

تخریب سلولهای سرطانی با امواج فراصوت

تخریب سلولهای سرطانی با استفاده از تمرکز امواج فراصوتی در مدل

سه بعدی سرطان پستان

سهراب بهنیا^۱، فرزانه قالیچی^{۲*}

۱- گروه فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

۲- گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی سهند تبریز

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۵

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۴/۹/۱۲

چکیده

مقدمه: سرطان دومین علت عمده مرگ و میر در جهان می‌باشد. در این میان سرطان پستان و رحم از شایع‌ترین و بدترین بدخیمی‌ها در زنان محسوب می‌شوند. روش‌های مورد استفاده در درمان بافت‌های سرطانی در بسیاری از موارد تنها سبب کند شدن روند بیماری شده و اغلب از درمان آن عاجز هستند. بنابر این ضروری است که با توجه به اهمیت انسانی و اقتصادی این موضوع به روش‌های جدیدی که برای تشخیص و توقف روند رشد این بیماری در سالیان اخیر معرفی شده‌اند، توجه بیشتری کرد.

مواد و روشها: در این مقاله به روش گرمادرمانی با استفاده از کانونی نمودن امواج اولتراسوند با افزایش دمای بافت در منطقه سرطانی، فعالیت حیاتی سلول قطع می‌شود. مهم‌ترین مسئله کانونی کردن این امواج می‌باشد. لذا، برای متمرکز کردن امواج فراصوتی در یک ناحیه کانونی یک تراگردان طراحی شده است. ضروری است ابتدا توزیع فضایی فشار در محل با استفاده از انتگرال رایله موج حاصل شده از معادله، محاسبه شود. توزیع دمایی بوجود آمده با استفاده از داده‌های بدست آمده برای فشار محاسبه شده است. با استفاده از معادله بیو-هیت پنس تغییرات دمایی ایجاد شده در بافت‌های زنده با دقت بالایی محاسبه شده است.

نتایج: نتایج حاصل از شبیه‌سازی بیانگر آن است که با بکارگیری معادله بیو-هیت و با در نظر گرفتن آهنگ انتقال انرژی در بافت‌ها در زمان معین، می‌توان به دمایی که در آن بافت‌های سرطانی از بین می‌روند، دسترسی پیدا کرد. با توجه به منحنی فرکانس - انرژی ملاحظه می‌شود که فاصله فرکانسی ۵۲۰-۴۷۰ کیلوهرتز توان لازم برای افزایش دما تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد را جهت تخریب تومورهای سرطانی تأمین می‌کند. با استفاده از داده‌های موجود توزیع فضایی دما در مدل پستان محاسبه شده است.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج حاصله از شبیه‌سازی نشان می‌دهد که توزیع دمایی حاصل از حل معادله بیو-هیت و انتقال امواج فراصوتی به درون پستان، مقادیر کیفی و کمی قابل قبولی را در افزایش دما بدست می‌دهد. تقریب‌های همرفتی در انتقال گرما در درون پستان در کنترل افزایش دما مؤثر واقع شده است. به منظور دستیابی به نتایج صحیح‌تر و با خطای کمتر، باید فرض‌های در نظر گرفته شده در محاسبات تصحیح شده و همچنین ضریب تضعیف امواج فراصوتی در داخل بافت نیز در محاسبات اعمال شود. میزان آهنگ جریان خون در پستان که نحوه توزیع گرما و میزان افزایش دما را تحت تاثیر قرار می‌دهد باید مورد مطالعه و بررسی بیشتری قرار گیرد. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۲، شماره ۶، بهار ۸۴: ۴۵-۵۱)

واژگان کلیدی: اولتراسوند (فراصوت)، سرطان پستان، گرما درمانی فراصوت، تراگردان با فاصله کانونی ثابت، روش عنصرهای محدود

* نویسنده مسؤول: فرزانه قالیچی

آدرس: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق،

شهر جدید سهند، تبریز fghalichi@sut.ac.ir

تلفن: ۳۴۴۳۸۵۱ - ۰۴۱۲ (۰۹۸) + دورنگار: ۳۴۴۳۸۴۹ - ۰۴۱۲ (۰۹۸) +

۱- مقدمه

امواج تبدیل به حرارت شده و باعث از بین رفتن بافت سرطانی می‌شوند.

