



تأثیر توزیع فضایی شدت لیزر بر درمان سرطان مغز با روش نور-گرما درمانی

پریسا بهشتی گزل‌آباد سفلا^۱، مریم علیان‌نژادی^۲، و امیرعلی مسعودی^۱

۱. گروه فیزیک ماده چگال، دانشکده فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)، تهران

۲. گروه اپتیک و لیزر، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان

پست الکترونیکی: m_alianezhadi@semnan.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۸/۲۶؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۱/۱۱/۲۹)

چکیده:

سرطان مغز کمترین درصد امید به زندگی در بین سرطان‌های مختلف را دارد و این سرطان بیش از سایر سرطان‌ها باعث مرگ افراد زیر ۴۰ سال شده است. بنابراین، در این مقاله درمان سرطان مغز با روش غیرتهاجمی نور-گرما درمانی و با به کار بردن نانومیله‌های طلا مورد بررسی قرار می‌گیرد و تأثیر عوامل مختلف از جمله توان تابش و تمام پهنا در نصف ارتفاع بیشینه (FWHM) توزیع فضایی تابش لیزر بر موفقیت فرایند درمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. شبیه‌سازی‌ها با حل معادلات سه بعدی انتقال زیست-گرمایی پنس، قانون بیر -- لامبرت و در حضور نانومیله‌های طلا و با توزیع فضایی گوسی باریکه لیزر و همچنین شرایط اولیه و مرزی با روش اجزای محدود (FEM) انجام می‌شود. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که توان و شعاع لکه تابش لیزری دو کمیت مهم در موفقیت درمان هستند. این دو کمیت بر دز انرژی گرمایی دریافت شده توسط بافت سرطانی تأثیر گذاشته و میزان دما و کسر تخریب نقاط مختلف بافت و غده را کنترل می‌کنند. همچنین، شعاع‌های باریکه لیزری کوچک‌تر و بزرگ‌تر از $1/1R$ (R شعاع غده مغز است) منجر به اختلاف دمای به ترتیب بیشتر و کمتر در نقاط مختلف غده می‌شود. بیشترین دما و تغییرات دما با زمان در همه شرایط در نقطه مرکزی غده که نور لیزر وارد بافت سرطانی می‌شود، وجود دارد. علاوه بر این، افزایش توان از ۵٪ به ۱ وات باعث افزایش دمای نقاط مختلف بافت غده می‌شود و فرایند تخریب بازگشت‌ناپذیر همچنان پس از خاموش شدن لیزر نیز به دلیل قرار گرفتن نقاط غده در دمای بالاتر از ۴۲ درجه سانتی‌گراد و نیز انتقال گرما به دلیل رسانش و همرفت ادامه دارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان مغز، درمان غیرتهاجمی، لیزر درمانی، نانوساختارهای فلزی، نور-گرما درمانی

۱. مقدمه

سنین جوانی و حتی کودکی نیز اندک نیست. بررسی میزان زنده ماندن مبتلایان نشان می‌دهد که بیشترین میزان مرگ و کمترین امید به زندگی در گروه سرطان مغز بوده و سرطان مغز بیش از سایر سرطان‌ها باعث مرگ افراد زیر ۴۰ سال شده است [۱ و ۲]. علی‌رغم پیشرفت‌های فراوان در پروتکل‌های درمانی، تحویل دارو و ... همچنان درمان این بیماری به عنوان چالشی بزرگ در مقابل جامعه علمی جهان قرار دارد [۳] و فاصله زیادی تا درمان این سرطان وجود دارد. درمان استاندارد سرطان مغز شامل جراحی غده و برداشتن آن و سپس پرتودرمانی و شیمی درمانی است. در هر حال این روش‌ها چالش جدی دارند زیرا محل قرارگیری غده 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 غده در این ناحیه می‌شود. وجود غده می‌تواند عملکرد مغز مانند کنترل عضلانی، احساس، حافظه و سایر ویژگی‌های طبیعی بدن را مختل کند و حتی باعث مرگ بیمار شود. اگرچه که بیشترین میزان ابتلا در بیماران در افراد ۷۵ سال به بالا (۲۳٪ یا تقریباً یک چهارم موارد جدید) مشاهده می‌شود اما متأسفانه میزان ابتلا به بیماری در

ابعاد آن عوامل محدود کننده‌اند. در بسیاری از موارد امکان جراحی غده وجود ندارد؛ یا جراحی غده باعث ایجاد مشکلات جبران-ناپذیری برای بیمار می‌شود. علاوه بر این، غده‌های مغز در بسیاری از موارد در برابر داروهای شیمی‌درمانی مقاومت می‌کنند. بنابراین تحقیقات متعددی برای دستیابی به شرایط مناسب درمان در حال انجام است [۴ و ۵].

نور درمانی پویا و هایپرترمی دو روش غیرتهاجمی یا کم‌تهاجمی نور است که اخیراً گسترش یافته است. هایپرترمی سراسری و هایپرترمی موضعی یکی از راهکارهای غیرتهاجمی درمان سرطان مغز است. هایپرترمی موضعی می‌تواند با منابع مختلف از جمله موج میکرو، فراصوت متمرکز شدت بالا، میدان مغناطیسی و امواج با بسامد رادیویی محقق شود. درمان نور-گرما یک روش غیرتهاجمی است که در دسته روش‌های هایپرترمی قرار می‌گیرد و در آن از تابش نور لیزر برای ایجاد گرما و تخریب غده سرطانی استفاده می‌شود. این روش، نیازی به جراحی ندارد و نور می‌تواند از خارج جمجمه تابش شود یا از طریق فیبر نازک به ناحیه مورد نظر هدایت شود و کمترین آسیب را به بافت سالم مغز برساند [۶]. علاوه بر این، این شیوه درمان از طرف بیماران مسن که امکان بی‌هوشی ندارند و یا ترس از بیهوشی دارند، راحت‌تر پذیرفته می‌شود.

امروزه، نور-گرما درمانی برای درمان غده‌های مختلف از جمله مغز، سینه، پروستات، پوست و ... در حال بررسی است [۷-۹]. ایجاد گرما با برهمکنش نور لیزر با بافت نواحی مختلف بدن و سلول سرطانی بسیار اندک است که این پدیده ناشی از پراکندگی نور و نیز جذب اندک نور توسط بافت سرطانی است. برای حل مشکل اول از روش‌های شفاف‌سازی بافت در مسیر انتشار نور استفاده می‌شود و مشکل دوم با به کارگیری نانوذرات فلزی برطرف می‌شود [۱۰ و ۱۱]. نانوذرات بسیاری مثل نانوذرات طلا، نقره، پلاتین، TiO_2 تزیین شده با طلا و ... برای درمان سرطان مورد بهره برداری قرار گرفته‌اند. در این میان نانوذرات طلا به دلیل زیست‌سازگاری، طول موج تشدید پلاسمون قابل کنترل با اندازه و شکل نانوذرات در ناحیه مرئی و NIR و همچنین قابلیت بارگذاری دارو برای بهبود اثربخشی دارو و کاهش عوارض آن، مورد توجه خاص قرار دارند. بنابراین، می‌تواند به عنوان یک گزینه

مناسب برای درمان سرطان با روش نور-گرما درمانی مورد استفاده قرار گیرد [۷ و ۱۲]. طول موج تشدید نانوذرات طلا تابعی از شکل و ابعاد آن است و با تغییر این دو مشخصه می‌تواند در بازه طول موج‌های ناحیه مرئی تا NIR تغییر کند [۱۳].

کارهای تجربی و تئوری زیادی در زمینه درمان غیرتهاجمی غده سرطان مغز با روش نور-گرما درمانی یا با این روش توأم با سایر روش‌ها انجام شده است که برخی از آنها در جدول ۱ گردآوری شده است.

