی از هایپرترمیا در بافت‌های سالم و سرطانی به دست می‌آید، در ارزیابی پروتکل درمانی بسیار مفید می‌باشد. نتایج نشان داده شده در این بخش حاصل از هایپرترمیا به وسیلهٔ لیزر پس از ۵ دقیقه تابش لیزر با شدت تابش $1\ W/cm^2$ و قطر تابش $5\ mm$ می‌باشند.









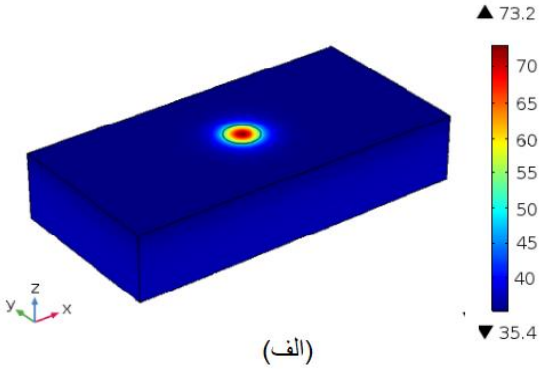


شکل٤: توزیع نانوذرات در ناحیهٔ توموری در صفحهٔ xy عبوری از مرکز تومور پس از الف) ۰/۵ ساعت انتشار، ب) ۱ ساعت انتشار ج) ۲ ساعت انتشار، د) ۳ ساعت انتشار و ه) ٤ ساعت انتشار نانوذرات

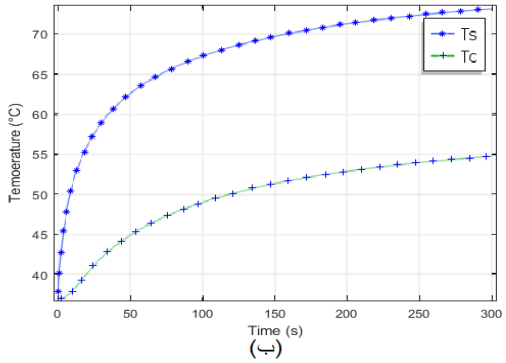
شکل‌های واقع در ستون سمت راست شکل (۵)، توزیع دمای کلی و شکل‌های سمت چپ، دمای مرکز و سطح تومور را برحسب زمان در حالت‌های مختلف هایپرترمیا نشان می‌دهد. از آنجا که گرمای ناشی از لیزر با افزایش عمق به صورت نمایی کاهش می‌یابد، دما در سطح پوست (Ts) نسبت به دما در مرکز تومور (Tc) بیشتر می‌باشد. Ts و Tc با شروع تابش لیزر از مقدار اولیهٔ خود یعنی $37°C$ شروع به افزایش می‌کنند و به مقدار ماکزیمم خود در $300\ s$ می‌رسند.

مطابق شکل (۵)- الف و ب که توزیع دما را با فرض توزیع یکنواخت نانوذرات نشان می‌دهد، بیشترین دما در این حالت در مرکز سطح بافت است و $73/2\ °C$ می‌باشد. در گروه درمانی با فرض غیریکنواخت بودن توزیع نانوذرات که در عمل به توزیع نانوذرات نزدیک‌تر می‌باشد، همان‌طور که در شکل‌های (۵)- ج و د مشاهده می‌شود بیشینهٔ دما نسبت به حالت توزیع یکنواخت حدود $17\ ℃$ کاهش دارد و به $56/5\ ℃$ می‌رسد. با لحاظ کردن اثر یک رگ

