

تحقیقی

توزیع حرارتی در برداشت اسکواموس سل کارسینومای پوست با استفاده از الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر

دکتر ابوالفضل نیک فرجام^۱، دکتر سیدمحمد فیروزآبادی^{۲*}، دکتر بیتا کلاغچی^۳

۱- دانش آموخته فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس.

۲- استاد گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس. ۳- استادیار گروه انکولوژی پرتوی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

چکیده

زمینه و هدف: الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر یک مدالیته درمانی جدید برای برداشت تومورهای پوست است. برای یک درمان موفقیت آمیز تمام بافت تومورال بایستی تحت میدان الکتریکی شدید قرار گیرد. از طرفی گرمای ایجاد شده در حین جراحی می تواند روند بهبود را مختل نماید. این مطالعه به منظور بررسی توزیع حرارتی ناشی از میدان الکتریکی و تاثیر پارامترهای هندسی الکتروود بر روی توزیع حرارتی و آسیب گرمایی انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه از مدلسازی عددی به کمک روش المان محدود برای محاسبه توزیع میدان الکتریکی و گرمایی در بافت سالم و تومورال استفاده شد. مدلسازی سه بعدی به کمک تصویربرداری *MRI* از بیمار مبتلا به اسکواموس سل کارسینومای پوست و در نرم افزار *FEMLAB v 3.5a* صورت گرفت. به کمک معادله لاپلاس توزیع میدان الکتریکی و به کمک معادله بیوگرمایی و معادله آرنیوس توزیع دمایی و میزان آسیب گرمایی برای پارامترهای هندسی مختلف دو نوع الکتروود صفحه‌ای و سوزنی انجام شد.

یافته‌ها: آسیب گرمایی ناشی از سوختگی درجه یک در هیچ کدام از موارد مشاهده نگردید. با این حال در ولتاژهای بالا حجم بافت با دمای بالای ۴۳ درجه سانتی‌گراد به ۱۰ درصد حجم بافت تومورال و ۳ درصد بافت سالم اطراف تومور رسید. ولتاژ اعمال شده به الکتروودها و فاصله بین دو الکتروود بیشترین اثر را روی توزیع گرمایی و الکتریکی نشان داد. علاوه بر این الکتروود سوزنی در مقایسه با الکتروود صفحه‌ای حرارت بیشتری ایجاد نمود. هرچند الکتروود سوزنی پوشش الکتریکی بهتری را در ناحیه تومورال از خود نشان داد. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که می‌توان به کمک مدلسازی عددی، پارامترهای هندسی و الکتریکی بهینه، الکتروود را برای انجام برداشت کامل تومور و کنترل آسیب گرمایی در بافت سالم و تومورال انتخاب نمود.

کلید واژه‌ها: الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، برداشت تومور، آسیب گرمایی، سرطان پوست، مدلسازی عددی

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدمحمد فیروزآبادی، پست الکترونیکی pourmir@modares.ac.ir

نشانی: تهران، تقاطع آل احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۳۸۲۱، نمابر ۸۲۸۳۸۲۸
وصول مقاله: ۹۱/۲/۱۲، اصلاح نهایی: ۹۱/۷/۱۶، پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۱۷

مقدمه

برای کاربرد در زمینه‌های بیولوژی، پزشکی، بیوتکنولوژی، الکتروکموترپای (درمان سرطان) و الکتروژن‌تراپی (ژن درمانی) پیدا کرده است (۵-۲). یکی از متداول‌ترین کاربردهای الکتروپوریشن تلفیق آن با شیمی درمانی تحت عنوان الکتروکموترپای است. در الکتروکموترپای با تغییر نفوذپذیری غشاء در مدت زمان مناسبی، داروی شیمی درمانی مورد نیاز برای درمان که قادر به عبور از غشاء نبوده یا نفوذ کمی دارد؛ به سلول‌های سرطانی وارد می‌شوند. از این رو به میزان داروی شیمی درمانی کمتری نیاز است و از آنجایی که جذب توسط سلول‌های سالم نیز کاهش می‌یابد؛ اثرات جانبی کمتری را ایجاد می‌نماید. این روش نسبت به دیگر روش‌های

الکتروپوریشن یا تراواسازی الکتریکی یک روش الکتریکی به منظور منفذسازی در غشاء سلول است که منجر به افزایش تراوایی غشاء نسبت به موادی که در حالت طبیعی غیر قابل نفوذ به داخل سلولند؛ می‌شود (۱). بنابراین غشاء برای موادی مثل داروها و ماکرومولکول‌ها که در حالت طبیعی قادر به عبور از غشاء نیستند؛ نفوذپذیر می‌شود. این پدیده که الکتروپوریشن یا تراوایی الکتریکی نام دارد؛ بسته به مشخصات پالس الکتریکی اعمالی، برگشت پذیر (Reversible Electroporation: RE) یا برگشت‌ناپذیر (Irreversible Electroporation: IRE) است و قابلیت‌های فراوانی

(۱۷ و ۱۸). لذا علاوه بر لزوم درمان کامل تومور (پوشش الکتریکی کامل) ایجاد حداقل حرارت و آسیب گرمایی به بافت سالم و تومورال برای اثربخشی بیشتر درمان ضروری است. از طرفی ثابت شده است که هندسه الکتروود نقش قابل توجهی در توزیع میدان الکتریکی و در نتیجه حرارت ایجاد شده دارد (۱۹).

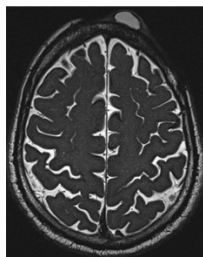
این مطالعه به منظور معرفی سیستم طراحی درمان سه بعدی با کمک تصاویر MRI برای جراحی با الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر با تعیین نقش پارامترهای هندسی و الکتریکی در توزیع دمایی و الکتریکی در بافت برای دو نوع الکتروود معمول مورد استفاده در الکتروپوریشن (الکترودهای سوزنی و صفحه‌ای) انجام شد.

روش بررسی

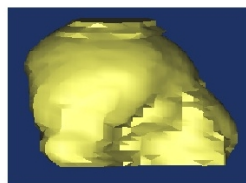
در این مطالعه برای ساخت هندسه سه بعدی، از بیمار مبتلا به سرطان پوست استفاده گردید. پس از انتخاب بیمار، از ناحیه تومورال تصویر MRI گرفته شد.

