

## Simulation of Nano-Particle Mediated Hyperthermia inside Homogeneous Tissue in External Magnetic Field

M. Nazari<sup>1</sup>, R. Solgi<sup>1</sup>, Gh. Graily<sup>1</sup>, R. Mahdavi<sup>2</sup>, A. Shirazi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biophysics & Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 22 January 2018, Received in Revised Form: 12 April 2018, Accepted: 14 July 2018

### Abstract

In clinical studies, it is difficult to determine the temperature distribution throughout both tumor and normal tissue during hyperthermia treatment, since temperatures are sampled at only a limited number of locations with conventional sensors. Simulation studies can help physicians understand better the effects of the treatment. In this study, three 2D tumor models are built in the COMSOL software environment based on the images of nano-particle distributions in sliced PC3, DU145 and LAPC4 tumors. The images are pre-processed in MATLAB before being imported into COMSOL. A uniform distribution model is added as a control group. Temperature distribution, maximum temperature, time to reach steady state, CEM43, iso-effective dose and heat flux at tumor-tissue boundary are analyzed to evaluate the effect of the nano-particle distribution on hyperthermia treatment. The results indicate that a more concentrated nano-particle distribution is better in damaging diseased tissue than the uniform distribution under high heating power. A more uniform distribution is better than the concentrated distribution under low heating power. For concentrated nano-particle distributions, the location where the nano-particles are concentrated influences tissue damage: a more centered one has a better effect. Tumor tissue is more likely to be defective.

**Keywords:** *Simulation, COMSOL, Magnetic Nano-Particle, Hyperthermia*

---

\*Corresponding Author

Address: Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, Tehran University of Medical Sciences, P. O. Box: 1417743855, Tehran, Iran

Tel: +98-21-88973653

Fax: +98-21-88973653

E-mail: [shirazia@sina.tums.ac.ir](mailto:shirazia@sina.tums.ac.ir)

## بررسی شبیه‌سازی اثرات هایپر ترمیای ناشی از کاربرد نانو ذرات مغناطیسی بر بافت همگن واقع در میدان مغناطیسی خارجی

محمد نظری<sup>۱</sup>، راضیه سلگی<sup>۱</sup>، غزاله گرایلی<sup>۱</sup>، سید ربیع مهدوی<sup>۲</sup>، علیرضا شیرازی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران  
<sup>۲</sup> گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۱۱/۲، بازنگری: ۱۳۹۷/۱/۲۳، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۴/۲۳

### چکیده

در مطالعات کلینیکی، مشخص کردن توزیع دما درون بافت سالم و بافت تومورال در هنگام درمان هایپر ترمی دشوار است. از آنجا که با حس‌گرهای مرسوم، دما تنها در تعداد مکان محدودی اندازه‌گیری می‌شود، مطالعات شبیه‌سازی کمک می‌کند تا پزشکان به درک بهتری از این روش درمانی دست پیدا کنند. در این مطالعه، سه مدل تومور دوبعدی بر اساس تصاویر توزیع‌های نانوذره در تومورهای PC<sup>۳</sup>، DU<sup>۱۴۵</sup> و LAPC<sup>۴</sup> در محیط کامسول بازسازی شده است. تصاویر، پیش از وارد شدن در کامسول در متلب پیش‌پردازش می‌شوند. مدل توزیع یک‌نواخت به عنوان گروه کنترل اضافه می‌شود. توزیع دما، دمای ماکزیمم، زمان رسیدن به حالت ثابت، CEM<sup>۴۳</sup>، دوز هم اثر و شار گرما در مرز بافت-تومور برای ارزیابی اثر توزیع نانوذره بر درمان هایپر ترمی آنالیز شده است. نتایج نشان می‌دهند که در توان گرمایی بالا، توزیع چگال‌تر نانوذره اثر بهتری از توزیع یک‌نواخت در آسیب به بافت ناسالم دارد اما در توان‌های گرمایی پایین توزیع یک‌نواخت عمل کرد بهتری نسبت به توزیع چگال دارد. برای توزیع‌های چگال نانوذره، در محلی که نانوذرات متمرکز می‌شوند، روی پارامترهای گرمایی، از جمله شار گرما در مرز بین تومور-بافت سالم، تاثیر می‌گذارد. هر چه تمرکز نانوذرات به مرکز تومور نزدیک‌تر باشد، اثربخشی درمان بیش‌تر خواهد بود.

کلیدواژه‌ها: شبیه‌سازی، کامسول، نانوذره‌ی مغناطیسی، هایپر ترمی

\*نویسنده مسئول

نشانی: گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، کدپستی: ۱۴۱۷۷۴۳۸۵۵

تلفن: ۸۸۹۷۳۶۵۳ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۸۸۹۷۳۶۵۳ (۲۱) ۹۸+

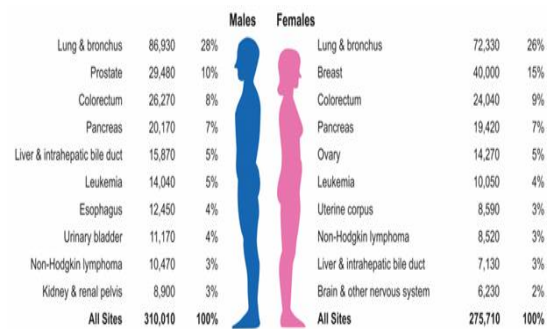
پست الکترونیکی: shirazia@sina.tums.ac.ir

## ۱- مقدمه

## ۱-۱- مطالعات گذشته

طبق آمار، پس از بیماری‌های قلبی، سرطان عامل اصلی مرگ در جهان به شمار می‌رود. این بیماری به واسطه‌ی رشد کنترل نشده‌ی سلول‌ها به وجود آمده و در صورت پیشرفت و گسترش در بدن بیمار می‌تواند منجر به مرگ وی شود. موارد مختلفی از جمله استعمال دخانیات، حضور میکروارگانیزم‌های عفونی، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و پرتوهای خطرناک به عنوان عوامل پیدایش این بیماری معرفی شده است [۱].

در سال ۲۰۱۰، در مجموع ۲۴۶۸۴۳۵ مرگ ثبت شده است که از میان آن‌ها ۵۷۴۷۴۳ مرگ یعنی حدود ۲۳ درصد بر اثر سرطان بوده است. شکل (۱) میانگینی از میزان مرگ ناشی از ابتلا به سرطان‌های متفاوت را بر اساس جنسیت در سال ۲۰۱۴ در آمریکا نشان می‌دهد [۲].



شکل (۱) - میزان مرگ ناشی از سرطان در سال ۲۰۱۴ با

مقایسه‌ی جنسیت و سهم هر نوع سرطان

از جمله‌ی این سرطان‌ها می‌توان به سرطان پروستات اشاره کرد که فراوانی زیادی را در بین انواع مختلف سرطان در آقایان به خود اختصاص داده است. آمار ارائه شده در شکل، مربوط به آمریکا بوده اما شواهد حاکی از آن است که شیوع سرطان پروستات در ایران نیز در دو دهه‌ی اخیر سه برابر شده است. از این رو ضرورت دستیابی به روش‌های جامع درمان سرطان و اتخاذ روش‌های موثر درمان برای هر نوع سرطان با توجه به ویژگی‌های آن بیش از پیش نمایان می‌شود.

هایپرترمی همراه با روش‌های دیگر درمان سرطان، از جمله جراحی، رادیوتراپی و کموتراپی، از روش‌های موثر درمان سرطان به شمار می‌رود. روش درمان هایپرترمی، مبتنی بر تخریب سلول‌های سرطانی از طریق بالا بردن دمای بدن

می‌باشد. این روش عموماً به عنوان یک درمان کمکی<sup>۱</sup> در کنار سایر روش‌ها، از جمله رادیوتراپی و کموتراپی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. در هایپرترمی، امکان استفاده از انواع مختلف انرژی به عنوان منبع تولید گرما وجود دارد که این منابع شامل ماکروویو، لیزر، فراصوت و میدان مغناطیسی هستند [۴]. درمان هایپرترمی می‌تواند به طور موثری در تومورها گرما ایجاد کند. با این حال بافت‌های سالم نیز می‌توانند انرژی ماکروویو، لیزر و فراصوت را جذب کنند که این امر منجر به اثرات نامطلوب و آسیب بافت‌های سالم می‌شود.

از آن‌جا که ابعاد نانوذرات، کوچک‌تر و یا قابل مقایسه با ابعاد سلول‌ها است، نزدیک شدن به سلول‌های هدف برای نانوذرات ساده‌تر است (در مقایسه با ذراتی که ابعادی بزرگ‌تر از ابعاد نانو دارند). بنابراین، هایپرترمی نانوذره‌ی مغناطیسی نسبت به دیگر روش‌های هایپرترمی این برتری را دارد که کارآمدی آن بالا و آسیب آن قابل کنترل است. هایپرترمی نانوذره‌ی مغناطیسی، از میدان مغناطیسی برای ایجاد گرما استفاده می‌کند که ایجاد گرما عمدتاً از طریق استفاده از اثر پسماند مغناطیسی صورت می‌گیرد.

