Published by: Iranian Society for Biomedical Engineering / www.isbme.ir

Iranian Journal of Biomedical Engineering

www.ijbme.org / P-ISSN: 2008-5869 / E-ISSN: 8006-9685

Volume 18, Issue 2, Summer 2024, 157 - 170

Impact of Fat Layer as a Protective Agent to Address Challenges in Cancer Treatment via Laser Therapy: Modeling Heat Based on Dual Phase Lag

Hossein Nazmdeh [1] / Shahrokh Shojaei [2] / Mohammad Nikkhoo [3] / Maryam Otadi [4]

[1] Ph.D. Student, Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran / Stem Cells Research Center, Tissue Engineering and Regenerative Medicine Institute, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, School of Physical Therapy and Graduate Institute of Rehabilitation Science, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan / Bone and Joint Research Center, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan
[4] Associate Professor, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2025.2047741.1937
Received: 8/12/2024 Revised: 3/3/2025 Accepted: 6/3/2025

KEYWORDS

Breast cancer
Hyperthermia
Dual phase lag equation
Fat layer
Laser therapy

ABSTRACT

Hyperthermia techniques *(HT)* have recently received much attention and are less invasive than other cancer treatment methods. However, they still face many challenges. Incomplete and reversible thermal necrosis in the tumor, damage to healthy tissue around the tumor, and prolonged ablation time, especially in large tumors where the doctor has to heat different areas of the tumor several times, are some of the problems with this method. Laser Interstitial thermal therapy *(LiTT)* is one of the most common types of ablation hyperthermia for tumor tissue destruction and cancer treatment. In this method, a heat source provided by a laser fiber drives the cancerous tissue to the irreversible thermal necrosis stage. A cylindrical geometry of breast tissue containing the tumor is considered, simulated by a Gaussian shape of the laser radiation. Then, the possibility of injecting and placing a fat layer around the tumor during treatment is investigated by modeling. In order to account for the limited rate of heat transfer and the problems inherent in the *Pennes* equation that violate the second law of thermodynamics, a dual phase lag *(DPL)* model was implemented to predict thermal outcomes. Treatment was performed with and without a fat layer surrounding the breast tumor. The results show that tumor destruction is enhanced by the injection of a 0.4 cm3 fat layer. Also, a fat layer surrounding the tumor indicates irreversible ablation occurs more rapidly. In addition, a fat layer surrounding the tumor prevents damage to surrounding healthy tissue. This allows a larger volume of thermal ablation to occur within the tumor.

[1] Corresponding Author; E-mail: s.shojaei@aut.ac.ir
[2] Corresponding Author; E-mail: d000018523@cgu.edu.tw

ناشر: انجمن مهندسی پزشکی ایران / www.isbme.ir

نشریه‌ی مهندسی پزشکی زیستی

شاپای چاپی: ۵۸۶۹-۲۰۰۸ / شاپای الکترونیکی: ۹۶۸۵-۸۰۰۶ / www.ijbme.org

دوره: ۱۸، شماره: ۲، تابستان ۱۴۰۳، ۱۵۷ - ۱۷۰

تأثیر لایه چربی به عنوان محافظ برای بر طرف کردن چالش های درمان تومورهای سرطانی با روش لیزردرمانی: مدلسازی توزیع حرارت بر اساس تأخیر فاز دو گانه

نظم‌ده، حسین [۱] / شجاعی، شاهرخ [۲*] / نیکخو، محمد [۳] / اوتادی، مریم [۴]

[۱] – دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۲] – دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران / مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، موسسه‌ی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۳] – دانشیار، دانشکده‌ی فیزیکال‌تراپی و انستیتو علوم توان‌بخشی، کالج پزشکی، دانشگاه چنگ‌گانگ، تائویوان، تایوان / مرکز تحقیقات استخوان و مفاصل، بیمارستان چنگ‌گانگ، لینکو، تایوان

[۳] – دانشیار، گروه مهندسی شیمی، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2025.2047741.1937

ثبت در سامانه: ۱۴۰۳/۹/۱۸ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۱۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۶

واژه‌های کلیدی

سرطان سینه
هایپرترمیا
معادله تأخیر فاز دوگانه
لایه چربی
لیزر درمانی

چکیده

تکنیک های مختلف هایپرترمیا در چند سال گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته است و در میان روش های دیگر درمان سرطان کمتر تهاجمی است. اما هنوز با چالش های زیادی مواجه است. نکروز حرارتی ناقص و برگشت پذیر در تومور، آسیب به بافت سالم اطراف تومور، طولانی شدن مدت زمان فرآیند فرسایش به خصوص در تومور های حجیم که پزشک مجبور است چندین مرتبه به نواحی مختلف تومور حرارت اعمال کند از مشکلات این روش است. لیزر درمانی حرارتی بین بافتی یکی از رایج ترین انواع هایپرترمیا فرسایشی برای تخریب بافت تومور و درمان سرطان است. در این روش یک منبع حرارتی که توسط فیبر لیزری تامین می شود، بافت سرطانی را به مرحله نکروز حرارتی غیر قابل برگشت هدایت می کند. برای شبیه‌سازی آن، یک هندسه استوانه‌ای از بافت پستان حاوی تومور در نظر گرفته شده است که توسط یک شکل گاوسی از تابش لیزر عمل می‌کند. سپس امکان تزریق و قرارگرفتن لایه چربی در اطراف تومور در طول درمان به صورت مدلسازی بررسی می شود. به منظور در نظر گرفتن سرعت محدود انتقال حرارت و مشکلات موجود در معادله پنس که خلاف قانون دوم ترمودینامیک می باشد، مدل تأخیر فاز دوگانه DPL برای پیش‌بینی نتایج حرارتی اجرا شده است. درمان با و بدون حضور یک لایه چربی در اطراف تومور پستان انجام می شود. نتایج نشان می دهد که تخریب در تومور با تزریق یک لایه چربی ۰/۴ سانتی متر مکعب افزایش می یابد. همچنین، وجود یک لایه چربی در اطراف تومور نشان می دهد که فرسایش برگشت ناپذیر با سرعت بیشتری اتفاق می افتد. علاوه بر این با وجود لایه چربی در اطراف تومور از آسیب های احتمالی به بافت سالم اطراف جلوگیری به عمل می آید و حجم فرسایش حرارتی بیشتری در داخل تومور صورت می گیرد.

۱- مقدمه

سالانه تعداد زیادی از انسان‌ها در جهان به دلیل ابتلا به بیماری سرطان جان خود را از دست می‌دهند. طبق آخرین تحقیقات سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۳، تقریبا تعداد۱۹/۱ میلیون نفر انسان که دچار بیماری سرطان هستند، شناسایی شده‌اند که از این میان ۱۰/۶ میلیون نفر جان خود را از دست داده‌اند[۱, ۲]. مطابق با مرحله سرطان، پزشکان روش درمانی خاصی را اتخاذ می کنند. روش‌های سنتی درمان سرطان شامل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی[۳] و جراحی می‌باشد و روش‌های مدرن شامل ژن‌درمانی، ایمونوتراپی[۴]، هورمون‌تراپی، فتودینامیک-تراپی[۵] و هایپرترمیا[۶] می‌شود[۳]. که تمام این روش ها به طور قطع تا امروز باعث از بین بردن تومور به شکل کامل نمی‌شود و فقط طول عمر بیمار را برای مدت زمانی افزایش می‌دهد اگرچه برخی از روش‌های مدرن درمان سرطان تأثیر بیشتری روی سلامت فرد بیمار می‌گذارند و روند بهبود بهتری نسبت به سایر روش‌های درمان دارند امآ هنوز نیاز به تحقیقات بیشتر روی این روش‌ها است. راحتی بیمار و عوارض کمتر در طول هایپرترمیا فرسایشی[۷] توجه خاص پزشکان را به این روش جلب می کند. لیزر درمانی، مایکروویو[۸](*MW*) ، فرکانس رادیویی[۹] (*RF*) و اولتراسوند متمرکز با شدت بالا (*HIFU*)[۱۰] تحت درمان هایپرترمیا فرسایشی طبقه بندی می شوند[۴]. در طول لیزر درمانی، پرتو لیزر به بافت نفوذ می کند و منبع گرمایی برای از بین بردن سلول های سرطانی فراهم می کند. اگرچه ناحیه مورد نظر در لیزر درمانی تقریباً بافت سرطانی است، اما بافت سالم نیز ممکن است در معرض سطح انرژی بالایی قرار گیرد و دچار تخریب و نکروز حرارتی شود.