تصویربرداری MRI با استفاده از یک دستگاه MRI ۳ تسلا (Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) با ۱۶ کانال RF انجام شد. برای افزایش کنتراست در ناحیه مورد نظر، یک ویال ۱۵cc داروی افزایش کنتراست DOTAREM به بیمار به صورت وریدی تزریق شد و تصویربرداری ۲۰ دقیقه پس از تزریق انجام گردید. تصویربرداری به صورت T2W (T2 weighted) و با پروتکل توربو اسپین-اکو (Turbo spin-echo) (زمان اکو ۱۱۷ ms و زمان تکرار ۷۵۰ ms و زاویه انحراف ۱۷۰ درجه) با ابعاد و کسل ۰/۵×۰/۵×۰/۵ میلی متر مکعب انجام پذیرفت.

داده‌های MRI به صورت فرمت DICOM به نرم افزار MIMICS (Materialize, Leuven, Belgium) منتقل گردید. در نهایت به کمک این نرم افزار از ناحیه تومورال تصویر سه بعدی ساخته شد (شکل یک).



MRI



MIMICS

شکل ۱: ساخت هندسه سه بعدی تومور

درمانی نظیر شیمی درمانی، رادیوتراپی و جراحی مزایایی دارد. برخی از مزایای این روش عبارت از عدم وجود اثرات جانبی، نیاز به فضای کلینیکی کمتر، تجهیزات ساده تر، عدم نیاز به مراقبت های ویژه، حذف انتخابی بافت توموری و اثر کمتر بر بافت سالم، سادگی و مقرون به صرفه بودن است.

از آنجایی که IRE خود به تنهایی و بدون استفاده از داروهای شیمی درمانی توانایی برداشتن تومور را دارد؛ در سالیان اخیر توجه محققان را به خود جلب کرده است (۷ و ۶). استفاده از داروهای شیمی درمانی چه به صورت سیستمیک (شیمی درمانی معمول) و چه به صورت موضعی (الکتروکموتراپی) دارای عوارض خاص خود بوده و بار روانی شیمی درمانی را به بیمار تحمیل می کند. لذا محققان برآوردند تا در موارد امکان پذیر؛ به جای الکتروکموتراپی از IRE برای برداشتن تومور استفاده نمایند (۸). هدف اولیه استفاده از فرآیند الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، القا مرگ نکروزی یا آپوپتوزی به سلول های تومورال بدون ایجاد حرارت اضافی است (۹). لذا اخیراً الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر به عنوان یک ابزار تکمیلی برای جراحان به منظور برداشتن بافت های نامطلوب با حداقل آسیب به بافت های سالم معرفی (۱۰ و ۱۱) و انجام شده است (۱۲).

برای به حداقل رسیدن آسیب به بافت سالم و از بین رفتن حداکثر بافت تومورال که هدف نهایی تمامی درمان های انواع مختلف سرطان است؛ بایستی آسیب های الکتریکی و گرمایی روی بافت تومورال متمرکز شده و از تمرکز آنها بر روی بافت سالم جلوگیری شود (۱۱ و ۱۳). بایستی توجه داشت که در برداشتن تومور با استفاده از الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، از توزیع گرمایی و میدان الکتریکی (البته با درجه اهمیت متفاوت) استفاده می گردد. یعنی به کمک توزیع مناسب میدان الکتریکی و توزیع گرمایی است که می توان حداکثر بافت تومورال را برش داد و درعین حال بافت سالم کمتری بریده شود.

الکتروپوریشن (اعم از بازگشت پذیر یا بازگشت ناپذیر) به خصوصیات غشای سلول، شکل سلول (۱۴)، خصوصیات پالس الکتریکی به کار رفته و قدرت میدان الکتریکی بستگی دارد (۱۵). همه عوامل فوق با اثر روی توزیع میدان الکتریکی بر حجم هدف، روی الکتروپوریشن اثر گذارند. به عبارت دیگر، مهم ترین پارامتری که بیشترین تاثیر را روی نفوذپذیری غشای سلول دارد؛ میدان الکتریکی است (۱۶). علاوه بر این میدان الکتریکی با توجه به قانون ژول، روی توزیع گرمایی در بافت اثر دارد. اثرات گرمایی پس از میدان الکتریکی، مهم ترین پارامتر برای ارزیابی یک درمان IRE است. درمان هایی از IRE که آثار حرارتی کمتری داشتند؛ اثرات درمانی مطلوب تری از خود نشان داده اند. ضمن این که آثار حرارتی به وجود آمده می تواند منجر به سوختگی بافت های سالم مجاور شود

جدول ۱: مقادیر عددی پارامترهای مورد استفاده در تحلیل المان محدود (معادلات لاپلاس و بیوگرمایی تغییر یافته)

پارامتر (واحد)	بافت سالم (منبع مورد استفاده)	تومور (منبع مورد استفاده)	الکتروود
رسانایی الکتریکی (S/m)	(۲۰) ۰/۲	(۲۰) ۰/۴	$1.0^7 \times 3.774$
رسانایی گرمایی k ($W/m.K$)	(۲۱) ۰/۵	(۲۲) ۰/۷۵	۲۵۰
گرمای ویژه c ($J/kg.K$)	(۲۳) ۳۸۰۰	(۲۴) ۳۷۰۰	۹۱۰
آهنگ پرفیوژن خون ω_b (l/s)	(۲۵) 6.557×10^{-4}	(۲۲) ۰/۰۰۲	-
گرمای متابولیک q (W/m^3)	(۲۳) ۸۰۰	(۲۲) ۴۲۰۰۰	-
چگالی ρ (kg/m^3)	(۲۱) ۱۰۴۰	(۲۴) ۱۰۵۰	۲۷۰۰

جدول ۲: پارامترهای هندسی و الکتریکی مورد استفاده برای بررسی الکتروود سوزنی (مقادیر پایه و گام‌ها)

پارامتر	نماد	بازه	گام	مقدار پایه
فاصله بین دو الکتروود (cm)	d	۲-۴/۵	۰/۵	۲
میزان $insertion$ (mm)	i	۲-۱۰	۲	۵
ضخامت الکتروود سوزنی (mm)	t	۰/۵-۲	۰/۵	۱
ولتاژ (V)	v	۵۰۰-۴۰۰۰	۵۰۰	۲۰۰۰

