

بهینه‌سازی پارامترهای درمان تومورهای سارکومای بافت نرم به روش الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر

کریم قاضی‌خانلو ثانی^۱، دکتر سید محمد فیروزآبادی^۲، دکتر لیلا آقازوینی^۳، دکتر حبیب اله محمودزاده^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: الکتروپوریشن روشی مؤثر برای هدایت داروهای درمانی (از جمله داروهای شیمی درمانی) به داخل سلول‌های زنده است که به کاهش حجم و درمان مورد نظر در بافت می‌انجامد. کارایی این روش، وابسته به انتخاب بهینه پارامترهای شکل موج تخریک است. این مطالعه، در جهت بهینه‌سازی پارامترهای درمان تومورهای سارکوم بافت نرم با روش الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر انجام گرفت.

روش‌ها: هندسه بافت و تومور در نرم‌افزار Mimics از تصاویر MRI (Magnetic resonance imaging) تومور و بافت‌های سالم اطراف آن استخراج شد. سپس، با استفاده از نرم‌افزار CAD-fix، تبدیل هندسه حاصل از نرم‌افزار Mimics به هندسه قابل استفاده در نرم‌افزار المان محدود (COMSOL Multiphysics) انجام شد. به منظور حل معادلات مربوط (معادله Laplace و معادله بیوگرایی) به روش المان محدود، از نرم‌افزار FEMLAB نسخه ۴/۴ استفاده شد. همچنین، از FEMLAB جهت برآورد توابع هدف در قسمت بهینه‌سازی نیز استفاده شد و به منظور بهینه‌سازی هندسه الکترودهای مورد استفاده در الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، از الگوریتم ژنتیک بهره جستیم. کد الگوریتم ژنتیک با استفاده از نرم‌افزار MATLAB نسخه ۷.۱۰.۰ نگارش شد.

یافته‌ها: شدت میدان الکتریکی اعمالی به تومور با افزایش ولتاژ اعمالی به الکترودها افزایش یافت و بیشترین شدت توزیع میدان الکتریکی، با اختلاف پتانسیل ۴۰۰۰ ولتی مشاهده شد. با تغییر عمق ورود الکترودها در بافت، فاصله بین الکترودها و همچنین ضخامت الکترودها، میانگین شدت میدان الکتریکی توزیعی در بافت دچار تغییر شد. با وجود میدان الکتریکی بالا در ناحیه تومورال، میانگین توزیع حرارتی در تومور فقط در حد چند درجه سانتی‌گراد نسبت به حالت معمول (۳۷ درجه سانتی‌گراد) افزایش یافت؛ گرچه در نقاط نزدیک به انتهای الکترودها، امکان افزایش حرارت تا ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد نیز بود.

نتیجه‌گیری: با استفاده از مدل‌سازی عددی و لحاظ هندسه واقعی بافت و تومور می‌توان پارامترهای بهینه مؤثر در درمان‌های الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر را برای کنترل رشد تومور و کنترل آسیب به بافت‌های سالم محاسبه کرد.

واژگان کلیدی: الکتروپوریشن، مدل‌سازی عددی، المان محدود، الگوریتم ژنتیک

ارجاع: قاضی‌خانلو ثانی کریم، فیروزآبادی سید محمد، آقازوینی لیلا، محمودزاده حبیب اله. بهینه‌سازی پارامترهای درمان تومورهای سارکومای بافت نرم به روش الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۹): ۹۶۹-۹۵۵

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مقدمه

سارکوم بافت نرم، توده ی بدخیمی است که در داخل بافت نرم رشد می‌کند (۱). سارکوم، بافت‌های اطراف را مورد تهاجم قرار می‌دهد و قادر به ایجاد متاستاز و تشکیل تومورهای ثانویه است. سلول تومورهای ثانویه، مشابه سرطان اولیه است و تحت عنوان سارکوم متاستاتیک بافت نرم نامیده می‌شود (۲-۳). سارکوم بافت نرم در هر نقطه از بدن می‌تواند بروز کند. حدود ۵۰ درصد در اندام‌های تحتانی (بازوها، ساق‌ها، دست‌ها و پاها) ظاهر می‌شود و ۴۰ درصد در تنه (سینه، پشت، ران، شانه و شکم) ظاهر می‌شود و ۱۰ درصد در سر و گردن ایجاد می‌شود. سارکوماهای بافت نرم، شیوع بالایی ندارند و سالانه کمتر از ۱ درصد کل موارد جدید سرطان‌ها را شامل می‌شوند (۲، ۴). روش‌های درمانی سارکوم بافت نرم شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است (۴).

