

تأثیر زمان تابش فراصوت متمرکز با شدت بالا^۱ بر درمان سرطان کارسینوم

هیپاتوسلولار

مریم علیان نژادی*

استادیار

دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان،

سمنان، ایران

m_alianezhdi@semnan.ac.ir

طناز پرهیزکاری

فارغ‌التحصیل کارشناسی فیزیک

دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان،

سمنان، ایران

tparhizkari94@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱

چکیده

امروزه کارسینوم هیپاتوسلولار^۲ یکی از رایج‌ترین و خطرناک‌ترین نوع سرطان کبد است. در اغلب روش‌های درمان سرطان کبد مثل استفاده از امواج مایکروویو، فرکانس رادیویی و ... الکتروود وارد بدن فرد بیمار می‌شود و برای سرطان‌های دارای متاستاز ناکارآمد هستند. درمان با امواج فراصوت متمرکز شده شدت بالا، HIFU، روش غیرتهاجمی مناسبی است که در آن هیچ المان خارجی وارد بدن فرد بیمار نمی‌شود و به دفعات می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. اما در هر حال، موفقیت درمان به پارامترهای درمان مثل زمان تابش‌دهی وابسته است. بنابراین در این مقاله روش غیرتهاجمی گرما درمانی با HIFU برای درمان کارسینوم هیپاتوسلولار شبیه‌سازی شده است. برای این منظور سیستم HIFU مدل JC، بافت، تومور و آب در شبیه‌سازی‌ها وارد می‌شوند. تومور به صورت کره متقارن با شعاع ۰/۴ سانتی‌متر در نظر گرفته شده و معادلات هلمهولتز^۳ و بیوگرمایی با روش المان محدود و با در نظر گرفتن شرایط مرزی و اولیه حل می‌شوند. فرکانس و توان امواج فراصوت به ترتیب ۱ MHz و ۱۵۰ W در نظر گرفته می‌شود. بررسی توزیع دمایی و کسر نکروز بافت نشان می‌دهد که زمان تابش‌دهی HIFU پارامتر مهمی است. در صورتی که درمان در زمان ۱۰۰ ثانیه با این سیستم HIFU انجام شود، ناحیه بیضی‌شکل با قطر بزرگ و قطر کوچک به ترتیب ۲۱/۱ و ۹/۹۵ میلی‌متر به طور کامل تخریب می‌شود. همچنین تخریب کامل تومور در زمان درمان ۷۲ ثانیه ایجاد خواهد شد. علاوه بر این، نتایج نشان می‌دهد که این روش در مورد تومورهای عمیق و بیضی‌شکل مناسب است.

واژگان کلیدی: سرطان کارسینوم هیپاتوسلولار، روش غیرتهاجمی درمان سرطان، امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا،

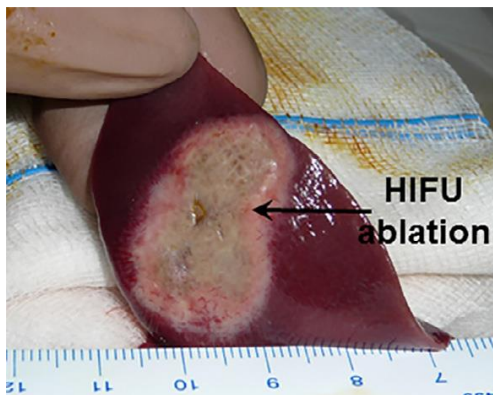
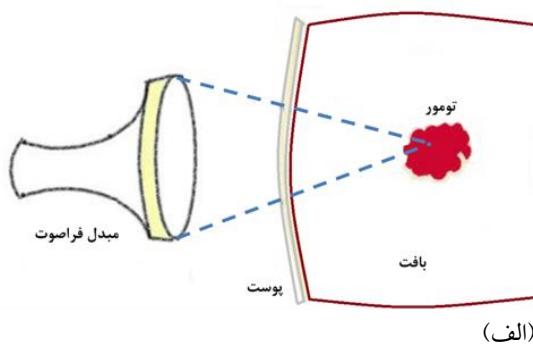
روش المان محدود

۱. مقدمه

در طی سالیان اخیر شیوع انواع سرطان به طور چشمگیری افزایش یافته است. سرطان کبد از رشد سرطانی سلول‌های کبد آغاز شده و به صورت توده در قسمت فوقانی راست شکم ظاهر می‌شود. این نوع سرطان به دو نوع اولیه و بدخیم تقسیم می‌شود. در سرطان سلول‌های سیستم صفراوی، کلانژیو کارسینوم^۴ در مجاری صفراوی لوله مانند در داخل کبد شروع می‌شود، که همان سرطان مجاری صفراوی است. سرطان سلول‌های کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولار از رایج‌ترین و خطرناک‌ترین نوع سرطان کبد است و در آن سلول‌های سرطانی در کبد ایجاد و تکثیر می‌شوند. درمان این نوع سرطان معمولاً با جراحی و شیمی درمانی صورت می‌پذیرد. در طی عمل جراحی بافت بیمار بریده و بافت سالم در بدن بیمار باقی می‌ماند. با توجه به این که بافت کبد قابلیت ترمیم خود در طی زمان را دارد، بنابراین این روش درمان دارای قابلیت اجرایی است. این روش درمان غالباً در مورد ۲۰٪ سرطان‌های کبد که در مراحل اولیه قرار دارند، مناسب و کاربردی است [۱، ۲]. آسیب‌های شیمی درمانی نیز به اندازه عمل جراحی و چه بسا بیشتر از آن است. این روش درمان علاوه بر آسیب به سلول‌های سالم و جلوگیری از رشد سلول‌ها منجر به عوارض دردآوری مانند ضعف عمومی، لاغری مفرط، ریزش مو و خشک شدن شدید پوست می‌شود. موارد فوق پژوهشگران را برآن داشت تا روش‌های درمانی جدیدی را برای حل این مشکلات پیشنهاد و مورد بررسی قرار دهند. در این راستا روش‌های درمان جدید مثل تخریب فرکانس رادیویی [۳]، انعقاد مایکروویو [۴]، گرما درمانی با لیزر [۵-۷] و درمان با فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU)، [۸، ۹] مطرح شده‌اند. این روش‌ها دارای پتانسیل مناسبی برای کنترل موضعی تومور و در برخی موارد حتی درمان کامل بیماری هستند [۲].