پاسخ و رفتار بافت های بیولوژیکی[۱۱] مختلف به تابش لیزر متفاوت است به خصوص در تومور ها که هر کدام در هر ناحیه از بدن دارای یک خاصیت ویژه هستند[۴-۶]. به دلیل عدم آگاهی در مورد پاسخ حرارتی به ویژه در بافت های توخالی و حاوی گاز، پزشکان معمولاً نمی توانند قدرت لیزر و در نتیجه زمان درمان را به دقت کافی کنترل کنند که ممکن است باعث آسیب اضافی بر روی بافت هدف یا نکروزه حرارتی برگشت پذیر شود[۵]. یکی دیگر از مشکلات هایپرترمیا، توزیع غیریکنواخت دما است که البته منجر به تغییر آسیب سلولی در حجم‌های مختلف تومور می‌شود، زیرا با توجه به ادبیات مختلف گرمای لیزر به طور نابرابر توزیع می‌شود و شکل قطره‌ای دارد[۷-۹]. مهم‌تر از همه، سلول‌های سرطانی ممکن است در حاشیه تومور و بافت سالم پستان زنده بمانند و باعث بازگشت مجدد تومور شوند که پزشک را مجبور می‌کند که حاشیه‌های بافت سرطانی را دچار نکروز حرارتی کند تا از مرگ سلولی مناسب در تومور مطمئن شود. نیاز به روش خاصی برای در نظر گرفتن همه این عوامل حیاتی برای کاهش خطر سوختن بافت سالم و افزایش ایمنی عمل وجود دارد.

شبیه‌سازی رایانه‌ای انتخاب مناسبی برای پیش‌بررسی برخی تکنیک‌ها برای بهینه‌سازی و پیش‌بینی زمان لیزر درمانی است. برای داشتن یک نتیجه قابل اعتماد، معادلات حاکم بر مدلسازی باید با خواص حرارتی بافت های بیولوژیکی سازگار باشد[۱۰]. گرمای متابولیک[۱۲] بدن و اثر پرفیوژن خون[۱۳] توسط پنس[۱۴] به معادله انتقال حرارت هدایت فوریه[۱۵] اضافه شد[۱۰-۱۲]. بر اساس انتقال حرارت رسانایی فوریه، تبدیل بردار شار حرارتی به گرادیان دما با سرعت بی نهایت اتفاق می افتد که این فرض با انتقال انرژی با قانون دوم ترمودینامیک و آزمایشات تجربی مغایرت دارد[۱۳-۱۶]. معادله انتقال حرارت پنس که جزو دسته معادلات فوریه محسوب می شود و فرض بالا نیز در آن وجود دارد در واقع بیان می کند جهت جریان به سمت دما های کمتر است. قانون دوم ترمودینامیک بیان دارد که در یک سیستم بسته، آنتروپی[۱۶] افزایش می یابد یعنی انتقال حرارت به صورت طبیعی از جسم گرم به سرد صورت می گیرد. بنابراین معادله پنس جهت زمان را به خودی خود در نظر نمی گیرد یعنی در سطح معادلات ریاضی برگشت پذیر است در حالی که قانون دوم ترمودینامیک به صورت ذاتی برگشت ناپذیر است و جهت زمان به سمت افزایش آنتروپی است. به منظور حل این تناقض معادلات زیادی از جمله موج حرارتی، تأخیر فاز یگانه (*SPL*) و مدل تأخیر فاز دوگانه (*DPL*) معرفی شده است[۱۷]. معادله پیشنهادی تأخیر فاز دوگانه با توصیف تعادل سازگارتر است و به خوبی پاسخ حرارتی مواد ناهمگن مانند بافت سرطانی را توصیف می‌کند[۱۷]. قانون دوم ترمودینامیک برای تعادل نابرابری آنتروپی استفاده می شود[۱۳]. از لحاظ ترمودینامیکی معادله *DPL* به صورت غیر تعادلی تحلیل می شود در نتیجه بسط سری تیلور مرتبه اول معادله *DPL* با

[3] Radio therapy
[4] Immunotherapy
[5] Photodynamic therapy
[6] Hyperthermia
[7] Hyperthermia ablation
[8] Microwave
[9] Radiofrequency
[10] High-intensity focused ultrasound
[11] Biological
[12] Metabolic
[13] Blood Perfusion
[14] Pennes
[15] Fourier
[16] Entropy

قانون دوم ترمودینامیک مطابقت دارد تا زمانی که دو زمان آسایش τ_T و τ_q منفی نباشند[۱۳].

ژو و همکارانش [۱۸] از مدل *DPL* برای بدست آوردن توزیع دما در بافت در معرض تابش لیزر استفاده کرد. آنها این شرایط را فرض کردند که اندازه نقطه لیزر به طور کامل بافت را می پوشاند. با این فرض آنها شکل یک بعدی مدل *DPL* را استخراج کردند و معادله به دست آمده را برای بافت با جذب بالا و پراکندگی بالا حل کردند. نتایج آنها نشان داد که توزیع دما بر اساس مدل *DPL*، مدل پنس را به ویژه برای مقادیر زیاد تاخیر زمانی گرادیان دما واگرا می کند. علاوه بر این، آنها نشان دادند که سرعت پرفیوژن خون بالاتر باعث خنک شدن سریعتر بافت پس از دوره تابش می شود. ژو و همکارانش [۱۱] بافتی را در مختصات متقارن محوری دوبعدی شبیه‌سازی کردند که با گرمایش سطح و همچنین گرمایش بدن در معرض تابش لیزر قرار گرفت. در طول روش اول، موج حرارتی در جهت محوری و شعاعی ظاهر شد در حالی که در روش دوم، این اثر فقط در جهت شعاعی بافت ظاهر شد. مشخص شد که در طول آزمایش *in-vivo*، مدل *DPL* ممکن است لزوماً به مدل *Pennes* تبدیل نشود زمانی که دو تاخیر زمانی برابر باشند.

لیو و وانگ [۵] این مدلسازی را بار دیگر با در نظر گرفتن تابش لیزر و معادله *DPL* در یک بعد اجرا کردند. نتایج نشان می‌دهد که معادله انتقال حرارت زیستی *DPL* با تأثیر پرفیوژن خون، حتی با عبارت منبع وابسته به فضا، می‌تواند به معادله انتقال حرارت زیستی فوریه (پنس) هنگامی که تاخیر زمانی گرادیان دما و شار حرارتی برابر باشند، کاهش یابد. نمک شناس و موجرا [۱۹] از مدل *DPL* برای توصیف پاسخ حرارتی یک ندول تیروئید هنگام قرار گرفتن در معرض اولتراسوند متمرکز با شدت بالا استفاده کردند. گرمای ارائه شده توسط اولتراسوند متمرکز در تجزیه و تحلیل آنها به عنوان یک عبارت منبع بدن در معادله انتقال حرارت استفاده می شود. آن ها دریافتند که ناحیه نکروزه حرارتی بافت تومور ناشی از مدل *DPL* کمتر از مدل پنس می باشد. همچنین، آنها به این نتیجه رسیدند که با افزایش تأخیر زمانی گرادیان دما، ناحیه نکروز کاهش می یابد.

با استفاده از سه روش مدلسازی به روش اجزای محدود، آزمایشات *in-vivo* و *ex-vivio*،وو و همکارانش [۲۰] واکنش حرارتی بافت پروستات در معرض تابش لیزر گارنت آلومینیوم ایتریوم دوپ شده با نئودیمیم *Nd: YAG* با طول موج ۱۰۶۴ نانومتر و توان ۵ وات را بررسی کردند. آنها اندازه ضایعه حرارتی را در طول لیزر تک فیبر و دو فیبر تخمین زدند و دریافتند زمانی که دو فیبر لیزر از یک دیگر یک فاصله معینی داشته باشند به دلیل هم افزایی حرارتی حجم نکروز افزایش می یابد. در مطالعه حاضر، با استفاده از شبیه‌سازی عددی، تکنیکی نوآورانه برای افزایش نرخ نکروز سلول‌های تومور و پیشگیری از آسیب‌دیدگی بافت سالم در طول حرارت درمانی ناشی از لیزر (لیزر درمانی بین بافتی *LiTT*)[۱۷] ارزیابی می‌شود. یعنی ایده در نظر گرفتن لایه ای عایق و محافظ از چربی به عنوان اسپیسر[۱۸] که هم با ساختار بدن مناسب باشد و از طرفی به سه هدف مد نظر یعنی جلوگیری از آسیب به بافت سالم، حجم تخریب حرارتی بالاتر در تومور و همچنین کوتاه کردن زمان فرآیند هایپرترمیا دست پیدا کرد. هدایت حرارتی پایین بافت چربی و سازگاری بافت پستان برای فرآیند تزریق چربی، ما را بر آن می دارد تا از آن به عنوان یک ماده عایق در اطراف تومور استفاده کنیم. میزان آسیب تومور و همچنین بافت سالم با و بدون تزریق چربی در اطراف تومور بررسی شده است. طرح کلی در این شبیه سازی استفاده از معادله *DPL* در مختصات متقارن محوری دو بعدی برای توصیف چگونگی انتقال حرارت در دیدگاه میکروسکوپیک[۱۹] می باشد تا توصیف دقیق تری از توزیع حرارت وجود داشته باشد. از پروب[۲۰] لیزر گاوسی (معادله بر-لامبرت[۲۱]) برای تابش استفاده شده است. همچنین از معادله آرنیوس[۲۲] برای به دست آوردن میزان درجه تخریب در تومور نیز استفاده شد. تمام آنالیزها توسط نرم افزار *COMSOL Multiphysics* انجام شده است.