درمان‌های پیش‌گفته، با وجود مؤثر بودن در کنترل و درمان تومور، منجر به بروز اثرات جانبی ناخواسته‌ای می‌شود که گاهی اثرات درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در هر سه روش درمانی، تلاش بر این است که روش نوینی معرفی شود که حداقل اثر جانبی را به بیمار تحمیل کند. در راستای این هدف، الکتروکموتراپی (تلفیقی از پالس‌های الکتریکی بسیار کوتاه و شیمی‌درمانی) برای کاهش اثرات سمی داروهای شیمی‌درمانی در بافت‌های سالم معرفی شده است. به کمک این روش، نیازی به توزیع سیستمیک داروهای شیمی‌درمانی نیست. در حضور میدان الکتریکی، حفره‌هایی در غشای سلول ایجاد می‌شود و منجر به افزایش نفوذ داروی شیمی‌درمانی به درون سلول می‌شود که به این پدیده،

الکتروپوریشن اطلاق می‌شود (۵).

اگر این میدان کوچک‌تر از یک حد آستانه باشد، این حفره‌ها بازگشت پذیر می‌شوند (الکتروپوریشن بازگشت پذیر) و اگر میدان بزرگ‌تر از حد آستانه باشد (الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر)، حفره دائمی خواهد بود و منجر به مرگ سلول می‌شود. در سال‌های اخیر، استفاده از الکتروپوریشن بازگشت پذیر در درمان سرطان از طریق الکتروکموتراپی، جای خود را به قطع تومور (Tumor ablation) به کمک الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر داده است (۷-۵).

روش اخیر، مزایای بسیاری نسبت به الکتروکموتراپی دارد که مهم‌ترین آن، عدم نیاز به تجویز داروی شیمی‌درمانی حتی به صورت موضعی است. با این حال، به دلیل استفاده از شدت میدان‌های الکتریکی قوی‌تر، امکان آسیب به بافت طبیعی وجود دارد. یکی از راه‌های کاهش آسیب به بافت سالم، بهینه‌سازی پارامترهای درمان برای تحمیل حداقل آسیب است (۶). برای این منظور، به طور معمول از روش مدل‌سازی عددی برای مشخص کردن توزیع حرارتی و میدان ناشی از یک سری پارامترهای خاص استفاده می‌شود (۷-۸).

Miklavcic و همکاران تشریح کردند که گستردگی میدان با شدت مناسب از میدان الکتریکی در تومور از عوامل بسیار مهم در پاسخ درمانی به شمار می‌رود (۸). مطالعات مختلفی نیز تا کنون بر روی تأثیر هندسه‌ی الکترودها و نحوه‌ی چینش آن‌ها صورت گرفته است (۹-۱۰). همچنین، Corovic و همکاران نشان دادند که ولتاژ اعمالی، فاصله‌ی بین الکترودها و عمق قرارگیری الکترودها، از عوامل بسیار مؤثر در نحوه‌ی توزیع میدان الکتریکی هستند (۱۰).

گر چه روش‌های سنتی می‌توانند به سرعت راه حل یک تابع تحلیلی با تعداد محدودی متغیر را پیدا کنند، اما بسیاری از مسایل دنیای واقعی این گونه نیستند و روش‌های سنتی نمی‌توانند آن‌ها را حل کنند. این در حالی است که وجود جمعیت بزرگی از راه حل‌ها باعث قدرتمند شدن الگوریتم ژنتیک می‌شود. به همین خاطر، الگوریتم ژنتیک روشی مطلوب برای انجام محاسبات موازی به شمار می‌رود (۱۲).

از آن جایی که پارامترهای تأثیرگذار بر توزیع مناسب میدان الکتریکی و گرمایی، از تنوع بالایی برخوردارند و توزیع میدان الکتریکی و گرمایی، تأثیر توأم بر معرفی یک چینش بهینه از الکترودها در درمان‌های الکتروپوریشن دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی پارامترهای بهینه برای توزیع مناسب میدان‌های الکتریکی و گرمایی، به منظور درمان تومورهای سارکومای بافت نرم به روش الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر انجام شد.