گیلچریست<sup>۲</sup> و هم‌کارانش در سال ۱۹۵۷ برای اولین بار استفاده از مواد مغناطیسی در هایپرترمی را پیشنهاد کردند [۵]. هرگت<sup>۳</sup> و هم‌کارانش امکان حضور ذرات اکسید آهن (که به شکل تجاری در دسترس بود) را در درمان هایپرترمی به کمک آزمایش‌های درون‌تنی تایید کردند [۶]. موروز<sup>۴</sup> و هم‌کارانش ویژگی تجمع ذرات فرومغناطیس در تومور کبد را ثابت کردند [۷].

در سال ۲۰۰۹، ویلسون و هم‌کارانش نانوذرات طلا که با گلوکز پوشش داده شده بود را در تنظیم چرخه‌ی سلولی سرطان پروستات بررسی کرده و مکانیزم افزایش حساسیت سلول‌های سرطان پروستات، که به اشعه مقاوم بودند، توسط نانوذرات پوشیده شده با گلوکز کشف شد. بقای سلول و تکثیر با استفاده از روش MTT<sup>۵</sup> و روش کلونوژنیک اندازه‌گیری شد. با ۲ گری اشعه ارتو ولتاژ، نانوذرات پوشیده شده با گلوکز در مقایسه با اشعه‌ی ایکس تنها، یک افزایش ۵/۱ تا ۲ برابر را در مهار رشد سلول سرطانی نشان دادند. مقایسه‌ی تغییرات چرخه‌ی سلولی در طول ۲۴ ساعت در حضور نانوذرات پوشش داده شده با گلوکز، شتاب گرفتن در فاز G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> و تجمع سلول در فاز G<sub>2</sub>/M، ۲۹/۸ درصد در مقابل ۴/۱۸ درصد بوده است. در نتیجه نانوذرات پوشش داده شده با گلوکز باعث فعال شدن و شتاب گرفتن

<sup>۱</sup> Moroz

<sup>۵</sup> MTT (3(4,5Dimethylthiazol2yl) 2,5diphenyltetrazolium bromide, a yellow tetrazole)

<sup>۱</sup> Adjuvant

<sup>۲</sup> Gilchrist

<sup>۳</sup> Herget

شبیه‌سازی هایپرترمیای مغناطیسی از دهه‌ی ۱۹۸۰ شکل گرفته است. مطالعات شبیه‌سازی هایپرترمی در کنار کم‌هزینه بودن، از دقت بالایی نیز برخوردار است از جمله‌ی کارهایی که در این زمینه صورت گرفته است می‌توان به موارد زیر اشاره نمود.

هالاک<sup>۶</sup> و هم‌کارانش مدلی یک‌بعدی و غیرهمگن از نواحی شکمی و لگنی را آنالیز کردند [۱۲]. مطلوبیه<sup>۷</sup> و هم‌کارانش یک مدل حالت ثابت دوبعدی از سیدهای<sup>۸</sup> فرومغناطیسی کاشته شده که به شکل یک‌نواخت توزیع شده بود را ساختند [۱۳]. ژااو<sup>۹</sup> و هم‌کارانش برای سرطان سر و گردن یک مدل کروی ساختند [۱۴]. در این مدل، فرض شده بود که سیال با نانوذره‌ی فرومغناطیسی در بافت اسفنجی به شکل یک‌نواخت توزیع شده است. در واقع بیش‌تر مطالعات شبیه‌سازی، توزیع نانوذره را یکنواخت در نظر می‌گیرند، که در عمل این‌گونه نیست. کار ما از سه مدل توزیع واقعی در سرطان پروستات بر اساس نتایج کلینیکی استفاده می‌کند که در نهایت منجر به شبیه‌سازی واقعی‌تر و نتایج کاربردی‌تر در انتخاب پارامترهای درمانی مناسب در هایپرترمیای نانوذره‌ی مغناطیسی می‌شود.

## ۱-۲- هدف طرح

درمان هایپرترمی می‌تواند به طور موثری در تومورها گرما ایجاد کند. با این حال، بافت‌های سالم نیز می‌توانند انرژی مغناطیسی را جذب کنند که منجر به اثرات نامطلوب و آسیب بافت‌های سالم می‌شود. از این‌رو یافتن راه‌کاری که بتواند درون ناحیه‌ی مورد نظر، دمای مطلوب را ایجاد کند، بسیار اهمیت دارد.

هدف اولیه از طرح چنین مطالعه‌ای، به‌جای اندازه‌گیری دما تنها در چند نقطه‌ی مجزا که توسط حس‌گرها میسر می‌شود، فراهم ساختن زمینه‌ای برای دستیابی به اطلاعات دمایی در ناحیه‌ی پیوسته‌ای می‌باشد که تحت هایپرترمی قرار دارد.

البته در کنار این هدف اصلی، پارامترهای گرمایی موثر بر درمان هایپرترمی، از جمله توزیع دما، دمای ماکزیمم، زمان لازم برای رسیدن به حالت ثابت، CEM<sub>۴۳</sub>، دوز هم‌اثر و شار گرما در مرز تومور-بافت نیز معرفی گردیده و اثر چگالی نانوذره و توزیع مکانی آن بر این پارامترها مورد بررسی قرار گرفته است. به همین منظور، پارامترهای گرمایی برای سه مدل تومور پروستات

چرخه‌ی سلولی در فاز G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> و تجمع سلول در فاز G<sub>2</sub>/M شده است [۸].

در مطالعه‌ی تاچونلین<sup>۱</sup> و هم‌کارانش در سال ۲۰۱۴، از نانو الیاف الکترورسی شده‌ی زیست‌تخریب‌پذیر کیتوزان حاوی نانوذرات مغناطیسی Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> در فرکانس ۷۵۰ KHz و شدت مغناطیسی ۴/۶Kw استفاده شد. در شرایط درون‌تنی با استفاده از این نانوذرات غیرسمی، تکثیر سلول‌های تومورال به طور موثری کاهش یافت [۹].

در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۱۴، با استفاده از نانوذرات هیدروکسید آهن با پوشش دکستران به همراه پتیتید مخصوص تومور CREKA با میدان مغناطیسی متغیر<sup>۲</sup>، تومور القا شده درمان شد [۹]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴، کاربرد نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس پوشش داده شده با طلا<sup>۳</sup> به همراه دوکسوروبیسین<sup>۴</sup> بارگیری شده جهت هایپرترمی و دارورسانی بررسی گردید. این بررسی با دوده‌ی سلولی MCF-7 و H9C2 انجام شد. نتیجه‌ی این مطالعه نشان داد که سلول‌های سالم و تومورال پاسخ متفاوتی به گرمای تولید شده به وسیله‌ی نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس در یک میدان مغناطیسی متغیر با فرکانس کم دارند [۱۰].

در این مطالعات، میدان مغناطیسی اعمال شده، یک‌نواخت بود. امین‌فر در سال ۲۰۱۱، رفتار هیدروگرمایی یک سیال و ارتقای انتقال گرما در حضور میدان مغناطیسی غیریک‌نواخت در دو فاز مخلوط سیال را بررسی کرده است. میدان‌های خارجی غیریک‌نواخت در تیوبی که سیال قرار دارد اعمال شده است. نتیجه بدین صورت بود که عدد ناسلت<sup>۵</sup> سیال در میدان‌های مغناطیسی مختلف متغیر است و تغییرات آن به گرادیان میدان‌ها بستگی دارد. به گونه‌ای که میدان با گرادیان منفی، عدد ناسلت را افزایش داده، در حالی که میدان با گرادیان مثبت سبب کاهش آن می‌شود. عدد ناسلت، یک عدد بدون بعد می‌باشد که در انتقال حرارت، بیان‌گر نسبت گرمای انتقال یافته از طریق همرفت (جابه‌جایی) به انتقال گرما از طریق رسانش در مرز سیستم می‌باشد [۱۱].

یکی از مشکلات در مطالعات هایپرترمیای نانوذره، تعیین میدان دما بوده است. از آن‌جا که با استفاده از حس‌گرهای مجزا، دما تنها در تعداد محدودی نقطه اندازه‌گیری می‌شود [۱۲]، ارزیابی کارایی پروتکل‌های درمانی دشوار خواهد بود. از این‌رو مطالعات

<sup>۶</sup> Halac

<sup>۷</sup> Matloubieh

<sup>۸</sup> Seed

<sup>۹</sup> Zhao

<sup>۱</sup> Ta-chunlin

<sup>۲</sup> Alternating Magnetic Field (AMF)

<sup>۳</sup> Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs @ Au)

<sup>۴</sup> Doxorubicin

<sup>۵</sup> Nusselt

زمانی که  $H$  صفر می‌شود،  $M$  مقدار  $M_f$  را دارد. زمانی که  $H$ ،  $H_{cm}$  می‌شود خاصیت مغناطیسی ماده از بین می‌رود<sup>۳</sup> و  $M$  برابر با صفر می‌شود.