در واقع فراصوت متمرکز با شدت بالا روش نسبتاً جدیدی است که تخریب و تضعیف غیرتهاجمی تومورها را تضمین

می‌کند. گرما درمانی با HIFU برای از بین بردن تومورهایی که در عمق بدن وجود دارند، بسیار مناسب است و در طی فرایند درمان عملاً بافت‌های مجاور تومور و نیز بافت‌هایی که در مسیر هدایت این امواج قرار دارند، آسیب نمی‌بینند. این امر به این دلیل محقق می‌شود که شدت امواج در کانون بسیار زیاد است، اما این شدت با دور شدن از کانون با شیب زیاد و به سرعت کاهش می‌یابد. نمایی از فرایند درمان تومورهای سرطانی با HIFU و نیز درمان بالینی سرطان سلول‌های کبدی در شکل ۱ نشان داده شده است [۱۰]. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، ناحیه تخریب در این شیوه درمانی بیضی شکل و با تقریب خوبی متقارن است.



شکل ۱. نمایی از درمان سرطان با استفاده از HIFU و (ب) درمان بالینی سرطان سلول‌های کبدی با HIFU [۱۰].

همچنین استفاده از HIFU در درمان سرطان کبد روشی کاملاً غیرتهاجمی است که در آن هیچ‌گونه مولد یا الکترودی وارد بدن فرد بیمار نمی‌شود و امواج فراصوت متمرکز شده از

بیرون بدن فرد به ناحیه درمان هدایت می‌شوند. در واقع امواج فراصوت در محیطی مثل بافت نرم منتشر و میرا می‌شوند. این میرایی به علت ویسکوزیته^۵ محیط اتفاق می‌افتد و در طی آن انرژی فراصوت جذب شده و به گرما تبدیل می‌شود. این پدیده در مواردی مثل درمان سرطان که ایجاد گرمای موضعی مورد نظر است، قابل استفاده است. علاوه بر این استفاده از HIFU نسبت به سایر روش‌های غیرتهاجمی درمان سرطان دارای مزایای مهمی چون هدف‌گیری دقیق‌تر، آسیب کمتر به بافت‌های مجاور و دوره نقاهت کوتاه‌تر است [۱۱] که پژوهش بر روی این روش درمان را پر اهمیت‌تر می‌کند.

با توجه به موارد فوق در این مقاله درمان سرطان کارسینوم هپاتوسلولار کبدی با روش گرما درمانی با HIFU مورد بررسی قرار گرفته است. اگرچه که استفاده از HIFU نسبت به سایر روش‌ها آسیب کمتری به بافت‌های موجود در مسیر انتشار و نیز بافت اطراف تومور می‌زند، اما در هر حال انتخاب نامناسب پارامترهای درمان مثل زمان درمان می‌تواند منجر به عدم تخریب کامل تومور سرطانی و احیانا متاستاز^۶ شود و یا تخریب بخش قابل توجهی از سلول‌های سالم بافت کبد را به دنبال داشته باشد. بنابراین انتخاب زمان مناسب درمان ضروری است به طوری که کمترین آسیب به بافت سالم برسد و ناحیه سرطانی نیز به طور کامل تخریب شود. برای این منظور می‌توان از روش‌های کلینیکی یا شبیه‌سازی استفاده کرد. روش‌های کلینیکی طبیعتاً به تنهایی پاسخگو نیستند، بنابراین در این مقاله روش شبیه‌سازی و تحلیل نتایج برای محاسبه زمان بهینه درمان سرطان کارسینوم هپاتوسلولار کبدی با کمترین آسیب ممکن به بافت‌های سالم به کار گرفته و زمان مناسب درمان ارائه شده است. برای این منظور سطح مبدل، ناحیه آب، بافت و تومور در شبیه‌سازی لحاظ شده است. برای سهولت تومور به صورت کره‌ای ایده‌آل و سطح بافت مسطح در نظر گرفته شده است. بافت از نظر خواص مواد همگن و انتشار امواج صوتی در فرکانس خاص

لحاظ شده است. همچنین تومور و بافت دارای مشخصه‌های یکسان در نظر گرفته شده است. سپس شبیه‌سازی دو بعدی با حل معادلات بیوگرمایی و انتشار امواج فراصوت در محیط‌های مختلف با روش المان محدود^۷ (FEM) و در نظر گرفتن شرایط مرزی و اولیه انجام شده است و نتایج مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. لازم به ذکر است که مشخصات سیستم HIFU مدل JC شرکت HAIFU [۱۲] در این شبیه‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به تقارن‌های موجود در فرایند درمان عملاً شبیه‌سازی دو بعدی مناسب است و بنابراین شبیه‌سازی‌ها به صورت دو بعدی انجام شده است.

۲. تئوری

رسانش و همرفت راه‌های اساسی انتقال حرارت در بافت کبد هستند. از طرفی پدیده جذب امواج صوتی باعث افزایش دمای نواحی‌ای از بافت که در معرض این امواج قرار دارند، می‌شود. گرمای ناشی از سوخت و ساز بدن نیز می‌تواند برای کامل‌تر شدن مدل انتقال حرارتی در محاسبات وارد شود، بنابراین تحول دما در بافت فیزیولوژیکی جامد و همسان‌گرد را می‌توان به صورت زیر فرمول‌بندی کرد که به معادله انتقال بیوگرمایی پنس^۸ مشهور است:

$$\rho c_p \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T(r, t) + V \rho_b c_b (T_b - T) + Q_m + Q \quad (1)$$

جمله‌های اول و دوم در سمت راست به ترتیب مربوط به انتقال گرما از طریق فرایندهای رسانش و همرفت هستند و جمله‌های سوم و چهارم به ترتیب مربوط به مجموع گرمای ناشی از سوخت و ساز بدن، Q_m ، و جذب HIFU، Q ، است. کمیت‌های ρ و c_p و λ به ترتیب چگالی، ظرفیت گرمایی ویژه و رسانش گرمایی بافت و تومور هستند. کمیت‌های ρ_b و T_b ، c_b و T نیز به ترتیب چگالی، ظرفیت گرمایی ویژه،

