

تاثیر زمان تابش لیزر بر درمان سرطان مغز با شیوه غیرتهاجمی و انتخابی فتوترمال با لیزر دیودی

^۱پریسا بهشتی گزل آباد سفلا، ^۲مریم علیان نژادی و ^۱امیرعلی مسعودی

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

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

چکیده

سرطان مغز یکی از مهمترین سرطان‌هایی است که نیازمند یافتن روش‌های غیرتهاجمی موضعی برای درمان آن است. افزایش موضعی دمای ناحیه تومور با برهم‌کنش نور لیزر با نانوذرات می‌تواند به عنوان یک راهکار مناسب برای درمان این سرطان مورد بررسی قرار بگیرد. در این مقاله تاثیر زمان تابش لیزر دیودی پیوسته ۷۹۳ نانومتر با توان ۱ وات و توزیع فضایی گوسی باریکه لیزری بر فرایند درمان تومور مغزی با قطر و ضخامت به ترتیب ۱۰ و ۳ میلیمتر به صورت عددی و با روش اجزای متناهی (FEM) مورد بررسی قرار می‌گیرد. تومور مغز با نانوميله‌های طلا انباشته شده است. نتایج حاکی از تاثیر زیاد زمان تابش بر دما، کسر نکروز در نقاط مختلف بافت سالم و سرطانی مغز و در نتیجه موفقیت درمان دارد که به دلیل تاثیر زمان تابش لیزر بر دز گرمایی دریافتی توسط سلول‌های سرطانی در نواحی مختلف است. نتایج نشان می‌دهد که دما و کسر تخریب در نقاط مختلف به دلیل جذب نور در راستای انتشار و توزیع فضایی (گوسی) باریکه لیزری متفاوت است. همچنین، درمان انتخابی سرطان مغز با شیوه درمان فتوترمال با لیزر امکانپذیر است.

واژه‌های کلیدی: درمان سرطان، برهم‌کنش لیزر و نانوذرات، درمان فتوترمال (PTT)، نانوساختارهای فلزی، نانوميله‌های طلا

ایمیل نویسنده مسئول: m_aliannezhadi@semnan.ac.ir

۱- مقدمه

درمان سرطان مغز با جراحی به دلیل عدم امکان دسترسی به برخی نقاط مغز، عدم امکان جراحی یا ریسک بالای آن، احتمال آسیب به عصب‌های بینایی و عدم پذیرش بیماران در بسیاری از موارد امکان‌پذیر نیست و درمان آن به عنوان یکی از چالش‌های بزرگ جامعه جهانی مطرح است. تعداد ۱۰۲۳۰۸ بیمار مبتلا به تومورهای سیستم عصبی مرکزی (CNS) که شامل تومورهای مغزی است، در سال ۲۰۲۰ تشخیص داده شده‌اند. تومورهای CNS یکی از کشنده‌ترین انواع سرطان‌ها با میزان مرگ و میر تقریباً ۸۱/۶٪ است [۱]. هزینه ملی درمان چنین سرطان مغزی در سال ۲۰۱۰ در ایالات متحده بیش از ۴ میلیارد دلار آمریکا بوده است [۲]. گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور اولیه مغز در بین تومورهای مغزی بزرگسالان است. میانگین بقای کلی بیماران GBM علیرغم درمان‌های استاندارد (شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی) برابر ۱۴/۶ ماه است و نرخ زنده‌مانی این بیماران در پنج سال نیز ۹/۸٪ است. بنابراین، تحقیقات در راستای درمان سرطان توسعه قابل‌توجهی داشته و یافتن روش‌های درمانی نوآورانه برای درمان مؤثر چنین تومورهای ضروری است.

امروزه، دو تکنولوژی نوظهور و با ارزش لیزر و نانو تأثیر شگرفی در پیشرفت و رفاه جامعه بشری برداشته و نقش آنها را در تمام جنبه‌های زندگی می‌توان مشاهده کرد. رد پای فناوری نانو در بسیاری از زمینه‌های زندگی، صنعتی و تحقیقاتی از جمله پزشکی، زیست‌شناسی، حسگری و تشخیص، تصفیه آلاینده‌ها و به وضوح قابل تشخیص است [۳-۵]. از جمله فناوری‌های غیرتهاجمی درمان سرطان مغز می‌توان به بارگذاری دارو در نانوذرات و انتقال به ناحیه هدف، برهمکنش نور لیزر با مواد حساسگر نوری یا نانوذرات و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در سیتوپلاسم برای درمان سرطان، برهمکنش نور

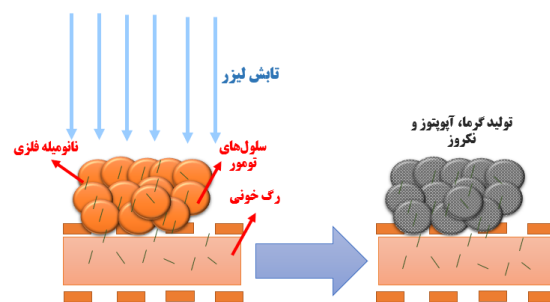
لیزر و نانوذرات و تولید گرما برای درمان سرطان و ... اشاره کرد که موضوع بسیاری از تحقیقات جهانی است [۶، ۷].