روش‌ها

پس از مروری بر مطالعات در خصوص ویژگی‌های اختصاصی بیماران شرکت کننده در مطالعه، بیماران با اندازه‌ی تومور کوچک (کمتر از ۵ سانتی‌متر) و تومورهایی که به تازگی شکل گرفته‌اند و در گذشته، هیچ‌گونه درمان خاصی برای آن‌ها در نظر گرفته نشده بود، وارد مطالعه شدند. بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، از تصاویر و اندازه‌های هندسی تومور ۳ بیمار دارای تومور سارکومای بافت نرم با اندازه‌ی کمتر از ۵ سانتی‌متر که هیچ‌گونه درمان دارویی یا درمان‌های دیگر برای آن‌ها تجویز نشده بود، استفاده شد. از بین تومورهای تصویربرداری شده در مطالعه،

انجام موفقیت‌آمیز الکتروپوریشن به پیش‌بینی دقیق خصوصیات الکتریکی بافت هدف وابسته است، از این رو، درک توزیع فضایی و زمانی میدان الکتریکی در درون بافت هدف بسیار ضروری است (۱۱). همچنین، به دلیل تنوع بسیار زیاد در نحوه‌ی چینش الکترودها، هندسه و اندازه‌ی الکترودها، خصوصیات بیوالکتریکی الکترودها و بافت‌های بدن، انجام محاسبات تجربی در سطح وسیع مقدور نیست و اغلب از محاسبات عددی و شبیه‌سازی، به منظور بررسی این حالات استفاده می‌شود (۱۲).

با عنایت به موارد مطرح شده، به نظر می‌رسد بایستی چیدمان الکترودها برای درمان‌های الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر به منظور دستیابی به توزیع میدان الکتریکی و توزیع گرمایی مناسب در بافت سالم و تومورال مورد بازبینی قرار گیرد. متأسفانه، با وجود مطالعاتی که در زمینه‌ی توزیع میدان الکتریکی و توزیع گرمایی در حین الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر انجام گرفته است، مطالعه‌ی جامعی که این دو اثر را به طور هم‌زمان در نظر گرفته باشد، انجام نشده است. در حالی که بررسی هم‌زمان این دو اثر (گرمایی و الکتریکی) می‌تواند منجر به آرایه‌ی نتیجه‌ی بهتری در درمان‌های الکتروپوریشن شود (۷، ۹-۱۰).

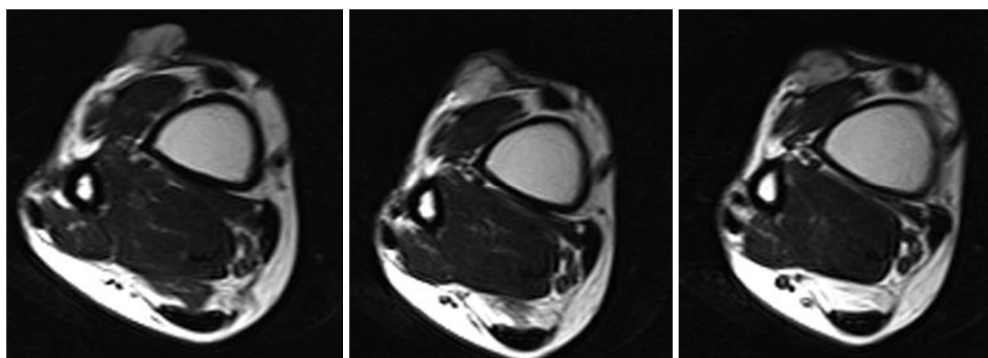
الگوریتم ژنتیک یک روش جستجو و بهینه‌سازی هوشمند است که بر اساس علم وراثت و انتخاب طبیعی بنیان شده است. الگوریتم ژنتیک با جمعیتی متشکل از تعداد زیادی فرد سر و کار دارد و افراد جمعیت را با استفاده از یک سری قواعد انتخابی خاص تکامل می‌دهد و موجب پیشینه‌سازی برآزش (یا به عبارت دیگر کمینه‌سازی تابع هزینه) می‌شود.

تهران گرفته شد. تصاویر MRI که در این مرحله، به منظور بررسی ناهمگونی بافت تهیه شد، شامل تصاویر T_1 (Slice thickness = ۰/۹ mm, TR = ۲۳۰۰ ms, TE = ۴/۷۶ ms, FOV = ۲۴۰ mm, TI = ۱۱۰۰ ms) و T_2 (Base resolution = ۲۵۶ و TR = ۳۸۰۰ ms, Slice thickness = ۵ mm, TE = ۹۲ ms, Base resolution = ۲۵۶ و FOV = ۲۴۰ mm) و T_2 -fat saturation بود (شکل ۱).