همانطور که بیان شد، یافتن راهی برای درمان غیرتهاجمی سرطان مغز بسیار مهم و برای آینده جامعه بشری بسیار حیاتی است و تحقیقات گسترده تئوری و تجربی برای دستیابی به روش درمان مناسب در حال انجام است. نور-گرما درمانی که با برهمکنش نور لیزر و نانوذرات فلزی اتفاق می‌افتد و به دلیل تشدید پلاسمون سطحی موضعی منجر به افزایش دما در ناحیه مورد نظر می‌شود، می‌تواند به عنوان راه حلی برای رفع مشکل درمان سرطان مغز به کار گرفته شود. با این حال، عوامل مختلف از جمله مشخصه‌های نانوذرات به کار گرفته شده، مکان و ابعاد غده سرطانی و نیز مشخصه‌های لیزر از جمله توان، توزیع فضایی باریکه لیزری و نیز زمان تابش بر فرایند درمان تأثیرگذار هستند و انتخاب نامناسب این کمیت‌ها نه تنها باعث بهبود حال بیمار نمی‌شود که حتی شرایط بیمار را بدتر نیز می‌کند. شعاع باریکه لیزری کمیت مهمی است که می‌تواند بر موفقیت درمان تأثیر جدی داشته باشد و به سهولت با استفاده از یک عدسی قابل تغییر است. بنابراین، بررسی تأثیر این کمیت بر فرایند درمان الزامی است. در این مقاله تأثیر توزیع فضایی باریکه لیزری بر فرایند درمان سرطان مغز به صورت عددی و با حل معادلات زیست‌گرمایی پنس در حضور نانومیله-های طلا با روش اجزای محدود (FEM) مورد بررسی قرار می‌گیرد و نتایج نشانگر اهمیت این پارامتر لیزری بر موفقیت فرایند درمان است. علاوه بر این، با توجه به این که پس از اتمام تابش لیزر همچنان دمای نقاط مختلف غده و بافت بالاتر از دمای تعادل بدن قرار دارد، بنابراین پس از خاموش شدن لیزر نیز امکان تخریب بافت و غده وجود دارد. تأثیر این پارامتر نیز در این مقاله مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. نتایج نشان می‌دهد، آسیب کامل ناحیه غده می‌تواند حتی پس از حذف تابش لیزر فراهم شود.

جدول ۱. نمونه‌های از کارهای تئوری و تجربی در زمینه درمان غیرتهاجمی غده سرطان مغز با روش نور-گرما درمانی

مرجع	دما (درجه)	شدت (W/cm ³)	نانوذره	منبع تولید گرما	ناحیه غده سرطانی
[۱۴]	۷۵	۰/۵	نانوذرات پروتئولیبیدی بیومیمتیک (BLIPO-ICG)	لیزر ۸۰۸ نانومتر	گلیوبلاستوم
[۱۵]	NA	۸	نانوذرات فلزی	لیزر ۸۰۸ نانومتر	مغز موش
[۱۶]	۸۵	۲/۰۲۷	نانوذرات طلا	لیزر ۸۰۰ نانومتر	مغز
[۱۷]	NA	NA	بیوتین جفت شده با نانوذرات طلا	لیزر ۸۰۸ نانومتر و تابش UV	گلیوما موش
[۱۸]	>۵۰	۱/۵	RVG-PEG-AuNRs@SiO ₂	لیزر ۸۰۸ نانومتر	مغز موش
[۱۹]	۶۰	۲	64Cu جفت شده به طلا	لیزر ۸۰۸ نانومتر	گلیوبلاستوم

می‌گیرد. نتایج نشان می‌دهد، آسیب کامل ناحیه غده می‌تواند حتی پس از حذف تابش لیزر فراهم شود.

۲. تئوری و روش

ایجاد گرما در روش نور-گرما درمانی با برهمکنش نور لیزر با بافت و در صورت حضور نانوذرات با برهمکنش نور با نانوذرات فلزی و بافت اتفاق می‌افتد. برهمکنش نور یا هر منبع خارجی با بافت و نانوذرات، رفتار حرارتی بافت و خون‌رسانی خون را می‌توان با استفاده از معادله انتقال زیست-گرمایی پنس به صورت زیر بیان کرد [۲۰ و ۲۱].

$$\rho C \frac{\partial T}{dt} + \nabla(-k\nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (1)$$

که در اینجا، T دما (K)، ρ چگالی بافت مغز (kgm^{-3}) و k ضریب هدایت حرارتی بافت مغز ($Wm^{-1}K^{-1}$) است. C_b و C نیز به ترتیب گرمای ویژه بافت و خون ($Jkg^{-1}K^{-1}$) و ω_b ضریب پرفیوژن خون (s^{-1}) است. Q_{ext} و Q_{met} به ترتیب چگالی انرژی گرمای متابولیک (گرمای ناشی از سوخت و ساز بدن) و منبع گرمای خارجی اند که در درمان سرطان با لیزر توسط جذب نور لیزر (Wm^{-3}) تأمین می‌شود. چگالی گرمای منبع حرارت خارجی که با جذب نور لیزر در غده ایجاد می‌شود، در مختصات استوانه‌ای به صورت زیر بیان می‌شود:

$$Q_{ext} = -\frac{\partial I(r, z)}{\partial z}, \quad (2)$$

که در اینجا از قانون بیر-لامبرت برای انتشار نور لیزر استفاده می‌شود. این قانون زمانی استفاده می‌شود که شرط $\mu_s = N\sigma_{Sca} \ll 1/L$ برآورده شود. در این رابطه N

همانطور که بیان شد، یافتن راهی برای درمان غیرتهاجمی سرطان مغز بسیار مهم و برای آینده جامعه بشری بسیار حیاتی است و تحقیقات گسترده تئوری و تجربی برای دستیابی به روش درمان مناسب در حال انجام است. نور-گرما درمانی که با برهمکنش نور لیزر و نانوذرات فلزی اتفاق می‌افتد و به دلیل تشدید پلاسما سطحی موضعی منجر به افزایش دما در ناحیه مورد نظر می‌شود، می‌تواند به عنوان راه حلی برای رفع مشکل درمان سرطان مغز به کار گرفته شود. با این حال، عوامل مختلف از جمله مشخصه‌های نانوذرات به کار گرفته شده، مکان و ابعاد غده سرطانی و نیز مشخصه‌های لیزر از جمله توان، توزیع فضایی باریکه لیزری و نیز زمان تابش بر فرایند درمان تأثیرگذار هستند و انتخاب نامناسب این کمیت‌ها نه تنها باعث بهبود حال بیمار نمی‌شود که حتی شرایط بیمار را بدتر نیز می‌کند. شعاع باریکه لیزری کمیت مهمی است که می‌تواند بر موفقیت درمان تأثیر جدی داشته باشد و به سهولت با استفاده از یک عدسی قابل تغییر است. بنابراین، بررسی تأثیر این کمیت بر فرایند درمان الزامی است. در این مقاله تأثیر توزیع فضایی باریکه لیزری بر فرایند درمان سرطان مغز به صورت عددی و با حل معادلات زیست‌گرمایی پنس در حضور نانومیمه‌های طلا با روش اجزای محدود (FEM) مورد بررسی قرار می‌گیرد و نتایج نشانگر اهمیت این پارامتر لیزری بر موفقیت فرایند درمان است. علاوه بر این، با توجه به این که پس از اتمام تابش لیزر همچنان دمای نقاط مختلف غده و بافت بالاتر از دمای تعادل بدن قرار دارد، بنابراین پس از خاموش شدن لیزر نیز امکان تخریب بافت و غده وجود دارد. تأثیر این پارامتر نیز در این مقاله مورد بحث و بررسی قرار

که در آن C_0 غلظت اولیه سلول‌های آسیب‌دیده، C_{UD} غلظت سلول‌های زنده باقیمانده پس از زمان درمان t ، A ضریب بسامد، E_a انرژی فعال‌سازی و R ثابت جهانی گازها است. همچنین، آسیب حرارتی غده و بافت به دلیل افزایش دما با استفاده از مدل آرنیوس و به صورت تابعی از دما و زمان تخمین زده می‌شود. پارامتر آسیب بدون بعد، α ، در واقع میزان آسیب، k_d ، را مشخص می‌کند که توسط معادله (۵) مشخص می‌شود [۲۳]:

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

که در آن A ضریب بسامد (s^{-1}) و E_a انرژی فعال‌سازی برای واکنش آسیب برگشت‌ناپذیر است. $T(t)$ دمای هر نقطه است که به صورت تابعی از زمان t محاسبه می‌شود. مقدار $\alpha = 1$ مقدار آستانه‌ای است که به عنوان معیار تخریب بازگشت‌ناپذیر و برای تخمین وسعت ناحیه تخریب به کار می‌رود.