جدول ۳: پارامترهای مورد استفاده برای بررسی الکتروود صفحه‌ای (مقادیر پایه و گام‌ها)

پارامتر	نماد	بازه	گام	مقدار پایه
فاصله بین دو الکتروود (cm)	b	۲-۵	۰/۵	۲
طول الکتروود (mm)	l	۵-۲۵	۵	۱۰
ضخامت الکتروود صفحه‌ای (mm)	D	۱-۵	۱	۲
ولتاژ (V)	v	۵۰۰-۴۰۰۰	۵۰۰	۲۰۰۰

در این فرمول ρ و E_a به ترتیب عامل فرکانسی و انرژی اکتیواسیون بافت مربوطه، R ثابت جهانی گازها و T نیز دمای مطلق است (۲۶ و ۲۷). مرز سوختگی بافت برای پوست دارای جریان خون ۰/۵۳ در نظر گرفته شد (۱۳). جدول یک مقادیر عددی پارامترهای مورد استفاده در معادلات لاپلاس و بیوگرمایی تغییر یافته را نشان می‌دهد.

موقعیت تومور نسبت به الکتروودهای صفحه‌ای و سوزنی دوتایی و پارامترهای مربوطه در شکل ۲ نشان داده شده است. پارامترهای هندسی و الکتریکی مورد بررسی و مقادیر پایه آنها در جدول‌های ۲ و ۳ آمده است.

برای بررسی هر کدام از پارامترها، پارامتر مربوطه با گام‌های مشخص تغییر داده شد و به سایر پارامترها مقدار پایه اختصاص داده شد. شرایط مرزی نیز برای حل معادلات لاپلاس و بیوگرمایی

تغییر یافته به صورت $\varphi = V_0$ در سطح الکتروود، $\frac{\partial \varphi}{\partial n} = 0$ و

$\frac{\partial T}{\partial n} = 0$ در جداره‌های بافت انتخاب گردید. علاوه بر این دمای

ابتدایی بافت ۳۷ درجه سانتی‌گراد انتخاب شد. با توجه به این که علاوه بر آسیب گرمایی، دمای اطراف بافت نیز در روند بهبودی

مدل سه بعدی بازسازی شده تومور، به منظور تحلیل الکتریکی و گرمایی به نرم‌افزار تحلیل المان محدود FEMLAB v3.5a (Comsol AS, Stockholm, Sweden) انتقال داده شد. برای تحلیل الکتریکی از معادله لاپلاس $\nabla \cdot (\sigma \nabla \varphi) = 0$ استفاده گردید. در این فرمول φ پتانسیل الکتریکی اعمال شده به الکتروود و σ رسانایی الکتریکی بافت است. برای تحلیل گرمایی از معادله بیوگرمایی تغییر یافته استفاده شد.

$$\nabla \cdot (k \nabla T) + \omega_b c_b (T_e - T) + q''' + q |\nabla \varphi|^2 = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}$$

در این فرمول K رسانایی گرمایی بافت، T دما، ω_b پرفیوژن خون، c_b ظرفیت گرمایی خون، T_a دمای شریان، q''' گرمای متابولیک تولید شده، ρ چگالی بافت و c_p ظرفیت گرمایی بافت است.

با توجه به مطالعات انجام گرفته بر روی تومور سابکوتانوس حد الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر برای این بافت 9.0 V/cm در نظر گرفته شد (۲۰). برای محاسبه میزان آسیب گرمایی (Ω) از معادله آسیب استفاده گردید.

$$\Omega = \int_{\xi} e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

الکترو سوزنی به ترتیب در بافت‌های تومورال $1/2$ و $3/1$ و $10/2$ و $1/2$ درصد و سالم $0/7$ و $0/8$ و 2 و 1 درصد تعیین شد (نمودار یک).

بیشترین مقدار حجم نسبی بافت با دمای بالای 43 درجه سانتی گراد برحسب فاصله بین دو الکترو، ضخامت الکترو، ولتاژ اعمال شده و طول الکترو در هنگام استفاده از الکترو صفحه‌ای به ترتیب در بافت‌های تومورال $0/9$ و $1/8$ و 2 و $7/1$ و 1 درصد و سالم $0/8$ و 1 و $1/1$ و $1/4$ درصد حاصل شد (نمودار ۲). افزایش دما در خصوص افزایش ولتاژ محسوس تر بود (نمودارهای یک ج و ۲ ج).

در ارزیابی پوشش الکتريکی برای الکترو سوزنی، بیشترین مقدار حجم نسبی بافت الکتروپوریت شده به صورت بازگشت‌ناپذیر برحسب فاصله بین دو الکترو، ضخامت الکترو، ولتاژ اعمال شده و میزان ورود الکترو به بافت تومورال به ترتیب $21/7$ و $52/6$ و $83/5$ و $42/1$ درصد و در بافت سالم به ترتیب $4/2$ و $7/1$ و $16/3$ و $9/4$ درصد تعیین شد (نمودار ۳).

بیشترین مقدار حجم نسبی بافت الکتروپوریت شده تومورال به صورت بازگشت‌ناپذیر در ارزیابی پوشش الکتريکی برای الکترو صفحه‌ای، برحسب فاصله بین دو الکترو، ضخامت الکترو، ولتاژ اعمال شده و طول الکترو به ترتیب $4/8$ و $9/8$ و $43/2$ و $9/4$ درصد تعیین شد و این مقادیر برای بافت سالم به ترتیب $3/8$ و $5/7$ و $10/2$ و $9/3$ درصد حاصل گردید (نمودار ۴).

کاهش شدیدتر میدان الکتريکی در الکترو صفحه‌ای با مقایسه نمودار ۳ ج و ۴ ج واضح تر است. جایی که حداکثر حجم الکتروپوریت شده در الکترو صفحه‌ای در حدود 40 درصد بود. حال آن که این مقدار برای الکترو سوزنی در حدود 80 درصد است. لذا انتظار می‌رود حجم بافت با دمای بالای 43 درجه سانتی گراد برای الکترو سوزنی بیشتر از الکترو صفحه‌ای باشد. مقایسه نمودار یک ج و ۲ ج مویدی بر این مطلب است.