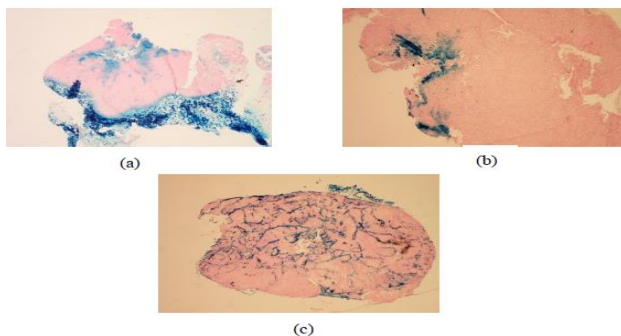
در فرایند پسماند، انرژی به شکل بازگشت‌ناپذیری از دست می‌رود. انرژی از دست رفته نهایتاً به گرما تبدیل می‌شود. توان انرژی از دست رفته به فرم زیر است:

$$p = \mu_0 f \oint M dH \quad (1)$$

که در آن  $\mu_0$ ،  $f$ ،  $M$  و  $H$  به ترتیب تراوایی مغناطیسی خلا<sup>۴</sup>، فرکانس میدان<sup>۵</sup>، مغناطیس شدگی<sup>۶</sup> و میدان مغناطیسی<sup>۷</sup> هستند.

## ۲-۲- ایجاد تصویر

در این مطالعه از سه مدل توزیع واقعی در سرطان پروستات استفاده شده است. به این صورت که سه نوع از تومورهای رایج ژنوگرفت<sup>۸</sup> پروستات انسان، PC۳، DU۱۴۵ و LAPC۴ با تلقیح سلول‌های تومور مربوطه به موش به دست آمده‌اند. زمانی که اندازه‌ی تومورها به  $0.2 \pm 0.15 \text{ cm}^3$  رسید، تزریق فرمولاسیون آبی نانوذره‌های اکسید آهن مغناطیسی با پوشش کربوهیدرات<sup>۹</sup> به درون تومور انجام شده که غلظت  $5/5 \text{ mg}$  Fe/cc در تومور حاصل شد. ۲۴ ساعت بعد از تزریق‌ها، تومورها از موش برداشته شده و با رنگ آبی<sup>۱۰</sup> رنگ‌آمیزی شده‌اند. سپس تومورها تصویربرداری شده تا توزیع‌های نانوذره به دست آید. شکل (۳) توزیع‌های نانوذره در سه تومور را نشان می‌دهد [۱۶].



شکل (۳) - توزیع نانوذره در تومورهای (a) PC۳، (b) DU۱۴۵، LAPC۴ (c)

تصاویر نشان داده شده در شکل (۳) پیش از وارد شدن در مدل‌های کامسول، در متلب پردازش می‌شوند. برای این‌که انجام

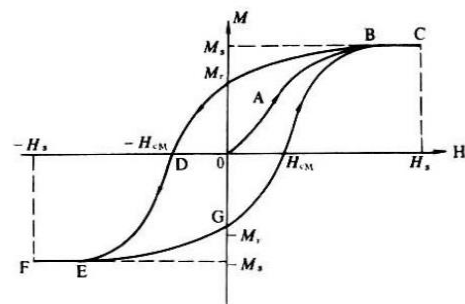
PC۳، DU۱۴۵ و LAPC۴ (که چگالی نانوذره‌ی متفاوت دارند) برای بررسی اثر چگالی نانوذره مقایسه شده است. در کنار آن، دو مدل DU۱۴۵ و متمرکز<sup>۱</sup> (که چگالی نانوذره در آن‌ها یک‌سان ولی توزیع مکانی متفاوت است) برای بررسی اثر توزیع مکانی با هم مقایسه شده است.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- سازوکار ایجاد گرما به وسیله‌ی میدان مغناطیسی

#### خارجی در حضور نانوذره

مکانیزم گرمایش مغناطیسی، پسماند مغناطیسی<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. مواد فرومغناطیس، دو قطبی‌های اتمی دارند که هم بزرگی و هم جهت دارند. زمانی که مواد فرومغناطیس در یک میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌گیرند، دو قطبی‌های مغناطیسی مجبور می‌شوند که با میدان خارجی هم‌راستا شده و در نتیجه مغناطیسی می‌شوند. اگر میدان مغناطیسی با یک فرکانس معین تغییر کند، بزرگی و جهت مغناطیس شدگی به شکل دوره‌ای تغییر می‌کند. شکل (۲) ارتباط مغناطیس شونده‌گی و میدان مغناطیسی را در مواد فرومغناطیس نشان می‌دهد [۱۵].



شکل (۲) - پسماند مغناطیسی

در شکل (۲) می‌توان دید که ماده در میدان مغناطیسی خارجی با بزرگی  $H_{cm}$  شروع به مغناطیسی شدن می‌کند. با افزایش اندازه‌ی میدان خارجی ( $H$ )، بزرگی میدان مغناطیسی القایی در ماده ( $M$ ) نیز افزایش می‌یابد. اگر اندازه‌ی  $H$  به  $H_s$  برسد ماده کاملاً مغناطیسی شده و  $M$ ،  $M_s$  می‌شود. زمانی که جهت  $H$  در نقطه‌ی  $B$  شروع به تغییر در جهت مخالف می‌کند، اندازه‌ی  $M$  کاهش می‌یابد. یک تاخیر فازی بین  $M$  و  $H$  وجود دارد، بنابراین

<sup>۴</sup> Magnetization

<sup>۷</sup> Magnetic Field

<sup>۸</sup> xenograft

<sup>۹</sup> MION- BNF-starch<sup>+</sup> 100nm

<sup>۱۰</sup> Prussian blue

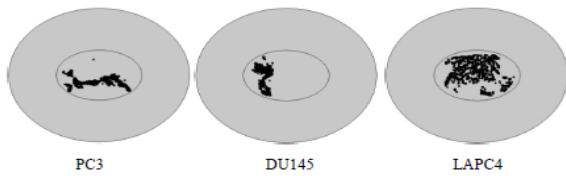
<sup>۱</sup> Centralized

<sup>۲</sup> Magnetic Hysteresis

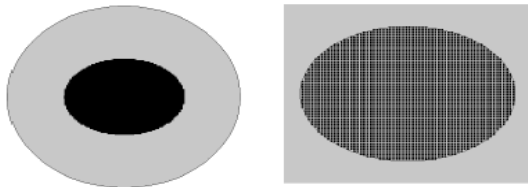
<sup>۳</sup> Demagnetized

<sup>۴</sup> Vacuum Magnetic Permeability

<sup>۵</sup> Field Frequency



شکل (۶) - مدل محاسباتی PC3، DU145 و LAPC4



(الف) (ب)

شکل (۷) - مدل محاسباتی توزیع یک‌نواخت در (الف) نمای کلی و (ب) تصویر بزرگ‌نمایی شده

سه توزیع نانوذره، سه مدل گرمایی را نتیجه می‌دهد. علاوه بر توزیع‌های نانوذره‌ی به دست آمده از اسلایس‌های تومور، ما هم‌چنین یک مدل کنترل که توزیع یک‌نواختی از نانوذره دارد را در نظر می‌گیریم (شکل ۷).

ویژگی‌های فیزیکی گرمایی و دیگر ویژگی‌های بافت تومور و سالم در جداول (۱) و (۲) [۱۷-۱۹] و ویژگی‌های سلول‌های خونی در جدول (۳) [۱۷-۱۹] آورده شده‌اند.

