

بررسی تأثیر نانوذرات و شدت لیزر در درمان سرطان و تغییرات دمایی بافت پس از تابش

خلاصه

مقدمه: هایپرترمی با لیزر یکی از امیدبخش‌ترین شیوه‌های غیرتهاجمی درمان سرطان است. افزودن نانومیله‌های طلا به بافت باعث بهبود قابل توجه در فرآیند درمان می‌شود. کنترل دما به منظور افزایش دما و حفظ بافت سالم در طی فرآیند درمان الزمی است. در این مقاله فرآیند درمان سرطان پوست با لیزر و نانومیله‌های طلا شبیه‌سازی و مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین در این مقاله برای اولین بار توزیع دما در بافت پس از توقف تابش لیزر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: تومور و دامنه فیزیکی به صورت استوانه‌هایی به ترتیب با شعاع و ارتفاع (۵ و ۱۰) و (۲۰، ۱۰) میلی‌متر در نظر گرفته شده و نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۱ درصد و به طور یکنواخت در ناحیه تومور توزیع شده است، سپس ناحیه تومور تحت تابش لیزر با شدت 1 W/cm^2 قرار گرفته است. شبیه‌سازی‌ها براساس حل همزمان معادله بیوگرایی، معادله آرنیوس و با در نظر گرفتن جذب نور لیزر در تومور، نانومیله‌های طلا و بافت بیمار و با به کار بردن مدل کریبیچ‌ولمر و با روش المان محدود FEM انجام شده است. در شبیه‌سازی‌ها تأثیر پراکندگی نور لیزر، گرمای متابولیک، رسانش بافت و تومور و نیز نرخ پرفیوژن خون در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها: نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که بیشترین مقدار افزایش دما در سطح و در مرکز تومور وجود دارد و دما در این ناحیه تا ۹۸ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد و با دور شدن از این نقطه در راستای شعاعی و راستای محور Z میزان افزایش دما کاهش می‌یابد. همچنین نقطه مرکزی دارای بیشترین شیب افزایش کسر تخریب می‌باشد و این شیب همانند دما با دور شدن از نقطه فوق کاهش می‌یابد. نتایج بررسی تأثیر شدت و زمان تابش لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی در فرآیند درمان دارند به طوری که انتخاب نادرست آن‌ها می‌تواند منجر به عدم تخریب کامل تومور شود. همچنین نتایج نشان داد که مقدار دما پس از توقف تابش لیزر کاهش پیدا می‌کند و دمای تمام نقاط بافت و تومور پس از ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ درجه سانتی‌گراد می‌رسد که دمایی ایمن برای بافت می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فتوترمال تراپی، نانومیله‌های طلا، تومور سرطان پوست، معادله بیوگرایی، روش المان محدود

مریم علیان‌نژادی^۱
امیرحسین ملازاده^۲
مهران مین‌باشی^۲

۱. استادیار گروه فیزیک اتمی، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۲. کارشناسی ارشد فیزیک حالت جامد، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: مریم علیان‌نژادی، تلفن: ۰۹۳۹۵۰۱۶۷۳۱
پست الکترونیک: m_alianezhadi@semnan.ac.ir

مقدمه

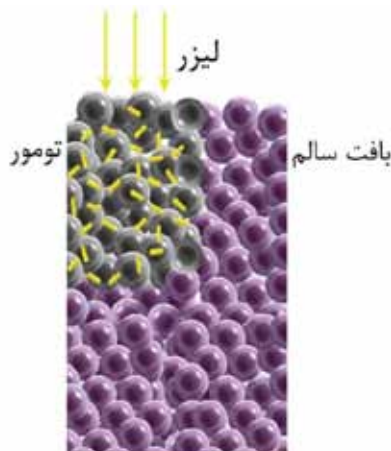
تکثیر غیرعادی سلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشکل منجر به ایجاد تومورهای سرطانی می‌شود. این سلول‌های سرطانی می‌توانند از طریق عروق لنفاوی به سایر قسمت‌های بدن منتقل گردند و باعث مختل شدن عملکرد اعضاء اصلی بدن و حتی مرگ فرد بیمار شوند. تمام سلول‌های بدن چه سلول‌های طبیعی و چه غیر طبیعی به گرما حساس هستند، بنابراین یک شیوه رایج برای درمان تومورهای سرطانی استفاده از منابع مختلف گرما مثل لیزر [۱] میکروویو [۲] و امواج فراصوت با شدت بالا (HIFU) [۳] برای تخریب سلول‌های سرطانی می‌باشد. این سلول‌ها در اثر افزایش دما تخریب می‌شوند، این روش درمان به روش هایپرترمی معروف می‌باشد. هایپرترمی می‌تواند به تنهایی یا به همراه سایر روش‌های استاندارد مانند رادیوتراپی و شیمی درمانی استفاده شود [۴ و ۵]. نتایج تحقیقات نشان داده است که سلول‌های تومور در PH پایین‌تری نسبت به سلول‌های سالم قرار دارند و بنابراین حساسیت بیشتری نسبت به اعمال حرارت دارند و سریع‌تر از بین می‌روند. همچنین قسمت‌هایی از تومور که هیپوکسیک هستند و پرفیوژن و انتقال اکسیژن کمتری به این نواحی اتفاق می‌افتد، سریع‌تر گرم می‌شوند و امکان گرم کردن انتخابی تا حدودی فراهم است [۶].

استفاده از هریک از منابع گرمایش فوق دارای مزایا و معایب خاص خود می‌باشد. استفاده از لیزر برای درمان سرطان نسبت به سایر روش‌ها دارای عوارض کمتری است و دوران نقاهت کمتری دارد، بنابراین مورد توجه خاص قرار گرفته است. اساس این فرآیند تبادل حرارتی بین پرتوی لیزر و ناحیه تومور می‌باشد و در هایپرترمی با لیزر به دلیل جذب پایین نور لیزر در ناحیه تومور، عملاً شدت‌های بالای نور لیزر و زمان تابش زیاد مورد نیاز است و همچنین نور جذب نشده وارد نواحی بعدی بدن در مسیر انتشار خود می‌شود که می‌تواند به آن اعضا آسیب قابل توجهی وارد کند. خوشبختانه پیشرفت‌های اخیر در زمینه نانو فناوری و نانو بیوتکنولوژی دریچه جدیدی را در حوزه درمان غیرتهاجمی تومورهای سرطانی با لیزر گشوده است. نانومواد دارای جذب بالای نور لیزر در نواحی مرئی و مادون قرمز می‌باشند، بنابراین با وارد کردن نانومواد سازگار با ساختار زیستی در ناحیه تومور و تابش نور لیزر می‌توان شرایطی را ایجاد کرد که نور لیزر به مقدار زیاد در ناحیه تومور جذب شود و دما در ناحیه تومور افزایش یابد و تومور سرطانی تخریب شود. در این صورت نیازی به شدت‌های بالای لیزر و زمان‌های بالای تابش وجود ندارد و عملاً بخش ناچیزی از شدت لیزر وارد نواحی دیگر بدن می‌شود [۷۹].