دمای بافت و دمای خون هستند. کمیت V نیز نرخ پرفیوژن^۹ خون است. همچنین Q در واقع گرمای ناشی از چشمه خارجی است که در اینجا ناشی از امواج صوتی است. به طور کلی فراصوت به عنوان موج مکانیکی ای با فرکانس بالاتر از ۲۰ کیلوهرتز تعریف می شود. انرژی فراصوت در طی انتشار در بافت جذب شده و به گرما تبدیل می شود. گرمای ناشی از جذب امواج از جمله فراصوت تخت برابر است با [۵]:

$$Q(z) = 2\alpha I \exp(-2\alpha z) \quad (2)$$

که در اینجا I شدت امواج فراصوت در $z=0$ و α ضریب میرایی دامنه برای بافت است که به نوع بافت، دما و فرکانس فراصوت بستگی دارد. با توجه به شرایط درمان و تقارن های موجود می توان از مختصات استوانه ای استفاده کرد و داریم که:

$$I = \sqrt{I_z^2 + I_\phi^2 + I_r^2} \quad (3)$$

که در اینجا I_r ، I_ϕ ، I_z به ترتیب شدت امواج در راستاهای محوری، زاویه ای و شعاعی است. مؤلفه های شدت در هر نقطه از حاصل ضرب فشار در مؤلفه های سرعت ذره و به صورت زیر محاسبه می شود:

$$\begin{aligned} I_r &= 0.5 \times (p \cdot v_r), \\ I_\phi &= 0.5 \times (p \cdot v_\phi), \\ I_z &= 0.5 \times (p \cdot v_z), \end{aligned} \quad (4)$$

سرعت ذره در راستاهای محوری، زاویه ای و شعاعی به صورت زیر تعریف می شوند:

$$\begin{aligned} v_r &= -\frac{\frac{dp}{dr}}{(\rho_c \times i \times \omega)} \\ v_\phi &= -\frac{\frac{dp}{d\phi}}{(\rho_c \times i \times \omega)} \\ v_z &= -\frac{\frac{dp}{dz}}{(\rho_c \times i \times \omega)} \end{aligned} \quad (5)$$

که در اینجا dp/dz ، $dp/d\phi$ و dp/dr تغییرات فشار نسبت به مختصه های فضایی در مختصات استوانه ای، i عدد موهومی و ω فرکانس زاویه ای موج صوتی است. چگالی مختلط، ρ_c ، به چگالی بافت، ρ_t ، سرعت صوت در بافت، C_0 ، و سرعت صوت، C_c ، بستگی دارد و داریم:

$$\rho_c = \rho_t \times \left(\frac{C_0}{C_c}\right)^2 \quad (6)$$

محاسبه تغییرات فضایی فشار p برای محاسبه سرعت امواج صوتی و بنابراین شدت امواج صوتی الزامی است. معادله غیرخطی حاکم برای انتشار امواج فشاری به صورت زیر است [۱۳]:

$$\frac{1}{\rho_t c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \nabla \cdot \left[-\frac{1}{\rho_0} (\nabla p) \right] = 0 \quad (7)$$

برای شبیه سازی فرایند درمان با استفاده از HIFU باید معادله های دیفرانسیل ۱ و ۷ با در نظر گرفتن روابط ۲ تا ۶ حل شوند.

میزان تخریب برگشت ناپذیر بافت و تومور با حل معادله آرنیوس مورد ارزیابی قرار می گیرد. تخریب گرمایی بافت و تومور تابع کمیت های مختلف از جمله زمان تابش و شدت امواج HIFU است. نرخ آسیب، k_d ، با نرخ پارامتر بی بعد آسیب برگشت ناپذیر α و معادله زیر مورد ارزیابی قرار می گیرد [۵، ۱۴]:

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

در اینجا A فاکتور فرکانسی، E انرژی فعال سازی واکنش تخریب برگشت ناپذیر، R ثابت جهانی گازها و $T(t)$ دما است که با زمان تغییر می کند. A و E کمیت های وابسته به جنس بافت هستند و مقدار $\alpha=1$ به عنوان مقدار آستانه برای تخمین وسعت ناحیه تخریب مورد استفاده قرار می گیرد. برای مدل سازی با توجه به تقارن های موجود از مختصات استوانه ای استفاده شده است. سطح مبدا، ناحیه آب، بافت و تومور در شبیه سازی لحاظ شده است. برای سهولت

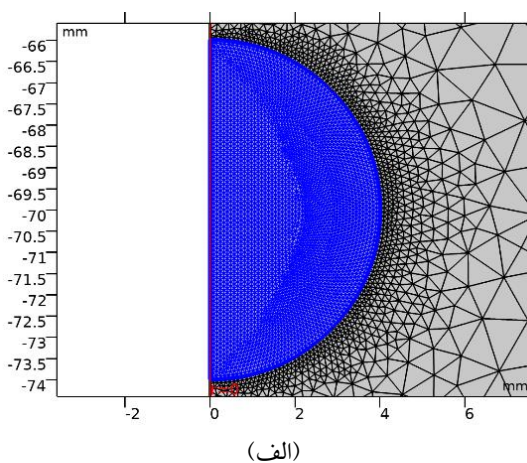
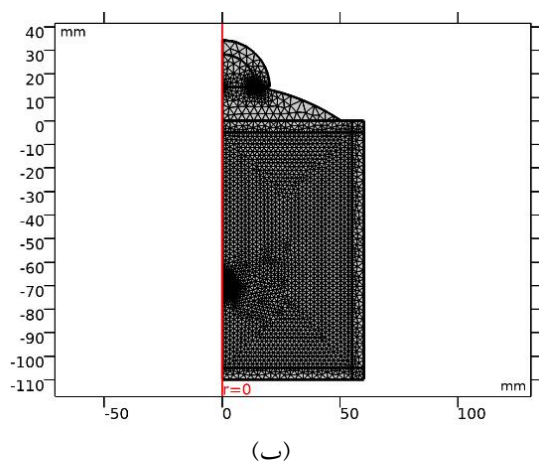
خطای محاسباتی ایجاد می‌شود، زمان شبیه‌سازی نیز خیلی طولانی نشود. مش‌بندی ناحیه تومور و بافت و نیز مولد فراصوت و آب به ترتیب در شکل‌های ۲-الف و ۲-ب نشان داده شده است.