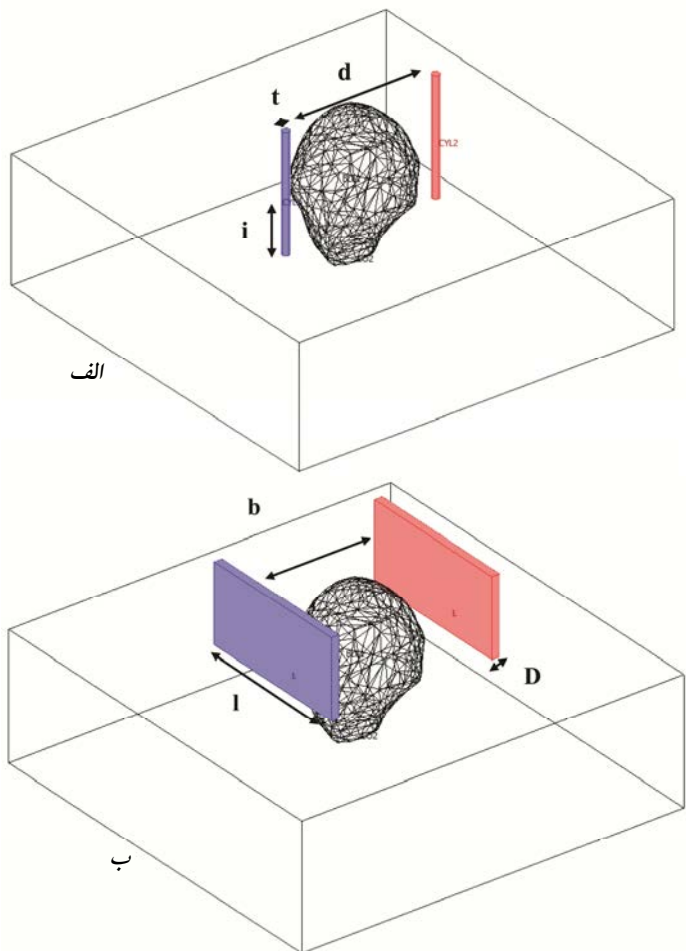
بحث

عدم مشاهده آسیب گرمایی در مطالعه حاضر، مؤید امکان جراحی با الکتروپوریشن بازگشت‌ناپذیر بدون تحمیل احساس سوختگی به بیمار است. برای درمان موفقیت آمیز و بهبود مناسب ناحیه تحت میدان الکتريکی شدید، دمای ایجاد شده نیز موثر است. بایستی توجه نمود که آسیب گرمایی بافت (معادله آسیب)، به دما و زمان تماس بافت با دمای مذکور وابسته است. با توجه به این که زمان اعمال پالس الکتريکی و گرمای حاصل از آن در حدود یک میلی‌ثانیه است؛ عدم مشاهده آسیب گرمایی منطقی است.

حجم بافت تومورال متحمل دمای بیش از 43 درجه سانتی گراد به میزان 10 درصد افزایش نشان داد. امری که می‌تواند روند بهبود پس از انجام جراحی را مختل نماید.

پس از برداشت به شدت اثرگذار است (10 و 23)؛ لذا حجمی از بافت سالم و تومورال متحمل دمای بیشتر از 43 درجه سانتی گراد (24) محاسبه گردید. از آنجایی که در درمان‌های معمول الکتروپوریشن از 8 تا 10 پالس $100 \mu s$ استفاده می‌گردد (9 و 18)؛ زمان اعمال پالس در این مطالعه یک میلی‌ثانیه انتخاب شد.

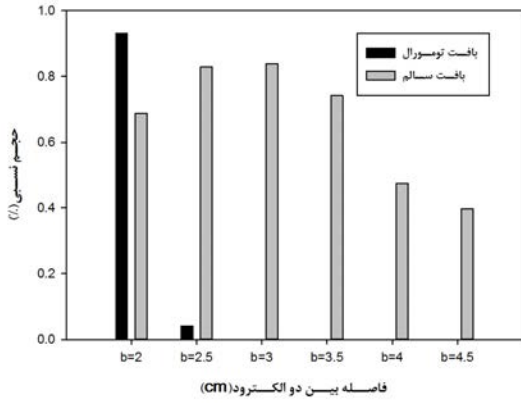
با توجه به این که برداشت موفقیت آمیز به روش الکتروپوریشن بازگشت‌ناپذیر، به پوشش الکتريکی کامل تومور ($E > 900 V/cm$) بستگی دارد و ایجاد حداقل آسیب گرمایی و حرارت برای بهبود ناحیه تحت جراحی پس از انجام عمل است؛ لذا پوشش الکتريکی تومور به بافت سالم نه، دما، ولتاژ، فاصله، گ گفت.



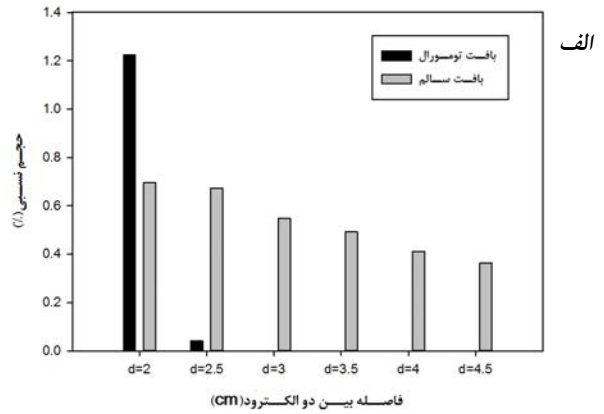
شکل ۲: پارامترهای هندسی و موقعیت تومور الف: الکترو سوزنی، ب: الکترو صفحه‌ای