در ادامه روند تحقیقات، نانومواد مختلف با شکل و سایز متفاوت برای این منظور مطرح و مورد بررسی قرار گرفتند که از آن جمله می‌توان به

نانوپوسته‌ها طلا [۸ و ۹] و نانومیله طلا (GNR) [۱۰ و ۱۲] و نانولوله‌های کربنی [۱۳ و ۱۴] و نانومکعب‌های طلا [۱۵ و ۱۶] اشاره کرد. نتایج درمان تومور سرطانی در موش با استفاده از لیزر و نانولوله‌های کربنی نشان داد که تومور کاملاً از بین رفته و موش بهبود کامل یافته است و فقط زخمی سطحی روی پوست آن مشاهده شد [۱۷]. بیشتر تحقیقات در این حوزه بر روی نانومواد طلا متمرکز شده است که دلیل این امر سازگاری خوب این ماده با بافت بدن است. نتایج تحقیقات بر روی طلا نشان داد که طول موج جذب بیشینه نانوپوسته‌ها و نانومیله‌های طلا را می‌توان به سهولت با تغییر نسبت قطر پوسته به قطر هسته نانوپوسته‌ها و نیز نسبت قطر به طول نانومیله‌ها تغییر داد و آن را روی طول موج خاصی تنظیم کرد. به طور متداول جنس و ابعاد نانومواد را طوری انتخاب می‌کنند که بیشترین جذب را در ناحیه NIR و طول موج ۷۰۰ تا ۷۵۰ نانومتر داشته باشد. به این ناحیه از طیف الکترومغناطیسی، نور درمانی گفته می‌شود و برای درمان سرطان مناسب‌تر می‌باشد [۱۸]. ناحیه میانی نور درمان برای درمان تومور سرطانی با لیزر و نانومواد بسیار مناسب است زیرا در این ناحیه جذب بافت سالم بسیار ناچیز و قابل صرف نظر کردن می‌باشد در حالی که جذب نانوپوسته‌ها و نانومیله‌ها در این ناحیه زیاد است. در واقع، هرچه به مرزهای نور درمانی نزدیک می‌شویم، میزان جذب نور افزایش می‌یابد که این افزایش در طول موج‌های حدود ۷۰۰ نانومتر و کمتر از آن به دلیل جذب بالای خون در این ناحیه و در طول موج‌های حدود ۷۵۰ نانومتر و بیشتر از آن به دلیل جذب بالای نور لیزر توسط رطوبت موجود در بافت می‌باشد. نتایج بررسی‌ها بر روی نانوپوسته‌ها و نانومیله‌های طلا نشان داد که نانومیله‌ها نسبت به نانوپوسته‌ها دارای جذب بالاتر و تولید گرمای بیشتر در نور درمانی می‌باشند [۱۹]. بنابراین در این مقاله استفاده از نانومیله‌های طلا برای درمان تومورهای سرطانی ناحیه پوست مورد بررسی قرار گرفته است.

کنترل دما و جلوگیری از افزایش بیش از حد آن در ناحیه تومور و بافت سالم یکی از مهم‌ترین چالش‌های موجود در این حوزه می‌باشند به طوری که عدم کنترل دقیق آن می‌تواند منجر به آسیب‌های برگشت ناپذیری در بافت سالم و یا عدم نابودی کامل تومور سرطانی شود. عوامل مؤثر در ترموتراپی با نور لیزر و نانومواد عبارت‌اند از: جنس، نوع، غلظت و ابعاد نانومواد، طول موج و شدت نور لیزر، نوع بافت سرطانی و بافت سالم اطراف آن و مدت زمان قرار گرفتن بافت در معرض تابش نور لیزر. انتخاب طول موج لیزر فرودی با توجه به ناحیه‌ای که بافت سرطانی در آن قرار دارد و نیز مشخصات نانومواد که تزریق شده است، انجام می‌شود اما انتخاب نادرست شدت و یا مدت زمان تابش و نیز غلظت نانو مواد باعث پیشروی فرآیند درمان در جهت معکوس می‌شود، بنابراین تخمین مقادیر مناسب و بررسی نتایج درمان از طریق شبیه‌سازی و با آزمایش بر روی حیواناتی که دارای بافت مشابه می‌باشند، الزامی است.



شکل ۱: نمایش طرح وارف بافت، تومور و نامیله‌ها

خون در مویرگ‌ها به صورت همسانگرد فرض شده است و جهت جریان خون در نقاط مختلف بافت یکسان است. خونی که در مویرگ‌ها جریان دارد با دمای معمول بدن (۳۵۳۷ درجه سانتی گراد) وارد بافت می‌شود و با آن تبادل گرمایی می‌کند. معادله زیست گرمایی پنس به صورت زیر می‌باشد:

(۱)

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = K_t (\nabla^2 T) + \omega_b \rho_b C_b (T_c - T) + q_m + q_a$$

در این معادله پارامترهای T و T_c به ترتیب دمای بافت و دمای بدن می‌باشند. در جمله سمت چپ تساوی پارامتر ظرفیت گرمایی ویژه بافت و چگالی بافت است. جمله اول در سمت راست تساوی بیانگر انتقال انرژی گرمایی از طریق رسانش و Kt ضریب رسانش بافت می‌باشد. جمله دوم مربوط به فرآیند همرفت و تبادل گرمایی خون با بافت است. پارامترهای C_b و به ترتیب مربوط به ظرفیت گرمایی ویژه و چگالی خون و ω_b نرخ پرفیون خون است. q_m و q_a به ترتیب بیانگر گرمای متابولیک و گرمای ناشی از جذب منبع خارجی می‌باشند که در این مقاله لیزر به عنوان منبع خارجی مورد استفاده قرار گرفته است. شدت پرتو در بافت با رابطه (۲) قابل محاسبه است.

$$I_z(\lambda) = I_o(\lambda) \exp^{-(\mu_{abs} + \mu_{sca})Z} \quad (2)$$

که در اینجا I_0 شدت اولیه، I شدت پرتوی لیزر در راستای محور Z و μ_{abs} و μ_{sca} به ترتیب ضرایب جذب و پراکندگی بافت می‌باشند.

به طور کلی وقتی بافت فاقد نانومواد در معرض تابش الکترومغناطیسی در نوار درمانی قرار بگیرد، مقدار انرژی جذب شده توسط بافت بسیار ناچیز است [۳۳] و به طور نوعی در صورتی که پرتوی تابشی در محدوده

استفاده از شبیه سازی عددی این امکان را فراهم می‌کند که در مورد هر نوع تومور سرطانی با هر ابعاد و در هر ناحیه از بدن اطلاعات مناسبی در مورد پارامترهای مؤثر به دست آورد و خسارات وارد شده به بیمار را به حداقل مقدار ممکن رساند.