جدول (۱) - ویژگی‌های تومور و بافت

لایه	ضریب تناسب (1/s) A	انرژی فعال سازی E <sub>a</sub> (J/mol)	منبع گرمایی نقطه‌ای Q <sub>p</sub> (W/m <sup>3</sup> )	پرفیوژن اولیه (1/s) Ω	نرخ گرمایی متابولیکی Q <sub>m</sub> (W/m <sup>3</sup> )
تومور	1/8 × 10 <sup>-۲۶</sup>	۲/۳ × 10 <sup>-۵</sup>	۰/۰۱۶	۰/۰۰۹۵	۳۱۷۸۲/۵
بافت سالم	1/۰۳ × 10 <sup>-۲۸</sup>	۲/۴ × 10 <sup>-۵</sup>	۰	۰/۰۰۳	۶۳۷۴/۵

جدول (۲) - ویژگی‌های گرمایی تومور و بافت

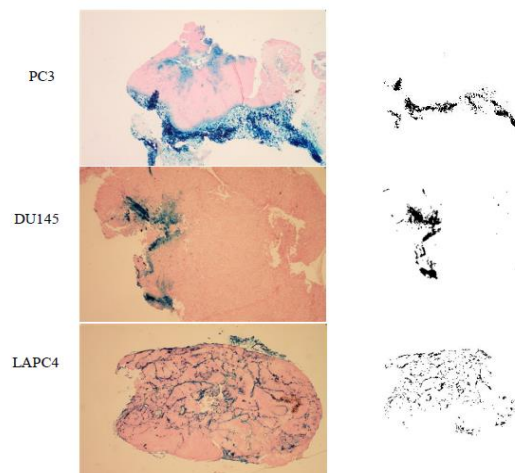
لایه	گرمای ویژه (J/kg.K) c	چگالی (kg/m <sup>3</sup> ) ρ	هدایت گرمایی (W/m.k)
تومور	۳۷۶۰	۱۰۶۵	۰/۵۱
بافت سالم	۳۷۶۰	۱۰۴۵	۰/۵۱

جدول (۳) - ویژگی‌های گرمایی خون

لایه	گرمای ویژه (J/kg.K) c	چگالی (kg/m <sup>3</sup> ) ρ	دما T <sub>b</sub> (°C)
خون	۳۷۷۰	۱۰۶۰	۳۷

منبع گرمایی نقطه‌ای (Q<sub>p</sub>) (جدول ۱) (۰/۰۱۶ W/m<sup>۳</sup>) به‌گونه‌ای انتخاب شده است که دمای ماکزیمم در مدل کنترل (مدل توزیع یک‌نواخت) بالاتر از ۴۶° C که دمای ماکزیمم معمول در مطالعات کلینیکی است، نشود [۲۰].

محاسبات در مدل‌های کامسول امکان‌پذیر باشد، تصاویر رنگی با رزولوشن بالای به دست آمده (۴۷۵۲×۳۱۶۸) در متلب به تصاویر رنگی کوچک‌تر (۲۲۵×۱۵۰) تغییر سایز می‌یابند. درصد پیکسل‌های رنگ‌آمیزی شده در تصویر اولیه ۱۰٪ است، درحالی‌که درصد پیکسل‌های رنگ‌آمیزی شده در تصویر تغییر سایز یافته ۸/۵٪ می‌باشد. در این مطالعه از نرم‌افزار متلب a R۲۰۱۴ ورژن ۸/۳ برای باینری کردن تصاویر توزیع نانوذرات استفاده شده است. شکل (۴) توزیع‌های نانوذره را در تصاویر اولیه و در تصاویر پردازش شده مقایسه می‌کند.

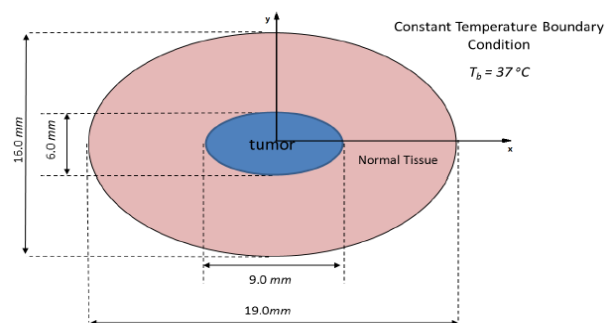


شکل (۴) - پیکسل‌های رنگ‌آمیزی شده در تصاویر اولیه و پیکسل‌های رنگ‌آمیزی شده در تصاویر پردازش شده در متلب

### ۳-۲-۲ مدل کامسول

#### ۱-۳-۲-۲ هندسه و توزیع

کامسول مولتی‌فیزیک ۴/۴، در ساخت مدل‌های گرمایی و هندسی مورد استفاده قرار گرفته است. مدل دوبعدی با فرض یک تومور بیضی و بافت سالم بیضی شکل در اطراف آن ساخته می‌شود (شکل ۵). توزیع‌های نانوذره‌ی به دست آمده در تصاویر پردازش شده (شکل ۴) و در تومورها (شکل ۶) نگاشته شده‌اند.



شکل (۵) - طرح کلی هندسه‌ی مورد بررسی

گرمایی ویژه‌ی از دست رفته (برحسب  $w/g \text{ SPL}$ ) مربوط به  $Q_p$  طبق رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$\text{SPL} = \frac{Q_p \times N}{c_{Fe} A_t} \quad (2)$$

که در آن  $N$ ،  $c_{Fe}$  و  $A_t$  به ترتیب تعداد پیکسل‌های نشان‌دار، غلظت آهن در تومور و سطح تومور هستند. زمانی که  $\text{SPL}$  مشخص شد، میدان مغناطیسی متناظر با درون‌یابی<sup>۲</sup> داده‌های جدول رابطه به دست می‌آید [۲۱]. زمانی که  $Q_p$   $0.16 \text{ W/m}^2$  است، میدان مغناطیسی  $29 \text{ kA/m}$  می‌شود. منبع گرما هم‌چنین می‌تواند برحسب  $Q_e$  میانگین توان گرمایی در واحد سطح تومور، بیان شود.

$$Q_e = \frac{Q_p \times N}{A_t} \quad (3)$$

که در آن  $N$  تعداد پیکسل‌های نشان‌دار و  $A_t$  سطح تومور را نشان می‌دهد. زمانی که  $Q_p$   $0.16 \text{ W/m}^2$  است،  $Q_e$   $10.5 \times 10^5 / 5$  می‌شود. برای راحتی، ما از  $Q_e$  برای توصیف منابع گرمایی در مطالعه استفاده می‌کنیم.

#### ۲-۴- معادلات حاکم

معادله‌ی تغییر شکل یافته‌ی بیوگرمایی<sup>۳</sup>، پنه<sup>۴</sup>، معادلات حاکم در توصیف انتقال گرما در تومور و در بافت سالم است که هم‌چنین آسیب گرمایی بافت را نیز سبب می‌شود [۲۲].

تومور:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t(x,y,t)}{\partial t} = k_t \nabla^2 T_t(x,y,t) + \rho_b c_b \frac{\omega_b}{e^{\Omega(x,y,t)}} (T_b - T_t(x,y,t)) + Q_m(x,y) - Q_p(x,y) \quad (4)$$

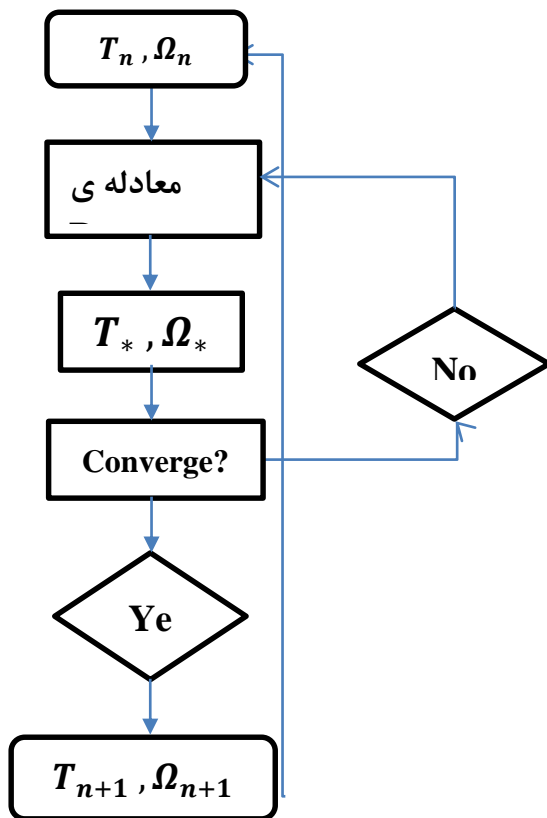
بافت سالم:

$$\rho_h c_h \frac{\partial T_h(x,y,t)}{\partial t} = k_h \nabla^2 T_h(x,y,t) + \rho_b c_b \frac{\omega_b}{e^{\Omega(x,y,t)}} (T_b - T_t(x,y,t)) + Q_m(x,y) \quad (5)$$

در معادله‌های (۴) و (۵)،  $t$  زمان و  $T$ ،  $c$ ،  $\rho$  و  $k$  به ترتیب چگالی بافت-تومور، گرمایی ویژه‌ی بافت-تومور، دمای بافت-تومور و هدایت گرمایی را نشان می‌دهند.  $\rho_b$ ،  $\omega_b$  و  $c_b$  به ترتیب نرخ فرایند حذف گرما در بافت به وسیله‌ی گردش خون<sup>۵</sup>، چگالی خون، دما و گرمایی ویژه‌ی خون را نشان می‌دهند.  $Q_m$  و  $Q_p$  نرخ تولید گرمای متابولیکی در بافت سالم/ تومور و منبع

$$\Omega(x,y,t) = A \int_0^t e^{\frac{-E_a}{RUT(x,y,t)}} dt \quad (6)$$

در معادله‌ی (۶)،  $A$ ،  $E_a$  و  $R_u$  به ترتیب ضریب معادله، انرژی اکتیواسیون و ثابت جهانی گاز را نشان می‌دهند. معادله‌ی آرنیوس یک رابطه برای وابستگی دمایی نرخ واکنش در محیط‌های شیمیایی است. انتگرال روی زمان به این معنی است که وسعت واکنش با زمان پیش می‌رود. این رابطه در این‌جا برای تخمین آسیب تجمعی تومور/بافت استفاده می‌شود. عبارت  $\frac{1}{e^{\Omega}}$  ضریب تصحیح پرفیوژن با در نظر گرفتن کاهش پرفیوژن محلی خون در نتیجه‌ی آسیب تومور و بافت در دماهای بالاتر است. معادله‌ی حاکم با کامسول حل می‌شود. شکل (۸) گام زمانی کامسول را نشان می‌دهد.