$$I(z) = I_0 \exp[-(\mu_a + \mu_s)z], \quad (9)$$

A و E_a به نوع بافت بستگی دارند. کسر حجمی بافت نکروزه، θ_d ، به صورت زیر بیان می‌شود [۲۷]:

$$\theta_d = 1 - \exp(-\alpha), \quad (10)$$

به منظور شبیه‌سازی فرایند درمان باید معادله (۱) با در نظر گرفتن روابط (۲) تا (۶) حل شود. در شبیه‌سازی‌های این مقاله از روش اجزای محدود^۲ (FEM)، شرط پیوستگی دما در مرزهای غده و بافت سالم، شرط مرزی^۳ PML در مرز خارجی بافت و از دمای مغز $30.8/15$ کلون به عنوان شرط اولیه استفاده می‌شود. همچنین، بافت و غده به صورت دو استوانه داخل هم در نظر گرفته شده است که استوانه داخلی نشانگر بافت غده است و شعاع و ضخامت به ترتیب 10 و 3 میلی‌متر دارد. بافت سالم مغز در واقع استوانه بیرونی است که اطراف بافت سالم را پر کرده است و همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده، شعاع و ضخامت به ترتیب 20 و 10 میلی‌متر دارد. تابش نور لیزر به بافت و توزیع فضایی گوسی لیزر نیز به صورت طرح‌وار در شکل ۱ نشان داده شده است.

σ_{Sca} و L به ترتیب چگالی تعداد عوامل پراکننده، سطح مقطع پراکندگی و ضخامت جسم اند [۲۲]. I_0 شدت لیزر ورودی به بافت (Wm^{-2}) است که توزیع فضایی گوسی در راستای r (محور شعاعی در مختصات استوانه‌ای) دارد تا بتوان تأثیر توزیع گوسی توان باریکه فرودی را در محاسبات وارد کرد. r و z نیز مختصات فضایی استوانه‌ای هستند.

ضریب جذب بافت برای نور در محدوده طول موج فوق‌قرمز نزدیک (NIR) اندک است و بنابراین از نانوذرات پلاسمونیک برای افزایش جذب استفاده می‌شود [۲۳ و ۲۴]. ضرایب جذب $\mu_a (cm^{-1})$ و پراکندگی $\mu_s (cm^{-1})$ از فرمول زیر تعیین می‌شوند [۲۵]:

$$\mu_a = \mu_{am} + \mu_{an}, \quad (3)$$

$$\mu_s = \mu_{sm} + \mu_{sn}, \quad (4)$$

که در آن μ_{am} و μ_{an} به ترتیب ضرایب جذب بافت مغز و نانوذرات هستند. همچنین، μ_{sm} و μ_{sn} به ترتیب ضرایب پراکندگی بافت مغز و نانوذرات هستند. مقادیر μ_{sn} و μ_{an} را می‌توان به صورت زیر محاسبه کرد [۲۶]:

$$\mu_{an} = 0.75 f_v \frac{Q_a}{r_{eff}}, \quad (5)$$

$$\mu_{sn} = 0.75 f_v \frac{Q_s}{r_{eff}}, \quad (6)$$

که در آن f_v و r_{eff} به ترتیب کسر حجمی و شعاع مؤثر نانوذرات هستند. همچنین، Q_s و Q_a ضرایب بدون بعد بازده^۱ به ترتیب برای جذب و پراکندگی یک ذره هستند. آسیب گرمایی (یا انتگرال آسیب) با استفاده از معادله مرتبه اول آرنیوس به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C_0}{C_{UD}(t)} = \int A \exp\left[-\frac{E_a}{RT(t)}\right] dt, \quad (7)$$

۱. Efficiency coefficient

۲. Finite Element Method

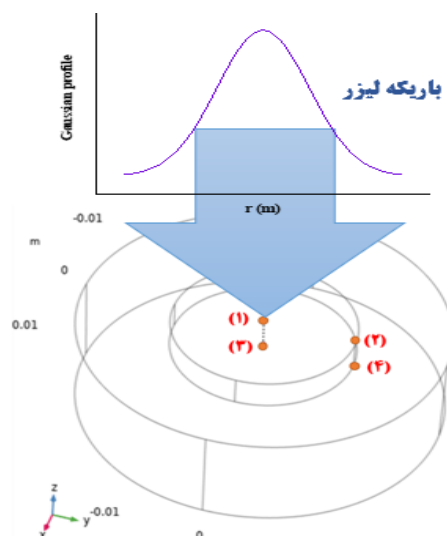
۳. Perfectly Matched Layer

با ۱ در نظر گرفته شده است. مشخصه‌های فیزیکی مغز و نانومیله-های طلا شامل مقادیر ضرایب جذب، عامل بسامد و انرژی فعال‌سازی dE و ... نیز در جدول ۲ ارائه شده است.

برای بررسی تأثیر توزیع توان لیزر در این قسمت، پهنای فضایی باریکه لیزری در نصف بیشینه، FWHM، به صورت $r_{SP} = R/4, R/2, 1/1R, 2R$ در شکل‌ها و نتایج ارائه خواهد شد تا نمایش ساده‌تری داشته باشیم. در اینجا R اندازه شعاع غده است. این انتظار وجود دارد که توان‌های ثابت به ازای شعاع‌های مختلف لکه لیزری منجر به نتایج متفاوت درمان شود و شعاع لکه لیزری به صورت قابل توجهی بر فرایند درمان غده تأثیرگذار باشد که در ادامه به آن پرداخته خواهد شد.

۳. نتایج و بحث

توان لیزر در درمان سرطان به طور متداول تا ۱ وات در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، در ابتدا توان لیزر ۱ وات، شعاع باریکه لیزری $1/1R$ و زمان درمان ۱۰ دقیقه (۶۰۰ ثانیه) در شرایطی که نانوذره در غده وجود ندارد، بررسی می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که بیشینه تغییر دما و پارامتر آسیب بدون بعد آرنیوس، α ، در زمان ۶۰۰ ثانیه در مرکز غده اتفاق افتاده و به ترتیب برابر $1/3$ درجه سانتی‌گراد و $0/1$ است که نشان می‌دهد حتی تابش در ناحیه دارای بیشترین شدت تابش لیزر نیز به بافت سرطانی و بافت سالم آسیبی نمی‌رساند و تابش لیزر می‌تواند حتی از خارج ناحیه غده و بدون آسیب جدی به بافت مغز انجام شود. در ادامه، نانومیله‌های طلا وارد غده شده و توان لیزر در شبیه‌سازی‌های انجام شده برابر $0/5$ و $1/0$ وات در نظر گرفته می‌شود تا تأثیر شعاع لکه‌های مختلف لیزری بر فرایند درمان مورد بررسی قرار گیرد. هر یک از این بررسی‌ها در زیربخش جداگانه ارائه می‌شود تا درک و تحلیل نتایج به شکل مطلوب‌تر حاصل شود. همچنین، نمودار تحول زمانی دمای چهار نقطه مهم که در شکل ۱ نشان داده شده نیز در درمان سرطان مغز با توان‌های ذکر شده و به ازای شعاع‌های مختلف لکه لیزری مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرد. لازم به ذکر است که نانومیله‌های طلا که در این شبیه‌سازی به کار رفته است، قطر ۵ نانومتر و نسبت

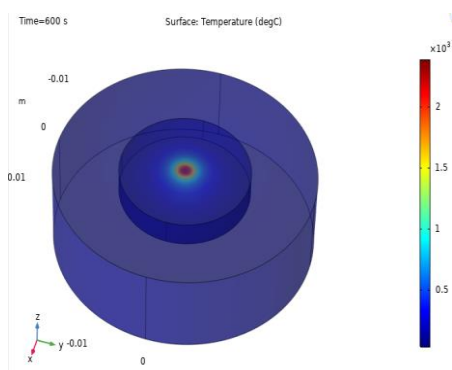


شکل ۱. نمایی از بافت غده، بافت سالم، باریکه لیزر و توزیع فضایی گوسی باریکه لیزری که در محاسبات به کار رفته است. استوانه درونی با شعاع ۱۰ میلی‌متر و ضخامت ۳ میلی‌متر نمایشگر بافت سرطانی و استوانه خارجی با شعاع ۲۰ میلی‌متر و ضخامت ۱۰ میلی‌متر بیانگر بافت مغز است.