درواقع، این مدل سازی امکان برنامه ریزی پیش از شروع درمان را فراهم می‌کند و با استفاده از این شیوه می‌توان تأثیر طیف گسترده ای از پارامترهای مؤثر بر فرآیند درمان را بهتر ارزیابی کرد و بهترین شرایط را برای فرآیند درمان انتخاب نمود، در حالی که عملاً انجام فرآیند درمان بدون شبیه سازی و یا بررسی آزمایشگاهی و بدون برآورد دارای ریسک بالا می‌باشد. بنابراین پژوهش های زیادی در راستای شبیه سازی و بررسی تأثیر نانومواد در فرآیند درمان سرطان با لیزر انجام شده است [۲۰-۲۳]. در این پژوهش ها متأسفانه به نقش ضرایب نوری نانومواد بخصوص GNR و نیز مشخصات بافت سالم اطراف تومور به اندازه کافی پرداخته نشده است و بیشتر تحقیقات بر روی نانوپوسته ها که ضریب پراکندگی آن ها بیشتر از ضریب جذب آن هاست، متمرکز شده است [۲۴]. همچنین، در بسیاری از موارد شبیه سازی ها به شیوه ای نسبتاً ساده و با در نظر گرفتن تومور و بدون توجه به اهمیت بافت سالم اطراف آن انجام شده است [۲۵] و تأثیر پارامترهای مهمی مثل جنس، شکل، اندازه و ابعاد نانومواد و مشخصات پرتوی لیزر تابش شده همچنان به طور کامل بررسی نشده است و شبیه سازی در حوزه درمان تومور سرطانی با لیزر و نانومواد از موضوعات روز تحقیقات در حوزه بین المللی می‌باشد [۲۶-۲۹]. در این مقاله فرآیند درمان تومور سرطان پوست با لیزر و نانومیله های طلا انباشته شده در ناحیه تومور و با در نظر گرفتن بافت سالم اطراف تومور شبیه سازی و مورد بررسی قرار گرفته است. نکته مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، تغییرات توزیع دما پس از اتمام تابش نور لیزر است که تاکنون با توجه به اطلاعات نویسندگان مورد بررسی قرار نگرفته است. دو فرآیند غالب رسانش و همرفت عملاً می‌توانند باعث انتقال گرما از ناحیه مرکزی تومور شوند و عملاً این امر می‌تواند بر روی تخریب سلولی و فرآیند درمان تأثیر قابل توجهی داشته باشد که تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. در این مقاله در ابتدا مبانی و تئوری فرآیند درمان به اختصار بیان شده و در قسمت بعد مدل سازی و شرایط مرزی بیان شده است سپس نتایج، شبیه سازی و در نهایت نتیجه گیری کلی ارائه شده است.

مبانی و تئوری

به طور کلی اساس درمان تومور سرطانی با لیزر و نانوذرات، برهمکنش نور لیزر و جذب آن توسط نانومواد موجود در ناحیه تومور و افزایش دما در ناحیه تومور می‌باشد که منجر به تخریب سلول های سرطانی و تومور می‌شود. نمایی از این فرآیند در شکل (۱) نشان داده شده است.

باتوجه به وجود گردش خون در بافت، مدل پنس یک مدل بسیار کارآمد و پذیرفته شده در هایپر ترمی می‌باشد [۳۰]. در این مدل گردش

$$\mu_{sca} = \frac{16\pi^3 f_v}{18\lambda^4 V_{np}} \left(|\alpha_1|^2 + |\alpha_2|^2 + |\alpha_3|^2 \right) \quad (الف ۵)$$

$$\mu_{abs} = \frac{2\pi f_v}{\lambda V_{np}} \text{imag} \left(\frac{\alpha_1}{3} + \frac{\alpha_2}{3} + \frac{\alpha_3}{3} \right) \quad (ب ۵)$$

که در این دو معادله پارامترهای V_{np} حجم نانومیلها و λ طول موج پرتوی تابشی و image قسمت موهومی عبارت فوق است.

در مواد فلزی نوسانات الکترون‌های آزاد نقش مهمی در خصوصیات نوری و ضریب دی‌الکتریک آن‌ها دارند. به‌طور کلی دو مدل درود^۴ و کریبیچ‌ولمر^۵ برای مشخص کردن ضریب دی‌الکتریک استفاده می‌شود. چون مدل درود گذارهای داخل باند را در نظر نمی‌گیرد بنابراین در این مقاله از مدل کریبیچ‌ولمر استفاده شده است. ضریب دی‌الکتریک نانومیله برابر است با:

(۶)

$$\varepsilon(\omega, D) = \varepsilon(\omega) + \omega_p^2 \left(\frac{1}{\omega^2 + \Gamma_o^2} - \frac{1}{\omega^2 + \Gamma_d^2} \right) + i \frac{\omega_p^2}{\omega} \left(\frac{\Gamma_d}{\omega^2 + \Gamma_d^2} - \frac{\Gamma_o}{\omega^2 + \Gamma_o^2} \right)$$

که در اینجا

$$\Gamma_d = \Gamma_o + \frac{2Av_F}{D} \quad (الف ۶)$$

$$\omega_p = \sqrt{\frac{n_o e^2}{\varepsilon_o m_e}} \quad (ب ۶)$$

در معادله فوق، ω فرکانس زاویه‌ای پرتوی تابشی، ω_p فرکانس پلاسمونیک الکترون آزاد، n_o چگالی تعداد الکترون و ε_o گذردی خلأ است. همچنین m_e و e به ترتیب جرم و بار الکترون و Γ_o و Γ_d به ترتیب ضریب میرایی ناشی از اندازه نانومیله و ضریب میرایی ناشی از برهمکنش‌های مختلف الکترون است. پارامتر A درواقع ثابتی بر مبنای مقادیر تجربی است که معمولاً برابر ۱ در نظر گرفته می‌شود.

۲-۲ کسر تخریب سلولی بافت و تومور

برای پیش‌بینی میزان آسیب گرمایی برگشت ناپذیر بافت‌های بیولوژیکی کمیت کسر تخریب سلولی تعریف می‌شود [۳۹ و ۴۰]. برای محاسبه کسر تخریب حرارتی سلول‌های موجود در تومور و بافت از معادله آرنیوس استفاده می‌شود. این میزان تخریب Ω به انرژی فعال‌سازی کنش‌های برگشت‌ناپذیر، دما و مدت زمانی که بافت تحت تابش قرار گرفته‌است، بستگی دارد. کسر تخریب سلولی Ω برابر است با [۴۱]:

Drude's model ۴

Kreibitz-Vollmer model ۵

طول موج ۷۲۵۹۳۵ نانومتر باشد، ضریب جذب و پراکندگی به ترتیب برابر با 0.95 m^1 و 0.1062 m^1 می‌باشند [۳۴] درحالی‌که با افزودن GNR با قطر ۵ نانومتر و نسبت قطر به ارتفاع ۳، مقدار ضریب جذب تا 110 m^1 افزایش و ضریب پراکندگی تا 1.37 m^1 کاهش یافته است بنابراین افزودن GNR به بافت باعث می‌شود که جذب انرژی پرتو افزایش یابد و بنابراین در این محیط قبل از این‌که پرتو توسط بافت پراکنده شود، به‌طور قابل توجهی توسط آن جذب شود [۳۵].