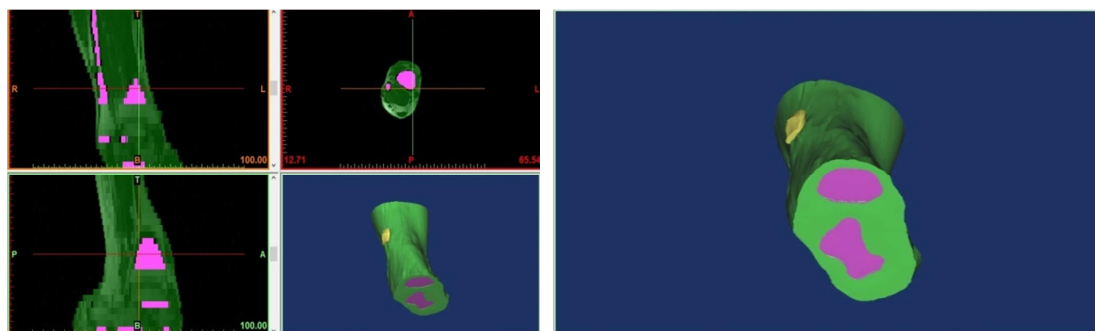
تعریف هندسه‌ی بافت و تومور در نرم‌افزار Mimics با توجه به تصاویر MRI تومور و بافت‌های سالم اطراف صورت گرفت. بدین صورت که ابتدا هندسه‌ی بافت و تومور با استفاده از نرم‌افزار Mimics بازسازی شد و با استفاده از تصاویر برشی T_1 و T_2 که بدون فاصله‌گذاری تهیه شده بودند، هندسه‌ی سه بعدی ساخته شد (شکل ۲).

یک تومور در انتهای ساعد، یک تومور بافت نرم در انتهای ساق پا و یک تومور در ناحیه‌ی ران پای راست بودند. همگی بیماران دارای این تومورها (دو بیمار آقا و یک بیمار خانم در محدوده‌ی سنی ۴۰-۵۰ سال) پس از هماهنگی با مرکز جراحی انکولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و اخذ فرم رضایت آگاهانه، انتخاب شدند.

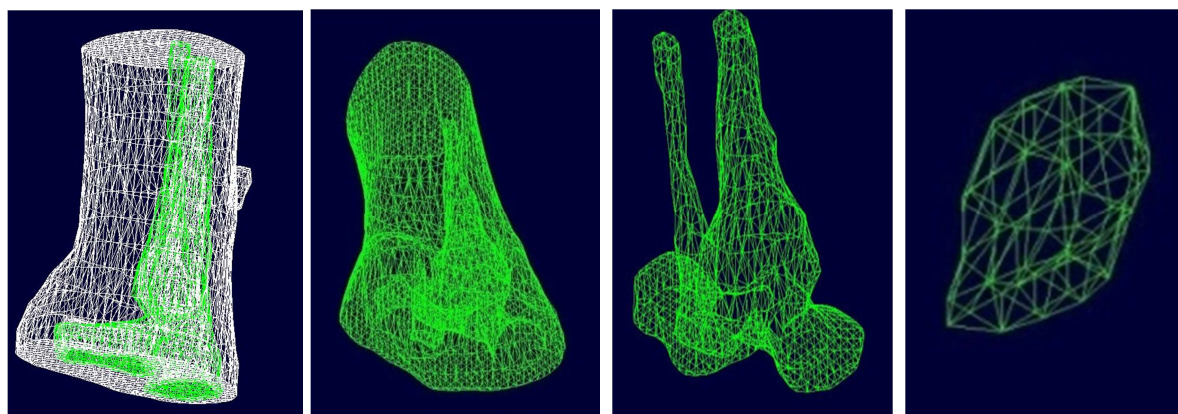
هندسه‌ی بافت و تومور با استفاده از تصاویر MRI (Magnetic resonance imaging) به دست آمد. به این ترتیب که از بیماران دارای تومورهای قابل درمان به روش الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، به منظور به دست آوردن توپوگرافی از تومور و لایه‌های اطراف آن، تصویر MRI با استفاده از سیستم ۳ MRI تسلا (Trio, Siemens medical solutions, Erlangen, Germany) موجود در بیمارستان امام خمینی (ره)



شکل ۱. نمونه‌ای از تصاویر برشی MRI (Magnetic resonance imaging) تهیه شده از ناحیه‌ی تومورال



شکل ۲. نمایی از تعریف هندسه‌ی بافت و تومور در نرم‌افزار Mimics



شکل ۳. نمونه‌ای از هندسه‌ی به دست آمده از بافت تومورال (الف)، بافت سالم (ب) و استخوان‌ها (ج) توسط نرم‌افزار CADfix و Merge نمودن تصاویر به یکدیگر (د)

همچنین، از این نرم‌افزار جهت برآورد توابع هدف در قسمت بهینه‌سازی نیز استفاده گردید.

مطالعه‌ی پارامتریک بر روی پارامترهای هندسی و الکتریکی صورت گرفت. بدین منظور، در ابتدا معادلات حاکم بر مسأله، تبیین شد. مدل‌سازی در این تحقیق، به صورت الکتریکی و گرمایی انجام گرفت. برای حل قسمت الکتریکی مسأله، بایستی توزیع میدان الکتریکی و برای حل قسمت گرمایی، بایستی توزیع گرمایی در بافت محاسبه شود. برای حل قسمت الکتریکی از معادله‌ی Laplace $\nabla \cdot (\sigma \cdot \nabla \phi) = 0$ استفاده شد.