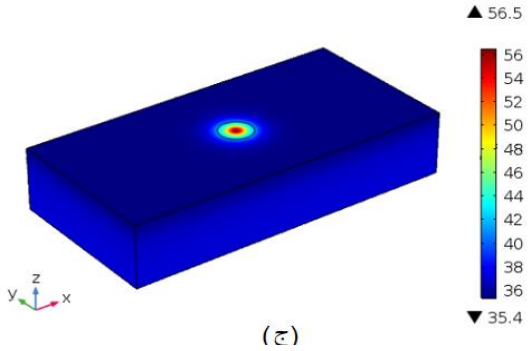
شاخص حرارتی در مدل، دما نسبت به حالت بدون رگ حدود $^{\circ}C$ ٤/٥ کاهش می‌یابد و در بیشترین حالت طبق شکل‌های (٥)- ه و و به $^{\circ}C$ ٥٢/١ می‌رسد. این کاهش دما در حضور رگ، اثر خنک‌کنندگی رگ‌ها را نشان می‌دهد. همچنین طبق شکل‌های (٥)- ز و ح با لحاظ کردن دو رگ سیاهرگ و سرخرگ در مدل، کاهش دما به نسبت حالت حضور یک رگ حدود $^{\circ}C$ ٢ بیشتر می‌باشد و با حدود $^{\circ}C$ ٦/٥ کاهش نسبت به حالت بدون رگ، بیشینهٔ دما به $^{\circ}C$ ٥٠/٢ می‌رسد. طبق آنچه بیان شد، اثر خنک‌کنندگی رگ‌های شاخص حرارتی باعث کاهش دما و تخریب ناکافی ناحیهٔ توموری می‌شود و در نظر گرفتن اثر آن‌ها در مدل‌سازی جهت تعیین صحیح پارامترهای درمان و پیش‌بینی دما ضروری است.



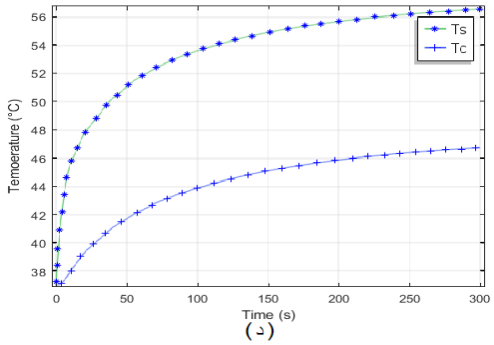
(الف)



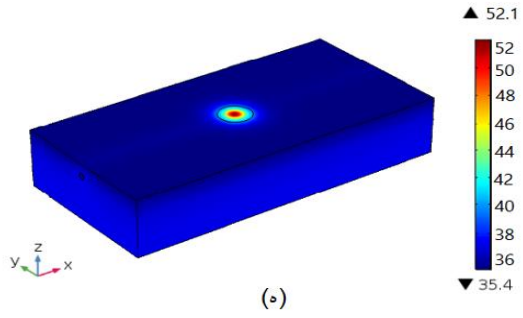
(ب)



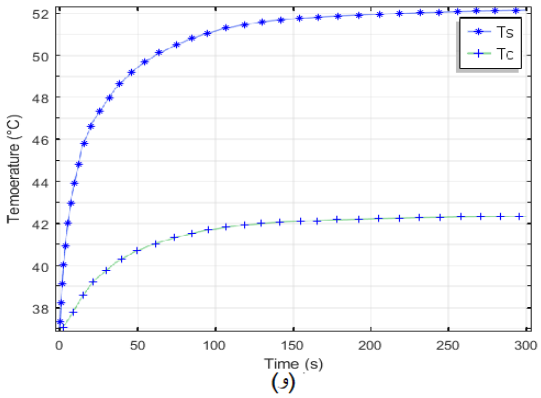
(ج)



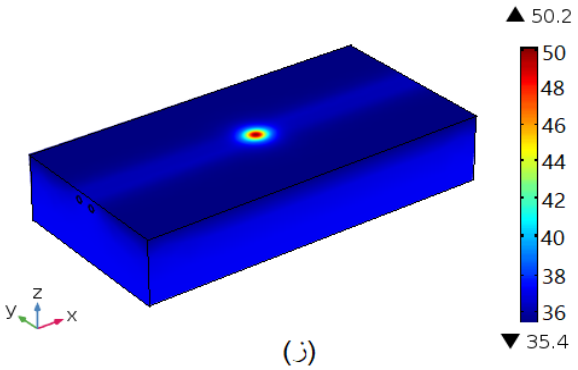
(د)