جدول ۱. مقادیر کمیت‌های به کار رفته در شبیه‌سازی

مقدار	کمیت و واحد	مرجع
۱۰۵۵	ρ [kg/m ³]	[۱۵]
۳۶۰۰	c_p [J/kgK]	[۱۵]
۰/۵۱۲	λ [W/mK]	[۱۵]
۰/۰۰۰۴۷۱	V [s ⁻¹]	[۱۶، ۱۵]
۱۰۶۰	ρ_b [kg/m ³]	[۱۵]
۳۷۷۰	c_b [J/kgK]	[۱۵]
۸/۵۵۱	α [m ⁻¹]	[۱۷]
۰/۰۲۵۱	α_w [m ⁻¹]	[۱۷]
۱۰۰۰	ρ_w [kg/m ³]	[۱۷]
۳۳۸۰۰	Q_m [W/m ²]	[۱۶]

محاسبات، تومور به صورت کره‌ای ایده‌آل با شعاع ۰/۴ cm و بافت کبد به صورت مستطیل در نظر گرفته شده است. نمایی از ساختار در شکل ۲ نشان داده شده است.

همچنین سطح بافت مسطح و بافت از نظر خواص مواد همگن فرض شده است. انتشار و جذب امواج صوتی با توان ۱۵۰W و فرکانس ۱ MHz در فرایند درمان مورد استفاده قرار گرفته است. برای سهولت ناحیه تومور و بافت دارای مشخصه‌های یکسان در نظر گرفته شده و از تغییرات پارامترهای مشخصه بافت کبد و تومور سرطانی با دما صرف نظر شده است. کمیت‌های به کار رفته در شبیه‌سازی در جدول ۱ ارائه شده است. شبیه‌سازی با استفاده از نرم‌افزار کامسول مولتی فیزیک^{۱۰} و با حل معادله هلمهولتز با استفاده از روش المان محدود برای سطوح مرزی خمیده انجام شد که بیانگر شیوه انتشار و کانونی‌شدن امواج صوتی در ناحیه مورد نظر است. مش‌بندی نواحی مختلف در شبیه‌سازی متفاوت در نظر گرفته شده است تا علاوه بر این که کمترین

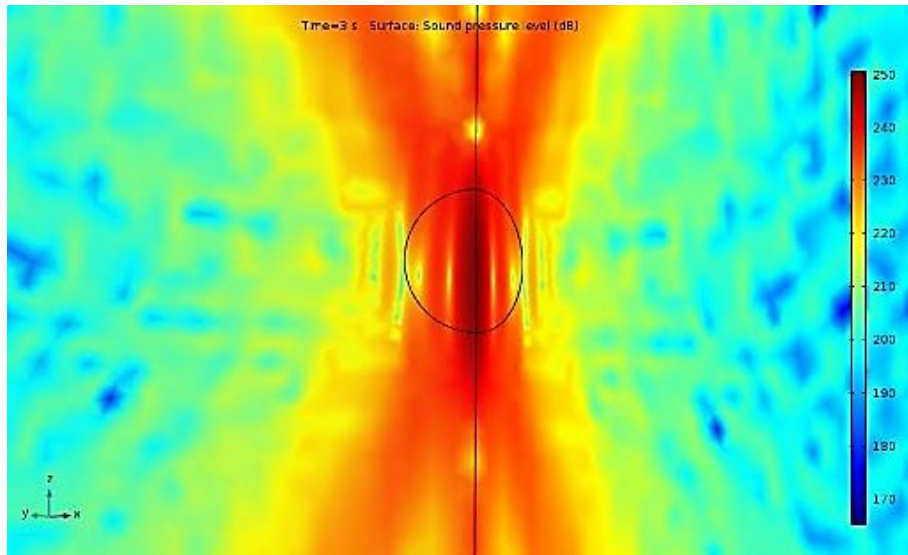


شکل ۲. نمایی از هندسه و مش‌بندی به کار رفته در شبیه‌سازی در الف) نواحی تومور و بافت کبد و ب) مبدل فراصوت، تومور، بافت و آب.

فشار در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، امواج صوتی در ناحیه تومور متمرکز شده و بیشترین فشار در مرکز ناحیه تومور ایجاد می‌شود و در مرکز تومور به ۲۵۰ dB می‌رسد.

۳. نتایج شبیه‌سازی

مولد امواج صوتی مدل JC شرکت هایفو^{۱۱} که در این شبیه‌سازی به کار رفته است، باعث ایجاد فشار در نواحی مختلف و در مسیر انتشار امواج صوتی می‌شود. توزیع این

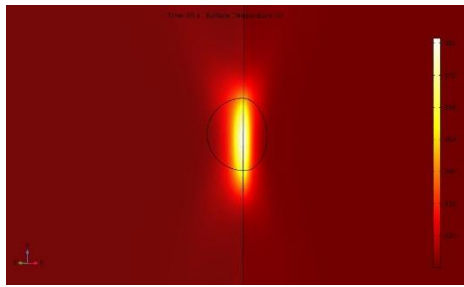


شکل ۳. توزیع فشار ناشی از امواج صوتی در نواحی تومور و بافت.

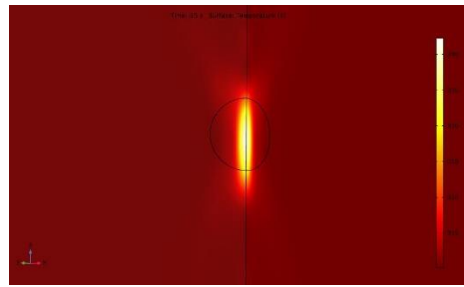
انجام شده روی ۳۴۰ توده یکسان و ریز کبد نشان داده است که تخریب بافت در دمای 43°C و بیشتر از آن (دمای K ۳۱۶ و بیشتر) اتفاق می‌افتد [۱۸]، بنابراین در زمان تابش ۲ ثانیه عملاً دما در بازه بسیار ناچیزی از تومور به بیش از این مقدار می‌رسد و تخریب تومور بسیار جزئی و قابل صرف‌نظر کردن است. درحالی‌که زمان درمان ۵۰ ثانیه می‌تواند منجر به تخریب بخش قابل توجهی از تومور شود.