داشتن اطلاعات کافی از نحوه توزیع دما در حین درمان باعث کنترل دقیق عمل و کمترین آسیب به بافت‌های سالم می‌گردد. انتخاب گزینه‌های مناسب برای پارامترهای مؤثر در درمان مانند اندازه فرکانس و مدت زمان تابش امواج روی هدف و حرکت‌های لازم برای تراگردان با استفاده از داده‌های بدست آمده برای دما میسر می‌گردد. بدین منظور معادله بیو- هیت ارائه شده توسط پنس در سال ۱۹۶۸ برای توزیع فضایی دما مورد استفاده قرار گرفته [۸] و توزیع انرژی در بافت هدف (تومور سرطانی) و رابطه آن با مهم‌ترین پارامتر درمان یعنی فرکانس شبیه سازی شده است.

۲- مواد و روشها

برای محاسبه توزیع دمایی قبل از درمان ابتدا باید توزیع فشار آکوستیکی ناشی از امواج فراصوتی تابیده از سطح تراگردان را در محل مورد نظر محاسبه کرد. برای این منظور دانستن معادله موج و حل این معادله برای بدست آوردن فشار ضروری می‌باشد.

در این مقاله ابتدا توزیع فضایی فشار در محل با استفاده از انتگرال رایله موج حاصل شده از معادله، محاسبه شده است. توزیع دمایی بوجود آمده با استفاده از داده‌های بدست آمده برای فشار محاسبه شده است. بنابراین، محاسبات به دو بخش تقسیم شده است:

۱- حل معادله موج

۲- محاسبه تغییرات دمایی با استفاده از داده‌های بدست

آمده از حل معادله موج

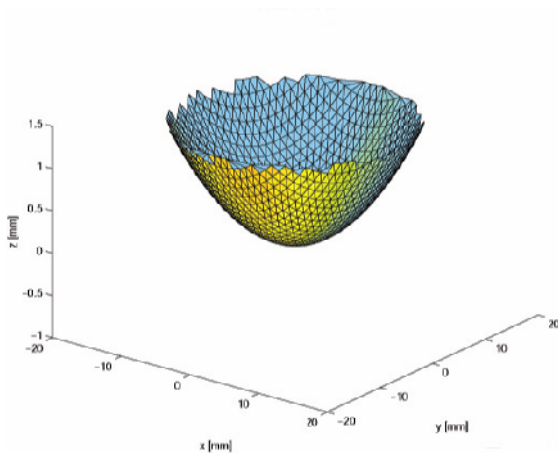
سرطان پستان یکی از شایع‌ترین و بدترین بدخیمی‌ها در زنان محسوب می‌شود [۱]. روش‌های معمول تصویربرداری در تشخیص به موقع این بیماری مؤثرند [۲]. از روش‌های کنونی تصویربرداری، نمونه‌برداری پستان و ماموگرافی را می‌توان نام برد [۲]. درمان سرطان پستان عموماً بر روش‌های شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، جراحی و ایمونوتراپی استوار است. با توجه به این که روش‌های درمان حاضر در اکثر موارد به بهبودی کامل بیمار منتهی نشده و با عوارض جانبی همراه است، توجه به روش‌های درمان جایگزین ضروری می‌نماید [۳و۴]. بدین منظور در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در مورد درمان با لیزر، امواج رادیو فرکانس، سرما درمانی، امواج مایکروویو و امواج فراصوتی انجام شده است [۵و۶]. در بین این روشها، امواج فراصوتی و امواج مایکروویو به علت عدم نیاز به جراحی و قرار دادن پروب بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. در بین این دو روش نیز امواج فراصوتی به علت غیر یونیزان بودن بر امواج مایکروویو برتری دارند. همچنین با استفاده از تراگردان‌های مناسب، ناحیه کانونی دارای ابعاد حدود ۲ میلی‌متر می‌باشد. در مقایسه با امواج مایکروویو که کوتاه‌ترین طول موج آنها حدود ۱۰ میلی‌متر است با استفاده از امواج فراصوتی می‌توان تومورهای کوچک‌تر را با دقت بیشتری هدف قرار داد [۷].