شکل (۸) - فلوچارت گام زمانی

<sup>۴</sup> Penne's

<sup>۵</sup> Perfusion Rate

<sup>۶</sup> Arrhenius

<sup>۱</sup> Specific Power Loss

<sup>۲</sup> Interpolate

<sup>۳</sup> Bio Heat

بررسی حساسیت به گام زمان، با مقایسه‌ی دماهای ماکزیمم در ناحیه‌ای که محاسبه‌ی دما در آن صورت می‌گیرد، برای انواع مختلف گام‌های زمانی انجام شد که در آن نوع شبکه‌بندی بدون تغییر ماند. نتایج در جدول‌های (۴) و (۵) خلاصه شده‌اند.

جدول (۴) - دمای ماکزیمم در مش‌بندی‌های مختلف

انواع شبکه‌بندی	PC3	DU145	LAPC4	یک‌نواخت
کوارسر	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۷۸	°C۴۸/۱۲۳	°C۴۵/۲۳۵
نرمال	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۷۸	°C۴۸/۱۲۴	°C۴۵/۲۳۵
خیلی ریز	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۸۱	°C۴۸/۱۲۵	°C۴۵/۲۳۷

جدول (۵) - دمای ماکزیمم به عنوان تابعی از گام زمانی

گام زمانی	PC3	DU145	LAPC4	یک‌نواخت
s۰/۲	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۷۸	°C۴۸/۱۲۴	°C۴۵/۲۳۵
s۱	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۷۸	°C۴۸/۱۲۴	°C۴۵/۲۳۵
s۵	°C۴۸/۸۶۴	°C۵۲/۷۷۸	°C۴۸/۱۲۴	°C۴۵/۲۳۵

بعد از بررسی استقلال از شبکه، تحلیل‌های حرارتی با المان‌های مثلثی با تعداد ۱۴۴۸ المان و ۴۳۴۴ گره انجام شده است.

### ۳- یافته‌ها و بحث

منظور اولیه از ترتیب دادن این مطالعه، فراهم کردن زمینه‌ای برای دستیابی به اطلاعات دمایی در ناحیه‌ی پیوسته‌ای است که تحت هایپرترمی (اعم از تومور و بافت سالم) قرار دارد (به‌جای اندازه‌گیری دما تنها در چند نقطه‌ی مجزا که توسط حس‌گرها میسر می‌شود). اما در کنار این هدف اصلی، پارامترهای گرمایی موثر بر درمان هایپرترمی، از جمله توزیع دما، دمای ماکزیمم، زمان لازم برای رسیدن به حالت ثابت، CEM۴۳، دوز هم اثر و شار گرما در مرز تومور-بافت معرفی گردیده و بررسی اثر چگالی نانوذره و توزیع مکانی آن بر این پارامترها صورت گرفته است. به همین منظور، پارامترهای گرمایی سه مدل تومور پروستات PC۳، DU۱۴۵ و LAPC۴ (که چگالی نانوذره متفاوت دارند) برای بررسی اثر چگالی نانوذره مقایسه شده‌اند. در کنار آن، دو مدل DU۱۴۵ و متمرکز<sup>۲</sup> (که چگالی نانوذره یکسان دارند) برای بررسی اثر توزیع مکانی با هم مقایسه گردیده‌اند.

این دو مدل، چگالی نانوذره‌ی یکسان ولی توزیع مکانی متفاوت دارند (در DU۱۴۵ نانوذره در مرز تومور و بافت سالم قرار دارد

### ۲-۵- شرایط اولیه و مرزی

شرط مرزی، پیوستگی دما و شار گرما در سطح مشترک تومور و بافت سالم می‌باشد:

$$k_t \frac{\partial T_t(x,y,t)}{\partial n} = k_h \frac{\partial T_h(x,y,t)}{\partial n},$$

$$\partial T_t(x,y,t) = \partial T_h(x,y,t); \text{ at } \frac{x^2}{a_1^2} + \frac{y^2}{b_1^2} = 1 \quad (۷)$$

در مرز بافت، شرط مرزی، دمای ثابت متناظر با دمای مرکزی بدن ۳۷°C است.

$$T_h(x,y,t) = 37^\circ\text{C}; \text{ at } \frac{x^2}{a_1^2} + \frac{y^2}{b_1^2} = 1 \quad (۸)$$

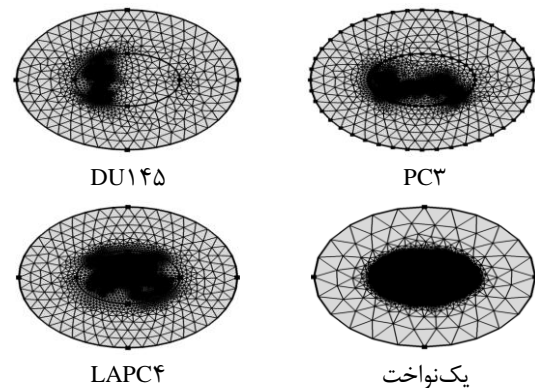
که در معادلات (۷) و (۸)  $a_1=0/0045\text{m}$  و  $b_1=0/003\text{m}$ ،  $a_2=0/0095\text{m}$  و  $b_2=0/008\text{m}$  است.

در هر دو ناحیه‌ی بافت سالم و تومور، دمای اولیه ۳۷°C است:

$$T_h(x,y,t=0) = 37^\circ\text{C}; \text{ at } \frac{x^2}{a_1^2} + \frac{y^2}{b_1^2} \leq 1 \quad (۹)$$

### ۲-۶- زمان و شبکه‌بندی سیستم

زمان کل مد نظر در این مطالعه ۱۲۰۰s و گام زمانی ۱s است. شکل (۹) شبکه‌بندی‌های المان محدود<sup>۱</sup> چهار مدل در کامسول را نشان می‌دهد.



شکل (۹) - مش‌های چهار مدل در کامسول

برای آزمودن این که گام زمانی و نوع شبکه‌بندی که انتخاب شده است چگونه بر نتایج اثر می‌گذارد، بررسی حساسیت انجام شد. بررسی حساسیت به شبکه‌بندی، با مقایسه‌ی دماهای ماکزیمم در ناحیه‌ای که محاسبه‌ی دما در آن صورت می‌گیرد، برای انواع مختلف شبکه‌بندی انجام شد که در این جا گام زمان در طول تست بدون تغییر ماند.

<sup>۲</sup> Centralized

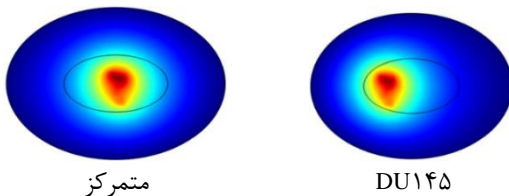
<sup>۱</sup> Finite Element



هرکدام از مدل‌ها توزیع دما و دمای ماکزیمم متفاوتی را نشان می‌دهد. DU۱۴۵ بالاترین دمای ماکزیمم را هم در تومور و هم در بافت سالم دارد در حالی که توزیع یک‌نواخت کم‌ترین دماهای ماکزیمم را هم در تومور و هم در بافت سالم در بین مدل‌ها دارد که این همان ترتیب چگالی نانوذره است.

بنابراین می‌توانیم نتیجه بگیریم که توزیع چگال‌تر نانوذره دمای بالاتری را تحت اثر توان گرمایی کل یک‌سان در هایپرترمی نانوذره‌ی مغناطیسی، نتیجه می‌دهد.

نتایجی که در این قسمت از مطالعه با تغییر توزیع مکانی نانوذره از مرکز تومور و بافت سالم در DU۱۴۵ به مرکز تومور در مدل متمرکز به دست آمده در شکل (۱۲) نشان داده شده‌اند که نشان می‌دهد نتیجه‌ی مدل متمرکز همانند نتایج مدل ۱۴۵ DU بوده و توزیع مکانی اثرگذار نبوده است.