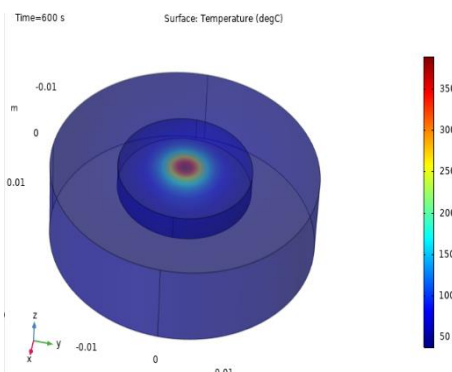
جدول ۲. مشخصه‌های فیزیکی مغز و نانومیله‌های طلای استفاده شده در شبیه‌سازی عددی درمان نور-گرما درمانی سرطان مغز [۷ و ۲۸].

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 غده [1/s]
۱۰۰۰	چگالی خون [kg/m ³]
۱۰۹۱	چگالی گرمای متابولیک [J/m ³]
۱۱۰۰	چگالی اولیه [kg/m ³]
۵۰	ضریب پراکندگی غده [1/m]
۶۵۰	ضریب پراکندگی بافت [1/m]
۵۰	ضریب پراکندگی GNR [1/m]
۶	ضریب جذب غده [1/m]
۲	ضریب جذب بافت [1/m]
۱۲۱۰۰	ضریب جذب GNR [1/m]
۰/۵۱	هدایت حرارتی [W/(m.K)]

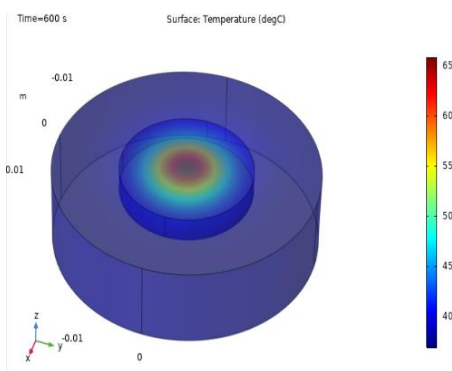
نفوذ پذیری، هدایت الکتریکی، جذب و پراکندگی برای شبیه‌سازی مهم هستند. مقادیر مورد استفاده در شبیه‌سازی در جدول ۲ ارائه شده است. بافت غیر مغناطیسی است و بنابراین نفوذ پذیری برابر



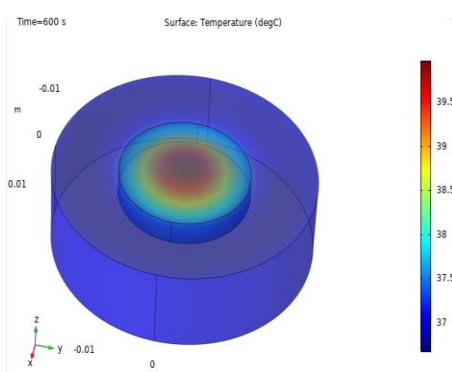
(الف)



(ب)



(ج)



(د)

شکل ۲. توزیع دما در ناحیه بافت و غده در زمان تابش لیزر ۶۰۰ ثانیه، توان لیزر ۰/۵ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $R/1$ و (د) $2R$.

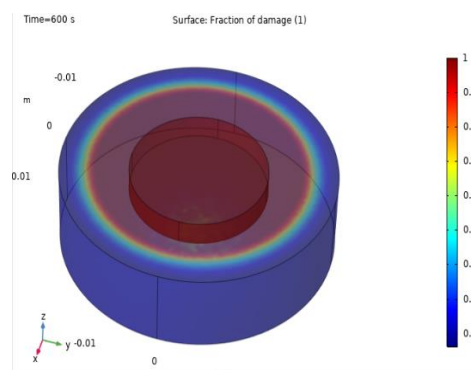
طول به قطر ۵ دارند که طیف جذب و پراکندگی آن در مرجع [۲۹] ارائه شده است.

۳. ۱. توان ۰/۵ وات

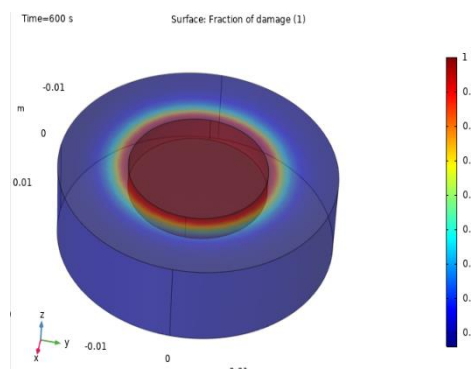
در این قسمت توان لیزر بر روی ۰/۵ وات تنظیم می‌شود و تأثیر شعاع‌های مختلف لکه لیزری بر فرایند درمان مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در شکل‌های ۲ و ۳ به ترتیب نمودارهای توزیع دما و کسر تخریب آرنیوس در ناحیه بافت و غده به ازای توان لیزر ۰/۵ وات، زمان تابش ۶۰۰ ثانیه و شعاع‌های مختلف لکه لیزری مشاهده می‌کنید، دما به صورت دوایر هم‌مرکز حول مرکز غده و مرکز تابش لیزر توزیع شده است و شعاع ناحیه پیشینه دما (ناحیه قهوه‌ای متمایل به قرمز) ارتباط مستقیمی با شعاع لکه لیزری دارد. همچنین، دمای پیشینه به وضوح رابطه عکس با شعاع لکه لیزری دارد و با افزایش شعاع لکه لیزری کاهش می‌یابد به طوری که این مقدار پیشینه در کمترین و بیشترین شعاع لکه لیزری به ترتیب برابر ۲۴۰۱ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد است و برای سایر شعاع‌های لکه لیزری بین این دو مقدار قرار دارد. این پدیده به کاهش شدت تابش لیزری و بنابراین کاهش دز انرژی خارجی دریافتی توسط بافت سرطانی با افزایش شعاع لکه لیزری مرتبط است.

توزیع کسر تخریب بافت و غده تحت توان تابش لیزر ۰/۵ وات و شعاع‌های لکه لیزری مختلف در زمان ۶۰۰ ثانیه در شکل ۳ نیز نشان می‌دهد که به وضوح کسر تخریب ۱ (ناحیه قهوه‌ای متمایل به قرمز) متقارن و تحت تأثیر شعاع باریکه لیزری قرار دارد. همانطور که مشاهده می‌کنید، ناحیه وسیعی از غده و بافت سالم تحت تأثیر تابش با شعاع $R/4$ تخریب شده است که به دلیل شدت بالای این تابش است. این در حالی است که در تابش با شعاع لکه $2R$ هیچ ناحیه‌ای از بافت و غده به تخریب ۱ نرسیده و عملاً بافت غده و بافت سالم تخریب نشده است. نکته حائز اهمیت اینجاست که شعاع ناحیه تخریب کامل و پیشینه دما در طی درمان با توزیع‌های فضایی مختلف نور لیزر کاملاً متفاوت هستند.