امواج فراصوتی می‌توانند از سطح تراگردان گسیل شده و در داخل بدن در نقطه‌ای به نام کانون متمرکز گردند. در حین عبور امواج فراصوتی از داخل بافت و در نهایت متمرکز شدن آن در کانون، به بافت‌های سالم که در مسیر درمان قرار گرفته‌اند، آسیبی وارد نمی‌شود. در نقطه کانون

تخریب سلولهای سرطانی با امواج فراصوت

شدت امواج منتشر شده رابطه مستقیمی با توان منتقل شده در تومور سرطانی به منظور افزایش دما برای انجام عمل تخریب را دارد.

برای متمرکز کردن امواج فراصوتی در یک ناحیه کانونی وجود یک تراگردان ضروری است. یک تراگردان و به عبارتی مولد امواج فراصوتی، از سلولهای پیزوالکتریک و یک روزنه تشکیل می‌شود. یک نمونه تراگردان با ۱۹۲ عنصر برای تخریب بافت‌های سرطانی با در نظر گرفتن بدن انسان و حساسیت آن در شرایط متفاوت و همچنین تئوری مولدهای امواج فراصوتی طراحی شده که در شکل (۱) نشان داده شده است:



شکل ۱- تراگردان طراحی شده با ۱۹۲ عنصر

۲-۱- کنترل امواج فراصوتی در جهت درمان

برای کنترل مرحله درمان باید تغییرات دمای تومور سرطانی در حین عمل در نظر گرفته شود. معادله بیو- هیت پنس می‌تواند تغییرات دمایی ایجاد شده در بافت‌های زنده را با دقت بالایی محاسبه کند [۱۲].

تخمین دما در منطقه کانونی توسط معادله بیو- هیت پنس بصورت زیر ممکن است [۸]:

انتشار و رفتار امواج صوتی در محیط توسط معادله موج قابل بررسی است [۹]:

$$\nabla^2 p = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \quad (1)$$

در این معادله، " ρ " معرف فشار و " c " معرف کمیت اسکالر سرعت صوت در محیط می‌باشد. در سیالات " c " به ویژگی‌های سیال بستگی دارد [۹]:

$$c^2 = \frac{dP}{d\rho} \quad (2)$$

بطوری که " P " فشار آکوستیکی و " ρ " چگالی محیطی است که موج در آن محیط منتشر می‌شود. با آشناسدن با معادله موج، حال می‌توان فشار آکوستیکی را با بکارگیری انتگرال رایله و تابع گرین به شکل زیر محاسبه کرد [۱۰]:

$$p(\vec{r}, t) = \iint_s \frac{\rho}{2\pi r} \frac{\partial}{\partial t} v_n(\vec{r}_0, t - \frac{r}{c}) ds \quad (3)$$

معادله فوق به انتگرال رایله مشهور است که در آن " ρ " چگالی محیط و v سرعت ذره‌ای است که در سطح تراگردان و عمود بر آن می‌باشد. توان تشعشع تراگردان با انتگرال گیری فضایی از توزیع فشار آکوستیکی بر روی صفحه‌ای که عمود بر محور میدان آکوستیکی است، قابل محاسبه می‌باشد. میدان فشار آکوستیکی در مرکز یک پیک فشار با دامنه معین را شامل می‌شود که می‌توان به کمک رابطه زیر شدت امواج فراصوتی منتشر شده را در میدان آکوستیکی محاسبه کرد [۱۱]:

$$I = \frac{|p|^2}{\rho c} \quad (4)$$

۳- میزان متوسط آهنگ انتقال خون، همچنین عمق و طول مویرگ‌ها در حین درمان تغییری نمی‌کند.