معیار الکتروپوریت شدن بازگشت ناپذیر $E_{irrev} = 900 \text{ V/cm}$ (آستانه‌ی شدت میدان الکتریکی اعمالی برای ایجاد الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر) و معیار الکتروپوریت شدن بازگشت پذیر $E_{rev} = 400 \text{ V/cm}$ (آستانه‌ی شدت میدان الکتریکی اعمالی برای ایجاد الکتروپوریشن بازگشت پذیر) است. این مقادیر، به طور معمول برای شبیه‌سازی‌های انجام گرفته در تحقیقات الکتروپوریشن مورد استفاده

در مرحله‌ی بعدی با استفاده از نرم‌افزار CAD-fix تبدیل هندسه‌ی حاصل از نرم‌افزار Mimics به هندسه‌ی قابل استفاده در نرم‌افزار المان محدود (COMSOL Multiphysics) انجام شد؛ به طوری که به منظور ارسال داده‌های سه بعدی حاصل از نرم‌افزار Mimics به نرم‌افزار Comsol و تبدیل قالب Binary STL با پسوند fbl و fbm به قالب Parasolid با پسوند x_t، از نرم‌افزار CADfix استفاده شد. لازم به ذکر است که در نرم‌افزار CADfix، همچنین امکان مش‌بندی سطوح و حجم‌های مورد نظر وجود دارد. در این نرم‌افزار نیز ابتدا حجم مورد نظر برای تومور، بافت‌های سالم اطراف و بافت استخوانی به طور مجزا تعریف شدند و سپس این سه مجموعه برای تشکیل تصویری واحد با یکدیگر در هم‌کرد (Merge) شدند (شکل ۳).

به منظور حل معادلات مربوط (معادله‌ی Laplace و معادله‌ی بیوگرمایی) به روش المان محدود، از نرم‌افزار FEMLAB نسخه‌ی ۴/۴ (Cmsol AS, Stockholm, Sweden) استفاده شد.

قرار می‌گیرد (۳۸).

علاوه بر این شرایط مرزی، بایستی شرایط مرزی دیگری برای مطالعه‌ی انتقال گرما بین الکترودها و بافت‌ها در نظر گرفت. با این حال، می‌توان مرزها را آدیاباتیک در نظر گرفت تا بتوان حداکثر افزایش دما را مورد بررسی قرار داد:

$$\frac{\partial T}{\partial n} = 0$$

پارامترهای مورد استفاده جهت مطالعه‌ی پارامتریک الکترودهای سوزنی، در جدول ۱ آمده است. نحوه‌ی انجام مطالعه به این ترتیب بود که جهت بررسی هر کدام از پارامترهای معرفی شده در جدول ۱، سایر پارامترهای موجود مقدار پایه‌ی خود را انتخاب کرده، پارامتر مورد نظر با گام‌های معرفی شده تغییر داده شد و شبیه‌سازی‌های الکتریکی و گرمایی مربوط انجام گرفت. در جدول ۲، خصوصیات بیوالکتریک بافت‌های مختلف (با استفاده از مطالعات پیشین) آمده است.

همچنین، به منظور بررسی توزیع حرارتی در بافت، از معادله‌ی پخش گرما استفاده شد (۳۸).

$$\nabla \cdot (k\nabla T) + \dot{q} = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}$$

شرایط مرزی، اغلب روی سطوحی که پتانسیل الکتریکی آن مشخص است (سطح الکترودها) و یا سطوحی که از لحاظ الکتریکی عایق است (سطح آزاد بافت)، تعریف می‌شود.

با توجه به موارد پیش‌گفته، فرض می‌شود که سطح الکترودها، دارای ولتاژ تجویز شده و الکترودها دیگر، زمین است. بنابراین، برای مرزی که بافت با یکی از الکترودها است، $\varphi = V_0$

که V_0 ولتاژ اعمال شده است. همچنین، برای بافتی که در تماس با الکترودها دیگر است، $\varphi = 0$. سایر سطوح، عایق الکتریکی در نظر گرفته می‌شوند.

$$\frac{\partial \varphi}{\partial n} = 0$$

جدول ۱. پارامترهای مورد استفاده جهت مطالعه‌ی پارامتریک الکترودهای سوزنی

پارامتر	واحد	بازه	گام	مقدار پایه
فاصله‌ی بین دو الکترودها	Mm	۱-۵	۱	۱
میزان ورود الکترودها در بافت (i)	Mm	۰/۵-۲۵/۰	۵	۰/۵
ضخامت الکترودها (t)	Mm	۰/۵-۲/۰	۰/۵	۰/۵
ولتاژ اعمال شده به الکترودها (V)	V	۵۰۰-۴۰۰۰	۵۰۰	۵۰۰