شکل (۱۲) - توزیع دما در تومور و بافت سالم بعد از ۱۲۰۰ s گرمایش برای  $Q_e = 5/51 \times 10^5 \text{ W/m}^2$  در دو مدل

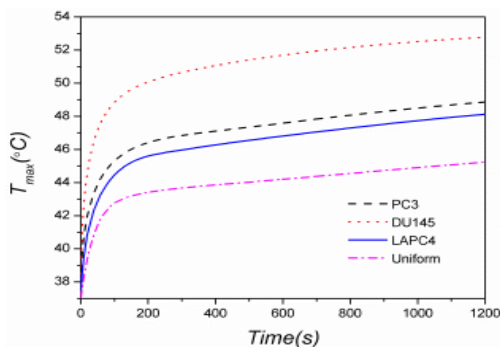
### ۳-۲ - دمای ماکزیمم و زمان رسیدن به حالت ثابت

شکل (۱۳) دماهای ماکزیمم به دست آمده و زمان لازم برای رسیدن به حالت ثابت را در تومورها نشان می‌دهد. زمان رسیدن به حالت ثابت،  $t_s$  با این رابطه به دست می‌آید:

$$\frac{T(t_s) - T_i}{T_f - T_i} = 0.99 \quad (10)$$

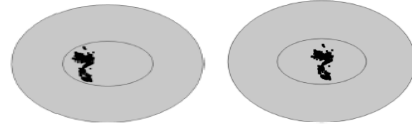
که در آن  $T_i$  و  $T_f$  دماهای اولیه و نهایی را نشان می‌دهند. از

مطالعات قبل نظیر مطالعه‌ی پیرس<sup>۱</sup> داریم [۱۵]



شکل (۱۳) - دماهای بیشینه در تومور - زمان

درحالی که در مدل متمرکز نانوذره در مرکز بافت تومورال تجمع دارد) که مقایسه‌ی این دو نهایتاً اثر توزیع مکانی نانوذره بر پارامترهای گرمایی را نشان می‌دهد. مدل توزیع یک‌نواخت نیز به عنوان گروه کنترل اضافه شده است.



شکل (۱۰) - متمرکز (راست)، DU۱۴۵ (چپ)

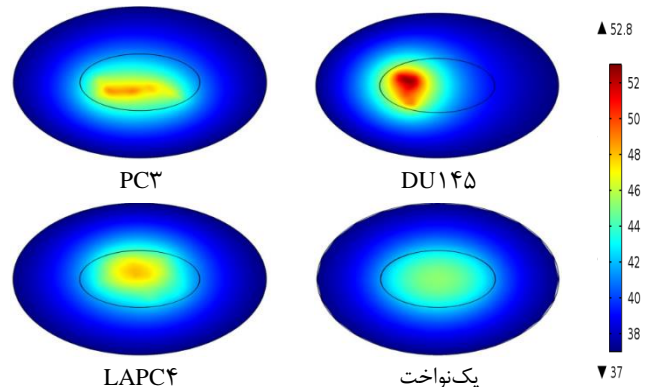
### ۳-۱ - توزیع دما

توزیع‌های دما اطلاعات اساسی راجع به اثر هایپرترمی نانوذره‌ی مغناطیسی روی بافت سالم و تومور در اختیار ما می‌گذارد که این اطلاعات برای ارزیابی پروتکل‌های درمانی مفید هستند. این در حالی است که با استفاده از حس‌گرهای مرسوم، دما تنها در تعداد محدودی نقطه‌ی مجزا تعیین می‌گردد. آن‌چه از مطالعات قبل برای توزیع‌های دما به شکل عددی در تومور و بافت سالم در چهار مدل محاسبه شده است در جدول (۶) آورده شده است.

جدول (۶) - دمای ماکزیمم در تومور و بافت سالم

	دمای ماکزیمم تومور (°C)	دمای ماکزیمم بافت سالم (°C)
یک‌نواخت	۴۵/۲	۴۲/۶
LAPC۴	۴۸/۱	۴۴/۳
PC۳	۴۸/۹	۴۴/۲
DU۱۴۵	۵۲/۸	۴۶

نتایجی که ما از شبیه‌سازی روی این مدل‌های سرطان به دست آوردیم متناظر با نتایج قبل بوده و در شکل (۱۱) نشان داده شده است.



شکل (۱۱) - توزیع دما در تومور و بافت سالم بعد از ۱۲۰۰ s

گرمایش برای  $Q_e = 5/51 \times 10^5 \text{ W/m}^2$

<sup>۱</sup> Pearce

اما آنچه در این مطالعه به دست می‌آید در جدول (۷) خلاصه شده است.

**جدول (۷)** - ترتیب زمان رسیدن به حالت ثابت (t<sub>s</sub>) در تومورها و بافت‌های سالم از کوچک به بزرگ

	زمان رسیدن به حالت تعادل در تومور (S)	زمان رسیدن به حالت تعادل در بافت سالم (S)
یک‌نواخت	۱۱۴۹	۱۱۴۵
PC۳	۱۱۳۹	۱۱۳۲
LAPC۴	۱۱۴۶	۱۱۳۶
DU۱۴۵	۱۱۰۷	۱۰۷۳

در تطابق با مطالعه‌ی پیرس، این همان ترتیب توزیع از غلیظ به یک‌نواخت است. این نشان می‌دهد که توزیع غلیظ‌تر در زمان کم‌تری به حالت ثابت می‌رسد. دلیل آن این است که در مدل‌های توزیع چگال، تومورها به شکل متمرکز گرم می‌شوند و گرادیان دما بین نقاط همسایگی در تومورها و در بافت‌های سالم بزرگ‌تر از مقدار آن در مدل‌های توزیع یک‌نواخت است. دیفیوژن متناسب با گرادیان دما است به گونه‌ای که گرما در یک مدل توزیع چگال، سریع‌تر منتشر می‌شود و زمان رسیدن به تعادل کم‌تر خواهد بود. هم‌چنین با تغییر توزیع مکانی نانوذره نیز تفاوتی در زمان رسیدن به تعادل ایجاد نشده است.

### ۳-۳- کانتور CEM۴۳

نتایج بخش‌های توزیع دما، ماکزیمم دما و زمان رسیدن به حالت ثابت به ما در فهم اثر هایپرترمیای نانوذره در تومورها و در بافت‌های سالم کمک می‌کند. با این حال معیاری که مستقیماً اثر درمان‌های هایپرترمیای مختلف را مقایسه می‌کند می‌بایست معرفی شود. CEM<sup>۴۳</sup> یکی از این معیارها است و به طور گسترده در بررسی‌های کلینیکی استفاده می‌شود. از آن‌جا که دما در روند هایپرترمی با زمان تغییر می‌کند و دماها در پروسه‌های هایپرترمیای مختلف با نرخ‌های متفاوت تغییر می‌کند، ارزیابی و مقایسه‌ی اثرات گرمایی در پروسه‌های مختلف دشوار است. یک راه حل، تبدیل پروسه‌ی دما-متغیر به پروسه‌ی دما-ثابت است. زمان لازم برای رسیدن به اثر گرمایی یکسان، در پروسه‌ی دما-ثابت که ما آن را زمان معادل می‌نامیم، متفاوت از زمان اصلی است و از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید.

$$CEM43(x, y) = \int_0^t R^{43-T(x,y,t)} dt \quad (11)$$

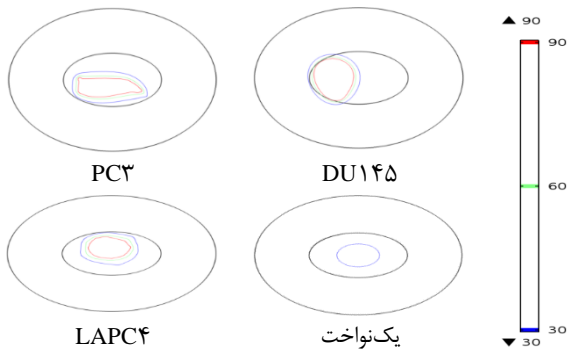
where R=0.5 for T> 43°C and R=0.25 for T< 43°C

<sup>۱</sup> Cumulative Equivalent Minutes heating at a constant temperature at 43°C

اگر در این رابطه زمان را قرار بدهیم (که زمان‌های استاندارد ۶۰۳۰ و ۹۰ دقیقه در نظر گرفته می‌شوند) [۲۳] نقاطی به دست می‌آیند که مختصات (X و Y) آن‌ها در معادله‌ی (۱۱) صدق می‌کنند. این نقاط در مجموع ناحیه‌ی داخل کانتور (مثلاً کانتور CEM<sub>۴۳</sub>=۳۰min، برای زمان ۳۰ دقیقه) را تشکیل می‌دهند.

DU۱۴۵

کانتورهای CEM<sub>۴۳</sub>=۳۰، ۶۰، ۹۰min برای چهار مدل نشان داده شده‌اند (شکل ۱۴).



**شکل (۱۴)** - کانتورهای CEM<sub>۴۳</sub> = ۳۰، ۶۰، ۹۰min

ناحیه‌ی داخل کانتور CEM<sub>۴۳</sub>=۳۰min ناحیه‌ای است که دوز گرمایی که دریافت کرده است معادل گرمایش لازم برای حفظ دمای ۴۳°C به مدت ۳۰ دقیقه در آن ناحیه بوده است. نواحی داخل کانتورهای ۹۰ و ۶۰min CEM<sub>۴۳</sub> نیز به همین ترتیب تعریف می‌شوند. در جدول (۸) درصد نواحی تومور داخل کانتورهای CEM<sub>۴۳</sub>=۹۰، ۳۰، ۶۰min در چهار مدل مقایسه شده‌اند.