خواص بینظیر نانوذرات فلزات نجیب، مخصوصاً نانوذرات طلا (Au-NPs)، مثل قرار داشتن طول موج تشدیدهای پلاسمون سطحی موضعی (LSPRs) در ناحیه مرئی و NIR طیف الکترومغناطیسی، تبدیل مؤثر نور به انرژی گرمایی، آماده سازی نسبتاً ساده و کم‌هزینه، عملکرد عالی، بی‌اثری شیمیایی و زیست‌سازگاری عالی باعث توجه خاص به نانوذرات طلا برای انتقال دارو و نیز درمان فوتوترمال سلول‌های سرطانی شده است [۸، ۹]. درمان فوتوترمال مبتنی بر تابش نوری در ناحیه مرئی یا نور فروسرخ نزدیک (NIR) به ناحیه تومور است و در آن از نانوذرات فلزی به دلیل سطح مقطع بالای جذب نور توسط آنها و قابلیت تبدیل نور به گرما استفاده می‌شود. این روش متکی بر تبدیل نور جذب شده در نانوذرات پلاسمونی به گرما و انتقال گرما به بافت سرطانی مجاور نانوذرات استوار است.

اساس این فرایند را می‌توان مطابق شکل (۱) توضیح داد. نانوذرات فلزی در این روش درمان، وارد ساختار سلول‌های سرطانی شده و به دلیل اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش‌یافته^۲ (EPR) در سلول سرطانی تجمع می‌یابند. تابش نور لیزر به دلیل سطح مقطع بزرگ نانوذرات فلزی در طول موج تابش و بازده تبدیل بالا به گرما، در نانوذرات فلزی به گرما تبدیل می‌شود. افزایش دما در مدت زمان معینی باعث فروپاشی غشای سلولی، دنا توره شدن پروتئین، توقف عملکرد آنزیم و اختلال در عملکرد میتوکندری شده که منجر به آپوپتوز تومور و نکروز انعقادی می‌شود [۱۰]. مزیت درمان فوتوترمال نسبت به روش‌های سنتی درمان سرطان بر این واقعیت استوار است که بافت‌های سرطانی نسبت به بافت‌های معمولی به حرارت حساس‌تر هستند [۱۱].

² Enhanced permeability and retention (EPR) effect

¹ Glioblastoma multiforme



شکل ۱- نمایش طرح‌وار درمان سرطان با روش غیرتهاجمی فوتوترمال با به کارگیری نانومیله‌های فلزی و تابش لیزر.

شبیه‌سازی فرایند درمان سرطان مغز ارائه شده است [۲۲]. علاوه‌براین، شبیه‌سازی فرایند درمان تومور سرطان مغز با انتقال نور لیزر از خارج مغز و در شرایطی که نانوذرات فلزی در تومور انباشته نشده است، نیز انجام شده است [۲۳]. همچنین، شبیه‌سازی فرایند درمان سرطان مغز با شرایط ضریب پرفیوژن وابسته به زمان و حل معادله بیوگرمایی پنس اخیرا گزارش شده است و تاثیر پرفیوژن وابسته به زمان بر تخریب سلول های سالم و سرطانی بررسی شده است [۱۵].

با توجه به مطالب بیان شده، درمان سرطان گلیوما بسیار حیاتی است و بنابراین دستیابی به شرایط مناسب درمان مستلزم تحقیقات تئوری و بالینی است. طبیعتا امکان بررسی بالینی در بسیاری از موارد به دلیل ارتباط این مطلب با زندگی بیماران وجود ندارد و بنابراین تحقیقات تئوری و شبیه‌سازی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌شوند. در این بررسی، درمان سرطان مغز با روش عددی اجزای محدود (FEM) برای دستیابی به تاثیر زمان تابش بر موفقیت درمان مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای این منظور معادلات انتقال بیوگرمایی پنس به همراه برهمکنش نور لیزر با نانومیله‌های طلای انباشته شده در تومور سرطانی حل و نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. نتایج این مطالعه حاکی از اهمیت فوق‌العاده زمان تابش بر موفقیت درمان است. این کمیت بر دز گرمای ایجاد شده و در نتیجه فرایند تخریب برگشت‌ناپذیر و موفقیت درمان بسیار تاثیرگذار است و باید به دقت مورد توجه و بررسی قرار گیرد.

۲- مبانی و روش شبیه‌سازی

برای شبیه‌سازی، تومور و بافت به صورت دو استوانه داخل هم در نظر گرفته می‌شود تا بتوانیم ویژگی‌های مختلف بافت و تومور را در شبیه‌سازی وارد کنیم. در این مدل، استوانه داخلی که نشانگر بافت تومور است، دارای شعاع و ضخامت به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۳ متر است و بافت سالم مغز در واقع استوانه‌ی بیرونی است که اطراف بافت سالم را پر کرده است. بافت خارجی مغز همانطور که در شکل (۲-الف) نشان داده شده است، دارای