۲. مواد و روش:

۱.۲. معادلات حاکم

برای بدست آوردن دقیق تر توزیع دما در بافت بیولوژیکی تومور از معادله گرمای زیستی *DPL* استفاده شده است. معادله حاکم بر اساس مدل *DPL* در معادله (۱) آورده شده است:

$$\left(1+\tau_T\frac{\partial}{\partial t}\right)\alpha\nabla^2 T=\left(1+\tau_q\frac{\partial}{\partial t}\right)\left[\rho c\frac{\partial T}{\partial t}-\omega_b\rho_b c_b(T_b-T)-Q_{met}-Q_{laser}\right] \quad (1)$$

در این معادله تأخیر زمانی گرادیان دما و تأخیر زمانی شار حرارتی به ترتیب به صورت τ_T و τ_q نشان داده شده‌اند.

[17] Laser Induced Thermotherapy
[18] Spacer
[19] Microscopic
[20] Laser Probe
[21] Beer-Lambert
[22] Arrhenius

همچنین خواص حرارتی بافت α، ρ و c است که هر کدام به ترتیب بیانگر هدایت حرارتی بافت، چگالی و گرمای ویژه در فشار ثابت هستند. در واقع، نرخ پرفیوژن خون (ω_b) میزان خون تحویلی به بافت را توصیف می کند. سایر خواص خون، چگالی آن (ρ_b) و گرمای ویژه (c_b)، یک عبارت هیت سینک[۲۳] را در معادله (۱) می سازد. متغیر در این معادله دمای بافت (T) است. دمای خون (T_b) در طول تابش ثابت (معادل ۳۷ درجه سانتیگراد) در نظر گرفته می شود. همچنین Q_{met} و Q_{laser} در سمت راست این معادله به ترتیب منبع حرارت متابولیک و منبع حرارت لیزر هستند[۱۱].

مقدار گرمای تولید شده توسط لیزر گاوسی می تواند به صورت معادله [۱۱, ۲۱] زیر بیان کرد:

$$Q_{laser} = \mu \,.\, q_{p,max} \,.\, \exp(-{r^2}/{r_L{}^2}).\ \exp(-\mu.z) \quad (2)$$

که در آن μ، $q_{p,max}$ و r_L به ترتیب ضریب جذب موثر تومور، حداکثر شدت تابش لیزر و اندازه شعاع نقطه لیزر هستند. همراه با حل مدل DPL، پارامتر آسیب به بافت بیولوژیکی (Ω) با تابع انتگرالی معادله (۳) ارزیابی می‌شود که برای تخمین آسیب بافتی می باشد[۵].

توجه داشته باشید که در معادله (۳)، ζ ، Ψ ، و R به ترتیب ضریب فرکانس، انرژی فعال سازی برای دناتوراسیون[۲۴] و ثابت گاز جهانی هستند. تابع انتگرال از شروع تابش لیزر (t_1) تا پایان زمان درمان (t_2) محاسبه می شود [۵, ۲۲]. لازم به ذکر است که پارامتر آسیب بین ۰ و ۱ متغیر است[۲۳]. همچنین، با توجه به تعریف اولیه پارامتر آسیب (معادله (۴))، هنگامی که ۶۳ درصد پروتئین دناتوره می شود، نکروز غیرقابل برگشت بافت فرض می شود که با $\Omega = 1$ مطابقت دارد [۵].

$$\Omega = \zeta \int_{t_1}^{t_2} exp.(-\frac{\Psi}{R\,T})\,dt \quad (3)$$

$$\boldsymbol{\Omega = Ln(\frac{C_1}{C_1 - C_2})} \quad (4)$$

در معادله (۴) در آن C_1 و C_2 به ترتیب غلظت پروتئین در بافت نرمال و غلظت پروتئین دناتوره شده است.

۲.۲. هندسه و شرایط مرزی

در این مطالعه بافت سینه به صورت استوانه ای با شعاع ۵ سانتی متر و ارتفاع ۱۰ سانتی متر مدل سازی شده است. توموری به شعاع ۱/۵ سانتی متر در داخل بافت سینه در نظر گرفته می شود. پروب لیزر وارد تومور می شود و ناحیه مد نظر بافت تومور را هدف قرار می دهد. به منظور بررسی تأثیر لایه چربی تزریق شده در ابلیشن تومور، ۱/۵ سانتی متر چربی در اطراف تومور سینه تزریق می شود یا قرار داده می شود. زمان قرار گرفتن در معرض لیزر در این مطالعه ۱۰ ثانیه در نظر گرفته شده و ۱۰۰ ثانیه از زمان درمان شبیه سازی شده است. تأخیر زمانی بردار شار حرارتی با توجه به آزمایش‌های تجربی انجام‌شده توسط لی و همکاران، ۵/۶۶ ثانیه در این کار اعمال شده است[۲۴]. تأخیر زمانی گرادیان دما متغیر در نظر گرفته می شود و برابر با $\tau_T =$ $0.5\tau_q$، $\tau_T = \tau_q$ و $\tau_T = 2\tau_q$ تنظیم می شود[۵, ۲۴]. هندسه مسئله و شرایط مرزی آن در شکل (۱) نشان داده شده است.

از آنجایی که بافت سینه استخراج شده بسیار بزرگتر از تومور است، دمای سطوح سینه در همه طرف ۳۷ درجه سانتیگراد به عنوان شرایط مرزی تعیین می شود. علاوه بر این، گرادیان دما نسبت به جهت شعاعی در امتداد محور تقارن صفر است و همچنین شرایط تداوم دما بین هر دو ماده اعمال می شود.

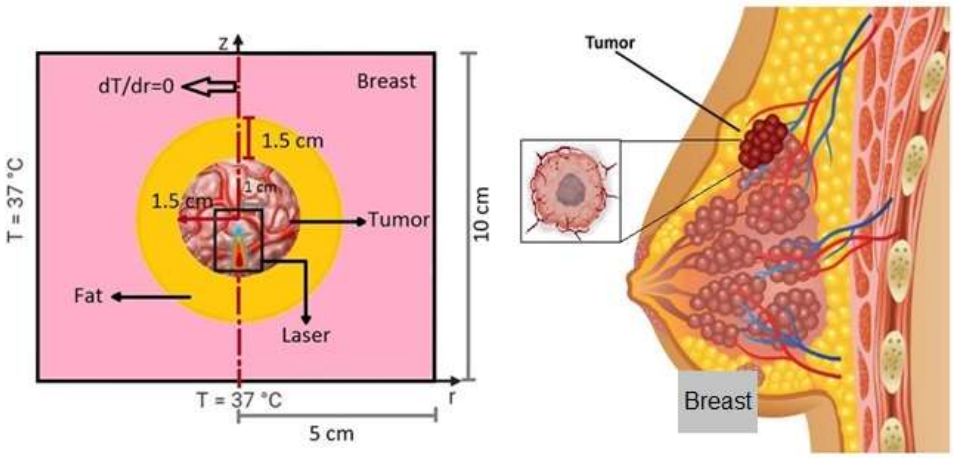
۳.۲. خواص مواد بیولوژیکی

بدیهی است که چربی تزریق شده در فرآیند پیوند چربی هیچ منبع گرمای متابولیکی تولید نمی کند و میزان پرفیوژن خون آن نیز صفر است [۲۵]. زیرا پیوند عروقی با سیستم بدن و اعضاء آن ایجاد نکرده است. شایان ذکر است که ضریب هدایت حرارتی چربی تقریباً نصف ضریب هدایت حرارتی تومور است [۲۵] و می تواند به عنوان یک لایه عایق عمل کند. پارامترهای بافتی و خواص مواد در جدول (۱) آورده شده است.

همچنین بافت در هنگام هایپرترمیا تحت یک منبع حرارت لیزر قرار می گیرد که به عنوان منبع حرارت موضعی و قرار گرفتن پروب لیزر داخل بافت هدف شبیه سازی می شود. فرض بر این است که تابش گاوسی با حداکثر شدت $q_{p,max}$ بر روی سطح بالای بافت بر روی یک نقطه دایره‌ای به شعاع r_L برخورد می‌کند (به معادله (۲) مراجعه کنید). پارامترهای منبع حرارت لیزر در جدول (۲) آورده شده است.