برای درک بهتر از نواحی تخریب شده در شکل‌های ۵ و ۶، مرزهای هم‌دما که معیاری از آسیب نواحی مختلف بافت و تومور هستند، در زمان‌های ۲، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ ثانیه نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید الگوی نواحی هم‌دما در تمام زمان‌های درمان تقریباً یکسان است. اما در زمان ۲ ثانیه عملاً تخریب تومور فقط در ناحیه کوچکی ایجاد شده است، درحالی‌که در زمان ۵۰ ثانیه بخش قابل توجهی از تومور تخریب شده و فقط بخش ناچیزی از آن باقی مانده است. در زمان ۱۰۰ ثانیه نیز اگرچه تومور کاملاً از بین رفته اما بخش قابل توجهی از بافت سالم نیز آسیب دیده است.

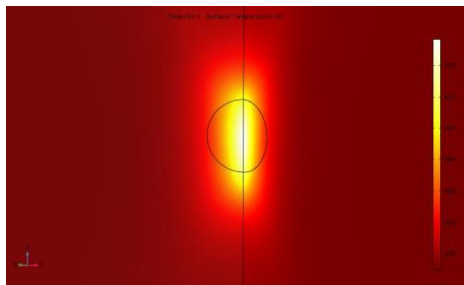
گرما در هر ناحیه در اثر برهم‌کنش امواج فراصوت با بافت بدن تولید می‌شود و دما افزایش می‌یابد. از طرفی فرایندهایی مثل هم‌رفت و رسانش باعث انتقال گرما از نواحی‌ای با دمای بالاتر به سایر نواحی می‌شوند. این فرایندها دائماً اتفاق می‌افتند. به منظور بررسی تأثیر این عوامل بر روی توزیع دما در شکل‌های ۴-الف تا ۴-د توزیع دما در چهار زمان ۲، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ ثانیه در مسیر انتشار، ناحیه تومور و بافت نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، بیشترین دما در تمام زمان‌های تابش‌دهی در نواحی‌ای واقع بر خط تقارن تومور و بافت قرار دارد و بیشینه دما با افزایش زمان تابش‌دهی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. به‌طوری‌که بیشترین دما در زمان تابش ۲ ثانیه $342/5\text{K}$ است، درحالی‌که این مقدار برای زمان تابش‌دهی ۱۰۰ ثانیه به 450K می‌رسد. در صورتی‌که زمان تابش‌دهی باز هم افزایش یابد، این مقدار بیشینه باز هم افزایش می‌یابد. همچنین این افزایش دما در بافت حتی می‌تواند منجر به تخریب بافت موجود در مسیر انتشار امواج صوتی شود. نتایج بررسی‌های



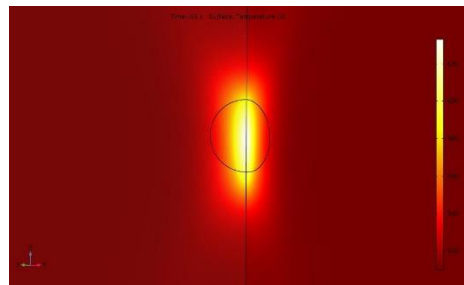
(ب)



(الف)

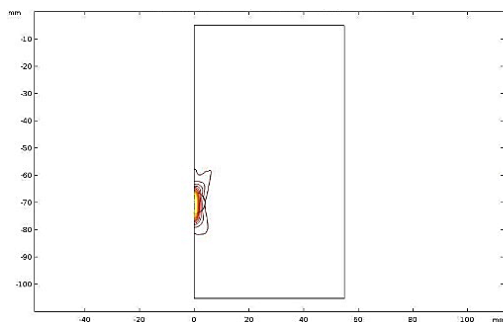


(د)

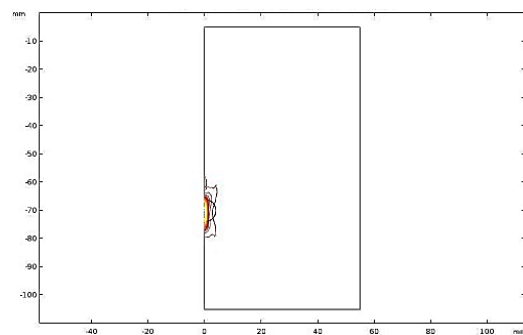


(ج)

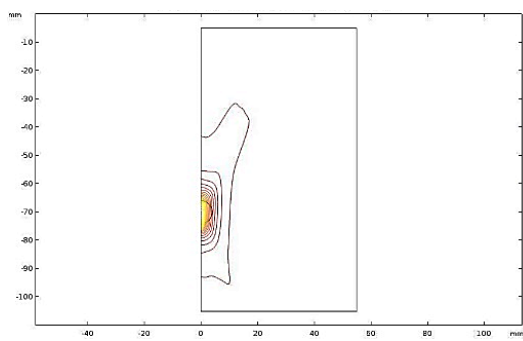
شکل ۴. توزیع دما ناشی از برهم کنش امواج صوتی با تومور و بافت در زمان‌های الف) ۲ s، ب) ۱۰ s، ج) ۵۰ s و د) ۱۰۰ s



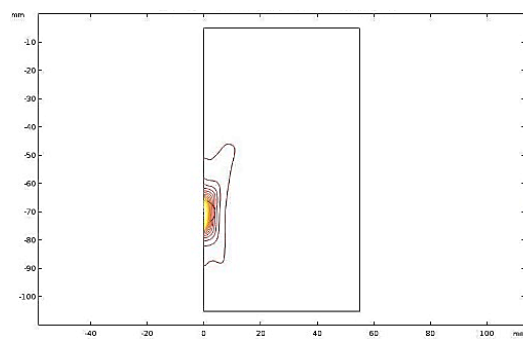
(ب)



(الف)



(د)

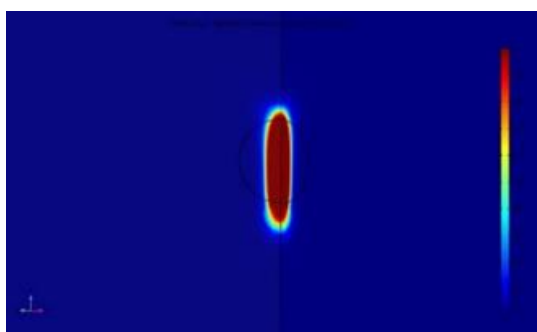


(ج)