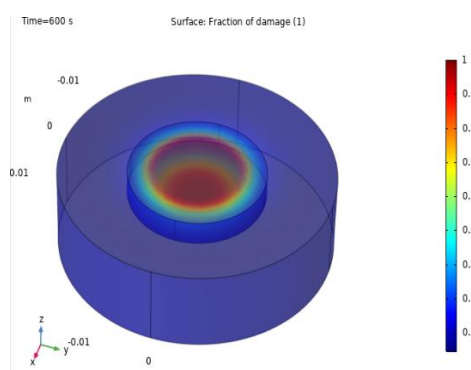
چهار نقطه اطراف غده می‌توانند به عنوان معیاری از درمان مورد بررسی قرار گیرند که موقعیت این نقاط در هندسه مورد بررسی در شکل ۱ ارائه شده است. این نقاط مرز بالایی و پایینی غده در مرکز، و شعاع ۱۰ میلی‌متر هستند. نمودار تحول دمایی این ۴ نقطه با زمان به ازای شعاع‌های مختلف لکه لیزری در شکل ۴ ارائه شده است. نمودارهای سیاه و آبی به ترتیب مرکز غده در مرز بالایی و مرز پایینی آن هستند و نمودار قرمز و سبز به ترتیب مربوط به نقاطی با شعاع ۱ سانتی‌متر در مرز بالایی و پایینی غده هستند. همانطور که مشاهده می‌کنید، شیب افزایش دما در نقطه مرکزی در همه شرایط درمان‌ها بیشتر از سایر نقاط است. همچنین، دما در درمان با دو شعاع لکه لیزری $R/4$ و $R/2$ در زمانی بسیار اندک به مقادیری بالاتر از 100°C می‌رسد. در دماهای بالا تا حدود 100 درجه، عملاً تبخیر آب بافت و کربن‌شدن بافت اتفاق می‌افتد و برای درمان مناسب نیست. درمان با شعاع لکه لیزری $2R$ نیز باعث بیشینه دمای 40 درجه سانتی‌گراد شده است که برای درمان مناسب نیست. درمان غده مغز با شعاع لکه لیزری $R/1$ به ظاهر مناسب است؛ زیرا دمای نقطه مرکزی تا 65 درجه سانتی‌گراد بالا رفته است و دمای مرز پایینی غده در راستای شعاع غده نیز 40 درجه سانتی‌گراد است. این نتیجه نشان می‌دهد که احتمالاً درمان با این شرایط می‌تواند باعث تخریب مناسب بدون آسیب به سایر نقاط بافت شود. نمودار تحول زمانی کسر تخریب چهار نقطه شکل ۱ بر حسب زمان نیز در شکل ۵ به ازای شعاع‌های مختلف لکه لیزری و توان تابش $0/5$ وات ارائه شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید، تخریب کامل در دو شعاع لکه لیزری $R/4$ و $R/2$ اتفاق افتاده است اما در هر حال در این شرایط دمای نقطه ۱ بیشتر از 100 درجه سانتی‌گراد شده و در مورد $2R$ نیز تخریبی مشاهده نمی‌شود. بنابراین، این سه شرط درمان مناسب نیستند و بهترین نتیجه در مورد درمان با شعاع $R/1$ تا این لحظه به دست آمده است.



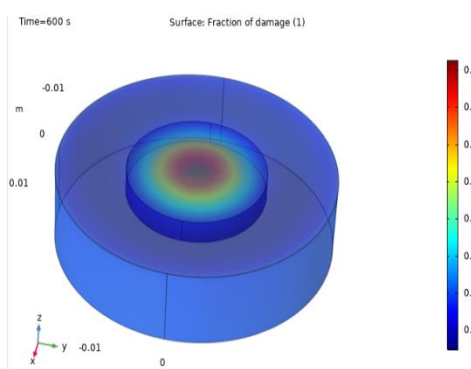
(الف)



(ب)

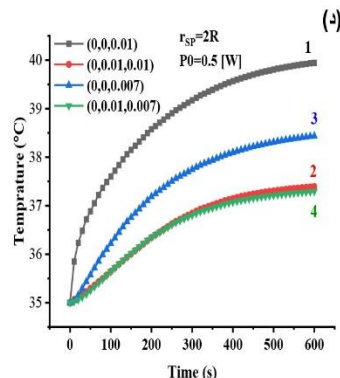
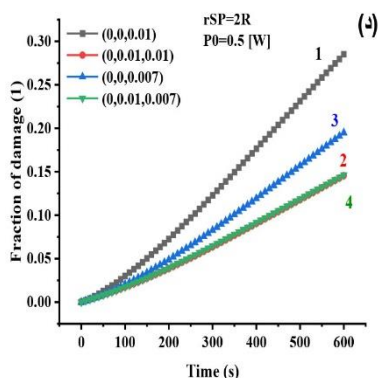
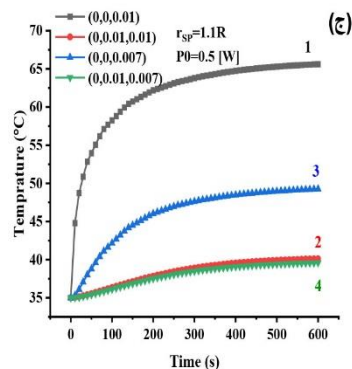
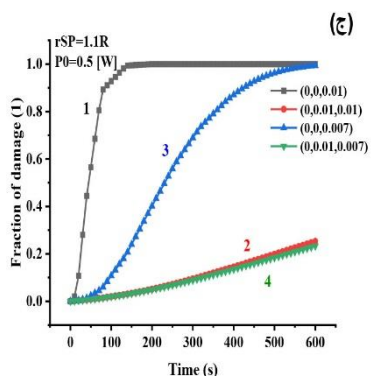
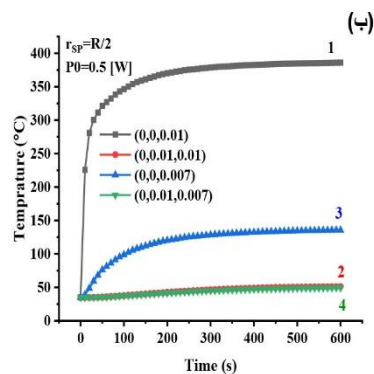
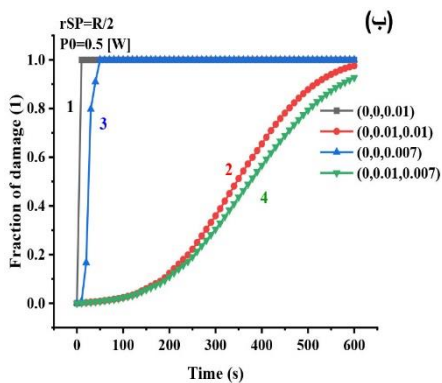
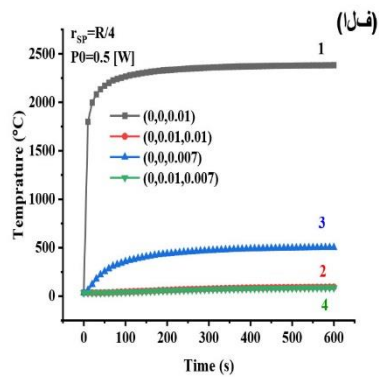
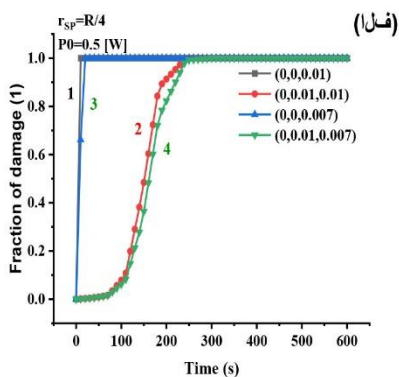


(ج)



(د)

شکل ۳. توزیع کسر تخریب در ناحیه بافت و غده در زمان تابش لیزر 600 ثانیه، توان لیزر $0/5$ وات و شعاع لکه لیزری $R/4$ (الف) $R/2$ (ب)، $R/1$ (ج) و $2R$ (د).

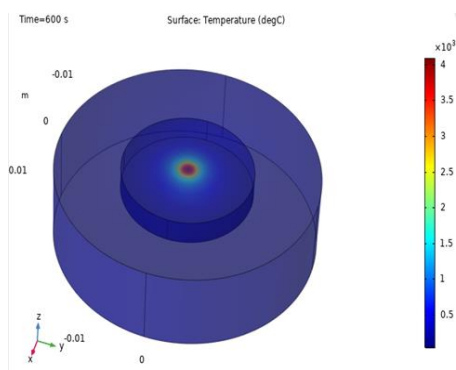


شکل ۵. تحول زمانی کسر تخریب در نقاط نشان داده شده در شکل ۱ برای توان لیزر ۵/۵ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $R/1$ و (د) $2R$. نمودارهای مشکی و آبی به ترتیب نشانگر مرکز غده در مرز بالایی و پایینی غده است.