در این مطالعه، مدل در نظر گرفته شده از آناتومی پستان برگرفته شده است. در حل معادلات دیفرانسیل اشاره شده از روش گالریکین در جداسازی پارامترها به روش FEM استفاده شده است. برای حل معادله از تقریب گره‌هی استفاده شده است، بطوری که توزیع دما در عنصر مرجع (e) از رابطه زیر حاصل می‌شود:

$$T^{(e)}(x_i, t) \leq N(x_i) \{T(t)\}^e \quad i=1,2,3 \quad (7)$$

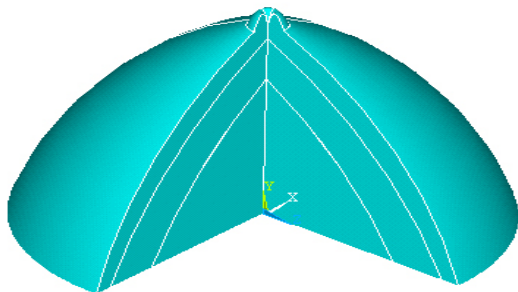
و ماتریس گرادیان دما بصورت

$$\left\{ \frac{\partial T}{\partial x_i} \right\}^{(e)} = [B]^{(e)} \{T(t)\}^{(e)} \quad i=1,2,3 \quad (8)$$

می‌باشد. در نهایت، رابطه FEM معادله بیو- هیت بصورت زیر بدست می‌آید:

$$[C] \{\dot{T}\} + [K] \{T\} + w_b c_b (T - T_a) = \{Q\} \quad (9)$$

از شبکه بی‌سازمان برای مش‌بندی مدل سه‌بعدی پستان استفاده شده است که نمونه‌ای از شبکه ایجاد شده در شکل ۳ مشاهده می‌شود.



شکل ۲- مدل طرأخی شده پستان

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot K \nabla T - W_b C_b (T - T_a) + Q \quad (5)$$

در معادله فوق K ضریب هدایت گرمایی بافت، W_b آهنگ حجم خون عبوری از بافت موردنظر، C_b ظرفیت گرمایی ویژه خون، T دما، T_a دمای خون داخل بافت، Q میزان انرژی انتقال داده شده به درون بافت حامل توده سرطانی، C ظرفیت گرمایی ویژه بافت سرطانی و ρ چگالی بافت سرطانی می‌باشد.

برای حل این معادله، پستان به عنوان یک نیم‌کره با لایه‌های متحدالشکل و ضخامت‌های متفاوت در نظر گرفته شده است (شکل ۲). این لایه‌ها متشکل از بافت پستان، بافت چربی و پوست می‌باشد. داده‌های مربوط به خواص بافت‌های اشاره شده در جدول (۱) آمده است. با استفاده از این داده‌ها و اعمال شرایط مرزی مناسب توزیع دمایی محاسبه خواهد شد.

شرایط مرزی در نظر گرفته شده برای حل معادله بیو- هیت بصورت زیر می‌باشد:

$$T(x, y, z) = T_0 \quad t=0 \quad (6)$$

$$\frac{\partial T}{\partial r} \Big|_{s_f} = 0 \quad t > 0$$

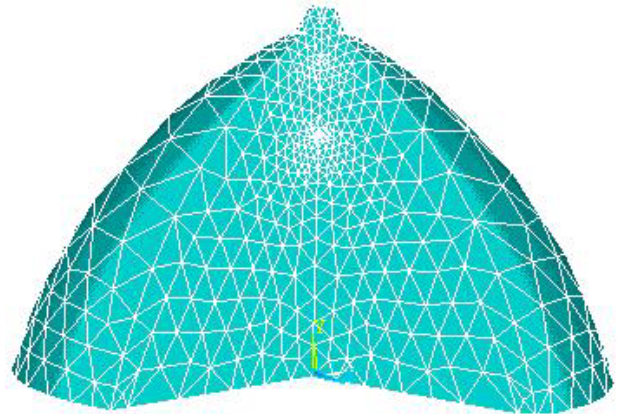
به منظور حل معادله در شرایط مرزی تعیین شده فرض‌هایی به شرح زیر منظور شده است:

۱- میزان آهنگ انتقال خون در بافت مقداری ثابت در نظر گرفته شده است.