جدول ۲. خصوصیات بیوالکتریک بافت‌ها و الکترودهای مورد استفاده در مطالعه (۱۰، ۱۲-۱۳)

نوع بافت	رسانایی الکتریکی (S/m)	چگالی (kg/m ³)	ظرفیت گرمایی (J/kg/°C)	رسانایی گرمایی (W/m/°C)	سرعت رسانش گرمایی (W/kg)	سرعت تولید حرارت (W/kg)
هوا	۰/۰۰۰۰	۱	۱۰۰۳	۰/۰۳	۰	۰/۰۰
استخوان	۰/۰۶۴۳	۱۹۰۸	۱۳۱۳	۰/۳۲	۱۰	۰/۱۵
پوست	۰/۴۹۱۰	۱۱۰۹	۳۳۹۱	۰/۳۷	۱۰۶	۱/۶۵
بافت نرم	۰/۴۹۰۰	۱۰۲۷	۲۳۷۲	۰/۳۹	۳۷	۰/۵۸
تومور	۰/۴۹۰۰	۱۰۲۷	۲۳۷۰	۰/۳۹	۳۷	۰/۵۸
الکترودها	$3/7440 \times 10^7$	۲۷۰۰	---	۹۱۰/۰۰	۲۵۰	-----

میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است (E-T)، آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت سالم (Ω -N) و همچنین، آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت تومورال (Ω -T) هستند. به عبارت دیگر، بهینه‌سازی انجام گرفته را می‌توان به دو دسته‌ی بهینه‌سازی الکتریکی و بهینه‌سازی گرمایی تقسیم‌بندی نمود.

یافته‌ها

نتایج اعتبارسنجی برای مدل معرفی شده، نشان داد که نتایج محاسبات تحلیلی با محاسبات عددی، انطباق قابل قبولی داشت؛ به گونه‌ای که بیشینه‌ی قدر مطلق خطای نسبی برای هندسه‌ی هگزاگونال برابر با $4/2$ درصد بود. لازم به ذکر است که در هر سه حالت، این بیشینه‌ی اختلاف در لبه‌های مدل به وجود آمد. در فضای بین دو الکتروود (ناحیه‌ای که به طور معمول تومور قرار می‌گیرد)، میانگین این اختلاف کمتر از $2/5$ درصد بود.

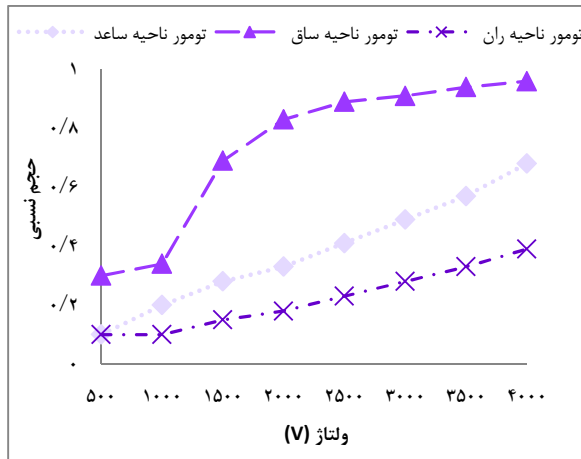
به منظور بررسی توزیع الکتریکی در بافت سالم و تومورال، حجم نسبی ناحیه‌ای که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است (حجم ناحیه‌ی مد نظر تقسیم بر حجم کل بافت سالم یا تومورال) محاسبه و رسم گردید. نمودار مربوط به حجم نسبی ناحیه‌ی تحت پوشش با میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm برای هر یک از بیماران در چینش هگزاگونال 3×3 در ساختارهای تومورال مورد مطالعه در مجموعه نمودار ۱ آمده است.