**جدول (۸)** - درصد نواحی از تومور با CEM<sub>۴۳</sub> = ۳۰، ۶۰، ۹۰min

برای  $Q_e = 5/51 \times 10^5 \text{ W/m}^2$  برای چهار مدل

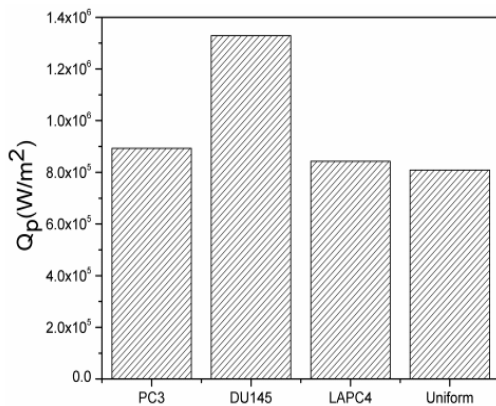
	CEM43=30 min%	CEM43=60 min%	CEM43=90 min%
یک‌نواخت	۲۲/۸	.	.
LAPC۴	۴۵/۶	۲۸/۷	۲۱/۶
PC۳	۴۶/۳	۳۰/۸	۲۳/۳
DU۱۴۵	۴۳/۳	۳۶/۷	۳۲/۴

در هایپرترمیای نانوذره‌ی مغناطیسی، نقاطی از تومور که در آن‌ها CEM<sub>۴۳</sub> بزرگ‌تر از ۶۰min است به عنوان نقاطی در نظر

اعداد به دست آمده از هر سه مقدار متناظر مربوط به مدل DU145 بزرگتر است. همان‌گونه که قبلاً ذکر شد، بر اساس پروتکل‌های درمانی کانتور 60 min بزرگتر تومور به معنای درمان موثرتر است. بنابراین با ثابت نگه داشتن چگالی نانوذره و تنها با تغییر مکان توزیع آن (از مرز تومور-بافت در DU145 به مرکز تومور در مدل متمرکز) توانسته‌ایم به درمان مطلوب‌تری دست یابیم. این مدل نه تنها در آسیب به تومور موثرتر از مدل DU145 عمل می‌کند، بلکه در آسیب زدن به بافت سالم اطراف تومور نیز منتج به نتایج مطلوب‌تری می‌شود، به طوری که درصد ناحیه‌ی سالم در هر سه کانتور در مدل متمرکز اعداد کوچک‌تری نسبت به مقادیر متناظر در مدل DU145 هستند. درحالی‌که درصد بافت سالم در کانتور 30 در DU145 نزدیک 1/3٪ و در کانتور 60 min، حدود 0/1٪ است. درصدهای متناظر برای مدل متمرکز کم‌تر از 0/4٪ و 0 است. بنابراین چه از نظر تخریب بافت تومور و چه از نقطه‌نظر آسیب زدن به بافت سالم اطراف، توزیع نانوذره در وسط تومور نسبت به زمانی که نانوذره در مرز تومور و بافت توزیع شده است عمل کرد بهتری را به همراه دارد.

### ۳-۴- دوز هم‌اثر<sup>۱</sup>

دوز هم‌اثر، توان گرمایی لازم برای رسیدن به  $60 \text{ min} >$  CEM43 در 90٪ از ناحیه‌ی تومورال است [20]. دوز هم‌اثر برای هر یک از مدل‌ها محاسبه شده و نمودار آن در شکل (۱۶) رسم شده است.



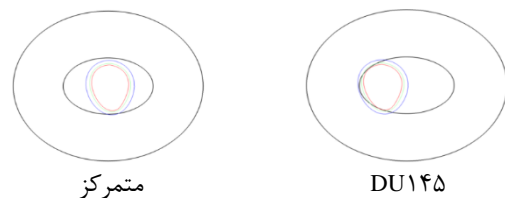
شکل (۱۶) - دوزهای هم‌اثر برای هر کدام از چهار مدل تومور

DU145 بیش‌ترین و توزیع یک‌نواخت کم‌ترین دوز گرمایی را برای رسیدن به  $60 \text{ min} >$  CEM43 در 90٪ از ناحیه‌ی تومورال نیاز دارند. بنابراین طبق نتایج این قسمت، توزیع یک‌نواخت بالاترین کارایی را در درمان خواهد داشت.

گرفته می‌شوند که اثر گرمایی کافی را دریافت کرده‌اند، به گونه‌ای که این نقاط به شکل گرمایی آسیب‌زده شده‌اند [24]. برای  $60 \text{ min} >$  CEM43 در PC3، DU145، LAPC4 و توزیع یک‌نواخت، به ترتیب 30/8٪، 36/7٪، 28/7٪ و 0٪ از تومور آسیب دیده وجود دارد. DU145 بیش‌ترین ناحیه‌ی تومور آسیب دیده را دارد. ناحیه‌ی آسیب تومور PC3 بزرگ‌تر از LAPC4 است و همان‌گونه که انتظار می‌رفت مدل توزیع یک‌نواخت کوچک‌ترین نواحی آسیب تومور را دارد و این به خاطر این است که در مدل توزیع یک‌نواخت، ناحیه‌ی بزرگ‌تری از تومور با نانوذره پوشیده شده است که نهایتاً به این منجر می‌شود که ناحیه‌ی تومور بزرگ‌تر، دوز گرمایی کم‌تری را دریافت کند.

در هر چهار مدل، درصد نواحی آسیب دیده‌ی بافت سالم کم‌تر از 0/1٪ است. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که آسیب بافت در قیاس با آسیب تومور قابل اغماض است و از آن‌جا که آسیب تومور مد نظر ماست، با در نظر گرفتن هر دوی آسیب تومور و آسیب بافت سالم، می‌توان نتیجه گرفت که PC3، DU145، LAPC4 و توزیع یک‌نواخت بهترین و بدترین اثر درمانی را دارند.

حال با تغییر مکان توزیع نانوذره از مرز تومور و بافت سالم در DU145 به مرکز تومور در مدل متمرکز، اثر توزیع مکانی در CEM43 را بررسی می‌کنیم. نتیجه‌ی به دست آمده در منحنی شکل (۱۵) نشان داده شده است.



شکل (۱۵) - کانتورهای  $30, 60, 90 \text{ min}$  برای دو مدل

اعدادی که در این قسمت از مطالعه برای کانتورهای 60، 30 و 90 min در تومور برای مدل متمرکز به دست آمده به همراه اعداد متناظر DU145 در جدول (۹) آورده شده‌اند.

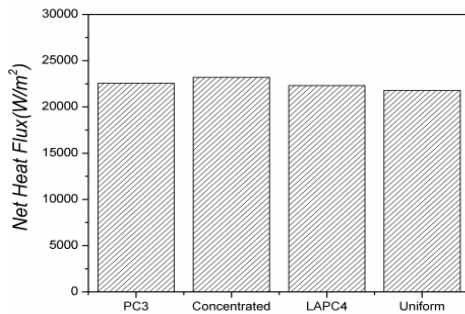
جدول (۹) - درصد نواحی از تومور با  $30, 60, 90 \text{ min}$  CEM43

	CEM43=30 min%	CEM43=60 min%	CEM43=90 min%
DU145	43/3	36/7	32/4
متمرکز	51/8	38/7	31/7

<sup>۱</sup> Iso-Effective

به وضوح می‌توان دید که  $DU145$  بیش‌ترین شار گرما ( $W/m^2$ ) را دارد که از مرز تومور-بافت عبور می‌کند. لازم به ذکر است که شار گرمای بیش‌تر عبوری از مرز تومور-بافت به معنای آسیب بیش‌تر بافت سالم می‌باشد.

دلیل شار گرمایی بالای  $DU145$  ممکن است مربوط به توزیع نانوذره‌ی آن باشد. نانوذرات خیلی نزدیک به مرز تومور-بافت متمرکز شده‌اند (شکل ۱۰). با در نظر گرفتن توزیع مکانی متمرکز برای شار گرما نمودار زیر را خواهیم داشت.



شکل (۱۹) - شار گرما در سطح مشترک تومور-بافت سالم برای

$$Q_e = 5 / 51 \times 10^5 \text{ W/m}^2$$

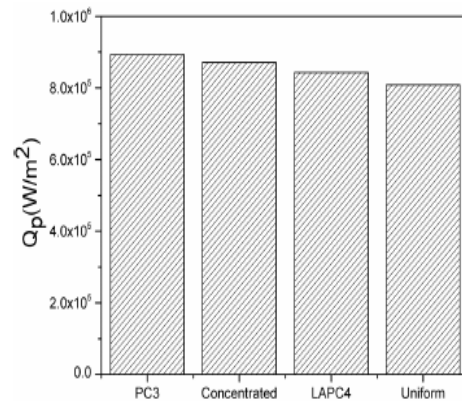
شار گرمای مدل متمرکز از شار گرمای  $DU145$  (شکل ۱۸) به مراتب کم‌تر است.