۲-۱ ضرایب نوری نانومیله‌های تعبیه‌شده در بافت

نظریه برهمکنش تابش با نانوذرات که توسط مای^۳ در سال ۱۹۰۸ میلادی ارائه شد، نشان می‌دهد که ضرایب نوری نانوذرات بسیار به طول موج تابش بستگی دارد. همچنین ابعاد و شکل نانوذرات و نیز ضریب دی‌الکتریک ماده نیز از عوامل مؤثر بر این ضرایب نوری می‌باشند. در صورتی‌که نانو ذره‌ای به قطر D و ضریب دی‌الکتریک ε در داخل محیطی با ضریب دی‌الکتریک ε_m در نظر گرفته‌شود و تحت تابشی در ناحیه فروسرخ قرار گیرد، در این صورت اگر $D \leq \lambda/10$ باشد، نانوذره تحت میدان الکترونیکی یکنواختی قرار می‌گیرد و مانند یک دوقطبی رفتار می‌کند [۳۶] و به دلیل حرکت الکترون آزاد نوار رسانش عملاً مرکز بارهای منفی و مثبت از هم جدا شده و نانوذره قطبیده می‌شود. در این شرایط می‌توان ضرایب نوری نانوذرات را با دقت مناسبی پیش‌بینی کرد [۳۷]. قطبش (ai) نانومیله‌ای با قطر D و طول L و ضریب دی‌الکتریک ε که در داخل یک محیط با ضریب دی‌الکتریک ε_m جای‌گذاری شده برابر است با:

$$\alpha_i = 4\pi D^2 I \left(\frac{\varepsilon - \varepsilon_m}{3p_i(\varepsilon - \varepsilon_m) + 3\varepsilon_m} \right) \quad (۳)$$

که اندیس ۳ و ۲ و ۱ بیانگر تعداد محورهای مختصات است. همچنین عامل هندسی p_i برابر است با:

$$p_1 = \frac{1-x^2}{x^2} \left[\frac{1}{2x} \ln \left(\frac{1+x}{1-x} \right) - 1 \right] \quad (۴)$$

که در اینجا x برابر است با:

$$x = \sqrt{1 - \left(\frac{D}{l} \right)^2} \quad (الف ۴)$$

و برای دو جهت دیگر داریم که:

$$p_2 = p_3 = \frac{1-p_1}{2} \quad (ب ۴)$$

ضریب جذب و پراکندگی برای محیطی که در آن نانومیله با کسر حجمی f_v جاسازی شده، از رابطه زیر به دست می‌آیند:

Mie ۳

جدول ۱: مقادیر کمیت‌های معادله کریبیچ-ولمر [۴۲]

Parameter	Value
Free electron density, n_0	$5.9 \times 10^{28} / m^3$
Permittivity of vacuum, ϵ_0	$8.85 \times 10^{-12} F / m$
Refractive index of air, n_1	1.0003
Refractive index of tissue, n_2	1.45
Charge on electron, e	$1.6 \times 10^{-19} C$
Mass of electron, m_e	$9.1 \times 10^{-31} kg$
Fermi velocity v_F	$1.39 \times 10^6 m / s$

به‌همراه معادلات ۲ تا ۷ به‌صورت عددی و با استفاده از روش FEM حل و نتایج مورد بررسی قرار گرفته است. باتوجه به اینکه وجود لایه چربی مانند عایق عمل می‌کند، بنابراین بافت به‌صورت یک سیستم بی‌درو در نظر گرفته شده و توزیع دمای یکنواخت و طبیعی بدن (۳۷ درجه سانتی‌گراد) به‌عنوان شرط اولیه برای شبیه‌سازی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. مقادیر کمیت‌های به‌کاررفته در شبیه‌سازی برای محاسبه ضریب دی‌الکتریک نانومیل با معادله کریبیچ-ولمر [۴۲] و نیز مقادیر و ثابت‌های فیزیولوژیکی بافت و تومور به‌ترتیب در جدول ۱ و ۲ ارائه شده است. همچنین پارامترهای معادله آرنیوس از مرجع [۴۳] برابر است با: $E_a = 6.03 \times 10^5 J/mol$ و $A = 3.1 \times 10^{98}$.

یافته‌ها

با توجه به مرجع [۳۷] اگر بافت به‌مدت ۴ تا ۶ دقیقه در دمای ۵۰ درجه قرار بگیرد، آسیب جدی می‌بیند و تخریب می‌شود درحالی‌که اگر بافت حتی یک ساعت در دمای ۴۴ درجه سانتی‌گراد باقی بماند، بافت آسیب جدی نخواهد دید. بنابراین به‌وضوح اهمیت بررسی دما مشخص می‌شود زیرا همواره شرایط دمایی مورد نظر است که ناحیه تومور به‌طور کامل تخریب و بافت سالم کمترین آسیب ممکن را ببیند. در شکل ۳ توزیع سه بعدی دما در ناحیه بافت و تومور با حضور نانومیل‌ها با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و در زمان تابش ۱۱۰s نشان داده شده است. باتوجه به نتایج شکل ۳ افزایش دما به‌خوبی فقط به منطقه تومور محدود است و بیشینه دما برابر ۹۸ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. این افزایش قابل توجه دما به این دلیل است که نانو میله‌ها دارای جذب بالا در این طول موج می‌باشد و بنابراین دما به‌طور قابل توجهی در ناحیه تومور افزایش می‌یابد و سلول‌های تومور تخریب می‌شوند

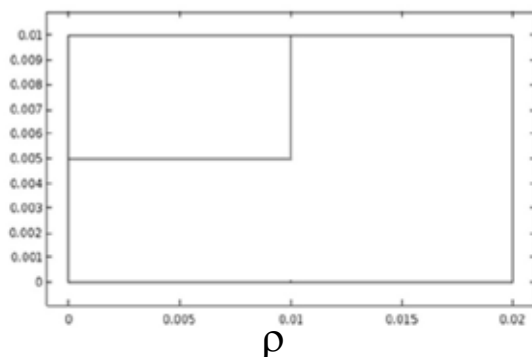
$$\Omega(t) = \int_0^t A e^{\frac{-E_a}{RT(t)}} dt \quad (7)$$

که در اینجا پارامترهای E_a و A به‌ترتیب انرژی فعال‌سازی و فاکتور فرکانسی هستند. T دمای بافت و R ثابت جهانی گازها است که برابر $J/(mol.K)$ می‌باشد. اگر Ω بزرگ‌تر از یک باشد یعنی بافت تخریب شده و اگر کمتر از یک باشد یعنی بافت آسیب جدی ندیده است. ثابت‌های معادله آرنیوس معمولاً روی پوست حیواناتی که دارای بافت پوست مشابه انسان هستند، گزارش شده‌است و برای پوست انسان به‌ندرت گزارشی وجود دارد [۴۲].