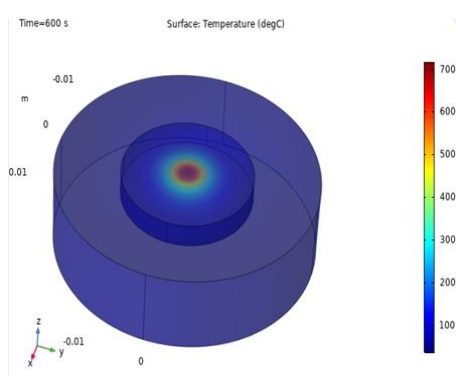
شکل ۴. تحول زمانی دما در نقاط نشان داده شده در شکل ۱ به ازای درمان با توان لیزر ۵/۵ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $R/1$ و (د) $2R$.

۲.۳. توان ۱ وات

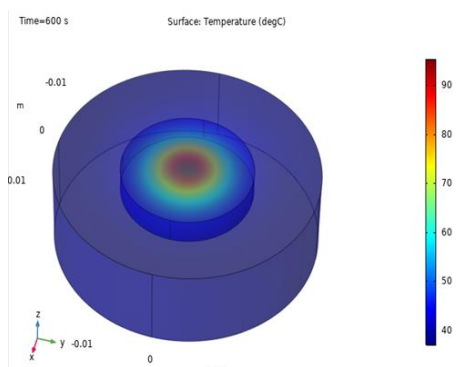
در این قسمت توان لیزر بر روی ۱/۰ وات تنظیم شده و تأثیر شعاع‌های مختلف لکه لیزری بر فرایند درمان بررسی می‌شود. در شکل‌های ۶ و ۷ توزیع دما و کسر تخریب در نواحی غده و بافت سالم در زمان تابش ۶۰۰ ثانیه نشان داده می‌شود. همانطور که مشاهده می‌کنید، توزیع دما در درمان با T_{SP} های مختلف به صورت متقارن حول مرکز غده و مرکز تابش باریکه لیزری توزیع شده است و این دما با دور شدن از مرکز کاهش می‌یابد. در این شرایط نیز شعاع ناحیه پیشینه دما (قسمت قرمز قهوه‌ای متمایل به قرمز در هر شکل) و نیز دمای پیشینه شکلی مشابه درمان با توان تابش لیزر ۰/۵ وات دارد، اما مقدار آنها با افزایش توان افزایش یافته است. همچنین، شعاع ناحیه دمای پیشینه با شعاع باریکه لیزری رابطه مستقیم دارد و با افزایش این شعاع، افزایش می‌یابد که ناشی از افزایش ناحیه تابش است. از طرفی پیشینه دما با افزایش اندازه باریکه لیزری کاهش می‌یابد که به توزیع توان لیزر در مساحت بیشتر لکه و کاهش شدت ورودی لیزر به ناحیه غده مرتبط است. نتایج حاکی از تأثیر قابل توجه اندازه باریکه لیزری بر پیشینه دما و توزیع دما است. یعنی پیشینه دمای درمان با شعاع لکه لیزری $R/4$ و زمان تابش لیزر ۶۰۰ ثانیه به 4000°C می‌رسد در حالی که این مقدار در شعاع لکه لیزری $2R$ فقط 44°C است. همچنین، نتایج نشان می‌دهد که کسر تخریب آرنیوس برای شعاع لکه لیزری $R/4$ تقریباً در تمام ناحیه غده و بافت سالم برابر ۱ است و در مورد $R/2$ نیز در ناحیه وسیعی از بافت و غده برابر ۱ است و برای درمان مناسب نیست. تخریب در ناحیه غده به ازای شعاع لکه $R/1$ تقریباً به صورت کامل اتفاق افتاده است اما برای اظهار نظر دقیق لازم است که تغییرات دما و کسر تخریب در چهار نقطه شکل ۱ به دقت مورد بررسی قرار گیرد.



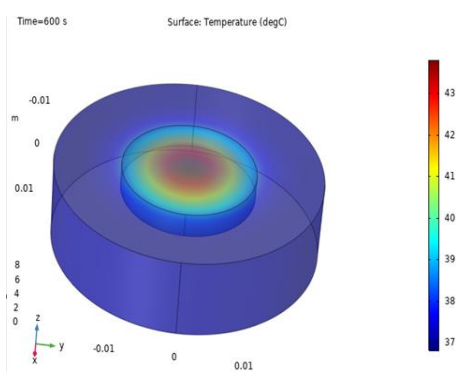
(الف)



(ب)



(ج)



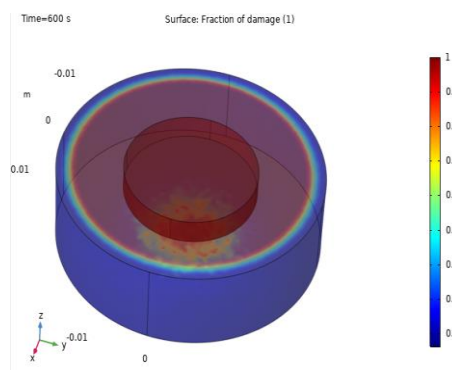
(د)

شکل ۶. توزیع دما در ناحیه بافت و غده در زمان تابش لیزر ۶۰۰ ثانیه، توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $R/1$ و (د) $2R$.

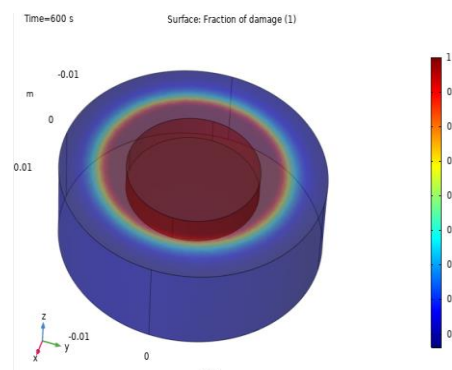
در شکل های ۸ و ۹، تغییرات دما و کسر آرنیوس چهار نقطه شکل ۱ به ازای توان تابش ۱ وات و چهار شعاع لکه لیزری $r_{sp} = R/4, R/2, 1/1R, 2R$ نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می کنید، افزایش دمای نقطه ۱ در شعاع لکه لیزری $R/4$ و $R/2$ به حدی زیاد است که عملاً این دو شرط درمان اصلاً مناسب نیستند. در مورد درمان با شعاع لکه $2R$ نیز همانطور که مشاهده می کنید، دمای نقاط پایینی غده و کسر تخریب آنها کمتر از مقدار تخریب برگشت ناپذیر است و بنابراین برای درمان مناسب نیست. بررسی نتایج درمان با شعاع لکه $1/1R$ نشان می دهد که دمای نقطه مرکزی کمتر از 100 درجه سانتی گراد است و دمای غده در مرز پایینی در راستای شعاع نیز 42 درجه سانتی گراد است که نوید بخش شرایط مناسب درمان می باشد.

بررسی کسر تخریب در شکل ۹. د نشان می دهد که تخریب کامل حتی نقطه ۱ نیز در مورد درمان با شعاع لکه لیزری $2R$ اتفاق نمی افتد. این در حالی است که تخریب در مرز بالایی و پایینی غده در درمان با شعاع لکه $R/4$ و $R/2$ به طور سریع و در همان زمان های اولیه اتفاق می افتد. در هر حال دمای نقاط ۱ و ۲ تا مقادیر بسیار بالاتر از 100 °C افزایش می یابد که نامطلوب است. بررسی نتایج درمان با تابش لیزری با شعاع لکه لیزری $1/1R$ نشان می دهد که دمای نقطه ۱ در بازه زمانی مورد بررسی کمتر از 100 °C است. علاوه بر این، تخریب در مرز بالای غده در بازه زمانی ای اتفاق می افتد که دما کمتر از 100 درجه سانتی گراد است و تخریب در مرز پایینی غده و در راستای محور تقارن غده در زمان 200 ثانیه اتفاق می افتد. همچنین، در مرزهای غده دما به حدی است که به بافت سالم اطراف آسیبی وارد نمی کند و بنابراین این شرایط برای درمان مناسب تر است.