یافته‌ها

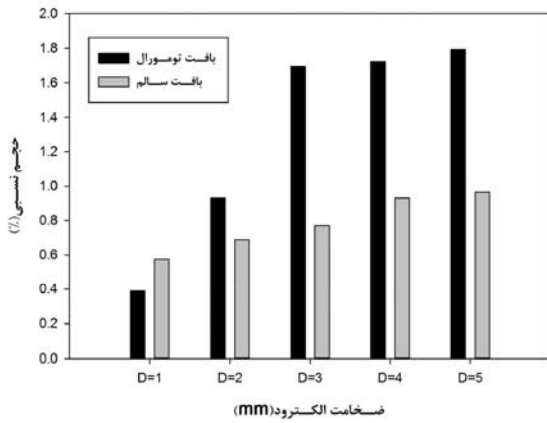
به هیچ‌کدام از بافت‌های تومورال و سالم آسیب گرمایی (سوختگی درجه یک) توسط الکترودهای سوزنی و صفحه‌ای وارد نشد. بیشترین مقدار حجم نسبی بافت با دمای بالای 43 درجه سانتی گراد برحسب فاصله بین دو الکترو، ضخامت الکترو، ولتاژ اعمال شده و میزان ورود الکترو به بافت در هنگام استفاده از



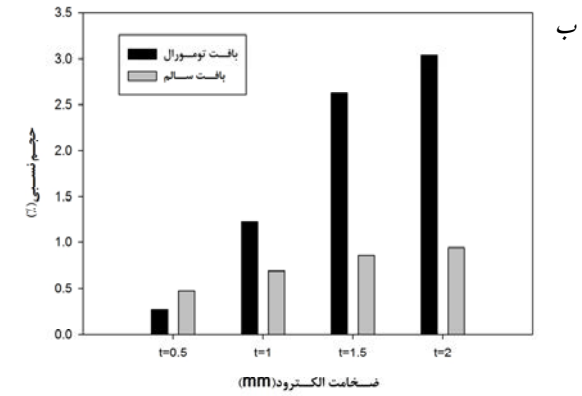
الف



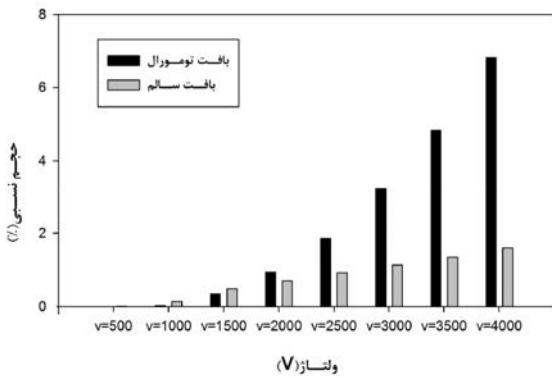
الف



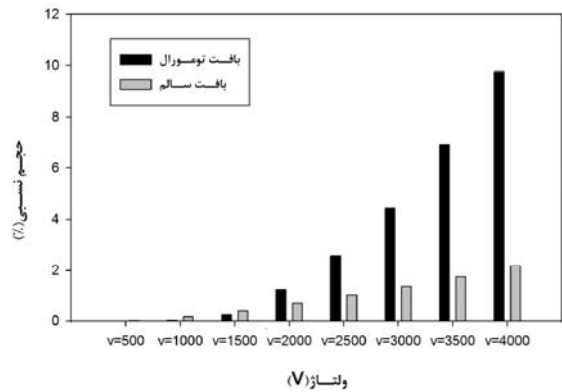
ب



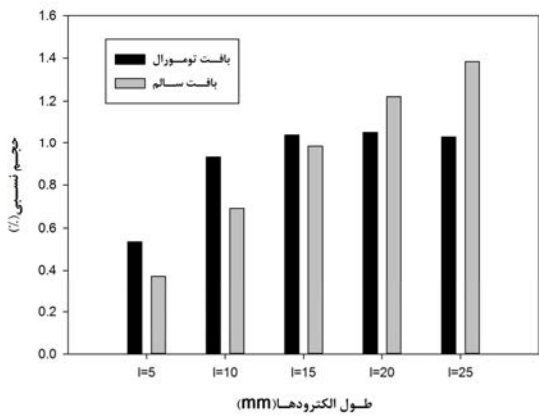
ب



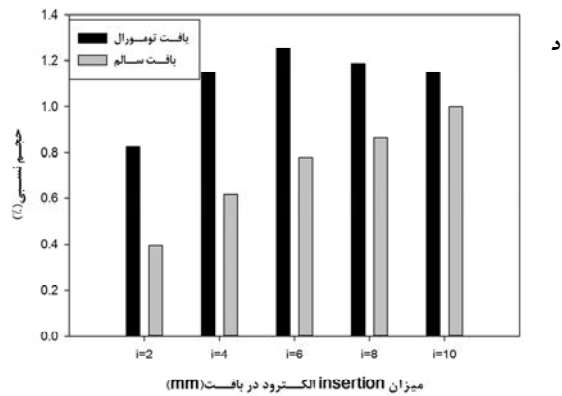
ج



ج



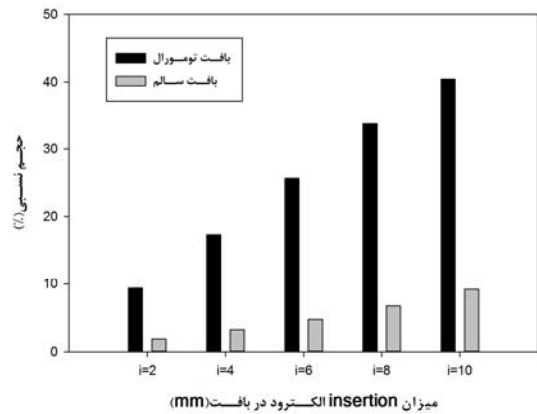
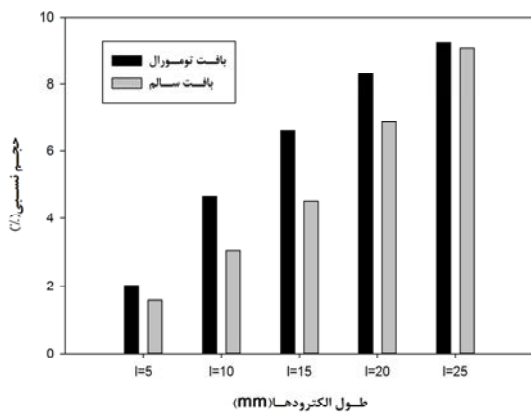
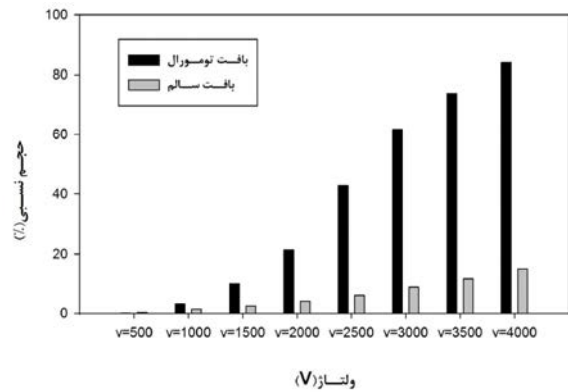
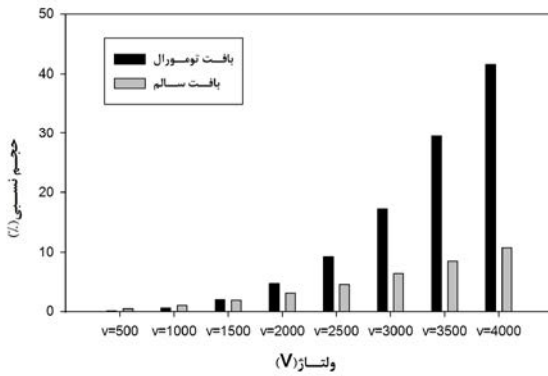
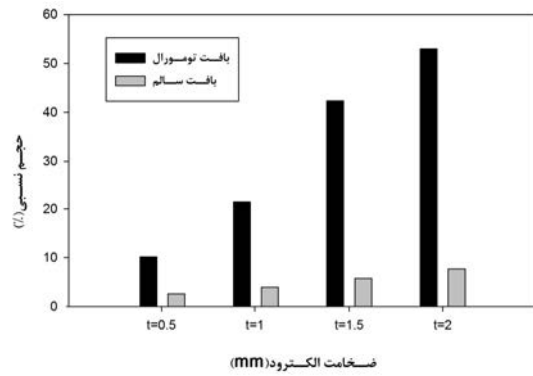
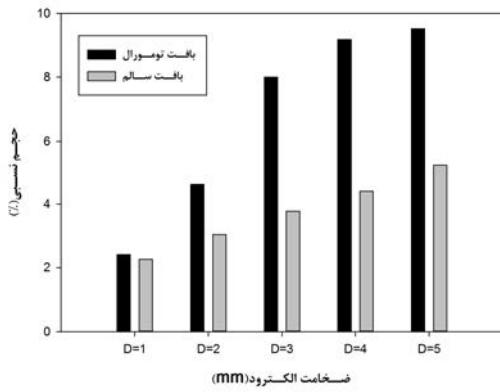
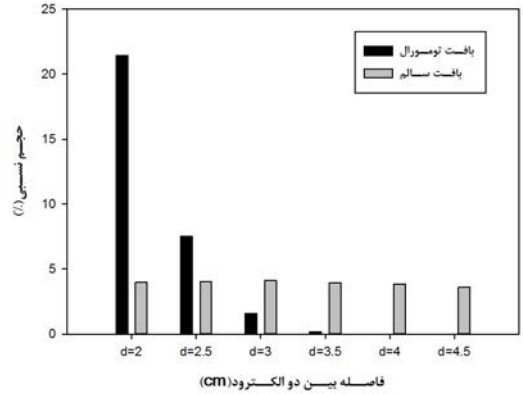
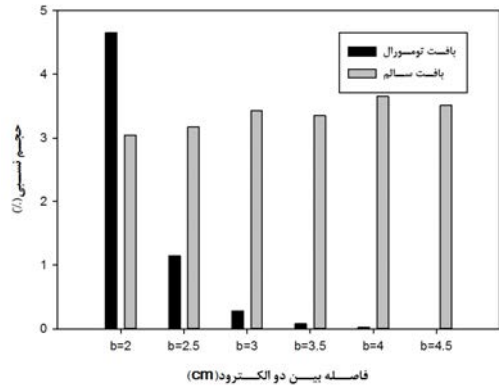
د



د

نمودار ۲: حجم بافت با دمای بالای ۴۳ درجه سانتی‌گراد برحسب (الف) فاصله بین دو الکترود (ب) ضخامت الکترود (ج) ولتاژ اعمال شده (د) طول الکترود برای الکترود صفحه‌ای

نمودار ۱: حجم بافت با دمای بالای ۴۳ درجه سانتی‌گراد برحسب (الف) فاصله بین دو الکترود (ب) ضخامت الکترود (ج) ولتاژ اعمال شده (د) میزان ورود الکترود به بافت برای الکترود سوزنی



نمودار ۴: حجم بافت الکتروپوریت شده به صورت بازگشت ناپذیر برحسب الف) فاصله بین دو الکترود (ب) ضخامت الکترود (ج) ولتاژ اعمال شده (د) طول الکترود برای الکترود صفحه‌ای