[23] Heat Sink

[24] Denaturation



***شکل (۱)**. شماتیک کلی هندسه و دامنه محاسباتی مورد استفاده در این مطالعه همراه با شرایط مرزی*

***جدول (۱)**. خواص مواد مورد استفاده در شبیه سازی تومور سینه، بافت سالم سینه و چربی*

نماد	واحد	بافت سالم سینه	تومور	چربی	منابع
c	$(\frac{J}{kg.K})$	3770	3852	2348	[۲۵]
ρ	$(\frac{kg}{m^3})$	1050	1050	911	[۲۵]
ω_b	$(1/s)$	0.0006	0.012	0	[۲۵]
α	$(W/m.K)$	0.48	0.48	0.2	[۲۵]
ζ	$(1/s)$	1×10^{91}	1×10^{91}	4.43×10^{16}	[۲۷ ,۲۶]
Ψ	(J/mol)	5.6×10^{5}	5.6×10^{5}	1.3×10^{5}	[۲۷ ,۲۶]
Q_{met}	(W/m^3)	700	5000	0	[۲۵]

***جدول (۲)**. خواص مربوط به منبع حرارتی لیزر*

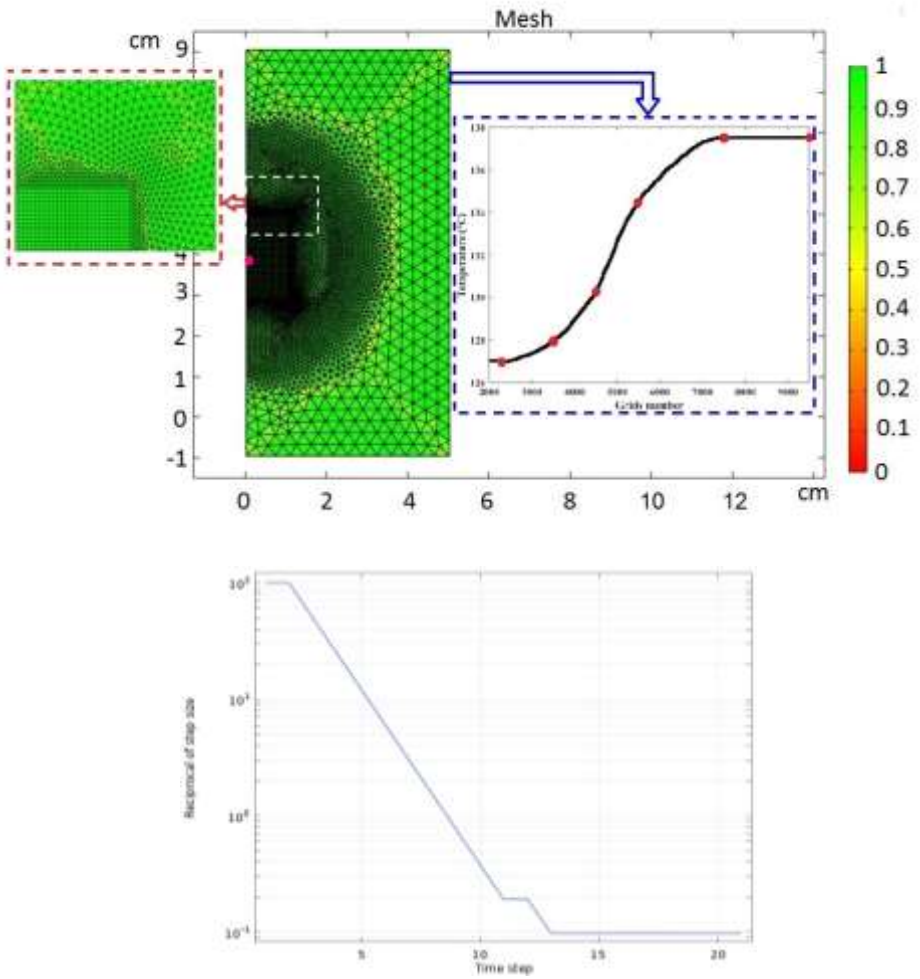
r_L (cm)	$q_{p,max}$ (w/cm^2)	μ (cm^{-1})
1	**150**	**1**

۴.۲. تحلیل استقلال مش

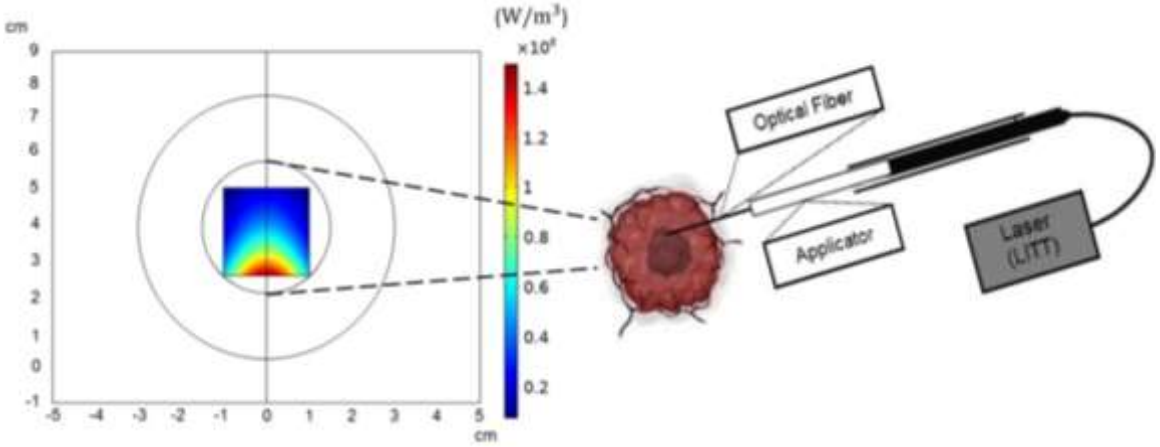
تومور، چربی و بافت سینه توسط ۷۶۰۰ المان مثلثی مشبک مش زنی می شوند. میانگین کیفیت عنصر ۰/۹۵ است. شکل (۲) کیفیت مش و همچنین انواع عناصر را نشان می دهد. تجزیه و تحلیل استقلال مش برای شش وضوح شبکه انجام شده است و دمای گره مرکزی ارزیابی می شود. ناحیه گرم شده توسط لیزر به ۱۹۰۰ عنصر چهارگانه مشبک می شود. همانطور که در شکل (۲) با استفاده از ۷۶۰۰ عنصر نشان داده شده است، نتایج مستقل از تعداد عناصر هستند. انتخاب گام زمانی مناسب بیشتر به صورت تجربی و با انجام شبیه سازی های متعدد صورت می گیرد بنابراین فرمول واحدی برای انتخاب گام زمانی وجود ندارد و برای هر مسیله متفاوت است. ولی به صورت کلی باید رفتار همگرایی در چند گام زمانی مورد بررسی قرار بگیرد. گام زمانی به فیزیک مسیله، سایز شبکه و سرعت انجام پدیده وابسته است. تفاوت نتایج یعنی درصد خطا ۰/۲ درصد می باشد در نتیجه نتایج همگرا می باشند.

۵.۲. توزیع شدت منبع حرارتی(لیزردرمانی بین بافتی$LiTT$)

منبع حرارت نوری لیزر برای از بین بردن تومور پستان با استفاده از توزیع گاوسی انجام می شود. همانطور که در شکل (۳) نشان داده شده است، این الگوی توزیع در صفحه وسط دامنه استوانه قابل مشاهده است. حداکثر مقدار منبع گرما در شکل (۳) است در حالی که این مقدار با دور شدن از پروب لیزر به صفر نزدیک می شود. الگوی گاوسی به دلیل الگوی نزدیک آن به حالت عملی انتخاب شده است.



***شکل (۲)**. مش المان محدود تولید شده و ضریب کیفیت عنصر (نوار رنگ ضریب کیفیت عنصر را نشان می دهد) و همچنین تحلیل استقلال شبکه و استقلال گام زمانی*



***شکل(۳)**. توزیع توان منبع حرارتی تابش لیزر LiTT در بافت تومور*

۳. نتایج و بحث

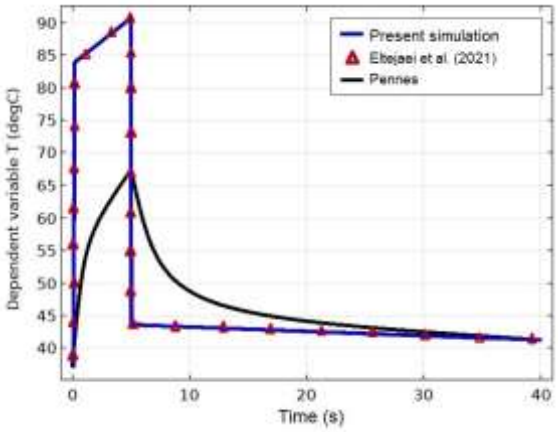
۱.۳. اعتبار سنجی

به منظور تأیید رویکرد عددی و مدلسازی مورد استفاده، مطالعه موردی ارائه شده در التجاعی و همکارانش [۲۸] مورد بررسی قرار گرفته است. در این مورد آزمایشی، ۵ سانتی‌متر از بافت با جذب بالا تحت شدت لیزر $1.9\ \boldsymbol{w/cm^2}$ قرار می‌گیرد و دمای اولین گره در دامنه $D\text{-}1$ ثبت می‌شود. نتایج در شکل (۴) نشان داده شده است. تأخیرهای زمانی روی $\tau_q = 16$ ثانیه و $\tau_T = 0.05$ ثانیه تنظیم شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، نتایج به‌دست‌آمده با نتایج گزارش شده در [۵, ۲۸] نیز که تأیید رویکرد فعلی را برای مدل DPL بیان کرده است، مطابقت خوبی دارد. پژوهش التجاعی و همکارانش در واقع علاوه