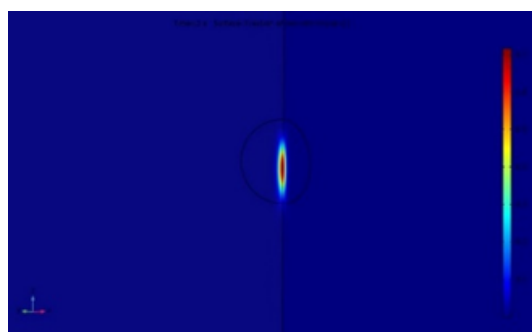
شکل ۵. مرزهای هم دما در زمان‌های الف) ۲ s، ب) ۱۰ s، ج) ۵۰ s و د) ۱۰۰ ثانیه

برای دید بهتر در مورد نواحی تخریب می‌توان از تابع تخریب آرنیوس استفاده کرد. این تابع دارای این قابلیت است که ناحیه تخریب برگشت‌ناپذیر را برای هر نوع بافت و توموری ارائه دهد. در شکل ۶ تخریب آرنیوس در چهار زمان درمان ۲، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ ثانیه مشاهده می‌شود. وقتی کسر تخریب آرنیوس به ۱ می‌رسد، تخریب بافت یا تومور اتفاق افتاده

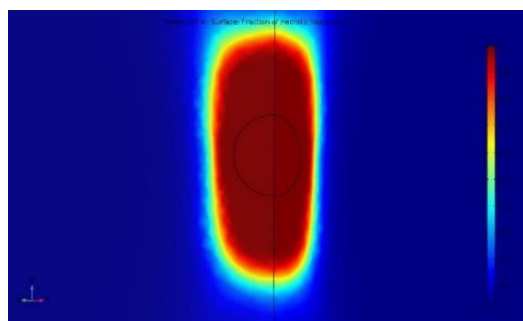
است. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید، بیشترین مقدار تخریب در زمان ۲ ثانیه برابر ۰/۷ است که نشانگر عدم تخریب بافت و تومور در این زمان است. این درحالی است که بخش قابل توجهی از ناحیه تومور در زمان درمان ۵۰ ثانیه تخریب شده است. انتخاب زمان درمان ۱۰۰ ثانیه نیز منجر به حذف بخش قابل توجهی از بافت سالم مجاور تومور می‌شود.



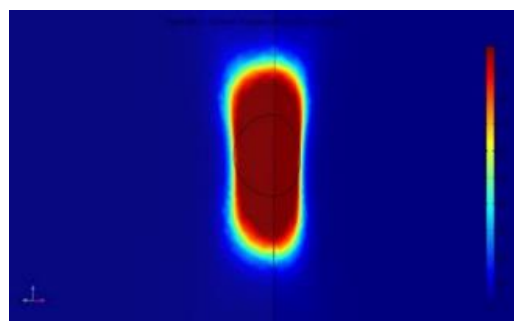
(ب)



(الف)



(د)



(ج)

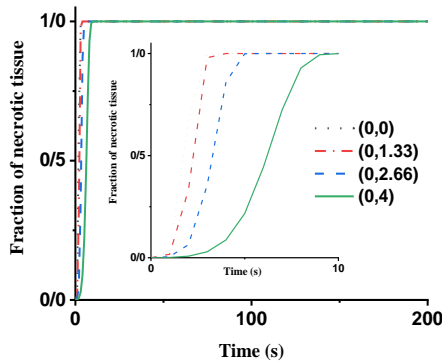
شکل ۶. توزیع کسر تخریب آرنیوس در نواحی تومور و بافت در زمان‌های درمان الف) ۲، ب) ۱۰، ج) ۵۰، و د) ۱۰۰ ثانیه.

نکته حائز اهمیت در نتایج در واقع شکل ناحیه تخریب است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، ناحیه تخریب در واقع ناحیه‌ای تقریباً بیضی شکل است.

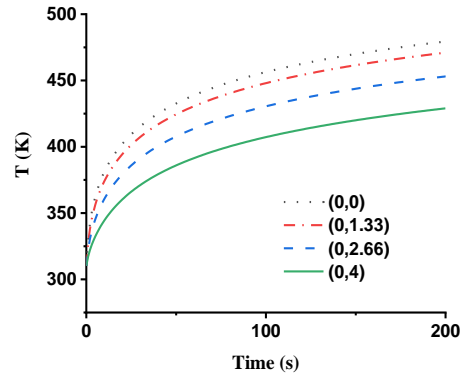
حذف کامل تومور می‌تواند منجر به تخریب بخش قابل توجهی از بافت سالم شود.

بنابراین، این شیوه درمان در مورد تومورهای بیضی شکل و عمیق با محور اصلی نشان داده شده در شکل مؤثرتر است و در سایر موارد فقط بخشی از تومور تخریب خواهد شد یا

در شکل‌های ۷-الف و ۷-ب به ترتیب تحول زمانی دما و کسر تخریب آرنیوس در نقاط (۰، ۲/۶۶)، (۰، ۱/۳۳)، (۰، ۰) و (۰، ۴) در مختصات استوانه‌ای رسم شده است. این نقاط در راستای محور شکل ۶ قرار دارند.



(ب)



(الف)

شکل ۷. ترتیب تحول زمانی الف) دما و ب) کسر تخریب آرنیوس در نقاط $(0, 0)$ ، $(0, 1/33)$ ، $(0, 2/66)$ و $(0, 4)$.

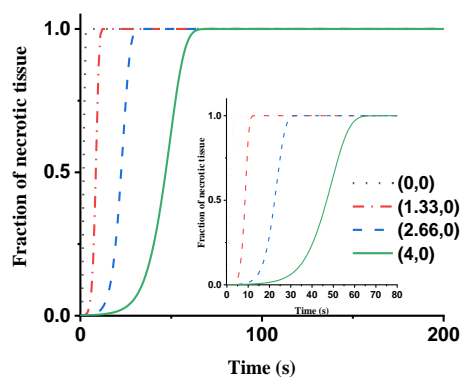
شده است. برای وضوح بیشتر نمودار کسر تخریب در ۸۰ ثانیه اول درمان در داخل شکل ۸-ب نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که افزایش دما با زمان درمان در تمام نقاط مشاهده می‌شود اما شیب این افزایش در نقاط نزدیک به محور بیشتر است. علاوه بر این، نتایج شکل ۸-ب نشان می‌دهد که مقدار کسر تخریب آرنیوس نقاط $(0, 0)$ ، $(0, 1/33)$ ، $(0, 2/66)$ و $(0, 4)$ به ترتیب در زمان‌های ۳، ۱۳، ۳۵ و ۷۲ ثانیه به مقدار ۱ می‌رسد و این یعنی این نواحی در این زمان‌ها دچار تخریب کامل شده است. بنابراین زمان درمان مناسب برای تخریب تومور کروی و متقارن با شعاع ۴ mm برابر با ۷۲ ثانیه است.