۳- مدل‌سازی و شرایط مرزی

در این مقاله درمان تومورهای سرطان پوست با لیزر و نانومیل‌های طلا شبیه‌سازی شده و مورد بررسی قرار گرفته است. در شکل ۲ نمایی از ناحیه دارای سلول‌های سرطانی و بافت سالم نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، دامنه فیزیکی با ضخامت ۱۰ میلی‌متر به عنوان بافت در نظر گرفته شده‌است که ناحیه ۵ میلی‌متری بالای آن تومور و سایر نواحی بافت سالم می‌باشند. ناحیه بافت و تومور درواقع استوانه‌ای شکل است که از دوران شکل ۲ حول محور Z به‌دست می‌آید. در شکل ۲ ساختار به‌صورت دوبعدی نشان داده شده‌است که این امر به دلیل تقارن‌های موجود در ساختار و فرآیند درمان است. شدت و طول موج لیزر تابشی به‌ترتیب $1 W/cm^2$ و $796 nm$ می‌باشد. در بررسی‌ها فرض شده که نانومیل‌ها در ناحیه تومور به‌طور یکنواخت توزیع شده است. همچنین کسر حجمی نانومیل‌های طلا (GNR) یکی از پارامترهای مهم در تعیین میزان جذب انرژی پرتو است. در یک دز قابل توجه از نانومیل‌های تزریق شده، کسر حجمی در محدوده ۰/۰۱-۰/۰۰۰۱ درصد قرار دارد که در این مقاله غلظت نانومیل‌ها ۰/۰۰۱ درصد در نظر گرفته شده‌است.

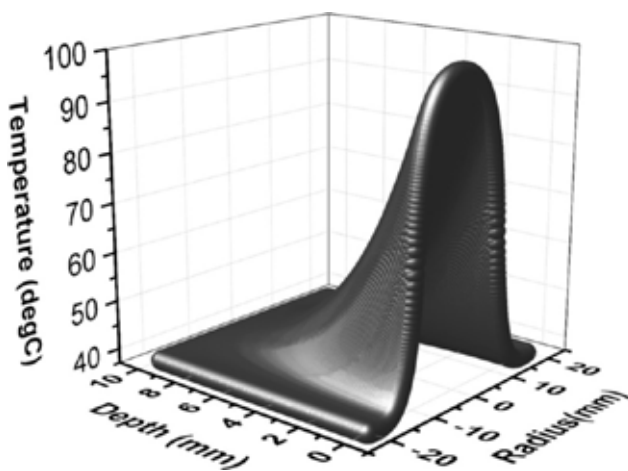
همچنین در این مقاله ضرایب نوری نانومیل طلا با استفاده از تئوری پراکندگی مای محاسبه شد و با انتخاب دقیق قطر نانومیل و نسبت ابعاد آن ضریب پراکندگی به حداقل و ضریب جذب به حداکثر رسانده شده است. برای بررسی توزیع دما در بافت و تومور معادلات بیوگرمایی پنس



شکل ۲: نمایی از ناحیه بافت و تومور

در صورتی که اگر نانومیل‌های طلا به ساختار اضافه نمی‌شد و از لیزر فوق با همین شدت استفاده می‌شد، عملاً دمای ناحیهٔ تومور در حد چند درجه افزایش پیدا می‌کرد. همچنین بیشینهٔ دما در ($\rho=0$ و $Z=0$) مشاهده می‌شود. این پدیده به این علت اتفاق می‌افتد که شدت پرتوی لیزر در مرکز تومور بیشینهٔ مقدار را دارد و علاوه بر این با انتشار نور لیزر در داخل تومور و بافت عملاً بخشی از شدت لیزر جذب شده و بیشترین مقدار شدت لیزر و جذب در سطح پوست می‌باشد.

در شکل ۴ به‌منظور وضوح بیشتر و اطلاعات دقیق‌تر از توزیع دما،



شکل ۴: توزیع سه‌بعدی دما در ناحیهٔ تومور و بافت با توزیع یکنواخت نانومیل‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و شدت تابش 1 W/cm^2 در مدت زمان تابش ۱۱۰ s

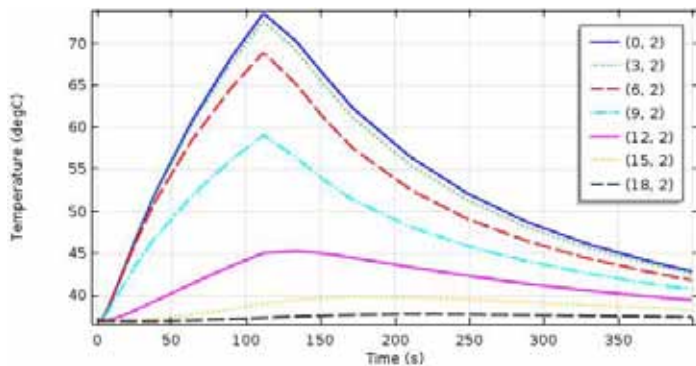
کانتورهای دمایی در عمق‌های مختلف رسم شده است. ناحیهٔ تومور در راستای ρ با خط‌چین مشخص شده است. نتایج نشان می‌دهد که بیشتر تابش در لایه‌های بالایی جذب شده و دما در ناحیهٔ تومور بین ۹۸-۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد و در ناحیهٔ بافت سالم بین ۴۰-۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد می‌باشد که برای از بین بردن سلول‌های تومور کافی است و به بافت سالم اطراف آن آسیب نمی‌زند. همچنین دما با افزایش عمق کاهش پیدا می‌کند که به دلیل کاهش شدت نور لیزر با افزایش عمق بافت است. در شکل ۵ نمودار توزیع شعاعی دما برای سه عمق مختلف $Z=0, 2/5, 5$ میلی‌متر نشان داده شده است که مؤید گفته‌های فوق است.

شدت تابشی قابل کنترل است اگر شدت تابش افزایش یابد، باعث می‌شود دما در سطوح بالایی بیشتر شود و این افزایش دما در سطوح بالایی تأثیر قابل ملاحظه‌ای دارد اما در دمای لایه‌های عمیق‌تر تأثیر زیادی نخواهد داشت.

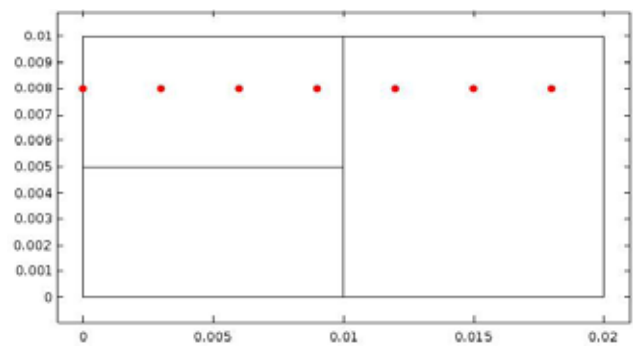
نکتهٔ مهم دیگری که تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت پس از خاموش شدن لیزر و حذف تابش و تأثیر آن بر فرآیند درمان است. عملاً در این شرایط اگرچه که تابش لیزر و