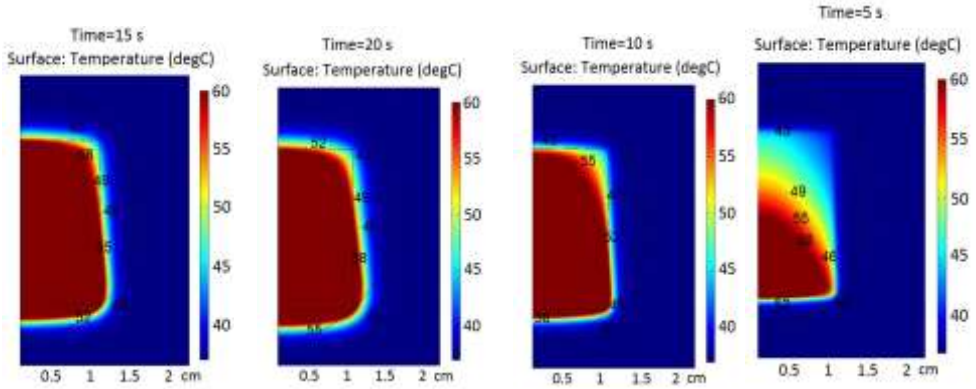
بر مدلسازی صورت گرفته هم با معادله *DPL* و هم با معادله کاتانئو و پنس و مقایسه آن ها با یک دیگر در تاخیر های زمانی متفاوت، دست به یک کار آزمایشگاهی نیز زده اند. آنها به صورت *ex-vivo* ۳۲ نمونه از ریه گوسفند را با اعمال حرارت توسط یک المان فلزی و قرار دادن ترموکوپل در فواصل مختلف میزان توزیع دما را سنجیده اند. اما منبع حرارتی که در این تحقیق موجود است لیزر نیست بلکه به گونه ای می توان گفت مکانیزم یک الکتروسرجری را دارد (زیرا به صورت الکتریکی کار می کند). پس معادله لیزر (بر-لامبرت) که در این تحقیق ذکر شده اشتباه است و باید از معادله الکتریکی پتانسیل استفاده می شده است مانند پژوهش سیسیلسکی و همکارانش [۲۹]. اما شبیه سازی صورت گرفته التجاعی و همکارانش صحیح است و ایراد تنها در انتخاب منبع حرارتی می باشد. برای اعتبار سنجی بیشتر به [۵، ۲۸] مراجعه شود.

۲.۳. توزیع دما و انتقال گرما

همانطور که در شکل (۵) نشان داده شده است، توزیع دما در زمان های مختلف اعمال حرارت توسط لیزر را بیان می کند. یک مقطع (شکل شماره ۵) از حوزه محاسباتی برای نشان دادن توزیع دما در بافت تومور استفاده می شود. توزیع دمای بدست آمده در $t = 5s$، $t = 10s$، $t = 15s$ و $t = 20s$ در این شکل ارائه شده است. برای اینکه زمان تابش و اعمال گرما قابل لمس باشد، حداکثر سطح خطوط دما روی ۶۰ درجه سانتیگراد تنظیم شده است. مقایسه منطقه تحت تأثیر با $T = 60\ C^{\circ}$ نشان می دهد که افزایش دما در ثانیه های اول تابش لیزر دارای سرعت بالاتری است در حالی که این ناحیه در ثانیه های پایانی تغییر قابل توجهی ندارد.



شکل(۴). اعتبار سنجی پژوهش حاضر با نتایج التجایی و همکاران [۲۸]



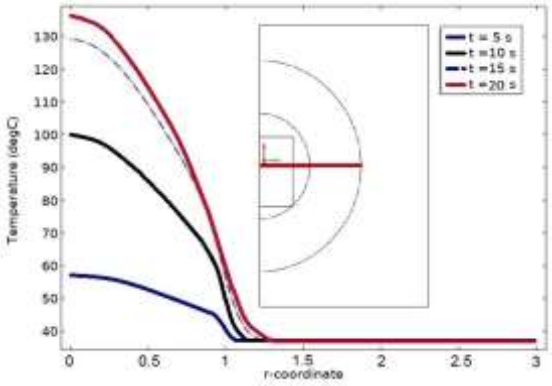
شکل(۵). کانتورهای دما در طول لیزر درمانی در زمان های ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ ثانیه

به منظور درک بهتر، تغییرات دمای فضایی در طول یک مسیر خاص و تغییرات دمای زمانی سه گره در داخل تومور در طول زمان درمان بررسی می‌شوند. مشخصات دما روی یک خط شعاعی که از مرکز تومور می گذرد (خط قرمز در شکل(۶)) در ۵ ثانیه، ۱۰ ثانیه، ۱۵ ثانیه و ۲۰ ثانیه زمان تابش در شکل (۶) نشان داده شده است. کاهش نرخ افزایش دما در طول زمان محسوس است، مشابه آنچه از شکل (۵) استنباط شده است. حداکثر دمای مسیر مربوط به مرکز تومور است و مقادیر آن به ترتیب $136\ C^{\circ}$، $129\ C^{\circ}$، $100\ C^{\circ}$ و $57\ C^{\circ}$ برای $t = 5s$، $t = 10s$، $t = 15s$ و $t = 20s$ می باشد. علاوه بر این، تغییرات دمای زمانی سه گره در مرکز تومور ، وسط منطقه لیزر و حاشیه لیزر در طول زمان در شکل (۷) نشان داده شده است. اثر تأخیرهای زمانی به عنوان ۱۰ ثانیه تأخیر برای شروع فرآیند خنک‌سازی ظاهر می‌شود.

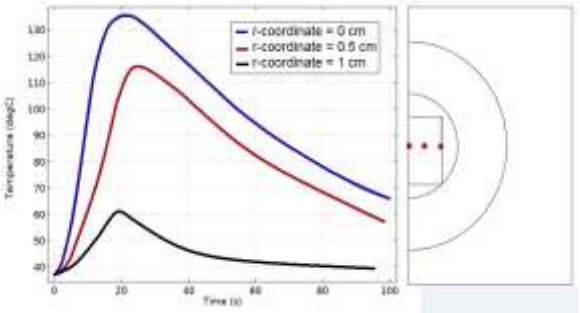
تأثیر تأخیرهای زمانی از طریق چهار شبیه‌سازی اضافی مورد مطالعه قرار می‌گیرد. در شبیه سازی اول، τ_q و τ_T با یکدیگر یکسان انتخاب می شوند و برابر با 5.66 ثانیه در نظر گرفته می شوند.

در مدل دوم و سوم، آنها به ترتیب در مدل DPL به صورت $\tau_T = 2.33$,$\tau_q = 5.66$ ثانیه و $\tau_q =$,$\tau_T = 5.66$ 2.33 ثانیه تنظیم می شوند یعنی اعداد تاخیر زمانی برای شار حرارتی و تاخیر زمانی برای گرادیان زمان مخالف یک دیگر لحاظ می شوند. در مدل چهارم $\tau_T = 1.33$ و $\tau_q = 3.55$ ثانیه لحاظ شد. مقایسه بین این چهار حالت در شکل (۸) ارائه شده است. نتیجه گیری می شود که تاخیر زمانی گرادیان دما در مقایسه با تاخیر زمانی شار حرارتی تاثیر کمی دارد. در حالت سوم ($\tau_T = 5.66, \tau_q = 2.33$) از شکل (۸)، دما به حداکثر میزان افزایش می یابد. علاوه بر این، خنک شدن تومور با اعمال مقدار کمتر برای تاخیر زمانی شار گرما سریعتر شروع می شود.

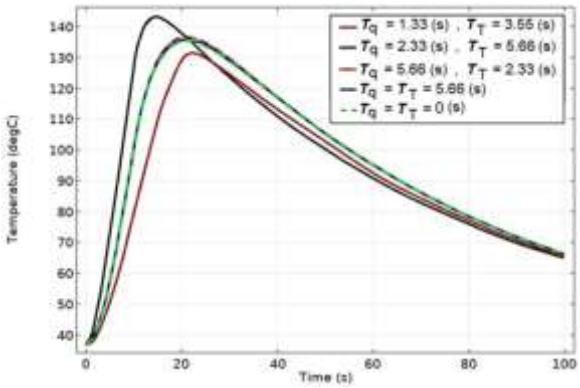
از شکل (۸) می توان به این نکته مهم دست پیدا کرد که علاوه بر این که، زمانی که هر دو تأخیر زمانی گرادیان دما و شار حرارتی برابر صفر باشد معادله DPL به معادله پنس تبدیل می شود، هرگاه مقدار دو تاخیر زمانی با یک دیگر برابر باشد نیز معادله DPL به پنس نزدیک می شود و تقریبا روی یک دیگر قرار می گیرند.