نتایج حاصل از بررسی توزیع میدان الکتریکی در بافت سالم و تومورال، بیانگر این مطلب بود که شدت میدان الکتریکی توزیع شده، با افزایش ولتاژ

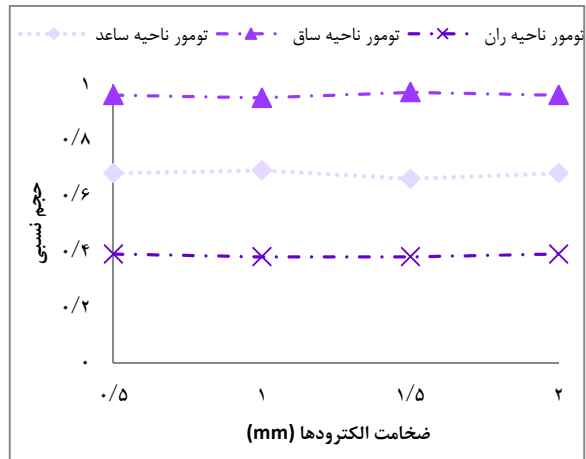
به منظور اعتبارسنجی جواب‌های حاصل از حل عددی معادلات در نرم‌افزار FEMLAB، در شرایط ساده از حل تحلیلی استفاده شد. به این ترتیب که معادله‌ی Laplace به صورت تحلیلی برای یک الکتروود ساده‌ی کاشته شده در بافت نرم همگن حل شد و نتایج آن با حل عددی به دست آمده از نرم‌افزار مقایسه گردید. آزمون همگرایی به این ترتیب انجام شد که جواب‌های ناشی از حل عددی با کمترین تعداد المان محاسبه شد. سپس به تدریج، تعداد المان‌ها افزایش یافت و با افزایش تعداد المان‌ها، به تدریج جواب‌های حل عددی همگرا شد؛ به گونه‌ای که با افزایش بیشتر تعداد المان‌ها، جواب‌های حل عددی تغییر چندانی نیابند.

به منظور بهینه‌سازی هندسه‌ی الکتروودهای مورد استفاده در الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، از الگوریتم ژنتیک استفاده شد. کد الگوریتم ژنتیک با استفاده از نرم‌افزار MATLAB 7/10/0 (R2010a) نوشته شد. در ابتدای شروع الگوریتم ژنتیک، متغیرهای بهینه‌سازی کدگذاری شدند. این متغیرها، برای الکتروود سوزنی شامل r (شعاع الکتروود)، d (فاصله‌ی بین الکتروودها)، i (میزان ورود الکتروودها در تومور) و v (ولتاژ اعمالی به الکتروودها) می‌باشند. جمعیت اولیه از متغیرهای پیش‌گفته (r, d, h و v یا D, d, I و v) به صورت تصادفی تولید شد.

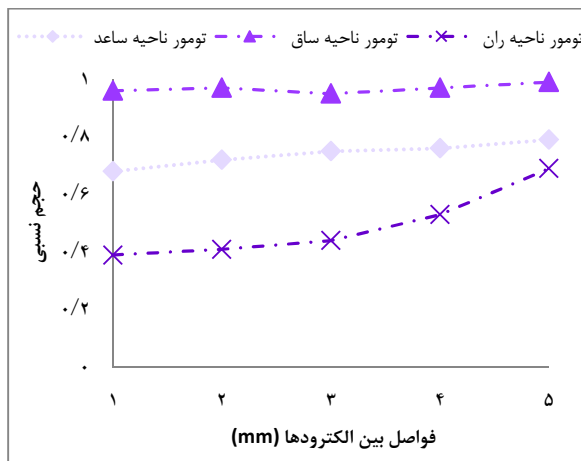
پس از انتخاب این متغیرها و اعمال شرایط مرزی، برای هر کدام از افراد این جمعیت ابتدایی، مقدار تابع هدف به کمک نرم‌افزار FEMLAB محاسبه شد. توابع هدف مورد نظر عبارت از حجم بافت سالم که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است (E-N)، حجم بافت تومورال که تحت



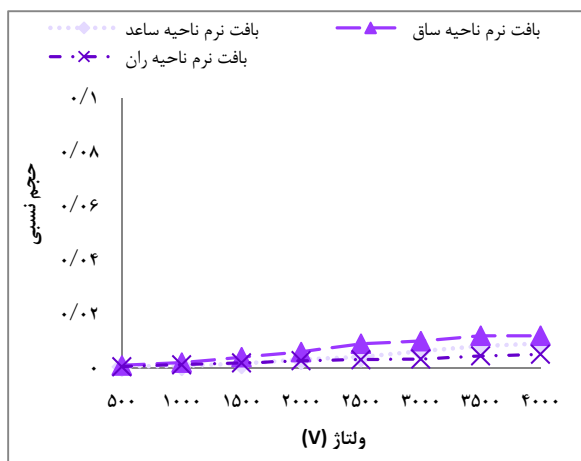
(الف- B)