نکته حائز اهمیت اینجاست که در این زمان عملاً ناحیه تومور تخریب می‌شود، اما باید شرایط سایر نقاط و میزان تخریب بافت سالم به دقت مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین در شکل ۹ نمودار کسر تخریب آرنیوس در زمان درمان ۷۲ ثانیه برای کامل تخریب شده است، اما بهای این امر تخریب بخشی از بافت سالم است.

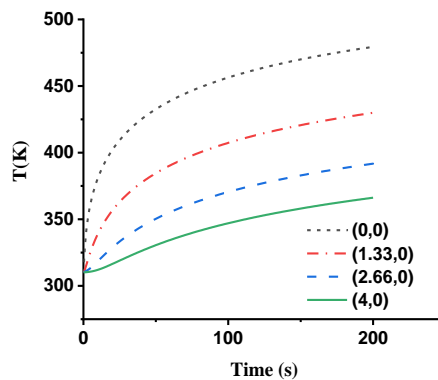
برای وضوح بیشتر نمودار کسر تخریب در ۱۰ ثانیه اول درمان در داخل شکل ۷-ب نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، دمای این نقاط با افزایش زمان افزایش می‌یابد. همچنین دور شدن از مرکز تومور منجر به کاهش دما می‌شود. علاوه بر این، نتایج شکل ۷-ب نشان می‌دهد که مقدار کسر تخریب آرنیوس در نقاط $(0, 0)$ ، $(0, 1/33)$ ، $(0, 2/66)$ و $(0, 4)$ به ترتیب در زمان‌های ۳، ۴، ۶ و ۱۱ ثانیه به مقدار ۱ می‌رسد و این یعنی تخریب کامل این نواحی در این زمان‌ها اتفاق افتاده است.

بنابراین در صورتی که هدف تخریب هر یک از این نواحی باشد، می‌توان زمان درمان را بر روی مقدار فوق‌الذکر تنظیم کرد.

در شکل‌های ۸-الف و ۸-ب نیز به ترتیب تحول زمانی دما و کسر تخریب آرنیوس در نقاط $(0, 0)$ ، $(R/3, 0)$ ، $(R/3, 0)$ و $(R, 0)$ واقع بر امتداد عمود بر محور شکل ۶ نشان داده نواحی تومور و بافت مجاور آن نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، تومور در این زمان به‌طور

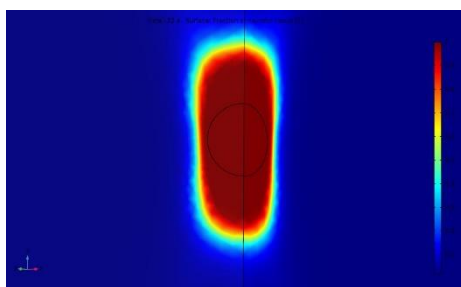


(ب)



(الف)

شکل ۸. تحول زمانی الف) دما و ب) کسر تخریب آرنیوس در نقاط $(0,0)$ ، $(1.33,0)$ ، $(2.66,0)$ و $(4,0)$.



شکل ۹. توزیع کسر آرنیوس در نواحی تومور و بافت در زمان ۷۲ ثانیه.

۴. نتیجه گیری

در این مقاله درمان سرطان سلول‌های کبدی یا کارسینوم هیپاتوسلولار به دلیل شیوع و خطرناک بودن این سرطان و نیز احتمال متاستاز آن به سایر نواحی مورد بررسی قرار گرفته است. متاستاز این سلول‌های سرطانی می‌تواند منجر به ایجاد تومورهای سرطانی در نواحی مختلف کبد شود. درمان با امواج فراصوت متمرکز شده با شدت بالا، HIFU، روش غیرتهاجمی‌ای است که در طی آن نیازی به وارد کردن الکتروود در بدن فرد بیمار نیست و به دفعات می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد، بنابراین شبیه‌سازی فرایند درمان سرطان سلول‌های کبدی یا کارسینوم هیپاتوسلولاری با مولد HIFU مدل JC شرکت HAIFU در این مقاله انجام و فرایند درمان مورد بررسی قرار گرفته است. مدل‌سازی دو بعدی براساس روش FEM برای حل معادله بیوگرمایی و معادله

غیرخطی حاکم برای انتشار امواج صوتی و با اعمال شرایط مرزی و اولیه انجام شده است و توزیع فشار ناشی از امواج صوتی، دما و نرخ تخریب با مدل تخریب آرنیوس برای ارزیابی شرایط درمان در زمان‌های درمان مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاکی از موفقیت فرایند درمان در تخریب بخشی از تومور در هر بار قرار دادن پروب HIFU است. همچنین نتایج نشان داد که ناحیه تخریب بیضی شکل با قطر بزرگی در امتداد محور پروب است. به عنوان مثال ناحیه تخریب در زمان‌های ۵۰ و ۱۰۰ ثانیه بیضی‌ای با قطر کوچک، قطر بزرگ) به ترتیب $(16/0, 6/66)$ و $(9/95, 21/1)$ میلی‌متر است. علاوه‌براین، بررسی تأثیر زمان درمان بر فرایند درمان نشان داد که دما و کسر تخریب آرنیوس با زمان افزایش می‌یابد اما در هر حال این شیب افزایش برای نقاط مختلف بافت و تومور متفاوت است و بیشترین دما، کسر

تخریب آرنیوس، نرخ افزایش دما و نرخ افزایش کسر تخریب در مرکز تومور و در نواحی نزدیک‌تر به مرکز تومور اتفاق می‌افتد که این پدیده ناشی از تمرکز امواج فراصوت در این ناحیه است. با توجه به نتایج به‌دست آمده، زمان تابش‌دهی

مناسب برای تخریب کامل تومور ۷۲ ثانیه است. همچنین میزان تخریب تومور و بنابراین موفقیت فرایند درمان به شدت به زمان درمان بستگی دارد و زمان درمان باید به دقت و قبل از شروع درمان بررسی و انتخاب شود.