شکل (۶). تغییرات دما نسبت به مکان در تومور: خط مشخص شده در جهت شعاعی تومور در شکل نشان داده شده است، مشخصات مکانی دما در امتداد خط مشخص شده در $t = 5s$، $t = 10s$، $t = 15s$ و $t = 20s$



شکل (۷). تغییرات دما نسبت به زمان در تومور: مرکز تومور به عنوان نقطه مرجع برای مشخصات دمای زمانی استفاده می‌شود به علاوه دو نقطه دیگر در حاشیه و میانه منطقه لیزر، تغییرات دما در برابر زمان مربوط به سه نقطه مشخص شده است

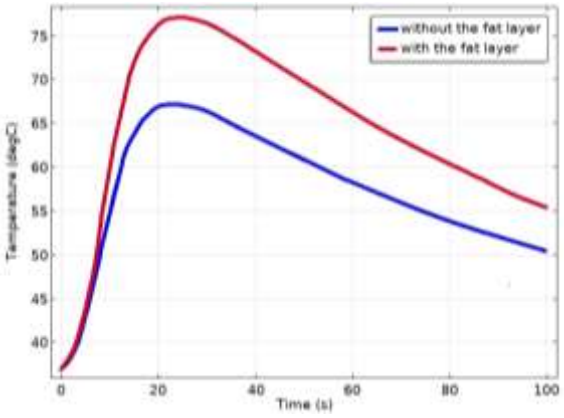


شکل (۸). تأثیر تأخیرهای زمانی بر تغییرات دما در مرکز تومور در چهار حالت مختلف از تاخیر های زمانی برای شار گرما و گرادیان دما

۳.۳. تاثیر لایه چربی تزریق شده

در این بخش نتایج حرارتی ناشی از وجود لایه چربی در اطراف تومور پستان در طی اعمال حرارت توسط لیزر مورد بررسی قرار می گیرد. مدت زمان تابش لیزر ۲۰ ثانیه می باشد و بعد از آن قطع می شود و تأخیر زمان برای شار حرارتی ۱۶ ثانیه و برای گرادیان دما ۰/۰۵ ثانیه در نظر گرفته شده است. برای این منظور، مشخصات دما در طول زمان درمان در فاصله ۱ سانتی متری از نوک پروب (r = 1 سانتی متر، z = 2.6 سانتی متر) در شکل (۹) ارائه شده است. نتایج نشان می دهد که با حضور یک لایه چربی، حداکثر دما در مقایسه با شرایطی که در آن لایه چربی وجود ندارد، حدود ۱۵ درصد افزایش یافته است. حداکثر دما در نقطه اوج حرارت بدون حضور لایه چربی ۶۷ درجه سانتی گراد و با حضور لایه چربی ۷۷ درجه سانتی گراد می باشد (یعنی حدود ۱۰ درجه سانتی گراد اختلاف).

بنابراین این الگو اعلام می کند که وقتی لایه چربی در نظر گرفته می شود، انتقال گرما از لایه بخش تومور سینه به بخش سالم آن با سرعت کمتری اتفاق می افتد. در نتیجه لایه چربی نقش عایق خود را به درستی ایفا می کند. قابل ذکر است که اثر لایه چربی به مرور زمان بیشتر نمایان می شود. به عنوان مثال، در t = 22s هنگامی که لایه چربی تومور را می پوشاند، دمای نقطه مشخص شده ۱۰ درجه سانتیگراد بالاتر از همتای خود است که لایه چربی ندارد. شکل (۹) همچنین نشان می دهد که نه تنها در طول قرار گرفتن در معرض تابش، بلکه در دوره سرد شدن نیز دمای تومور در سطوح بالاتر باقی می ماند.



شکل (۹). تغییر دما - زمان در یک گره در فاصله ۱ سانتی متری از نوک فیبر ($r = 1$ سانتی متر، $z = 2.6$ سانتی متر)
برای دو شرایط: در حضور لایه چربی و در غیاب لایه چربی

در ادامه پارامتر آسیب در بافت بیولوژیکی با استفاده از معادله (۳) محاسبه شده است. در شکل (۱۰) پارامتر تخریب و آسیب به بافت بیولوژیکی در راستای شعاعی زمانی که تومور بدون لایه چربی و با لایه چربی است را ملاحضه می کنید.

برای این منظور، پارامتر آسیب یک گره تومور نزدیک به لایه چربی (یعنی در محل $r = 1$ سانتی متر و $z = 2.4$ سانتی متر) بررسی می شود. تغییرات زمانی پارامتر آسیب، Ω، در این گره با و بدون حضور لایه چربی در شکل (۱۱) مقایسه شده است. پارامتر آسیب گره تعریف شده به ترتیب با و بدون حضور لایه چربی در اطراف تومور به یک مقدار ثابت در ۶۰ و ۵۰ ثانیه از زمان تمایل دارند. میزان آسیب در حضور لایه چربی سریعتر است. بنابراین، می توان استنباط کرد که با تزریق چربی در اطراف تومور، فرسایش سریعتر می تواند حاصل شود. به عبارت دیگر، پس از گذشت ۶۰ ثانیه از شروع تابش، میزان آسیب این موقعیت تومور به ترتیب با و بدون لایه چربی به ۹۰ درصد و ۱۹ درصد می رسد. کانتور مربوط به $\Omega = 1$ در شکل (۱۲) به منظور نشان دادن آسیب برگشت ناپذیر بافت ها با و بدون حضور یک لایه چربی در اطراف تومور تا ۱۰۰ ثانیه تعریف شده است. حجم غیر قابل برگشت بافت بدون حضور لایه چربی ۴/۵۰ سانتی متر مکعب است در حالی که حجم آن با تزریق چربی در اطراف تومور به ۴/۹۰سانتی متر مکعب افزایش می یابد.

۴. بحث:

در این مطالعه تأثیر وضعیت بیمار مانند تب یا میزان پرفیوژن متفاوت در نظر گرفته نشد. از آنجایی که تزریق لایه چربی بافت سالم را از تومور جدا می کند، وضعیت بیمار نباید بر نتایج نهایی تأثیر بگذارد. گنجاندن تاخیرهای زمانی مختلف برای لایه‌های مختلف پوست، چربی و تومور و همچنین در نظر گرفتن تأثیر محتوای آب بافت به عنوان یک عبارت اضافی معادله، دقت یافته‌های ما را افزایش می‌دهد. همچنین گنجاندن ویژگی وابسته به دما بافت ها موضوع مهم دیگری است که نتایج شبیه سازی را بهبود می بخشد. بررسی چگونگی توزیع حرارت توسط لیزر در اندام های بدن که تو خالی و لوله ای شکل هستند و حاوی گاز های داخل بدن می باشند مانند معده و روده بسیار حائز اهمیت می باشد. به کار بردن نانو ذارت مغناطیسی مختلف مثل طلا، نقره و آهن با توجه به مطالعات توزیع دما را یکنواخت تر می سازد و باعث فرسایش حرارتی بیشتر در بافت هدف می شود اما مطالعات بیشتری راجع به چگونگی تزریق آن ها در بدن و مقدار تزریق مورد نیاز است و آیا این نانو ذرات باعث رسوب و سمیت در دیگر نواحی بدن می شود و سلامت فرد را تحت تاثیر قرار می هد یا خیر[۳۰].

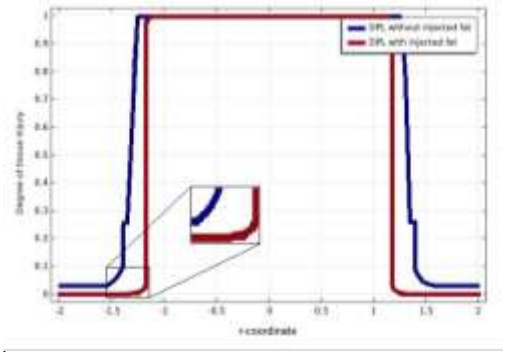
فرآیند تزریق چربی خود دارای وسایل و روش های گوناگون می باشد. ساخت نانوچربی ها و میکرو چربی ها از بدن خود فرد بیمار امروزه بسیار گسترده شده است[۳۱, ۳۲]. پس از طی این مراحل چربی های تولید شده با ابزار های مخصوص پزشکی مانند کانولاهای تزریق چربی[۲۵]، تفنگ های مخصوص[۲۶] و بادی جت های تزریق چربی[۲۷] به طور دقیق در محل هدف تزریق می شوند[۳۱, ۳۲].