نمودار ۳: حجم بافت الکتروپوریت شده به صورت بازگشت ناپذیر برحسب الف) فاصله بین دو الکترود (ب) ضخامت الکترود (ج) ولتاژ اعمال شده (د) میزان ورود الکترود به بافت برای الکترود سوزنی

شده است (۱۹ و ۲۳). بهترین مقدار برای طول الکتروده صفحه‌ای قطر تومور در سطح پوست است. در این حالت آسیب گرمایی ایجاد شده اجتناب‌ناپذیر است. امری که در سایر مطالعات مشابه نیز بدان اشاره شده است (۱۹ و ۲۳ و ۲۵).

در این مطالعه افزایش میزان ورود الکتروده به درون بافت نیز منجر به افزایش دما در بافت تومورال و کاهش آن در بافت سالم گردید. چنین حالتی نشان‌دهنده انتقال ناحیه آسیب دیده با دمای بالا از بافت سالم به بافت تومورال است. لذا در تومورهای سطحی تر ورود بیشتر الکتروده به درون بافت منجر به تحمیل دمای بیشتر به بافت سالم بدون اثر درمانی بیشتر است. اثر مشابهی در مطالعه Corovic و همکاران (۲۰) مشاهده گردید که نشان می‌دهد بایستی در میزان ورود الکتروده در بافت دقت کافی را مبذول نمود. هرچند در مطالعه مذکور بررسی گرمایی صورت نگرفت؛ اما با توجه به ارتباط مستقیم میدان الکتریکی و گرمای ژول می‌توان گسترش میدان الکتریکی را به گسترده‌تر شدن آسیب گرمایی مرتبط دانست. در مطالعه ما میدان الکتریکی در الکتروده صفحه‌ای با سرعت بیشتری نسبت به الکتروده سوزنی افت نمود. لذا با توجه به ارتباط مستقیم بین دما و میدان الکتریکی، گسترش ناحیه با دمای بالا در بافت در الکتروده سوزنی نسبت به الکتروده صفحه‌ای بیشتر بود. در مطالعات مشابه نیز استفاده از الکترودهای صفحه‌ای توانست منجر به کاهش حجم ناحیه آسیب دیده گردد (۱۰ و ۲۳)؛ اما بایستی توجه داشت که پوشش کامل تومور با میدان 900 v/cm ضروری است.