۵. مأخذ

- [1] Bove, Torsten, Tomasz Zawada, Jørgen Serup, Alexander Jessen, and Mattia Poli, "High-frequency (20-MHz) high-intensity focused ultrasound (HIFU) system for dermal intervention: preclinical evaluation in skin equivalents", *Skin Research and Technology*, 2019, Vol.25, no.2, pp.217-228.
- [2] Marinova, Milka, Timo Wilhelm-Buchstab, and Holger Strunk, "Advanced pancreatic cancer: high-intensity focused ultrasound (HIFU) and other local ablative therapies", In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2019, Vol.191, no.03, pp.216-227. Georg Thieme Verlag KG, 2019.
- [3] Yang, Wen-Hui, Jun Xie, Zhi-Yong Lai, Mu-Dan Yang, Ge-Hong Zhang, Yuan Li, Jian-Bing Mu, and Jun Xu, "Radiofrequency deep hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer", *Chinese medical journal*, 2019, Vol.132, no.8, p.922.
- [4] Xu, Jinshun, Xueqing Cheng, Longfei Tan, Changhui Fu, Muneeb Ahmed, Jie Tian, Jianping Dou et al., "Microwave responsive nanoplatfrom via P-selectin mediated drug delivery for treatment of hepatocellular carcinoma with distant metastasis", *Nano letters*, 2019, Vol.19, no.5, pp.2914-2927.
- [5] Aliannezhadi, Maryam, Mehran Minbashi, and Valerii Viktorovich Tuchin, "Effect of laser intensity and exposure time on photothermal therapy with nanoparticles heated by a 793-nm diode laser and tissue optical clearing", *Quantum Electronics*, 2018, Vol.48, no.6, p.559.
- [6] Aliannezhadi, Maryam, Amir Hossein Mollazadeh, Mehran Minbashi, Nooshafarin Kazemikhoo, Fereshteh Ansari, Mohammad Ali Nilforoushzadeh, Sona Zare et al., "XML The effect of nano particles and laser intensity on cancer therapy and Tissue temperature variations after irradiation", 2018. [Online]. Available: <http://icml.ir/article-1-358-fa.html>.
- [7] Soni, Sanjeev, Himanshu Tyagi, Robert A. Taylor, and Amod Kumar. "Effect of Nanoparticle Concentration on Thermal Damage in Nanoparticle-Assisted Thermal Therapy." In *International Conference on Micro/Nanoscale Heat Transfer*, vol. 49668, p. V002T13A004. American Society of Mechanical Engineers, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1115/mnhmt2016-6418>.
- [8] Köhler, Max O., Charles Mougnot, Bruno Quesson, Julia Enholm, Brigitte Le Bail, Christophe Laurent, Chrit TW Moonen, and Gösta J. Ehnholm, "Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry", *Medical physics*, 2009, Vol.36, no.8, pp.3521-3535.
- [9] Aliannezhadi, Maryam, and Masoomeh Faez, "Cancer treatment by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)", 2017, pp.40-53. [Online]. Available: <http://rjms.iums.ac.ir/article-1-4862-en.html>.
- [10] Battais, Amélie, Victor Barrère, W. Apoutou N'Djin, Aurélien Dupré, Michel Rivoire, and David Melodelima, "Fast and Selective Ablation of Liver Tumors by High-Intensity Focused Ultrasound Using a Toroidal Transducer Guided by Ultrasound Imaging: The Results of Animal Experiments", *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2020, Vol.46, no.12, pp.3286-3295.
- [11] Zhu, Wenjun, Qian Chen, Qiutong Jin, Yu Chao, Lele Sun, Xiao Han, Jun Xu et al., "Sonodynamic therapy with immune modulatable two-dimensional coordination nanosheets for enhanced anti-tumor immunotherapy", *Nano Research*, 2021, Vol.14, no.1, pp.212-221.

- [12] Shin, Soo Hyun, Sang Hyun Park, Seung Won Kim, Minsun Kim, and Daehong Kim, "Fluorine MR imaging monitoring of tumor inflammation after high-intensity focused ultrasound ablation", *Radiology*, 2018, Vol.287, no.2, pp.476-484.
- [13] Haddadi, Samaneh, and Mohammad Taghi Ahmadian, "Analysis of nonlinear acoustic wave propagation in HIFU treatment using Westervelt equation", *Scientia Iranica*, 2018, Vol.25, no.4, pp. 2087-2097.
- [14] van Rhooon, Gerard C., "Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring?", *International Journal of Hyperthermia*, 2016, Vol.32, no.1, pp.50-62.
- [15] Solovchuk, Maxim A., Tony WH Sheu, Marc Thiriet, and Win-Li Lin, "On a computational study for investigating acoustic streaming and heating during focused ultrasound ablation of liver tumor", *Applied Thermal Engineering*, 2013, Vol.56, no.1-2, pp.62-76.
- [16] Shen, Wensheng, Jun Zhang, and Fuqian Yang, "Modeling and numerical simulation of bioheat transfer and biomechanics in soft tissue", *Mathematical and Computer Modelling*, 2005, Vol.41, no.11-12, pp.1251-1265.
- [17] Carter, Matt, Art Sullivan, Kenny Byers, and Michael Jessel, "Optimizing Ultrasonic Intensity for High Intensity Focused Ultrasound Therapy", 2014.
- [18] Mertyna, Pawel, Wallace Goldberg, Wei Yang, and S. Nahum Goldberg, "Thermal ablation: A comparison of thermal dose required for radiofrequency-, microwave-, and laser-induced coagulation in an ex vivo bovine liver model", *Academic radiology*, 2009, Vol.16, no.12, pp.1539-1548.

پی نوشت:

1. High-intensity focused ultrasound (HIFU)
2. Hepatocellular Carcinoma; HCC
3. Helmholtz equation
4. Cholangiocarcinoma
5. Viscosity
6. Metastasis
7. Finite Element Method
8. Pennes bioheat transfer equation
9. Perfusion
10. COMSOL Multiphysics
11. HAIFU