جدول ۱: مقادیر کمیت‌های معادلهٔ کریبیچ-ولمر [۴۲]

parameter	Value
Density of blood, ρ_b	1000 kg / m^3
Specific heat of blood, C_b	$4.1 \text{ kJ kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Metabolic heat, q_m	1091 W / m^3
Density of tissue, ρ_t	1000 kg / m^3
Specific heat of tissue, C_t	$4.2 \text{ kJ kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Thermal conductivity of tissue, K_t	$0.55 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Blood perfusion of tissue w_b	$1 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-3}$
Dielectric function of gold, $\epsilon(at 520 \text{ nm})$	$-4.42 + 2.53i$
Refractive index of tissue n_2	1.45
Absorption coefficient of GNR	12.1 mm^{-1}
Scattering coefficient of GNR	0.05 mm^{-1}
Density of tumor, ρ_t	1100 kg / m^3
Absorption coefficient of GNR	12.1 mm^{-1}
Scattering coefficient of GNR	0.05 mm^{-1}
Density of tumor, ρ_t	1100 kg / m^3
Specific heat of tumor, C_t	$4.2 \text{ kJ kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Thermal conductivity of tumor, K_t	$0.55 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Blood perfusion of tumor w_b	$9.1 \times 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-3}$
Dielectric function of tissue ϵ_m	2.10
Refractive index of air n_1	1.0333
Absorption coefficient of tumor	0.006 mm^{-1}
Scattering coefficient of tumor	0.325 mm^{-1}



شکل ۶: الف) نقاط مورد بررسی در عمق ۲ میلی‌متر و $\rho = 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8$ m میلی‌متر



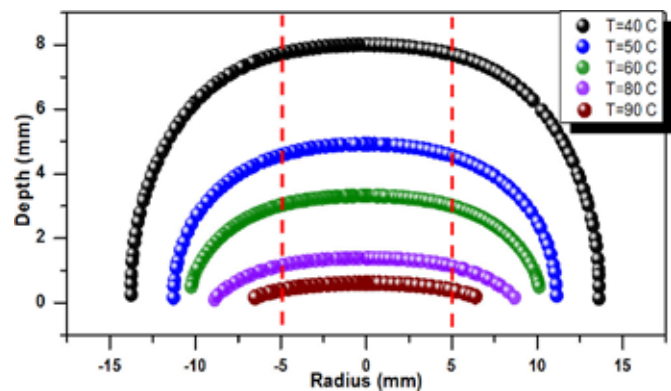
شکل ۶: ب) نمودار دما برحسب زمان در نقاط شکل ۶-الف.

افزایش نیافته است. همچنین دما پس از ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ سانتی‌گراد می‌رسد که دمایی ایمن برای بافت می‌باشد.

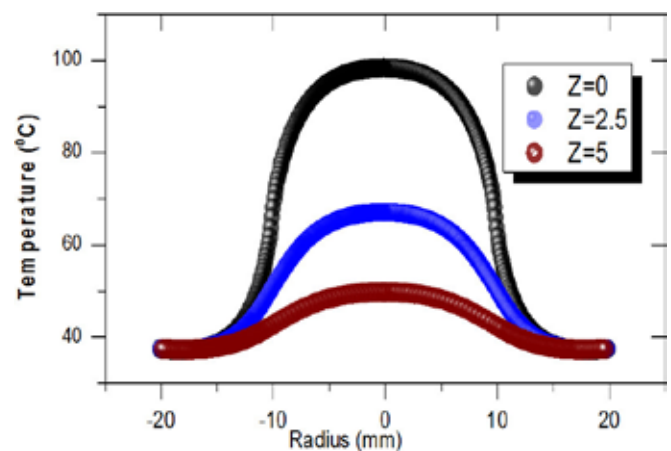
در شکل‌های ۷ الف تا ۷ ج نمودارهای توزیع دما به ترتیب در چهار شدت تابش $0.5, 1, 1.5, 2$ W/cm² و زمان‌های تابش ۲۰ و ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه نشان داده شده است. ناحیه مرزی کسر تخریب حرارتی برابر ۱ ($\Omega=1$) با خط قرمز در شکل‌ها نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، در ابتدا دما به اندازه‌ای نیست که به بافت آسیب بزند ولی با گذشت زمان دما و در نتیجه ناحیه تخریب کامل افزایش می‌یابد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که دمای ناشی از تابش نور لیزر در ناحیه تومور و بافت با افزایش شدت تابش می‌یابد و در نتیجه زمان کمتری برای رسیدن به دمای فرسایشی مورد نیاز است و در شدت تابش 0.5 W/cm² و زمان تابش ۲۰ ثانیه عملاً کسر تخریب حرارتی در تمام نقاط تومور و بافت سالم کمتر از یک است.

نتیجه‌گیری

تکثیر غیرعادی سلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشکل منجر به ایجاد تومورهای سرطانی، مختل شدن عملکرد بدن و انتشار سرطان به سایر قسمت‌های بدن می‌شود. شیوه‌های متداول درمان سرطان دارای عوارض متعددی می‌باشند بنابراین استفاده از لیزر و فوتوترمال تراپی با لیزر به عنوان یک روش امیدوارکننده در حوزه درمان سرطان مطرح می‌باشد. در این

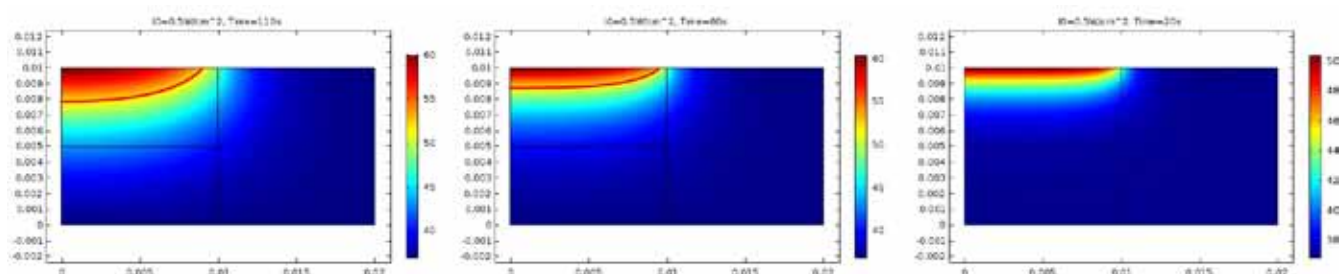


شکل ۴: نمودار کانتورهای دمایی در ناحیه تومور و بافت سالم در زمان تابش ۱۱۰ s، شدت تابش 1 W/cm² و نانومیل‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد

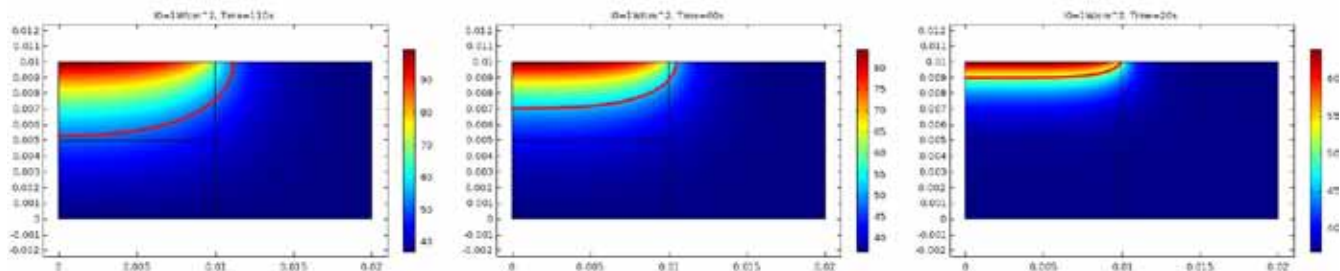


شکل ۵: نمودار توزیع شعاعی دما در ناحیه تومور و بافت سالم در زمان تابش ۱۱۰ s، شدت تابش 1 W/cm² و نانومیل‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و سه عمق $Z=0, 2.5, 5$ میلی‌متر