تحقیقات زیادی در مورد روش‌های تئوری و تجربی درمان سرطان با ایجاد گرمای موضعی با منابع مختلف از جمله لیزر تا کنون انجام شده است [۱۷-۱۲]. به عنوان مثال، چالش‌های بالینی مربوط به درمان سرطان مغز در مرجع [۱۸] مورد بحث قرار گرفته است و مزایا و قابلیت‌های درمان فوتوترمال بیان شده است. درمان گلیوما با برهمکنش میدان مغناطیسی با نانوذرات مغناطیسی و ایجاد گرما برای دستیابی به درمان فوتوترمال نیز در مرجع [۱۹] مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین، تاثیر به کارگیری پیتیدهای خودآینده نیز در درمان فوتوترمال با لیزر بررسی و بهبود درمان گلیوما با روش درمان فوتوترمال به اثبات رسیده است [۲۰]. استفاده همزمان از امواج فراصوت و نیز نور لیزر در حضور نانوذرات برای درمان فوتوترمال در مغز موش به کار گرفته شده است [۱۲]. همچنین، نتیجه بررسی‌های اخیر نشان داده است که به کارگیری نانونقطه‌های ZrC در طی فرایند درمان فوتوترمال گلیوما منجر به کنترل پاسخ التهابی به PTT شده است [۲۱]. تحقیقات تئوری و شبیه‌سازی نیز به موازات تحقیقات بالینی برای دستیابی به شرایط درمان مناسب سرطان مغز انجام شده است. به عنوان مثال، شبیه‌سازی‌های مونت کارلو برای مدل‌سازی انتشار نور در فانتوم گلیوما برای دستیابی به افزایش موضعی دما در محل تومور گزارش شده است [۱۴]. همچنین، مقدار بهینه تابش برای درمان سرطان مغز با انتقال نور لیزر به ناحیه درمان از طریق تار نوری با

کننده یا عوامل حساس به نور برای افزایش جذب، هم در درمان سرطان و هم در تشخیص سلول‌های تومور استفاده می‌شود. حرارت خارجی ایجاد شده با فرایند جذب لیزر در تومور را می‌توان در مختصات استوانه ای به صورت زیر بیان کرد:

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

$$I(z) = I_0 \exp[-(\mu_a + \mu_s)z] \quad (3)$$

که در آن قانون بیر-لامبرت برای توزیع نور لیزر استفاده می‌شود [۲۶]. در اینجا I_0 شدت ورودی لیزر به بافت است. و r و z مختصات استوانه ای فضایی هستند. ضرایب جذب μ_a (cm^{-1}) و μ_s (cm^{-1}) از روابط (۴) و (۵) تعیین می‌شوند.

$$\mu_a = \mu_{am} + \mu_{an} \quad (4)$$

$$\mu_s = \mu_{sm} + \mu_{sn} \quad (5)$$

که در آن، $\mu_{am} = 2 \text{ cm}^{-1}$ و $\mu_{an} = 12100 \text{ cm}^{-1}$ به ترتیب ضرایب جذب بافت مغز و نانوذرات هستند. همچنین، کمیت‌های $\mu_{sm} = 650 \text{ cm}^{-1}$ و $\mu_{sn} = 50 \text{ cm}^{-1}$ به ترتیب ضرایب پراکندگی بافت مغز و نانوذرات هستند [۲۷، ۲۸]. مقادیر μ_{an} و μ_{sn} را می‌توان با روابط (۵) و (۶) محاسبه کرد [۲۴]:

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

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

که در آن کسر حجمی پراکندگی نانومیله‌های طلا برابر $f_v = 0.0001 \text{ GNR}$ و $f_v = 0.0001 \text{ GNR}$ است. همچنین، شعاع موثر نانوذرات و Q_a و Q_s به ترتیب ضرایب بدون بعد بازده برای جذب و پراکندگی یک ذره هستند.

آسیب حرارتی تومور و بافت به دلیل افزایش دما با استفاده از مدل آرنیوس و به صورت تابعی از دما و زمان برآورد می‌شود. پارامتر آسیب بدون بعد α در واقع میزان آسیب، k_d ، را مشخص می‌کند که توسط معادله مرتبه اول آرنیوس مشخص می‌شود [۲۷]:

$$k_d = \frac{d\alpha}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT(t)}\right) \quad (7)$$

که در آن A ضریب فرکانس (s^{-1}) است و E_a انرژی فعال‌سازی برای واکنش آسیب برگشت‌ناپذیر