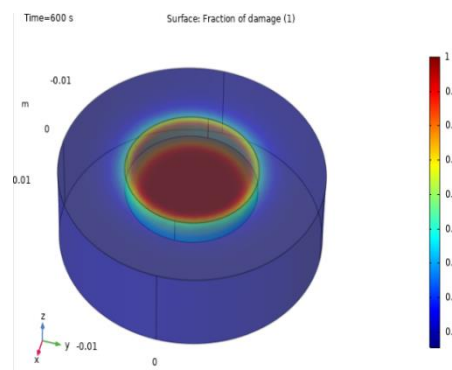
توجه به نتایج، درمان غده مغز با تابش لیزری با توان ۱ وات و شعاع لکه لیزری $1/1R$ می تواند منجر به نتایج مطلوب شود. با این حال، نقطه ۴ در زمان 600 ثانیه کسر تخریب بسیار نزدیک به ۱ دارد اما مقدار آن اندکی کمتر از ۱ است. بنابراین، تابش لیزر تا 620 ثانیه ادامه یافته و سپس لیزر خاموش می شود.



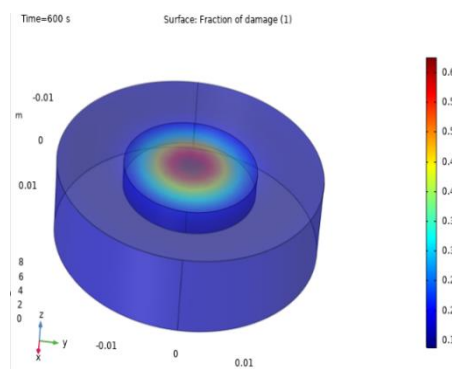
(الف)



(ب)

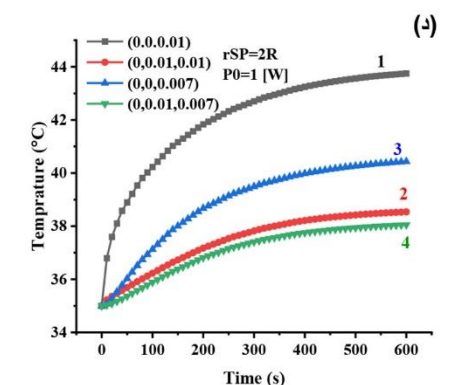
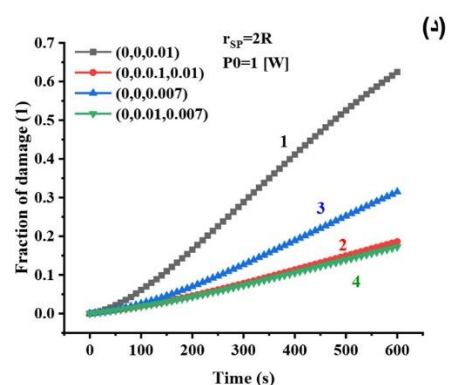
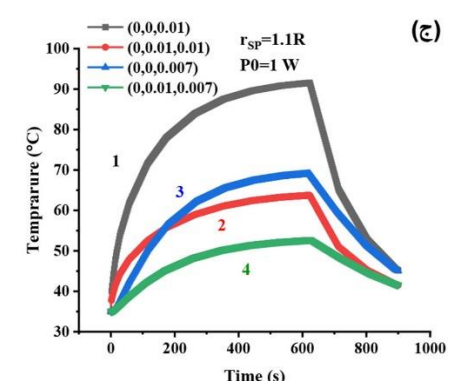
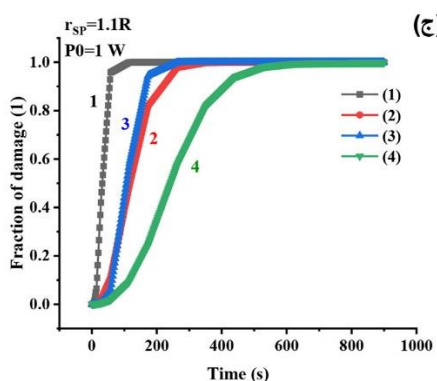
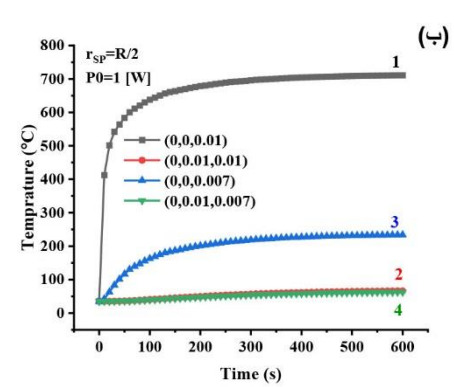
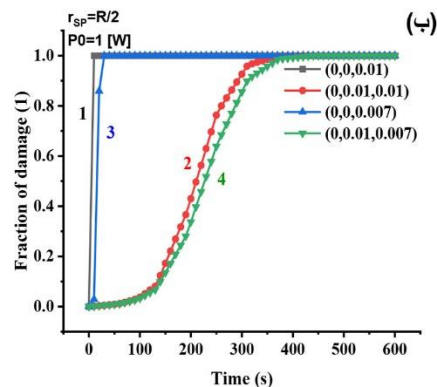
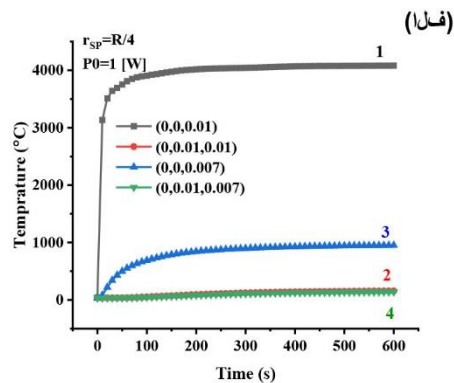
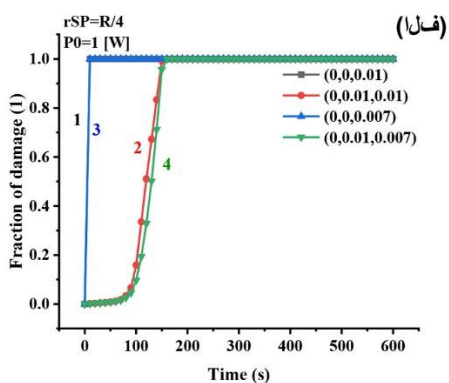


(ج)



(د)

شکل ۷. توزیع کسر تخریب آرنیوس در ناحیه بافت و غده در زمان تابش لیزر 600 ثانیه، توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $1/1R$ و (د) $2R$.



شکل ۹. تحول زمانی کسر تخریب آرنیوس در نقاط نشان داده شده در شکل ۱ برای توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $1/1R$ و (د) $2R$. نمودارهای مشکی و آبی به ترتیب نشانگر مرکز غده در مرز بالایی و پایینی غده است. در شکل ۹، ج، تابش لیزر با شعاع لکه لیزری $1/1R$ پس از 620 ثانیه تابش خاموش و فرایند درمان تا 900 ثانیه بررسی شده است.

شکل ۸. تحول زمانی دما در نقاط نشان داده شده در شکل ۱ برای توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری (الف) $R/4$ ، (ب) $R/2$ ، (ج) $1/1R$ و (د) $2R$. در شکل ۸، ج، تابش لیزر با شعاع لکه لیزری $1/1R$ پس از 620 ثانیه تابش خاموش و فرایند درمان تا 900 ثانیه بررسی شده است.