۲- از تغییرات ویژگی‌های گرمایی بافت‌های پستان در اثر گرما درمانی صرف‌نظر شده است.

تخریب سلولهای سرطانی با امواج فراصوت

باید دقت شود که در طی درمان به روش فوق، مورد توجه قرار دادن نقاط ضعف تومورهای سرطانی ضروری است. با توجه به اینکه عروق خونی در بافت‌های سرطانی ضعیف‌تر هستند، می‌توان بافت‌های سرطانی و سالم را از هم تشخیص داد. از آنجا که نقاط ضعف بافت‌های سرطانی در شبکه عروق خونی است، با افزایش آهنگ انتقال گرما در منطقه کانونی، میزان صدمه دیدن بافت‌های سالم بسیار کم است.



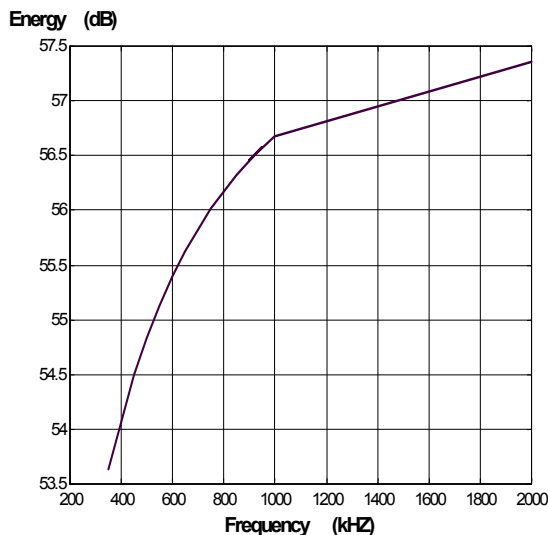
شکل ۳- مدل سه بعدی مش‌بندی شده پستان

جدول ۱- خواص بافت‌های تشکیل دهنده پستان

WB (kg/m ³)	CT (J/Kg)	K(W/mK)	Nep(m)	Kg/m ³)ρ	c (m/s)	
1	3770	5/0	12	1200	1600	پوست
5/0	3500	21/0	4	950	1478	چربی
5/0	3550	5/0	5	1020	1485	پستان

۳- نتایج

نتایج حاصل از شبیه‌سازی بیانگر آن است که با بکارگیری معادله بیو-هیت و با در نظر گرفتن آهنگ انتقال انرژی در بافت‌ها در زمان معین، می‌توان به دمایی که در آن بافت‌های سرطانی از بین می‌روند، دسترسی پیدا کرد. با توجه به منحنی فرکانس - انرژی (شکل ۴) ملاحظه می‌شود که فاصله فرکانسی ۵۲۰-۴۷۰ کیلوهرتز توان لازم برای افزایش دما تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد را جهت تخریب تومورهای سرطانی تأمین می‌کند. با استفاده از داده‌های موجود توزیع فضایی دما در مدل پستان محاسبه شده و در شکل ۵ نشان داده شده است.



شکل ۴- آهنگ تغییرات انرژی برحسب فرکانس در نقطه کانونی

نتایج حاصل از این مطالعه را می‌توان در ۳ بند زیر خلاصه کرد:

۱- توزیع دمایی حاصل از حل معادله بیو-هیت و انتقال امواج فراصوتی به درون پستان، مقادیر کیفی و کمی قابل قبولی را در افزایش دما بدست می‌دهد.

۲- تقریب‌های همرفتی در انتقال گرما در درون پستان در کنترل افزایش دما مؤثر واقع شده است.

۳- به منظور دستیابی به نتایج صحیح‌تر و با خطای کمتر، باید فرض‌های در نظر گرفته شده در محاسبات تصحیح شده و همچنین ضریب تضعیف امواج فراصوتی در داخل بافت نیز در محاسبات اعمال شود.