مقایسه نمودارهای 4×3 به صوت دو به دو نشان می‌دهد که استفاده از الکتروده سوزنی نسبت به الکتروده صفحه‌ای می‌تواند حجم بیشتری از بافت تومورال را ablate کند. علاوه بر این الکتروده سوزنی امکان درمان تومورهای عمقی تر را نیز فراهم می‌کند. هرچند در این میان بایستی توجه ویژه‌ای به حجم بافت با دمای بالاتر از 43 درجه سانتی‌گراد نمود. الکتروده صفحه‌ای برای ablation تومورهای با ابعاد کوچک تر و سطحی تر مناسب است. به طور کلی در میان پارامترهای مورد بررسی، ولتاژ اعمال شده و فاصله بین دو الکتروده بیشترین اثر را بر توزیع آسیب گرمایی و دمای بافت نشان دادند. به کمک این دو پارامتر می‌توان حداکثر بافت تومورال را با تحمیل حداقل آسیب به بیمار برداشت نمود.

لازم به ذکر است انتخاب پارامترهای هندسی الکتروده در IRE در مقایسه با سایر روش‌های مشابه نظیر الکتروسرجری از اهمیت بیشتری برخوردار است. چراکه در برداشت تومور در IRE بایستی حداقل افزایش دما به وجود آید. این در حالی است که در الکتروسرجری از افزایش دما برای بریدن بافت استفاده می‌گردد. برای این مهم بایستی در انتخاب الکترودها دقت کافی مبذول داشت. علاوه بر این در الکتروسرجری معمولاً از یک الکتروده برای

افزایش ولتاژ در هر دو مورد الکترودهای سوزنی و صفحه‌ای منجر به افزایش دمای ایجاد شده گردید. بدیهی است هر چه ابعاد تومور بزرگ‌تر باشد؛ برای پوشش کامل تومور با میدان $E > 900 \text{ V/cm}$ بایستی ولتاژ بیشتری به الکتروده اعمال شود که منجر به ایجاد دمای بیش از 43 درجه سانتی‌گراد در حجم بیشتری از بافت خواهد شد.

با افزایش فاصله بین دو الکتروده دمای ایجاد شده به دلیل کاهش میدان الکتریکی کاهش یافت. این کاهش دما در تومور به دلیل دور شدن الکترودها از آن محسوس تر است. لذا به کمک کاهش فاصله بین دو الکتروده و با یک ولتاژ ثابت می‌توان علاوه بر پوشش الکتریکی مناسب، آسیب گرمایی و دمای ایجاد شده را به ناحیه کوچک‌تری از بافت تومورال محدود نمود. در مطالعاتی با تغییر فاصله بین دو الکتروده (سوزنی و صفحه‌ای) میدان الکتریکی و به طبع آن توزیع میدان گرمایی به شدت تغییر نموده است (۱۳ و ۲۰ و ۲۳ و ۲۵). هرچه تعداد الکترودهای سوزنی بیشتر باشد؛ انعطاف‌پذیری بیشتری در نحوه چینش وجود خواهد داشت. علاوه بر این در مطالعه حاضر حداکثر دمای ایجاد شده در مجاورت الکترودها بود. این موضوع در مطالعات دیگر نیز به اثبات رسیده است (۱۰ و ۲۳). این کاهش شدید دما به دلیل افت شدید میدان الکتریکی با افزایش فاصله از الکتروده و ارتباط مستقیم گرمای ژول با شدت میدان الکتریکی است.

در این مطالعه اگرچه ضخامت الکتروده صفحه‌ای اثر چندانی در آسیب گرمایی و دمای حاصله نداشت؛ اما شبیه‌سازی‌های انجام گرفته نشان داد که می‌تواند منجر به افزایش ناحیه با $E > 900 \text{ V/cm}$ در بافت سالم و تومورال شود. طبیعتاً این افزایش آسیب در بافت تومورال مطلوب و در بافت سالم نامطلوب است. افزایش ضخامت الکتروده در الکتروده سوزنی منجر به کاهش نسبی آسیب در بافت سالم و تمرکز آن در بافت تومورال گردید. افزایش ضخامت منجر به نزدیک‌تر شدن تومور و الکتروده شده و آسیبی که در ضخامت کمتر الکتروده به بافت سالم وارد می‌گردد؛ به بافت تومورال منتقل می‌شود.

در مطالعه حاضر افزایش ابعاد الکترودهای صفحه‌ای نیز باعث افزایش دما و آسیب گرمایی گردید که به دلیل افزایش سطح تماس الکتروده و بافت بود. هرچند افزایش ابعاد می‌تواند ناحیه الکتروپوریت شده را افزایش دهد؛ اما با توجه به این که حداکثر عمق نفوذ میدان الکتریکی مورد نظر (900 V/cm) در حدود ۶ میلی‌متر است؛ الکتروده صفحه‌ای گزینه مناسبی برای تومورهای که در نواحی عمیق تر پوست قرار گرفته‌اند یا مواردی که پزشک نیاز به مارژین عمقی بیشتری دارد؛ نیست. افزایش ابعاد الکتروده صفحه‌ای فقط در مواردی که ابعاد تومور بزرگ‌تر است؛ توصیه

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه ابوالفضل نیک فرجام برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیک پزشکی از دانشگاه تربیت مدرس بود و با حمایت آن دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از همکاری کارکنان مرکز تصویربرداری امام خمینی (ره) سپاسگزاری می‌گردد. همچنین از جناب آقای مهندس غیائی به خاطر همکاری حین تصویربرداری MRI سپاسگزاری می‌نمایم.