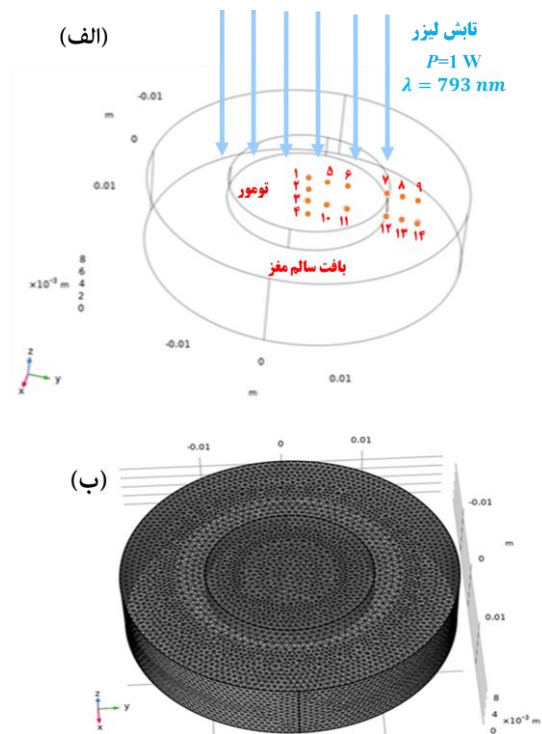
شعاع 0.02 و ضخامت 0.01 متر است. در شبیه‌سازی‌های این مقاله از روش اجزای محدود^۳ (FEM)، شرط پیوستگی دما در مرزهای تومور و بافت سالم، شرط مرزی^۴ PML در مرز خارجی بافت و از دمای مغز $30.8/15$ کلین به عنوان شرط اولیه استفاده می‌شود و یک روش عددی برای ارزیابی موفقیت درمان تومور سرطان مغز با درمان فوتوترمال ناشی از لیزر ارائه می‌شود. هدف مطالعه حاضر یافتن زمان‌های نوردی بهینه برای درمان تومور مغزی انباشته شده با نانومیله‌های طلا (با جذب بالا در طول موج تابش لیزر 793 نانومتر) و با فرض پاک‌سازی نوری ناحیه درمان است. نور لیزر با تومور سرطانی، بافت طبیعی و نانومیله‌های طلا برهمکنش می‌کند اما در هر حال بیشترین برهمکنش و جذب با نانومیله‌های طلا اتفاق می‌افتد. سپس نور جذب شده و به گرما تبدیل می‌شود. رفتار حرارتی در بافت را می‌توان با استفاده از معادله دیفرانسیل انتقال حرارت زیستی که به معادله پنس معروف است، توصیف کرد [۲۴، ۲۵]:

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

که در اینجا، T دما بر حسب کلین، $\rho_b = 1100 \text{ kgm}^{-3}$ و $\rho = 1100 \text{ kgm}^{-3}$ چگالی بافت مغز و خون است. همچنین، $k = 0.51 \text{ Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$ ضریب هدایت حرارتی بافت مغز است و C و $C_b = 4200 \text{ J.kg}^{-1}\text{K}^{-1}$ نیز به ترتیب گرمای ویژه بافت و خون و $\omega_b = 0.00091 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ ضریب پرفیوژن خون می‌باشند. علاوه بر این، $Q_{met} = 1091 \text{ Wm}^{-3}$ و Q_{ext} به ترتیب چگالی انرژی گرمایی متابولیک (گرمای ناشی از سوخت و ساز بدن) و منبع گرمای خارجی است که در درمان سرطان با لیزر توسط جذب نور لیزر تأمین می‌شود. ضریب جذب بافت و آب داخل بافت برای نور در محدوده طول‌موج مادون قرمز (NIR) اندک است و بنابراین از نانوذرات تشدید

³ Finite Element Method

⁴ Perfectly Matched Layer



شکل ۲- الف) نمایی از تومور، بافت و تابش لیزر. موقعیت نقاط مورد بررسی در راستاهای مختلف شامل مرز بالایی تومور، مرز پایینی تومور و در راستای ارتفاع تومور و بافت (محور تقارن شکل) در دستگاه مختصات سه بعدی نشان داده شده است. ب) مش بندی نواحی تومور و بافت مغز.

۳- تجزیه و تحلیل نتایج

در شکل ۳-الف و ۳-ب به ترتیب نمودار توزیع دما و کسر تخریب آرنیوس در کل ناحیه تومور و بافت به ازای زمان تابش ۶۰۰ ثانیه ارائه شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید، توزیع دما و کسر تخریب به صورت کاملاً متقارن است که به توزیع گاوسی تابش لیزر و فرض توزیع یکنواختی نانوذرات در داخل سلول‌های سرطانی برمی‌گردد. همانطور که مشاهده می‌کنید، بیشینه دما در زمان تابش ۶۰۰ ثانیه در مرز بالایی و مرکز تومور که تابش لیزر وارد ناحیه تومور سرطانی می‌شود، به ۱۱۵ درجه سانتیگراد می‌رسد اما نواحی بافت سالم و نزدیک به مرز تومور به رنگ آبی و در دمای نزدیک به ۴۰ درجه سانتیگراد قرار دارد. بررسی نمودار کسر تخریب در شکل ۳-ب نیز نشان می‌دهد که بخش قابل توجهی از تومور تخریب اما ناحیه بافت سالم باقی مانده است. بنابراین، مقدار