#### ۴- نتیجه‌گیری

این مطالعه روی توزیع‌های مختلف نانوذره در اسلایس‌هایی از تومورهای  $PC3$ ،  $DU145$  و  $LAPC4$  انجام شد. تصاویر رنگی در متلب پردازش شدند به گونه‌ای که اطلاعات مربوط به توزیع نانوذره و مکان نانوذرات در مدل‌های کامسول وارد می‌شوند. یک مدل توزیع یک‌نواخت به عنوان گروه کنترل برای مقایسه برای یک شرایط ایده‌آل اضافه شد. توزیع دما، دمای ماکزیمم، زمان رسیدن به حالت ثابت،  $CEM43$ ، دوز هم‌اثر و شار گرما در مرز بافت-تومور برای ارزیابی اثر توزیع نانوذره بر درمان هایپرترمی بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهند که در توان گرمایی بالا توزیع چگال‌تر نانوذره اثر بهتری از توزیع یک‌نواخت در آسیب به بافت ناسالم دارد، اما در توان‌های گرمایی پایین توزیع یک‌نواخت است که عمل‌کرد بهتری نسبت به توزیع چگال دارد. برای توزیع‌های چگال نانوذره، جایی که نانوذرات متمرکز می‌شوند، بر پارامترهای گرمایی از جمله بر شار گرما در مرز بین تومور-بافت سالم تاثیر می‌گذارد. هر چه تمرکز نانوذرات به مرکز تومور نزدیک‌تر باشد، اثربخشی درمان بیش‌تر است. در کارهای آتی می‌توان با تمرکز بر این مدل‌های توزیع، اثر نانوذره در درمان دیگر سرطان‌ها را مورد بررسی قرار داد.

اما از نتیجه‌ی بحث در قسمت کانتور  $CEM43$  به خاطر داریم که در بین مدل‌ها بر حسب چگالی نانوذره، مدل  $DU145$  بهترین و توزیع یک‌نواخت ضعیف‌ترین عمل‌کرد را داشت.

بنابراین با ترکیب نتایج بخش‌های قبلی، می‌شود این‌گونه استنتاج کرد که یک مدل توزیع چگال‌تر در توان‌های گرمایی بالا، اثر درمانی بهتری دارد، درحالی‌که در توان‌های گرمایی پایین مدل توزیع یک‌نواخت تاثیر بیش‌تری دارد. برای مدل متمرکز نمودار زیر را خواهیم داشت.

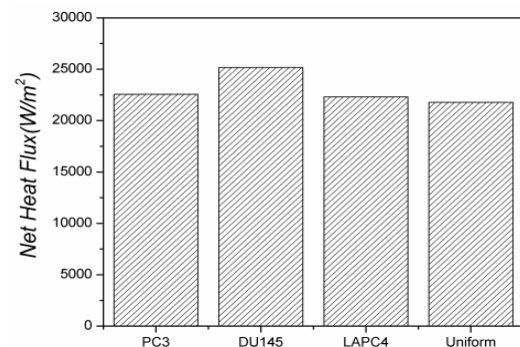


شکل (۱۷) - دوزهای هم‌اثر برای چهار مدل تومور

برای  $DU145$ ،  $Q_p = 1/3 \times 10^6 \text{ W/m}^2$  و برای مدل متمرکز  $Q_p = 8/7 \times 10^5 \text{ W/m}^2$  است. علت تفاوت قابل ملاحظه‌ی دوز هم‌اثر برای  $DU145$  با سه مدل دیگر ( $PC3$ ،  $LAPC4$  و توزیع یک‌نواخت) را می‌توان این‌گونه بیان کرد که با توزیع نانوذره در مرکز تومور و نه در مرز تومور و بافت، دیگر توان گرمایی مصرفی صرف بالا بردن دمای بافت سالم نشده و با توان گرمایی کم‌تری می‌توان به آسیب تومور مد نظر دست یافت.

#### ۳-۵- شار گرما در مرز تومور-بافت

با محاسبه‌ی شار گرما در مرز تومور-بافت برای  $10^5 \text{ W/m}^2$   $Q_p = 5 / 51$  نتیجه به صورت نمودار شکل (۱۸) خواهد بود.



شکل (۱۸) - شار گرما در سطح مشترک تومور-بافت سالم برای

$$Q_e = 5 / 51 \times 10^5 \text{ W/m}^2$$

- [13] Matlobieh AY, Roemer RB, Cetas TC. Numerical simulation of magnetic induction heating of tumors with ferromagnetic seed implants. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 1984;(2):227-34.
- [14] Zhao Q, Wang L, Cheng R, Mao L, Arnold RD, Howerth EW, et al. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for head & neck cancer in mouse models. *Theranostics*. 2012;2(1):113.
- [15] Pearce J, Giustini A, Stigliano R, Hoopes PJ. Magnetic heating of nanoparticles: The importance of particle clustering to achieve therapeutic temperatures. *Journal of nanotechnology in engineering and medicine*. ۱۱۰۰۵:(۱)۴;۲۰۱۳.
- [16] Attaluri A, Kandala SK, Wabler M, Zhou H, Cornejo C, Armour M, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2015;31(4):۷۴-۳۵۹:(
- [17] Mcintosh RL, Anderson V. A comprehensive tissue properties database provided for the thermal assessment of a human at rest. *Biophysical Reviews and Letters*. 2010;5(03):129-51.
- [18] Rylander MN, Feng Y, Zhang Y, Bass J, Stafford RJ, Volgin A, et al. Optimizing heat shock protein expression induced by prostate cancer laser therapy through predictive computational models. *Journal of biomedical optics*. 2006;11(4):041113.
- [19] Xu L, Zhu L, Holmes K. Thermoregulation in the canine prostate during transurethral microwave hyperthermia, part II: blood flow response. *International journal of hyperthermia*. 1998;14(1):65-73.
- [20] Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B, Taymoorian K, Cho CH, Waldöfner N, et al. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *European urology*. 2007;52(6):1653-62.
- [21] Bordelon DE, Cornejo C, Grüttner C, Westphal F, DeWeese TL, Ivkov R. Magnetic nanoparticle heating efficiency reveals magneto-structural differences when characterized with wide ranging and high amplitude alternating magnetic fields. *Journal of Applied Physics*. 2011;109(12):124904.
- [22] Chang IA, Nguyen UD. Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices. *Biomedical engineering online*. 2004;3(1):27.
- [23] Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1984;10(6):787-800.
- [24] Overgaard J, Bentzen S, Gonzalez DG, Hulshof M, Arcangeli G, Dahl O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *The Lancet*. 1995;345(8949):540-3.

## ۵- سپاس‌گزاری.

مقاله‌ی ارائه شده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره‌ی ۳۰-۳۰۰۴۱ برخوردار بوده است.

## ۶- مراجع

- [1] DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):52-62.
- [2] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(4):252-71.
- [3] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The lancet oncology*. 2002;3(8):487-97.
- [4] Van der Zee J. Heating the patient :a promising approach? *Annals of oncology*. 2002;13(8):1173-84.
- [5] Gilchrist R, Medal R, Shorey WD, Hanselman RC, Parrott JC, Taylor CB. Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of surgery*. 1957;146(4):596.
- [6] Hergt R, Andra W, d'Ambly CG, Hilger I, Kaiser WA, Richter U, et al. Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles. *IEEE Transactions on Magnetics*. 1998;34(5):3745-54.
- [7] Moroz P, Jones SK, Winter J, Gray BN. Targeting liver tumors with hyperthermia: ferromagnetic embolization in a rabbit liver tumor model. *Journal of surgical oncology*. 2001;78(1):22-9.
- [8] Singletary SE, Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Simmons R, Giuliano A, et al. Radiofrequency Ablation of Early-Stage Invasive Breast Tumors: An Overview. *The Cancer Journal*-۱۷۷:(۲)۸;۲۰۰۲ . ۸۰
- [9] Lin T-C, Lin F-H, Lin J-C. In vitro feasibility study of the use of a magnetic electrospun chitosan nanofiber composite for hyperthermia treatment of tumor cells. *Acta biomaterialia*. 2012;8(7):2704-11.
- [10] Mohammad F, Balaji G, Weber A, Uppu RM, Kumar CS. Influence of gold nanoshell on hyperthermia of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2010;114(45):19194-201.
- [11] Aminfar H, Mohammadpourfard M, Kahnamouei YN. A 3D numerical simulation of mixed convection of a magnetic nanofluid in the presence of non-uniform magnetic field in a vertical tube using two phase mixture model. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2011;323(15):1963-72.
- [12] Halac S, Roemer RB, Oleson JR, Cetas TC. Uniform regional heating of the lower trunk: Numerical evaluation of tumor temperature distributions. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1983;9(12):1833-40.