هرچه مقدار شدت یا توان لیزر یعنی q_p و همچنین میزان ناحیه تابش شده توسط لیزر یعنی r_L زیاد شود، سرعت تخلیه حرارت از بافت کاهش می‌یابد یعنی مدت زمان فرآیند خنک-سازی زیاد می‌شود. اگر چربی اطراف تومور سینه‌ای تزریق نشود حرارت اعمال شده توسط لیزر علاوه بر این که باعث تخریب تومور می‌شود، نواحی از بافت سالم سینه را نیز تخریب می‌کند. اما در زمان تزریق چربی علاوه بر این که بافت سالم مجاور تومور تخریب نمی‌شود بلکه باعث می‌شود حرارت بیشتر در داخل تومور بماند و حجم بیشتری از تومور تخریب شود. عدم وجود گرمای متابولیک در چربی تزریق شده کمک شایانی به هدف عایق شدن بافت بیولوژیکی می‌کند.

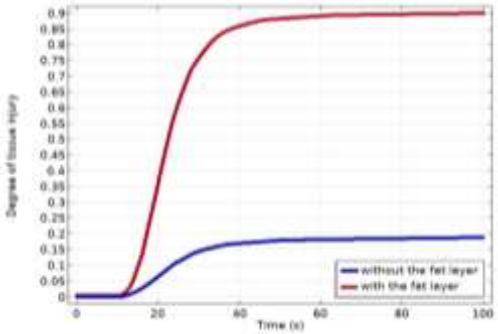
روش های دیگر درمان سرطان به خصوص شیمی درمانی که دارو به صورت آزاد و مستقیم برای درمان تومور به کار گرفته می شود، مشکلات بسیاری مانند سمیت در سیستم قلبی و عروقی و دیگر نقاط بدن را دارا است. از سوی دیگر دارو به اندازه کافی به تومور نمی رسد به دلیل فشار بالای مایع بینابینی و

[25] Fat Injection Cannulas
[26] Guns
[27] Body Jets

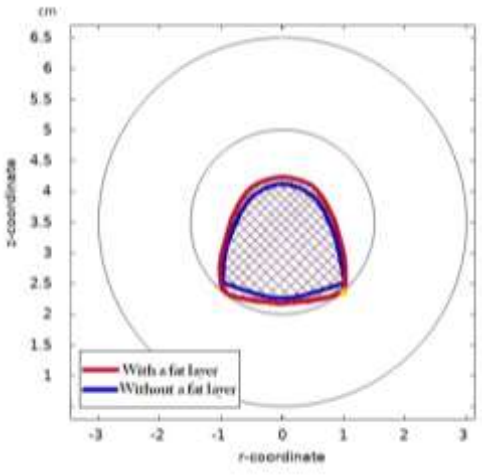
حجم زیادی از تومور دچار نکروز شیمیایی بر اثر دارو نمی شود که این خود عامل عود دوباره سرطان است[۳۳]. بنابراین هایپرترمیا با تکنیک های مختلف اجرایی نسبت به شیمی درمانی به صورت داروی آزاد الویت دارد و مناسب تر است. به همین سبب رویکرد های جدیدی در نانو پزشکی و نانو حامل ها برای رساندن دارو به تومور وجود دارد که یک دسته از این نانو دارو ها با روش هایپرترمیا ترکیب می شوند[۳۳].



شکل (۱۰). ناحیه نکروزه برگشت ناپذیر تومور پستان با و بدون تزریق چربی در راستای شعاعی.



شکل (۱۱). پارامتر آسیب یک گره تومور ($r = 1$ سانتی متر، $z = 2.4$ سانتی متر) در نزدیکی لایه چربی در طول زمان.



شکل (۱۲). ناحیه نکروزه برگشت ناپذیر تومور پستان با و بدون تزریق چربی در عرض ۱۰۰ ثانیه.

از طرفی در تومور های حجیم نیاز به حجم فرسایش بیشتر است به طوری که از آسیب به بافت سالم جلوگیری به عمل آیند که این امر مهم را این تکنیک یعنی تزریق چربی در اطراف تومور فراهم می سازد و نسبت به روش های دیگر هایپرترمیا عملکرد بهتری دارد به ویژه در نواحی از بدن که بافتی تو خالی با حفره های بزرگ و محتوای گازی دارند مثل ریه، روده و معده.

در هر صورت به کار گیری علم نانوپزشکی و ورود نانو ذرات مختلف برای درمان تومور های سرطانی و ترکیب آن ها با هایپرترمیا بسیار مفید می باشد. به کار گیری معادلات انتقال حرارت دیگر مانند TPL (تأخیر فاز سه گانه) به توصیف بهتر حرارت در بافت های بیولوژیکی کمک شایانی می کند[۳۴]. استخراج چنین خواصی، به ویژه ویژگی های خاص بیمار، نیاز به مطالعه گسترده دیگری از جمله آزمایشات تجربی دارد.

نتایج شکل (۸) نشان می دهد که هنگامی که تأخیر زمان گرادیان دما ۲ برابر تأخیر زمان شار گرمایی باشد تفاوت محسوس تر است نسبت به وقتی که تأخیر زمان شار گرمایی ۲ برابر تأخیر زمان گرادیان دما باشد. پس تأثیر تأخیر زمان گرادیان دما نسبت به تأخیر شار حرارتی اثر گذارتر است روی چگونگی توزیع حرارت. وجود لایه چربی در اطراف تومور باعث افزایش حدود ۱۰ درجه سانتی گراد دما در داخل تومور شده است که در شکل (۹) واضح است در نتیجه زمان خنکسازی پس از خاموش شدن لیزر نیز افزایش می یابد.

از نتایج به دست آمده می توان دریافت وقتی که تأخیر زمان شار گرمایی و تأخیر زمان گرادیان دما برابر صفر باشند یا با یکدیگر برابر باشند منحنی دما-زمان آنها تقریباً یکسان می شود، در واقع معادله DPL به معادله پنس میل می کند. بر اساس یافته‌های ما، با توجه به وسیع‌تر بودن ناحیه آسیب دیده ناشی از حضور لایه چربی در اطراف تومور یعنی حجم فرسوده شده غیرقابل برگشت بافت از ۴/۵۰ سانتی‌متر مکعب به ۴/۹۰ سانتی‌متر مکعب با تزریق لایه چربی در اطراف تومور افزایش می‌یابد (حدود۰/۴ سانتی متر مکعب افزایش حجم تخریب حرارتی). همچنین تکنیک جدید می تواند با روش های دیگر مانند استفاده از تابش دو فیبر لیزری به طور همزمان یا نانوذرات واسطه ای برای کاهش زمان لیزر فرسایشی قابل مقایسه باشد[۷, ۲۰, ۳۵-۳۸]. در واقع با قرار دادن چربی یا اسپیسر به سه هدف دست پیدا کرده ایم. در مرحله اول جلوگیری از آسیب به بافت سالم اطراف تومور زیرا پاسخ های بافت بیولوژیکی به تابش لیزر متفاوت هستند. در مرحله دوم و سوم باعث افزایش حجم تخریب حرارتی در داخل تومور و به طبع کاهش زمان فرآیند هایپرترمیا شده ایم.

۵. نتیجه گیری:

در مطالعه حاضر، مدل *DPL* مبتنی بر معادله غیر فوریه به عنوان یک مدل انتقال حرارت توسعه‌یافته برای تجزیه و تحلیل اثر افزودن یک لایه چربی در اطراف تومور سینه در طول درمان لیزر فرسایشی پیاده‌سازی شده است. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، فرآیند خنک‌سازی تومور به دلیل تأثیر زمان‌های تأخیر در مدل *DPL* به تعویق می‌افتد. نتایج حرارتی بافت تومور نشان می دهد که چربی تزریق شده در اطراف تومور باعث افزایش دما می شود. علاوه بر این، پارامتر آسیب بافتی با توجه به دمای به‌دست‌آمده تومور در طول درمان محاسبه می‌شود. مشاهده ناحیه با فرسایش حرارتی بیشتر در تومور و همچنین حفظ بافت سالم بدون آسیب، تأیید می‌کند که لایه چربی می‌تواند کارایی لیزر درمانی را بهبود بخشد. از آنجایی که، نه از نظر تجربی و نه از نظر پزشکی، پزشک نمی تواند محل دقیق تومور را با استفاده از فیبر لیزر هدف قرار دهد، لایه چربی می تواند به عنوان یک حاشیه امن برای محافظت از بافت سالم اطراف عمل کند. با توجه به وسیع‌تر بودن ناحیه آسیب دیده ناشی از حضور لایه چربی در اطراف تومور (یعنی حجم تخریب شده غیرقابل برگشت بافت از ۴/۵۰ سانتی‌متر مکعب به ۴/۹۰ سانتی‌متر مکعب با تزریق لایه چربی در اطراف تومور افزایش می‌یابد) تکنیک جدید می تواند با روش های دیگر مانند استفاده از تابش دو فیبر لیزری به طور همزمان یا نانوذرات واسطه ای برای کاهش زمان لیزر فرسایشی قابل مقایسه باشد. این مطالعه نشان می دهد که تزریق چربی به عنوان یک حاشیه ایمنی از آسیب به بافت سالم جلوگیری می کند و باعث آسیب بیشتر در داخل تومور می شود بنابراین می توان زمان فرآیند هایپرترمیا را کاهش داد. فرض بر این بود که چربی در اطراف تومور سینه با تزریق خارجی تزریق می‌شود و حداقل پس از یک روز می‌توان تابش لیزر را شروع کرد (زمان شروع دقیق تابش لیزر باید با استفاده از وضعیت بیمار و موقعیت تومور تعیین شود). اگرچه تزریق چربی در جراحی هایی مانند پیوند چربی صورت یا درمان استئوآرتریت[۲۸] رایج است، اما در هایپرترمیا استفاده نشده است. برای اعتبارسنجی این روش جدید، داده‌های جمع‌آوری‌شده در مورد بیماران، قبل و بعد از قرار گرفتن در معرض اشعه، مورد نیاز است که در مطالعات آتی مورد توجه قرار خواهد گرفت.