است. $T(t)$ دمای هر نقطه است که به صورت تابعی از زمان t محاسبه می‌شود. A و E_a به نوع بافت بستگی دارند. مقدار α برابر ۱، مقدار آستانه-ای است که به عنوان معیار تخریب بازگشت‌ناپذیر و برای تخمین وسعت ناحیه تخریب به کار می‌رود و کسر حجمی بافت نکروزه، θ_d ، با رابطه زیر محاسبه می‌شود [۲۹]:

$$\theta_d = 1 - \exp(-\alpha) \quad (۸)$$

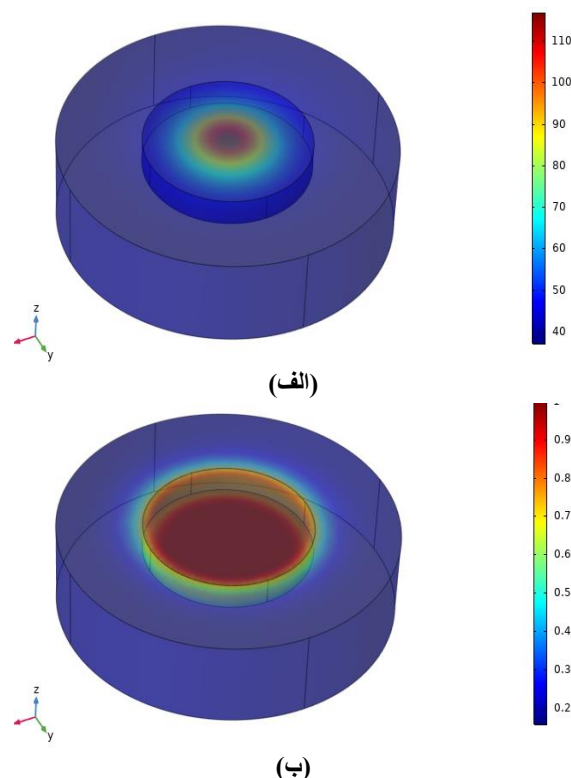
نفوذ پذیری، هدایت الکتریکی، جذب و پراکندگی برای شبیه‌سازی مهم هستند. بافت غیر مغناطیسی است و بنابراین نفوذ پذیری برابر با ۱ در نظر گرفته می‌شود. درمان در توان لیزر ۷۹۳ نانومتر با شعاع باریکه‌ای برابر با شعاع تومور و توزیع گاوسی شبیه‌سازی شده و نتایج آن در قسمت بعد ارائه و مورد بحث قرار می‌گیرد.

همچنین، انتخاب هندسه شبیه‌سازی مطابق شرایط درمان است که در شکل (۲-الف) ارائه شده است. علاوه‌براین، شرط پیوستگی دما در مرزها به عنوان شرط مرزی لحاظ شده است و دما در مرز خارجی استوانه بیرونی برابر با دمای طبیعی مغز در نظر گرفته شده است. شبیه‌سازی با کمک نرم-افزار کامسول و با روش FEM انجام گرفته و مش‌بندی مثلثی همانطور که در شکل (۲-ب) مشاهده می‌شود، برای نواحی تومور و مغز در طی درمان مورد استفاده قرار گرفته است. در شبیه-سازی برای بررسی تأثیر زمان تابش لیزر، توزیع فضایی باریکه لیزری با تابع گاوسی با پهنای کامل در نصف بیشینه‌ای (FWHM) برابر با شعاع تومور، R ، وارد و نتایج بررسی‌ها در این مقاله ارائه می‌شود.

تا ۹ و نیز نقاط ۳ و ۳ و ۱۰ تا ۱۴ به ترتیب دارای ارتفاع ۱۰ میلیمتر و ۷ میلیمتر هستند و شعاع آنها در مختصات استوانه‌ای برابر $r = 0, 2.5, 5, 10, 12, 14mm$ است. همانطور که مشاهده می‌کنید در هر ارتفاع تومور، سه نقطه در ناحیه تومور، یک نقطه در مرز تومور-بافت و دو نقطه در خارج بافت در راستای شعاعی انتخاب شده است. به عبارتی، نقاط به شکلی انتخاب شده است که اطلاعاتی در مورد نقاط داخل و خارج تومور در اختیار ما قرار دهد.