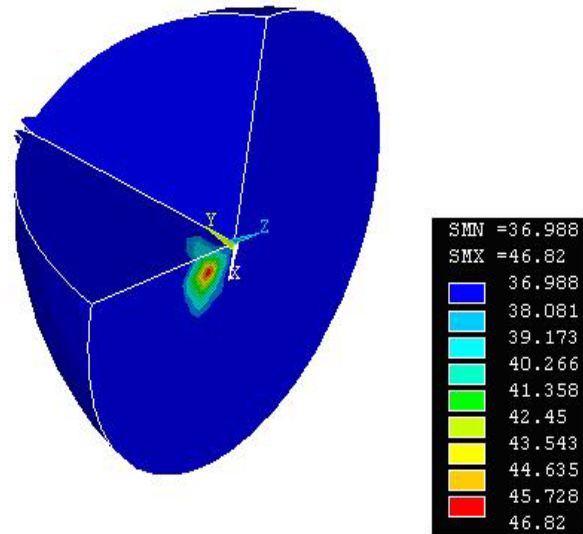
میزان آهنگ جریان خون در پستان که نحوه توزیع گرما و میزان افزایش دما را تحت تاثیر قرار می‌دهد باید مورد مطالعه و بررسی بیشتری قرار گیرد.

۵- تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان مقاله وظیفه خود می‌دانند از دانشگاه صنعتی سهند تبریز به خاطر نهایت سعی و تلاش در حمایت مالی از انجام این پروژه نهایت تشکر را بنمایند.

منابع

1- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. "Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985". Int. J. Cancer. 1993;53:594.



شکل ۵- توزیع فضایی دما در پستان

در شکل ۵ نحوه توزیع فضایی دما در جداره داخلی پستان و در محل بافت‌های سرطانی که اغلب از محل غدد شیری شروع به رشد و تکامل می‌کنند، نشان داده شده است. با کنترل این توزیع دمایی امکان این خواهد بود که میزان آسیب وارده بر بافت‌های سالم در حداقل مقدار خود نگه داشته شود. در حالی که تومور سرطانی در محدوده دماهای مخرب قرار داده می‌شود.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در درمان سرطان با استفاده از امواج فراصوتی هدف از بین بردن بافت سرطانی با استفاده از افزایش دما در محل تومور می‌باشد. با توجه به این که آسیب وارده به بافت سالم باید به حداقل مقدار خود برسد، دانستن توزیع دمایی در محل مورد نظر به منظور کنترل درمان ضروری می‌باشد. و استفاده از روش‌های عددی گزینه مناسبی جهت محاسبات توزیع دمایی می‌باشد.

- 2- SRC. Benson, J. Blue, K. Judd and J. Harman. "Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer". Am. J. Surg. 2004;188:381-385.
- 3- Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. "Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years follow up data". Institute Gustave-Roussy Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology. 1996; 14:1558.
- 4- Huber PE, Jenne JW, Rastert R, Simiantonakis I, Sinn HP, Strittmatter HJ, von Fournier D, Wannemacher MF, Debus J., Simiantonakis Ioannis, Sinn Hans-Peter, Strittmatter Hans-Joachim, von Fournier Dietrich, F. Wannemacher Michael and Debus Jurgen. "A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery". Cancer Research. 2001;61:8441.
- 5- Hall-Craggs MA . "Interventional MRI of breast: minimally invasive therapy". Eur. Radiol. 2000;10:59.
- 6- Hynynen K. "Focoused Ultrasound Surgery Guided by MRI". Science Medicine 1997;62.
- 7- Connor WC, Hynynen. K. "Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery". IEEE Transactions on biomedical engineering 2004;51:1693-1706.
- 8- Pennes HH. "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm". J. Applied. Physiol. 1948; 1:93-122.
- 9- Kinsler LA, Frey AR, Coppens AB and Sanders JV. "Fundamentals of Acoustics". Fourth edition . Wiely publications (2000).
- 10- O'Neil J. HT. Theory of focusing radiators. Acoust. Soc. Am. 1949;21:516.
- 11- Pierce AD: Acoustics. "An introduction to its physical principles and applications". Second edition , Acoustical Society of America, 1994.
- 12- Damianou C, Hynynen K and Fan X "Evaluation of accuracy of a theoretical model for predicting the necrosed tissue volume during focused ultrasound surgery". IEEE Trans. UFFC. 1998;42:182.