۶. منابع:

[۱] J. Dutta, B. Kundu, and S.-J. Yook, "Three-dimensional thermal assessment in cancerous tumors based on local thermal non-equilibrium approach for hyperthermia treatment," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 159, p. 106591, 2021.

[۲] R. L .Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2023," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 73, no. 1, pp. 17-48, 2023.

[۳] ., "بررسی شبیه‌سازی اثرات هایپرترمیای ناشی از *et al*نظری کاربرد نانو ذرات مغناطیسی بر بافت همگن واقع در میدان مغناطیسی خارجی," نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی, vol. 12, no. 1, pp. 11-23, 2018.

[۴] M. Jasiński, E. Majchrzak, and L. Turchan, "Numerical analysis of the interactions between laser and soft tissues using generalized dual-phase lag equation," *Applied Mathematical Modelling*, vol. 40, no. 2, pp. 750-762, 2016.

[۵] K.-C. Liu and J.-C. Wang, "Analysis of thermal damage to laser irradiated tissue based on the dual-phase-lag model," *International Journal of Heat and Mass Transfer*, vol. 70, pp. 621-628, 20.۱۴

[۶] J. Cepek *et al.*, "Treatment planning for prostate focal laser ablation in the face of needle placement uncertainty," *Medical physics*, vol. 41, no. 1, p. 013301, 2014.

[۷] Y. Liu, B. M. Crawford, and T. Vo-Dinh, "Gold nanoparticles-mediated photothermal therapy and immunotherapy," *Immunotherapy*, vol. 10, no. 13, pp. 1175-1188, 2018.

[۸] P. Saccomandi *et al.*, "Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 59, no. 10, pp. 2958-2964, 2012.

[۹] P. Saccomandi *et al.*, "Laser Interstitial Thermotherapy for pancreatic tumor ablation: Theoretical model and experimental validation," in *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2011, pp. 5585-5588: IEEE.

[۱۰] W. Roetzel, N. Putra, and S. K. Das, "Experiment and analysis for non-Fourier conduction in materials with non-homogeneous inner structure," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 42, no. 6, pp. 541-552, 2003.

[۱۱] J. Zhou, Y. Zhang, and J. Chen, "An axisymmetric dual-phase-lag bioheat model

[28] Osteoarthritis

treatment," *Journal of Thermal Biology*, vol. 98, p. 102907, 2021.

[۲۴] C. Li *et al.*, "Fourier and non-Fourier bio-heat transfer models to predict ex vivo temperature response to focused ultrasound heating," *Journal of Applied Physics*, vol. 123, no. 17, 2018.

[۲۵] A. Chanmugam, R. Hatwar, and C. Herman, "Thermal analysis of cancerous breast model," in *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, 2012, vol. 45189, pp. 135-143: American Society of Mechanical Engineers.

[۲۶] S. Singh and R. Repaka, "Temperature-controlled radiofrequency ablation of different tissues using two-compartment models," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 33, no. 2, pp. 122-134, 2017.

[۲۷] R. Simarro and S. Cervera, "Polyethyleneglycol catalytic dehydration kinetics in the liquid phase," *Journal of Chemical Technology and Biotechnology. Chemical Technology*, vol. 35, no. 6, pp. 271-280, 1985.

[۲۸] I. Eltejaei, M. Balavand, and A. Mojra, "Numerical analysis of non-Fourier thermal response of lung tissue based on experimental data with application in laser therapy," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 199, p. 105905, 2021.

[۲۹] M. Ciesielski, J. Siedlecki, and M. K. Janik, "Mathematical Modelling of Thermal and Electrical Processes in the Polyp-Colon System During Electrosurgical Polypectomy," *International Journal of Heat & Technology*, vol. 38, no. 4, 2020.

[۳۰] E. K. Schneider-Futschik and F. Reyes-Ortega, "Advantages and disadvantages of using magnetic nanoparticles for the treatment of complicated ocular disorders," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 8, p. 1157, 2021.

[۳۱] H. E. Hetherington and J. E. Block, "Facial fat grafting with a prototype injection control device," *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, pp. 201-209, 2013.

[۳۲] D. Atashroo *et al.*, "Studies in fat grafting: Part II. Effects of injection mechanics on material properties of fat," *Plastic and reconstructive surgery*, vol. 134, no. 1, pp. 39-46, 2014.

[۳۳] J. Chen *et al.*, "Recent advances and clinical translation of liposomal delivery systems in cancer therapy," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, p. 106688, 2024.

[۳۴] A. E. Abouelregal, Ö. Civalek, and H. F. Oztop, "Higher-order time-differential heat for laser heating of living tissues," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 48, no. 8, pp. 1477-1485, 2009.

[۱۲] H. Askarizadeh and H. Ahmadikia, "Analytical analysis of the dual-phase-lag model of bioheat transfer equation during transient heating of skin tissue," *Heat and Mass Transfer*, vol. 50, pp. 1673-1684, 2014.

[۱۳] R. Kovács and P. Ván, "Thermodynamical consistency of the dual-phase-lag heat conduction equation," *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, vol. 30, no. 6, pp. 1223-1230, 2018.

[۱۴] K. Mitra, S. Kumar, A. Vedevarz, and M. Moallemi, "Experimental evidence of hyperbolic heat conduction in processed meat.۱۹۹۵ ",

[۱۵] D. Y. Tzou, "Experimental support for the lagging behavior in heat propagation," *Journal of thermophysics and heat transfer*, vol. 9, no. 4, pp. 686-693, 1995.

[۱۶] P. Namakshenas and A. Mojra, "Microstructure-based non-Fourier heat transfer modeling of HIFU treatment for thyroid cancer," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 197, p. 105698, 2020.

[۱۷] D. Y. Tzou, "Macro-to microscale heat transfer," ed: Washington DC: Taylor & Francis, 1997.

[۱۸] J. Zhou, J. Chen, and Y. Zhang, "Dual-phase lag effects on thermal damage to biological tissues caused by laser irradiation," *Computers in biology and medicine*, vol. 39, no. 3, pp. 286-293, 2009.

[۱۹] P. Namakshenas and A. Mojra, "Numerical study of non-Fourier thermal ablation of benign thyroid tumor by focused ultrasound (FU)," *biocybernetics and biomedical engineering*, vol. 39, no. 3, pp. 571-585, 2019.

[۲۰] X. Wu *et al.*, "Theoretical and experimental study of dual-fiber laser ablation for prostate cancer," *PloS one*, vol. 13, no. 10, p .e0206065, 2018.

[۲۱] ح. سلیمانی, "مدلسازی لیزردرمانی andمعرفت, م. دیزجی, بافت کبد با در نظر گرفتن اثر ذوب چربی," نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی, vol. 3, no. 3, pp. 189-197, 2009.

[۲۲] K. J. Laidler, "The development of the Arrhenius equation," *Journal of chemical Education*, vol. 61, no. 6, p. 494, 1984.

[۲۳] K.-C. Liu and T.-M. Chen, "Comparative study of heat transfer and thermal damage assessment models for hyperthermia

transfer model with three-phase lag including memory-dependent derivatives," *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 128, p. 105649, 2021.

[۳۵] L. A. B. Varon, H. R. B. Orlande, and G. E. Eliçabe, "Estimation of state variables in the hyperthermia therapy of cancer with heating imposed by radiofrequency electromagnetic waves," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 98, pp. 228-236, 2015.

[۳۶] I. Raouf, S. Khalid, A. Khan, J. Lee, H. S. Kim, and M.-H. Kim, "A review on numerical modeling for magnetic nanoparticle hyperthermia: Progress and challenges," *Journal of thermal biology*, vol. 91, p. 102644, 2020.

[۳۷] I. Raouf, J. Lee, H. S. Kim, and M.-H. Kim, "Parametric investigations of magnetic nanoparticles hyperthermia in ferrofluid using finite element analysis," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 159, p. 106604, 2021.

[۳۸] M. Suleman and S. Riaz۳" ,D in silico study of magnetic fluid hyperthermia of breast tumor using Fe3O4 magnetic nanoparticles," *Journal of thermal biology*, vol. 91, p. 102635, 2020.