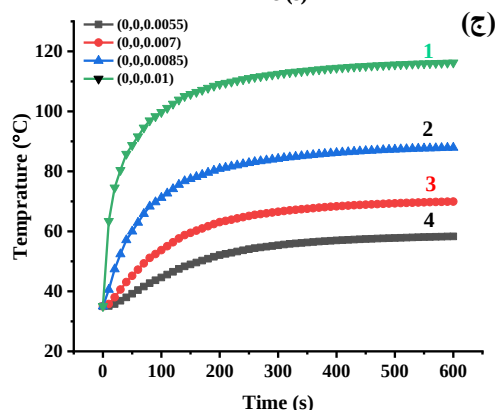
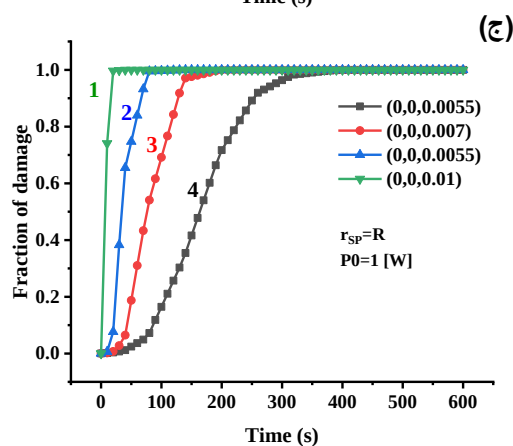
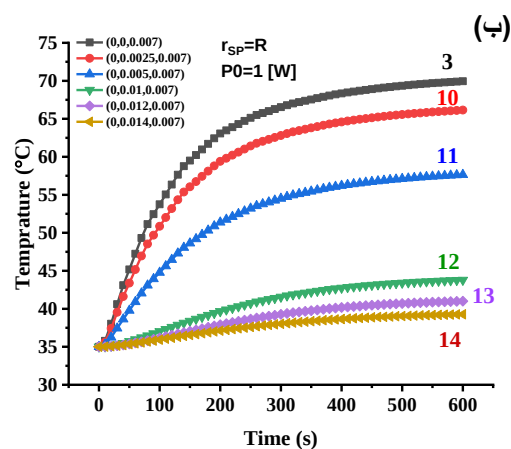
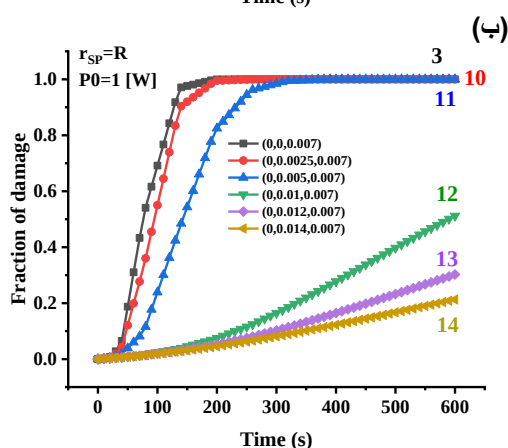
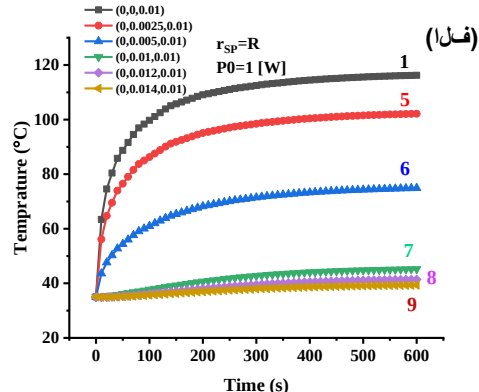
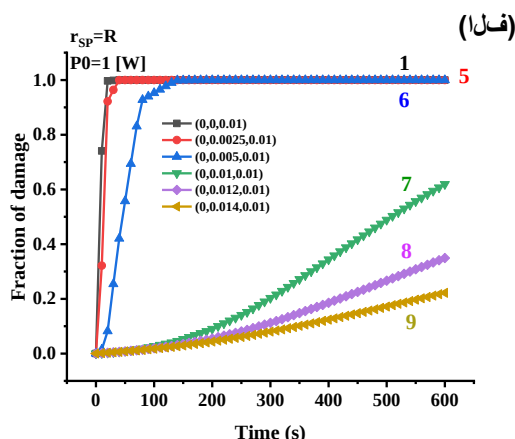
در شکل ۴، نمودار تغییرات دمای نقاط شکل ۲ نشان داده شده است. مقدار افزایش دمای نواحی مختلف مغز و تومور از مقادیر مرجع [۲۳] بیشتر است که این پدیده به دلیل حضور نانوذرات طلا و برهمکنش نور لیزر با نانوذرات به دست آمده است. همانطور که مشاهده می‌کنید دمای تمام نقاط با افزایش زمان تابش لیزر تغییر کرده است اما در هر حال، شیب این تغییرات با زمان متفاوت است. همچنین، تغییرات دما در زمان‌های اولیه تابش در تمام این نقاط بیشتر و سپس با شیب کمتری اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، بیشترین دما در هر زمان درمان در مرکز تومور و در مرز بالایی تومور مشاهده می‌شود. بنابراین در صورتیکه بررسی دما به منظور جلوگیری از افزایش بیش از حد دما مورد نظر باشد، بررسی دمای این نقطه در طی شبیه‌سازی فرایند درمان بسیار مهم است. همچنین، دمای نقاط بعدی در راستای محور تقارن تومور و نیز راستای شعاع و با دور شدن از محور تقارن، کاهش می‌یابد که مورد اول به دلیل کاهش شدت تابش لیزر با انتشار نور در راستای محور تومور است که به دلیل جذب نور توسط نانوذرات طلا اتفاق می‌افتد. تغییرات در راستای شعاع در مرز بالایی تومور ناشی از در نظر گرفتن تابع توزیع فضایی گاوسی برای باریکه لیزری است. همچنین، تغییرات در داخل تومور و مرز پایینی تومور از هر دو عامل متأثر می‌شود.

دما و کسر تخریب آرنیوس در زمان ۶۰۰ ثانیه در نقاط مختلف بافت و تومور متفاوت است. بنابراین دما و کسر تخریب آرنیوس مربوط به نقاط مختلف تومور و بافت سالم باید در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرند.



شکل ۳- نمودار توزیع (الف) دما و (ب) کسر تخریب آرنیوس در درمان سرطان مغز با زمان تابش ۶۰۰ ثانیه و لیزر ۱ وات با توزیع تابش گاوسی و پهنای باریکه‌ای برابر با ابعاد تومور ($r_{sp}=R$).