انجام جراحی استفاده می‌گردد. حال آن که در IRE حداقل از دو الکتروود استفاده می‌گردد و تفاوت در نحوه چینش الکتروودها نسبت به یکدیگر می‌تواند توزیع الکتریکی و گرمایی متفاوتی ایجاد نماید.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که می‌توان به کمک مدلسازی عددی، پارامترهای هندسی و الکتریکی بهینه الکتروود را برای انجام برداشت کامل تومور و کنترل آسیب گرمایی در بافت سالم و تومورال انتخاب نمود.

References

1. Akay M. Wiley encyclopedia of biomedical engineering. 1st. New York: Wiley-Interscience. 2006; pp: 1-8
2. Jordan CA, Neumann E, Sowers AE. Electroporation and Electrofusion in Cell Biology. New York: Springer. 1989; pp:1-10.
3. Serša G, Čemažar M, Snoj M. Electrochemotherapy of tumours. *Curr Oncol*. 2009 Mar;16(2):34-5.
4. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Rudolf Z. Electrochemotherapy of tumours. *Radiology and Oncology*. 2006; 40(3): 163-74.
5. Puc M, Flisar K, Reberšek S, Miklavčič D. Electroporator for in vitro cell permeabilization. *Radiology and Oncology*. 2001; 35(3): 203-7.
6. Rubinsky B. Irreversible electroporation in medicine. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug;6(4):255-60.
7. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Feb;6(1):37-48.
8. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug; 6(4):295-300.
9. Maor E, Ivorra A, Rubinsky B. Non thermal irreversible electroporation: novel technology for vascular smooth muscle cells ablation. *PLoS One*. 2009; 4(3): e4757.
10. Davalos RV, Rubinsky B. Temperature considerations during irreversible electroporation. *Int J Heat Mass Transfer*. 2008; 51(23-24): 5617-22.
11. Al-Sakere B, Andre F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One*. 2007; 2(11): e1135.
12. Onik G, Rubinsky B. Irreversible electroporation: first patient experience focal therapy of prostate cancer. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2010; pp: 235-47.
13. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng*. 2005 Feb; 33(2):223-31.
14. Pavlin M, Pavsely N, Miklavcic D. Dependence of induced transmembrane potential on cell density, arrangement, and cell position inside a cell system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002 Jun; 49(6):605-12.
15. Sel D, Mazeris S, Teissie J, Miklavcic D. Finite-element modeling of needle electrodes in tissue from the perspective of frequent model computation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003 Nov; 50(11):1221-32.
16. Miklavcic D, Corovic S, Pucihar G, Pavsely N. Importance of tumour coverage by sufficiently high local electric field for effective electrochemotherapy. *Eur J Cancer Care*. 2006; 4(11):45-51.
17. Lavee J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum*. 2007;10(2):E162-7.
18. Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug;6(4):307-12.
19. Corovic S, Al Sakere B, Haddad V, Miklavcic D, Mir LM. Importance of contact surface between electrodes and treated tissue in electrochemotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2008 Oct; 7(5):393-400.
20. Corovic S, Zupanic A, Miklavcic D. Numerical modeling and optimization of electric field distribution in subcutaneous tumor treated with electrochemotherapy using needle electrodes. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2008; 36(4): 1665-72.
21. Tropea BI, Lee RC. Thermal injury kinetics in electrical trauma. *J Biomech Eng*. 1992 May;114(2):241-50.
22. Edd JF, Davalos RV. Mathematical modeling of irreversible electroporation for treatment planning. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug;6(4):275-86.
23. Wilson SB, Spence VA. A tissue heat transfer model for relating dynamic skin temperature changes to physiological parameters. *Phys Med Biol*. 1988; 33(8): 895.
24. Čorović S, Pavlin M, Miklavčič D. Analytical and numerical quantification and comparison of the local electric field in the tissue for different electrode configurations. *Biomed Eng Online*. 2007;6:37.
25. Wainwright P. Thermal effects of radiation from cellular telephones. *Phys Med Biol*. 2000 Aug;45(8):2363-72.
26. Henriques FC Jr. Studies of thermal injury; the predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury. *Arch Pathol (Chic)*. 1947 May; 43(5):489-502.
27. Diller KR, Young IC. Modeling of Bioheat Transfer Processes at High and Low Temperatures. In: Hartnett J, Irvine T, Cho Y. *Bioengineering Heat Transfer*. New York: Academic Press. 1992; pp:157-357.

Original Paper

Thermal distribution in ablation of squamous cell carcinoma skin tumors using irreversible electroporation

Nickfarjam A (PhD)¹, Firoozabadi SM (PhD)*², Kalaghchi B (PhD)³

¹PhD Graduated in Medical Physics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ²Professor, Department of Medical Physics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ³Assistant Professor, Department of Radiatin Oncology, Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Irreversible electroporation is a new treatment modality for skin tumors ablation. In order to successful treatment, all of tumoral tissues must be exposed to intense electric field. In addition, the heat that produced during the surgery has adverse effect on recovery procedure. This study was done to evaluate the thermal distribution in ablation of squamous cell carcinoma skin tumors using irreversible electroporation.

Materials and Methods: In this study numerical modeling by finite element was used for determination of electrical and thermal distribution in healthy and tumoral tissues. Three-Dimensional Model was done using MR imaging of patient with squamous cell carcinoma in FEMLAB v3.5a software. Electric field distribution determined using Laplace equation and distribution of thermal damage calculated using bioheat equation and Arrhenius equation. This calculation was done for different geometry parameters of needle and plate electrodes.

Results: Thermal damage of first-degree burn was not observed in any cases. However in high voltage, volume with temperature above 43°C reach to 10% of tumoral tissue and 3% of healthy tissue. The study show that the voltage applied to the electrodes and the distance between the electrodes can have the greatest impact on the thermal and electrical distributions. Although needle electrode showed better electric coverage in tumoral area.

Conclusion: This study showed that it can be possible to select optimized electric and geometric parameter to select electrode for complete tumor ablation, control of thermal damage in tumoral and healthy tissues.

Keywords: Irreversible electroporation, Tumor ablation, Thermal damage, Cancer skin, Numerical modeling

* **Corresponding Author:** Firoozabadi SM (PhD), E-mail: pourmir@modares.ac.ir

Received 1 May 2012

Revised 7 October 2012

Accepted 8 October 2012