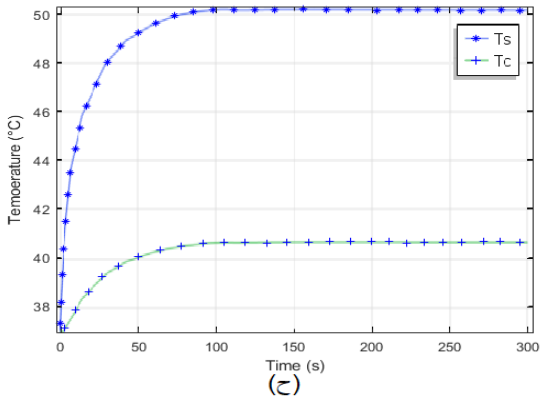


(ه)



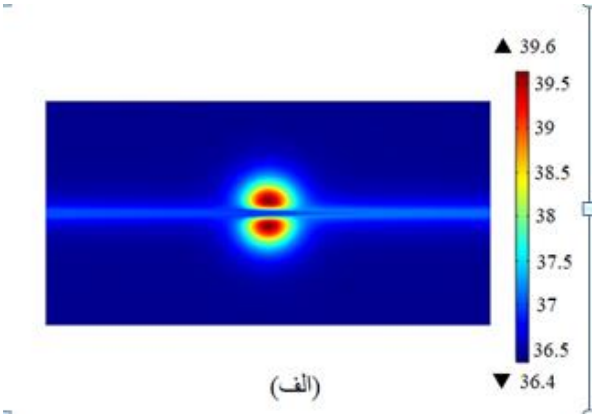
(و)

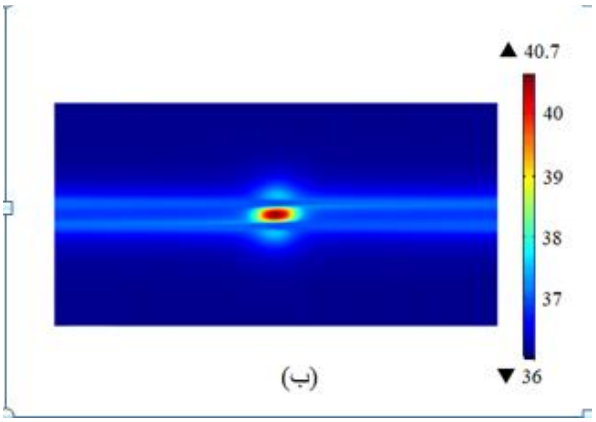




شکل۵: توزیع دما در هایپرترمیا به کمک لیزر با استفاده از نانوذرات با الف) و ب) توزیع یکنواخت، ج) و د) توزیع غیریکنواخت در تومور و مدت زمان انتشار ۳ ساعت، ه) و و) توزیع غیریکنواخت و مدت‌زمان انتشار ۳ ساعت و در حضور یک رگ، ز) و ح) توزیع غیریکنواخت و مدت‌زمان انتشار ۳ ساعت و در حضور دو رگ

شکل (٦)- الف، پروفایل دما در صفحهٔ *xy* در حضور یک رگ و در عمق *mm* ٤/٢ (عمقی که مرکز رگ قرار دارد) و شکل (٦)-ب، پروفایل دما در صفحهٔ *xy* در حضور دو رگ و در عمق *mm* ٢/٥ (عمقی که مرکز دو رگ قرار دارد) را نشان می‌دهد. همان‌طورکه مشاهده می‌شود، مسیر جریان خون در رگ با کاهش دما که با رنگ آبی روشن مشخص می‌شود کاملاً نمایان می‌باشد و کاهش دمای شدید در ناحیهٔ توموری را به وضوح نشان می‌دهد.