برای این منظور، نقاط مختلف در راستای ارتفاع تومور و نیز در راستای شعاع تومور در مرزهای بالایی و پایینی انتخاب شده و تغییرات دما و کسر تخریب آرنیوس در این نقاط در طی زمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. نقاط بیان شده در شکل ۲ نشان داده شده است. نقاط ۱ تا ۴ که در راستای ارتفاع تومور قرار دارند، دارای ارتفاع $z = 5.5, 7, 8.5, 10mm$ و شعاع صفر در مختصات استوانه‌ای می‌باشند. این نقاط به شکلی انتخاب شده‌اند که اولی در مرز بالایی تومور، دومی در مرکز تومور، سومی روی مرز پایینی تومور و چهارمی خارج از ناحیه تومور باشند. همچنین، نقاط ۱ و ۵



شکل ۴: تحول زمانی دما در نقاط نشان داده شده در شکل ۲
برای توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری R برای الف)
مرز بالایی تومور در راستای شعاع، ب) مرز پایینی تومور
در راستای شعاع و ج) محور تقارن تومور و بافت.

شکل ۵: تحول کسر تخریب در نقاط نشان داده شده در شکل
(۴-۶) برای توان لیزر ۱ وات و شعاع لکه لیزری R برای
الف) مرز بالایی تومور در راستای شعاع، ب) مرز پایینی
تومور در راستای شعاع و ج) محور تقارن تومور و بافت.

به منظور درک بهتر از شرایط درمان در شکل ۵ نمودار تحول زمانی کسر تخریب آرنیوس مربوط به نقاط شکل ۲ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید، تغییرات کسر تخریب آرنیوس با زمان به تغییرات دما مشابهت دارد و دلیل این امر نیز وابستگی مستقیم کسر تخریب آرنیوس به دما و نیز زمان تابش است.

همانطور که در شکل‌های ۵-الف تا ۵-ج مشاهده می‌کنید، کسر تخریب نقاط مختلف با زمان افزایش می‌یابد و پس از رسیدن به عدد ۱ ثابت می‌شود. البته لازم به ذکر است که مقدار کسر تخریب نقاط مختلف با زمان و نیز شیب تغییرات این کمیت

- [3] Y. Cui, H. Wang, S. Liu, Y. Wang, J. Huang, *Analyst*, 145, 445-452, (2020).
- [4] S. Sheikhi, M. Aliannezhadi, F.S. Tehrani, *Materials Today Communications*, 34, 105103, (2023).
- [5] M. Abbaspour, M. Aliannezhadi, F.S. Tehrani, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, (2022).
- [6] S.-C. Fu, J.-M. Liu, K.-I. Lee, F.-C. Tang, K.-M. Fang, C.-Y. Yang, C.-C. Su, H.-H. Chen, R.-J. Hsu, Y.-W. Chen, *Toxicology in Vitro*, 65, 104795, (2020).
- [7] C. Xu, R. Song, P. Lu, J. Chen, Y. Zhou, G. Shen, M. Jiang, W. Zhang, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 65, (2020).
- [8] J. Dai, C. Duan, Y. Huang, X. Lou, F. Xia, S. Wang, *Journal of materials chemistry B*, 8, 3357-3370, (2020).
- [9] M. Sovizi, M. Aliannezhadi, *Optik*, 252, 168518, (2022).
- [10] M. Aliannezhadi, M. Minbashi, V.V. Tuchin, *Quantum Electronics*, 48, 559, (2018).
- [11] G.P. Skandalakis, D.R. Rivera, C.D. Rizea, A. Bouras, J.G. Jesu Raj, D. Bozec, C.G. Hadjipanayis, *International Journal of Hyperthermia*, 37, 3-19, (2020).
- [12] A. Capart, K. Metwally, C. Bastiancich, A. Da Silva, *Optics and the Brain*, Optica Publishing Group 2022, pp. JTU3A. 5.
- [13] K. Metwally, C. Bastiancich, F. Correard, A. Novell, S. Fernandez, B. Guillet, B. Larrat, S. Mensah, M.-A. Estève, A. Da Silva, *Biomedical optics express*, 12, 2264-2279, (2021).
- [14] A. Capart, K. Metwally, C. Bastiancich, A. Da Silva, *Biomedical optics express*, 13, 1202-1223, (2022).
- [15] M. Suleman, S. Riaz, *Medical Engineering & Physics*, 103, 103792, (2022).
- [16] Y. He, K. Laugesen, D. Kamp, S.A. Sultan, L.B. Oddershede, L. Jauffred, *Cancer Nanotechnology*, 10, 1-11, (2019).
- [17] M. Aliannezhadi, m. faez, *Razi Journal of Medical Sciences*, 24, 40-53, (2017).

در نقاط مختلف کاملاً متفاوت است که به توزیع فضایی گاوسی لیزر و نیز کاهش شدت لیزر در طی انتشار در راستای محور z استوانه برمی‌گردد. کسر تخریب در هر زمان دلخواه در راستاهای شعاع کاهش می‌یابد و کسر تخریب ۱ در زمان‌های تابش طولانی‌تر به دست می‌آید. دلیل این پدیده به این امر برمی‌گردد که دمای افزایش یافته (به دلیل تابش لیزر و جذب نانوذرات طلا) با حرکت در راستای شعاع کاهش می‌یابد. همچنین، کسر تخریب ۱ برای نقطه ۱ سریعتر از سایر نقاط و در همان ۲۰ ثانیه اول تابش اتفاق فراهم می‌شود و زمان تخریب کامل با دور شدن از این نقطه، افزایش می‌یابد. همچنین، نقاط واقع در بافت سالم دارای کسر تخریب بسیار اندک می‌باشند که مویید درمان انتخابی شیوه فوتوترمال است.