توسط بافت سرطانی تأثیر گذاشته و میزان دما و کسر تخریب نقاط مختلف را کنترل می‌کند. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که به کارگیری توزیع فضایی گوسی با FWHMهای کوچک‌تر ($R/2$ و $R/4$) باعث افزایش دز گرمایی تا مقادیر زیاد در نقاط تابش شده و افزایش دمای سریع در مرکز غده و ایجاد اختلاف دمای زیاد نسبت به سایر نقاط غده و بافت شود. البته لازم به ذکر است که تبخیر آب و کربنه شدن بافت غده در دماهای بالاتر از 100°C درجه سانتی‌گراد در شبیه‌سازی‌ها لحاظ نشده است؛ در حالی که این پدیده‌ها نیز در این شرایط به وقوع می‌پیوندند و برای نزدیک‌تر شدن نتایج به واقعیت می‌توانند در کارهای بعدی لحاظ شوند. اما با توجه به این که این موارد در شرایط درمان نامناسب اتفاق افتاده است، عملاً در نظر نگرفتن آنها از کلیت مسئله نمی‌کاهد. بررسی شعاع‌های باریکه لیزری بزرگ‌تر ($2R$) باعث اختلاف دمای کمتر بین نقاط مختلف غده شده اما شیب تغییرات دما با زمان بسیار اندک است و بسیاری از نقاط غده به دماهای لازم برای تخریب برگشت‌ناپذیر نمی‌رسند و برای دستیابی به شرایط درمان مناسب با این شعاع باریکه لیزری باید لیزری با توان‌های بالاتر از ۲ وات استفاده شود و زمان تابش نیز افزایش یابد. همچنین، برای این که بخش سالم مغز (استوانه خارجی) در معرض تابش اضافی قرار نگیرد، می‌توان بخشی از تابش لیزر را با به کارگیری روزنه مسدود کرد و تابشی با تغییرات کمتر نسبت به سایر موارد بررسی شده را به ناحیه غده رساند. نتایج بررسی‌ها نشان داد که شعاع لکه لیزری $1/1R$ منجر به بهترین شرایط درمان می‌شود و فرایند درمان و تخریب برگشت‌ناپذیر حتی پس از خاموش شدن لیزر نیز ادامه می‌یابد. یعنی اگر تابش لیزر ۱ وات با شعاع لکه $1/1R$ به مدت 620°C ثانیه به غده مغز بتابد، تمام نقاط غده پس از 882°C ثانیه از شروع درمان به صورت کامل تخریب می‌شوند.

دما و کسر تخریب نقاط شکل ۱ پس از خاموش شدن لیزر در شکل‌های ۸ ج و ۹ ج نشان داده شده است تا فرایند درمان پس از خاموش شدن لیزر نیز بررسی شود. همانطور که مشاهده می‌کنید، خاموش شدن لیزر منجر به کاهش دمای نقاط مختلف غده می‌شود که به دلیل پدیده رسانش بافت و خون‌رسانی است. با این حال، این روند کاهش برای نقاط مختلف یکسان نیست و کاهش دمای نقطه ۱ (نمودار سیاه رنگ) سریع‌تر از سایر نقاط اتفاق می‌افتد که این پدیده به اختلاف دمای این نقطه با بافت سالم بدن برمی‌گردد. همچنین، علی‌رغم کاهش دما تا زمان 882°C ثانیه تمام نقاط غده دمای بالاتر از 42°C درجه سانتی‌گراد دارند که نشان می‌دهد همچنان تخریب اتفاق می‌افتد و می‌تواند نقاطی از غده را که قبل از 620°C ثانیه تخریب نشده بودند، تخریب کند. نمودار کسر تخریب برحسب زمان در شکل ۹ ج نشان می‌دهد که نقطه مرکزی و بالای غده (نقطه ۱) در زمان 120°C ثانیه و نقطه پایینی در شعاع $0/1$ سانتی‌متر (نقطه ۴) در 810°C ثانیه به تخریب کامل و کسر تخریب آرنیوس ۱ می‌رسند. بنابراین، این شرایط درمان می‌تواند به عنوان شرایط بهینه اعلام شود.

۴. نتیجه‌گیری

در این مقاله درمان سرطان مغز با روش غیرتهاجمی نور-گرما درمانی و با به کار بردن نانومیله‌های طلا مورد بررسی قرار گرفت و تأثیر عوامل مختلف از جمله توان تابش ($0/5$ و ۱ وات) و شعاع لکه لیزری ($R/2$ ، $R/4$ ، $1/1R$ و $2R$) بر موفقیت فرایند درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که توان و شعاع لکه تابش لیزری دو کمیت مهم در موفقیت فرایند درمان هستند. مقدار این دو کمیت بر دز انرژی گرمایی یا به عبارتی چگالی انرژی گرمایی دریافت شده

مراجع

1. K D Miller, Q T Ostrom, C Kruchko, N Patil, T Tihan, G. Cioffi, H.E. Fuchs, K.A. Waite, A. Jemal, and R.L. Siegel, CA: a cancer journal for clinicians **71** (2021) 381.
2. M Aliannezhadi, M. Faez, Razi Journal of Medical Sciences **24** (2017) 40.
3. S G Alamdari, M Amini, N Jalilzadeh, B Baradaran, R Mohammadzadeh, A Mokhtarzadeh, and F Oroojalian, Journal of Controlled Release **349** (2022) 269.
4. M Chirivì, C Bearzi, P Rosa, S Miglietta, F Petronella, E De Falco, A Calogero, R Pani, V Petrozza, and G Perotto, International Journal of Molecular Sciences **23** (2022) 9528.

5. J Yoon, M Lee, K Lee, N Kim, J M Kim, J Park, H Yu, C Choi, W D Heo, and Y Park, *Scientific reports* **5** (2015) 1.
6. M Aliannezhadi, M Minbashi, and V V Tuchin, *Quantum Electronics* **48** (2018) 559.
7. Y Ren, Y Yan, and H Qi, *Advances in Colloid and Interface Science* **308** (2022) 102753.
8. K Yang, S Zhao, B Li, B Wang, M Lan, and X Song, *Coordination Chemistry Reviews* **454** (2022) 214330.
9. A B Bucharskaya, N G Khlebtsov, B N Khlebtsov, G N Maslyakova, N A Navolokin, V D Genin, E A Genina, and V V Tuchin, *Materials* **15** (2022) 1606.
10. Shanshool, V Tuchin, Improved optical access of laser radiation to the brain using optical clearing and transparent cranial implants: review, SPIE2021.
11. J Chen, M Gong, Y Fan, J Feng, L Han, H L Xin, M Cao, Q Zhang, D Zhang, D Lei, and Y Yin, *ACS Nano* **16** (2022) 910.
12. M Sovizi, and M Aliannezhadi, *Optik* **252** (2022) 168518.
13. Bastiancich, A Da Silva, and M -A Estève, *Frontiers in Oncology* **10** (2021) 610356.
14. A Capart, K Metwally, C Bastiancich, and A Da Silva, "Optics and the Brain", Optica Publishing Group 2022, pp. JTU3A. 5.
15. Shukurov, M S Mohamed, T Mizuki, V Palaninathan, T Ukai, T Hanajiri, and T Maekawa, *International Journal of Molecular Sciences* **23** (2022) 2292.
16. Y He, Q Gao, C Lv, and L Liu, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **215** (2021) 112102.
17. Lee, H S Hwang, S Lee, B Kim, J O Kim, K T Oh, E S Lee, H G Choi, and Y S Youn, *Advanced Materials* **29** (2017) 1605563.
18. X Sun, X Huang, X Yan, Y Wang, J Guo, O Jacobson, D Liu, L P Szajek, W Zhu, and G Niu, *ACS nano* **8** (2014) 8438.
19. H H Pennes, *Journal of applied physiology* **1** (1948) 93.
20. M Aliannezhadi, and T Parhizkari, *Journal of Vibration and Sound* **10** (2021) 3.
21. S Soni, H Tyagi, R A Taylor, and A Kumar, *Journal of thermal biology* **43** (2014) 70.
22. G C van Rhoon, *International Journal of Hyperthermia* **32** (2016) 50.
23. Carrapiço-Seabra, S Curto, M Franckena, and G C V Rhoon, *Cancers* **14** (2022) 4795.
24. M Aliannezhadi, A H Mollazadeh, and M Minbashi, *Laser in Medicine*, **13** (2018) 11.
25. L A Dombrovsky, V Timchenko, M Jackson, and G H Yeoh, *International Journal of Heat and Mass Transfer* **54** (2011) 5459.
26. D J Schutt, and D Haemmerich, *Medical physics* **35** (2008) 3462.
27. M Nour, M Bougataya, K El Guemhioui, and A Lakhssassi, *IJBBB* **7** (2017) 1.
28. S Soni, H Tyagi, R A Taylor, and A Kumar, *International Journal of Hyperthermia* **29** (2013) 87.