شکل٦: توزیع دما در صفحهٔ xy در هایپرترمیا به کمک لیزر با استفاده از نانوذرات با توزیع غیریکنواخت نانوذرات در تومور و مدت‌زمان انتشار ۳ ساعت، الف) در عمق ٤/٢ mm و در حضور یک رگ ب) در عمق ٢/٥ mm و در حضور دو رگ

۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش، برای اولین بار مدل‌سازی انتشار نانوذرات وابسته به زمان انتشار پس از تزریق در تومور انجام گرفت. همچنین برای اولین بار تأثیر درنظر گرفتن توزیع غیریکنواخت در حضور رگ‌های شاخص حرارتی روی توزیع دما بررسی شد. مشاهده شد که درنظر گرفتن توزیع غیریکنواخت برای نانوذرات و لحاظ کردن رگ‌های شاخص حرارتی در مدل، توزیع دما را به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار می‌دهد و درنتیجه درنظر گرفتن آن‌ها به منظور پیش‌بینی هرچه دقیق‌تر توزیع دما ضروری می‌باشد. نتایج این تحقیق می‌تواند ابزاری برای انتخاب مقادیر بهینهٔ پارامترهای مختلف از جمله توان و شعاع تابش لیزر باشد.

در زمینهٔ بهبود مدل‌سازی روند درمان سرطان به روش هایپرترمیا جهت نزدیک‌تر شدن هرچه بیشتر به مدل واقعی و پیش‌بینی دقیق‌تر توزیع دما، در ادامهٔ این پژوهش می‌توان غیرهمگن درنظر گرفتن بافت، استفاده از مدل فیزیکی نزدیک‌تر به مدل واقعی تومور، استفاده از پارامترهای گرمایی متغیر با دما و استفاده از شبکهٔ عروقی پیچیده‌تر نزدیک به شبکهٔ عروقی واقعی را به مدل پیشنهادی اضافه کرد. همچنین می‌توان مدل را به سایر بافت‌ها و تومورها و همچنین سایر نانوذرات تعمیم داد.

References:

1. Paul A, Narasimhan A, Kahlen FJ, Das SK. Temperature evolution in tissues embedded with large blood vessels during photo-thermal heating. Journal of thermal biology. 2014; 41: 77-87.

2. Nolsøe C, Torp-Pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen N. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. Radiology. 1993; 187(2): 333-7.

3. Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K. Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. Critical Reviews™ in Biomedical Engineering. 2010; 38(1).

4. Pua BB, Thornton RH, Solomon SB, editors. Radiofrequency ablation: treatment of primary lung cancer. Seminars in roentgenology. 2011; 3(46): 224-9.

5. Salas N, Castle SM, Leveillee RJ. Radiofrequency ablation for treatment of renal tumors: technological principles and outcomes. Expert Review of Medical Devices. 2011; 8(6): 695-707.

6. Jolesz FA, Hynynen K. Magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery. Cancer Journal (Sudbury, Mass). 2002; 8: S100.

7. Welch A. The thermal response of laser irradiated tissue. IEEE journal of quantum electronics. 1984; 20(12): 1471-81.

8. Weissleder R. A clearer vision for in vivo imaging. Nature biotechnology. 2001; 19(4): 316-7.

9. Li JL, Gu M. Gold-nanoparticle-enhanced cancer photothermal therapy. IEEE Journal of selected topics in quantum electronics. 2009; 16(4): 989-96.

10. Ren Y, Qi H, Chen Q, Ruan L. Thermal dosage investigation for optimal temperature distribution in gold nanoparticle enhanced photothermal therapy. International journal of heat and mass transfer. 2017; 106: 212-21.

11. Mooney R, Schena E, Saccomandi P, Zhumkhawala A, Aboody K, Berlin JM. Gold nanorod-mediated near-infrared laser ablation: in vivo experiments on mice and theoretical analysis at different settings. International Journal of Hyperthermia. 2017; 33(2): 150-9.

12. Soni S, Tyagi H, Taylor RA, Kumar A. Investigation on nanoparticle distribution for thermal ablation of a tumour subjected to nanoparticle assisted thermal therapy. Journal of thermal biology. 2014; 43: 70-80.

13. Naghavi N, Miranbaygi MH, Sazgarnia A. Simulation of fractionated and continuous irradiation in photodynamic therapy: study the differences between photobleaching and singlet oxygen dose deposition. Australasian physical & engineering sciences in medicine. 2011; 34(2): 203-11.

14. Hosseini F, Naghavi N. Modelling tumor-induced angiogenesis: combination of stochastic sprout spacing and sprout progression. Journal of Biomedical Physics & Engineering. 2017; 7(3): 233.