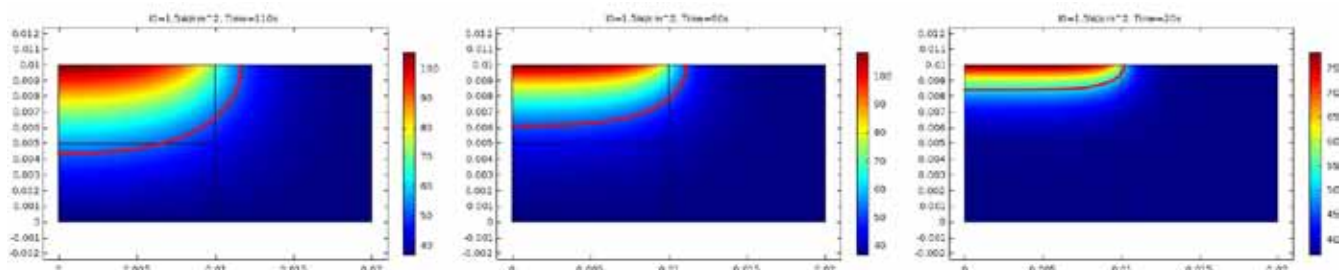
جذب آن توسط نانومیل‌ها، بافت و تومور وجود ندارد اما، همچنان مکانیسم‌های مختلف از جمله رسانش بافت و همرفت ناشی از پرفیوژن خون و تولید گرمای متابولیک از جمله مکانیسم‌هایی هستند که بر روی توزیع دما تأثیر قابل توجهی دارند. بنابراین نقاطی با $p = 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8$ میلی‌متر و عمق ۲ میلی‌متر در زمان تابش لیزر و پس از خاموشی آن مورد بررسی قرار گرفته است. این نقاط در شکل ۵ نشان داده شده است. در شکل ۶ نمودار دما برحسب زمان برای نقاط شکل ۵ در شرایطی رسم شده است که بافت به مدت ۱۱۰ ثانیه تحت تابش لیزر قرار گرفته و سپس لیزر خاموش و تابش متوقف شده است. نتایج نشان می‌دهد که در تمام نقاط، دما پس از خاموش شدن لیزر کاهش می‌یابد که بیانگر این مطلب است که تأثیر همرفت در انتقال گرما از رسانش بیشتر است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که شیب این تغییرات در نقاط نزدیک به مرکز تومور بیشتر است و با دور شدن از مرکز این شیب کاهش می‌یابد همچنین این کاهش دما در ناحیه نزدیک به تومور دارای اهمیت بیشتری می‌باشد که دلیل این موضوع این است که در شعاع‌های بیشتر دما به اندازه‌ای که به بافت آسیب بزند،



شکل ۷: الف) توزیع دما در ناحیه تومور و بافت سالم در شدت تابشی 0.5 W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کننده مرز کسر تخریب حرارتی کامل ($\Omega=1$) است که در ناحیه بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیه پایین آن $\Omega \leq 1$ است.



شکل ۷: الف) توزیع دما در ناحیه تومور و بافت سالم در شدت تابشی 1 W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کننده مرز کسر تخریب حرارتی کامل ($\Omega=1$) است که در ناحیه بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیه پایین آن $\Omega \leq 1$ است.



شکل ۷: الف) توزیع دما در ناحیه تومور و بافت سالم در شدت تابشی 1.5 W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کننده مرز کسر تخریب حرارتی کامل ($\Omega=1$) است که در ناحیه بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیه پایین آن $\Omega \leq 1$ است.

لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی روی ناحیه تخریب حرارتی کامل دارد به‌طوری‌که اگر شدت تابش و زمان تابش به‌ترتیب برابر W/cm^2 و ۲۰ ثانیه انتخاب شود، دمای ایجاد شده به مقدار کافی نیست و تخریب حرارتی در تمام نقاط بافت و تومور کمتر از ۱ است درحالی‌که با شدت 1.5 W/cm^2 و ۱۱۰ ثانیه می‌توان تومور را درمان کرد. مسئله مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، بررسی توزیع دما پس از توقف تابش است. نتایج نشان داد که دما در تمام نقاط و پس از خاموش شدن لیزر کاهش می‌یابد و شیب این تغییرات در نقاط نزدیک به مرکز تومور بیشتر است و با دور شدن از مرکز این شیب کاهش می‌یابد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که دما پس از ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از 44°C درجه سانتی‌گراد می‌رسد.

مقاله درمان سرطان پوست با فوتوترمال‌تراپی با نور لیزر و نانوميله‌های طلا با غلظت 0.001 درصد مورد بررسی قرار گرفته است. تومور سرطانی به صورت ناحیه استوانه‌ای با شعاع 10 میلی‌متر و ارتفاع 5 میلی‌متر و دامنه فیزیکی به صورت استوانه‌ای با شعاع 20 میلی‌متر و ارتفاع 10 میلی‌متر در نظر گرفته شده است. محاسبات براساس حل همزمان معادله بیوگرمایی، معادله آرنیوس و با در نظر گرفتن جذب نور لیزر در تومور، نانوميله‌های طلا و بافت بیمار و با به‌کاربردن مدل کریبیچ‌ولمر انجام شده است. در شبیه سازی‌ها تأثیر پراکندگی نور لیزر، گرمای متابولیک، رسانش بافت و تومور و نیز تغییرات نرخ پرفیوژن خون با دما در نظر گرفته شده است. بررسی‌ها بر روی توزیع دما نشان داد که بیشترین دما در مرکز تومور و در سطح قرار دارد که برابر با 98°C درجه سانتی‌گراد می‌باشد همچنین دما با افزایش عمق و فاصله از مرکز تومور کاهش می‌یابد. نتایج بررسی‌ها بر روی شدت و زمان تابش

References:

1. Shan GS, Liu XM, Che HJ, Yu JS, Chen XD, Yao Y, Qi LM, Chen ZJ. Investigation of laser heating effect of metallic nanoparticles on cancer treatment. *IOP Conf Series: Materials Science and Engineering* 2016; 137: 012013.
2. TAKOOK P. Towards a microwave hyperthermia system for head and neck tumors. Department of Signals and Systems CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Goteborg Sweden 2016.
3. VanOsdol J, Ektate K, Ramasamy S, Maples D, Collins W, Malayer J, Ranjan A. Sequential HIFU heating and nanobubble encapsulation provide efficient drug penetration from stealth and temperature sensitive liposomes in colon cancer. *Journal of Controlled Release* 2017; 247: 55–63.
4. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487–97.
5. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17: 1–18.
6. Gerweck LE, Richards B. Influence of pH on the thermal sensitivity of cultured human glioblastoma cells. *Cancer Res* 1981; 41: 845–9.
7. Parakhonskiy BV, Gorin DA, Bauml H, Skirtach AG. Temperature rise around nanoparticles. *J Therm Anal Calorim* 2017; 127: 895–904.
8. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13549–54.
9. Chun-Wen Hsiao, Er-Yuan Chuang, Hsin-Lung Chen, Dehui Wan, Chiranjeevi Korupalli, Zi-Xian Liao, Ya-Ling Chiu, Wei-Tso Chia, Kun-Ju Lin e, Hsing-Wen Sung. Photothermal tumor ablation in mice with repeated therapy sessions using NIR-absorbing micellar hydrogels formed in situ. *Biomaterials* 2015; 56: 26–35.
10. Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near infrared region by using gold nanorods. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 2115–20.
11. Huff TB, Tong L, Zhao Y, Hansen MN, Cheng JX, Wei A. Hyperthermia effects of gold nanorods on tumor cells. *Nanomedicine* 2007; 2: 125–32.
12. Choi WI, Kim JY, Kang C, Byeon CC, Kim YH, Tae G. Tumor regression in vivo by photothermal therapy based on Gold-nanorod loaded functional nanocarriers. *ACS Nano* 2011; 5: 1995–2003.
13. Zhou F, Xing D, Ou Z, Wu B, Resasco DE, Chen WR. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes. *J Biomed Opt* 2009; 14: 021009.
14. Kam NWS, O'Connell M, Wisdom JA, Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11600–5.
15. Chen J, Wiley B, Li ZY, Campbell D, Saeki F, Cang H. Gold nanocages: Engineering their structure for biomedical applications. *Adv Mater* 2005; 17: 2255–61.
16. Hu M, Petrova H, Chen J, McLellan JM, Siekkinen AR, Marquez M. Ultrafast laser studies of the photothermal properties of gold nanocages. *J Phys Chem B* 2006; 110: 1520–4.
17. Xiaoyuan Liang, Wenting Shang, Chongwei Chi, Chaoting Zeng, Kun Wang, Chihua Fang, Qingshan Chen, Huiyu Liu, Yingfang Fan, Jie Tian b. Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. *Cancer Letters* 2016; 383: 243–9.
18. Mobley J, Vo-Dinh T. Optical properties of tissues. In: VoDinh T, editor. *Biomedical Photonics Handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press 2003; 2–38.
19. Maltzahn GV, Park J, Agrawal A, Bandaru NK, Das SK, Sailor MJ. Computationally guided photothermal tumor therapy using long-circulating gold nanorod antennas. *Cancer Res* 2009; 69: 3892–900.
20. Xu X, Meade A, Bayazitoglu Y. Numerical investigation of nanoparticle-assisted laser-induced interstitial thermotherapy toward tumor and cancer treatments. *Lasers Med Sci* 2011; 26: 213–22.
21. Vera J, Bayazitoglu Y. A note on laser penetration in nanoshell deposited tissue. *Int J Heat Mass Transf* 2009; 52: 3402–6.
22. Eillot AM, Schwartz JS, Wang J, Shetty AM,

- Bougoyne C, O'Neal D. Quantitative comparison of delta P1 versus optical diffusion approximations for modeling near-infrared gold nanoshell heating. *Med Phys* 2009; 36: 1351–8.
23. Feng Y, Fuentes D, Hawkins A, Bass J, Rylander MN, Elliot A. Nanoshell-mediated laser surgery simulation for prostate cancer treatment. *Eng Comput* 2009; 25: 3–13.
24. Elliott AM, Shetty AM, Wang J, Hazle JD, Staffor RJ. Use of gold nanoshells to constrain and enhance laser thermal therapy of metastatic liver tumours. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 434–40.
25. Huang H, Rege K, Heys JJ. Spatiotemporal temperature distribution and cancer cell death in response to extracellular hyperthermia induced by gold nanorods. *ACS Nano* 2010; 4: 2892–900.
26. Bruno AB, Maurente A, Lamien B, Orlande HRB. Numerical simulation of nanoparticles assisted laser photothermal therapy: a comparison of the P1-approximation and discrete ordinate methods. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, February 2017; 39(2): 621–30.
27. Kumar P, Srivastava R. Nanomedicine for Cancer Therapy. Part of the series SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology 2016; 1-68.
28. Li Ling Yeo E, U-Jin Cheah J, Jing Hui Neo D, Ing Goh W, Kanchanawong P, Chee Soo K, Soo Ping Thong P, Chen Yong Kah J. Exploiting the protein corona around gold nanorods for low-dose combined photothermal and photodynamic therapy. *Royal Society of chemistry* 2017; 5: 254-68.
29. Paridaa S, Maitib C, Rajesha Y, K Deya K, Pala I, Parekha A, Patrac R, Dharab D, Kumar Duttac P, Mandala M. Gold nanorod embedded reduction responsive block copolymer micelle-triggered drug delivery combined with photothermal ablation for targeted cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2017; 3039–52.
30. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1948; 1: 93–122.
31. Baish JW. Microvascular heat transfer. In: Bronzino JD, editor. *The Biomedical Engineering Handbook* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000.
32. Stolwijk JA. Mathematical models of thermal regulation. *Ann NY Acad Sci* 1980; 335: 98–106.
33. Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin VV. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J Phys D: Appl Phys* 2005; 38: 2543–55.
34. Tseng SH, Grant A, Durkin AJ. In vivo determination of skin near-infrared optical properties using diffuse optical spectroscopy. *J Biomed Opt* 2008; 13: 014016.
35. Jacques SL. Role of tissue optics and pulse duration on tissue effects during high-power laser irradiation. *Appl Opt* 1993; 32: 2447–54.
36. Bohren CF, Huffman D. *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*. New York: Wiley 1983.
37. Maier SA. *Plasmonics Fundamentals and Applications*. New York: Springer Science 2007.
38. Nardine S. Abadeer, Catherine, J. Murphy. Recent Progress in Cancer Thermal Therapy using Gold Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry* 2016.
39. N.T. Wright, On a relationship between the Arrhenius parameters from thermal damage studies, *J. Biomech. Eng* 2003; 125: 300–4.
40. Diller KR, Pearce JA. Issues in modeling thermal alterations in tissues, *Annals of the NEW YORK Academy of Sciences* 1999; 888: 153–64.
41. Patel NV, Jethwa PR, Shetty A, Danish SF. Does the real-time thermal damage estimate allow for estimation of tumor control after MRI-guided laser-induced thermal therapy? Initial experience with recurrent intracranial ependymomas, *J. Neurosurg. Pediatr* 2015; 15: 363–71.
42. Li W, Luo XY. An invariant-based damage model for human and animal skins, *Ann. Biomed. Eng* 2016; 1–14.
43. Soni S, Tyagi H, Taylor RA, Kumar A. EFFECT OF NANOPARTICLE CONCENTRATION ON THERMAL DAMAGE IN NANOPARTICLE-ASSISTED THERMAL THERAPY. *Proceedings of the ASME 2016 5th International Conference on Micro/Nanoscale Heat and Mass Transfer*, January 4-6, 2016, Biopolis, Singapore.