۴- نتیجه گیری

در این مقاله فرایند درمان سرطان مغز با روش غیرتهاجمی درمان فوتوترمال بررسی و تاثیر زمان درمان یا به عبارتی دز تابش در نقاط مختلف بافت و تومور مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از تفاوت زیاد دما و کسر تخریب آرنیوس در نقاط مختلف بافت و تومور است. همچنین، نرخ تغییرات دما و کسر تخریب نیز در نقاط مختلف متفاوت است. بیشترین دما در مرز بالایی تومور و روی محور تقارن یا به عبارتی نقطه ۱ با مختصات $(0,0,10)mm$ اتفاق می‌افتد و کمترین تغییرات با فاصله گرفتن از محور تقارن تومور و سطح بالایی تومور محقق می‌شود. بنابراین، در طی این شیوه درمان عملاً نقاط واقع در بافت سالم تخریب نشده و درمان انتخابی با این شیوه محقق می‌شود.

۵- منابع

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA: a cancer journal for clinicians*, 71, 209-249, (2021).
- [2] A.B. Mariotto, K. Robin Yabroff, Y. Shao, E.J. Feuer, M.L. Brown, *Journal of the National Cancer Institute*, 103, 117-128, (2011).

- [18] C. Bastiancich, A. Da Silva, M.-A. Esteve, *Frontiers in Oncology*, 10, 610356,(2021).
- [19] A.C. Silva, T.R. Oliveira, J.B. Mamani, S.M. Malheiros, L. Malavolta, L.F. Pavon, T.T. Sibov, E. Amaro Jr, A. Tannus, E.L. Vidoto, *International journal of nanomedicine*, 6, 591-603,(2011).
- [20] W. Song, X. Zhang, Y. Song, K. Fan, F. Shao, Y. Long, Y. Gao, W. Cai, X. Lan, *ACS Applied Materials & Interfaces*,(2022).
- [21] D. Liu, X. Dai, W. Zhang, X. Zhu, Z. Zha, H. Qian, L. Cheng, X. Wang, *Biomaterials*, 292, 121917,(2023).
- [22] X. Chen, G.M. Saidel, *Journal of biomechanical engineering*, 132,(2010).
- [23] M. Nour, M. Bougataya, K. El Guemhioui, A. Lakhssassi, *IJBBB*, 7, 1-12,(2017).
- [24] M. Aliannezhadi, A.H. Mollazadeh, M. Minbashi, *Laser in Medicine*, 13, 11-12,(2018).
- [25] M. Aliannezhadi, T. Parhizkari, *Journal of Vibration and Sound*, 10, 3-14,(2021).
- [26] S. Soni, H. Tyagi, R.A. Taylor, A. Kumar, *Journal of thermal biology*, 43, 70-80,(2014).
- [27] G.C. van Rhoon, *International Journal of Hyperthermia*, 32, 50-62,(2016).
- [28] C. Carrapiço-Seabra, S. Curto, M. Franckena, G.C.V. Rhoon, *Cancers*, 14, 4795,(2022).
- [29] D.J. Schutt, D. Haemmerich, *Medical physics*, 35, 3462-3470,(2008).

The effect of the laser exposure time on brain cancer treatment by a non-invasive and selective photothermal method using a diode laser

Parisa Beheshti Gozal Abad Sofla¹, Maryam Aliannezhadi², Amir Ali Masoudi¹

1.Department of Condensed matter Physics, Faculty of Physics, Alzahra University, Tehran, Iran

2.Faculty member, Faculty of Physics, Semnan University, Semnan, Iran

Abstract:

Brain cancer is one of the most important cancers with needing to find non-invasive local methods for its treatment. Increasing the local temperature of the tumor area by the interaction of laser light and nanoparticles can be considered as a suitable solution for cancer treatment. In the paper, the effect of 793 nm continuous diode laser irradiation with a power of 1W and gaussian laser-beam profiles on the treatment of brain tumor with a diameter and thickness of 10 and 3 mm respectively is numerically investigated by the finite element method (FEM). The brain tumor is accumulated with gold nanorods. The results indicate that the exposure laser time has a significant effect on the temperature, the fraction of necrotic tissue in different positions of the tumor and healthy tissue, and therefore on the success of the treatment, which is due to the effect of the laser radiation time on the received heat dose by the cancer cells in different areas. The results show that the temperature and fraction of necrotic tissue are different in different positions due to the light absorption in the direction of propagation and also the distribution (Gaussian) of the laser beam profile. Also, selective treatment of brain cancer is possible with photothermal laser treatment using a diode laser and gold nanorods.

Keywords: Cancer treatment, Gold nanorods, Laser and nanoparticles interactions, Metal nanostructures, Photothermal therapy (PTT)