15. Hosseini F, Naghavi N. Two dimensional mathematical model of tumor angiogenesis: coupling of avascular growth and vascularization. Iranian Journal of Medical Physics. 2015; 12(3): 145-66.

16. Naghavi N, Hosseini FS, Sardarabadi M, Kalani H. Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic sprouting and blood flow modeling. Microvascular research. 2016; 107: 51-64.

17. Naghavi N, Baygi MHM, Sazgarnia A. Determination of time-dependent protoporphyrin IX concentration for photodynamic therapy dosimetry in a mice colon tumor model using fluorescence spectroscopy. Applied spectroscopy. 2010; 64(12): 1350-4.

18. Roghani Yazdi M, Naghavi N, Hosseini F. Numerical simulation of solid tumor invasion and metastasis with a continuum-discrete model. International Congress on Technology, Communication and Knowledge (ICTCK), IEEE. 2015: 382-7.

19. Roghani Yazdi M, Naghavi N, Hosseini F. Modeling and simulation of vascular tumor growth. Iranian Journal of Biomedical Engineering. 2015; 9: 143-61.

20. Naghavi N, Sazgarnia A, Miranbaygi M. Modeling and Simulation of PpIX photobleaching mechanism to determine Its concentration within the target tissue in photodynamic therapy. Iranian Journal of Biomedical Engineering. 2010; 4: 209-18.

21. Enderlein C, Guarecuco R, Lizarralde R, Rasmussen E. Optimizing diffusion time prior to probe-mediated microwave heating of injected nanoparticles for hyperthermia treatment of tumors. 2013.

22. Gheflati B, Naghavi N. Computational study of nanoparticle assisted hyperthermia in tumors embedded with large blood vessels. International Journal of Heat and Mass Transfer. 2020; 151: 119415.

23. Sankar S, Zhang M. Optimization of combined radiation and gold nanoparticle hyperthermia therapy for treating cutaneous squamous carcinoma. 2015.

24. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. Journal of applied physiology. 1948; 1(2): 93-122.

25. Salimpour MR, Shirani E. Heat transfer analysis of skin during thermal therapy using thermal wave equation. Journal of Thermal Biology. 2017; 64: 7-18.

26. Shih TC, Huang HW, Wei WC, Horng TL. Parametric analysis of effective tissue thermal conductivity, thermal wave characteristic, and pulsatile blood flow on temperature distribution during thermal therapy. International Communications in Heat and Mass Transfer. 2014; 52: 113-20.

27. Xue X, He ZZ, Liu J. Computational study of thermal effects of large blood vessels in human knee joint. Computers in biology and medicine. 2013; 43(1): 63-72.

28. Ley O, Kim T. Calculation of arterial wall temperature in atherosclerotic arteries: effect of pulsatile flow, arterial geometry, and plaque structure. Biomedical engineering online. 2007; 6(1): 8.

29. Gheflati B, Naghavi N, editors. Optimization of laser power for laser-induced hyperthermia in the presence of nanoparticles using MATLAB and COMSOL Multiphysics. 27th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE), IEEE. 2019.

30. Bosschaart N, Edelman GJ, Aalders MC, van Leeuwen TG, Faber DJ. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood. Lasers in medical science. 2014; 29(2): 453-79.

31. Van Gemert MJ, Verdaasdonk R, Stassen EG, Schets GA, Gijsbers GH, Bonnier JJ. Optical properties of human blood vessel wall and plaque. Lasers in surgery and medicine. 1985; 5(3): 235-7.

32. Feng Y, Fuentes D, Hawkins A, Bass J, Rylander MN, Elliott A. Nanoshell-mediated laser surgery simulation for prostate cancer treatment. Engineering with computers. 2009; 25(1): 3-13.

33. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price R. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003; 100(23): 13549-54.

34. Sazgarnia A, Naghavi N, Mehdizadeh H, Shahamat Z. Investigation of thermal distribution for pulsed laser radiation in cancer treatment with nanoparticle-mediated hyperthermia. Journal of thermal biology. 2015; 47: -41.

.