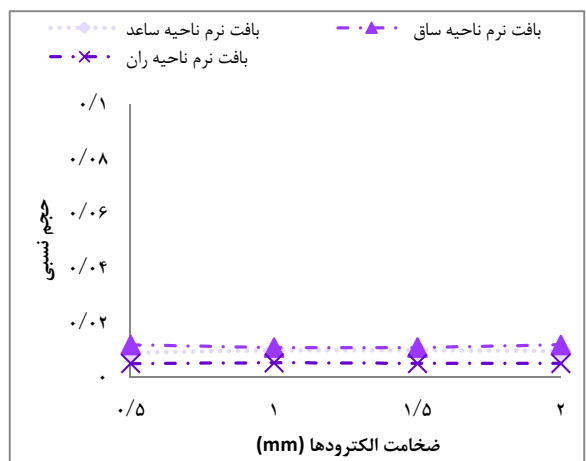
(الف- A)



(الف- C)

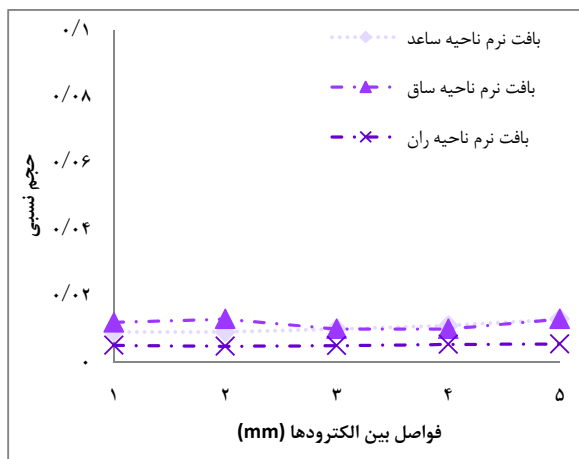


(ب- B)

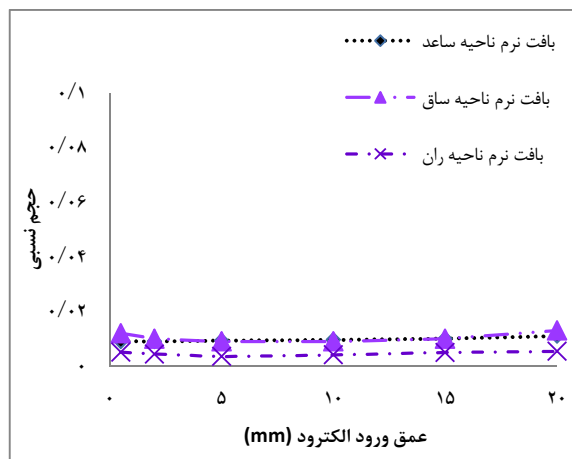


(ب- A)

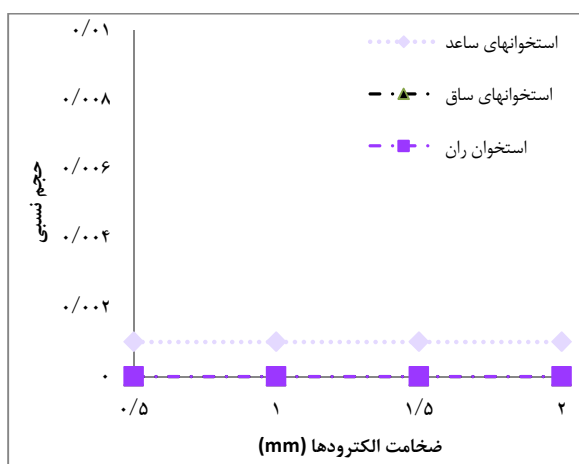
نمودار ۱. نتایج قسمت الکتریکی مطالعه‌ی پارامتریک برای هر یک از بیماران در هندسه‌ی هگزاگونال 3×3 بر حسب الف: ولتاژ اعمال شده به الکترودها ب: ضخامت الکترودها ج: فاصله‌ی بین الکترودها د: عمق ورود الکترودها در بافت، برای بافت‌های تومورال بیماران (A)، بافت‌های نرم سالم بیماران (B) و بافت‌های استخوانی (C).



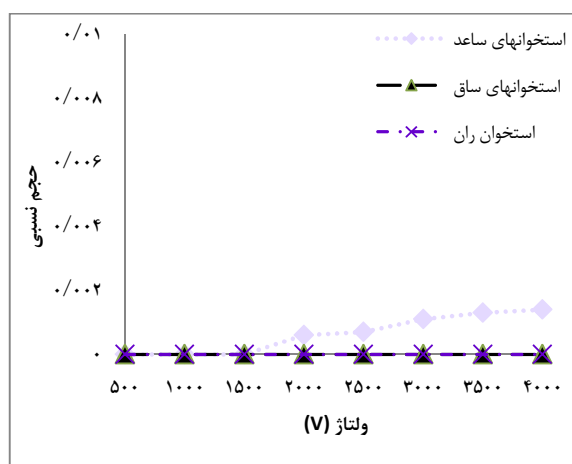
(D-ب)



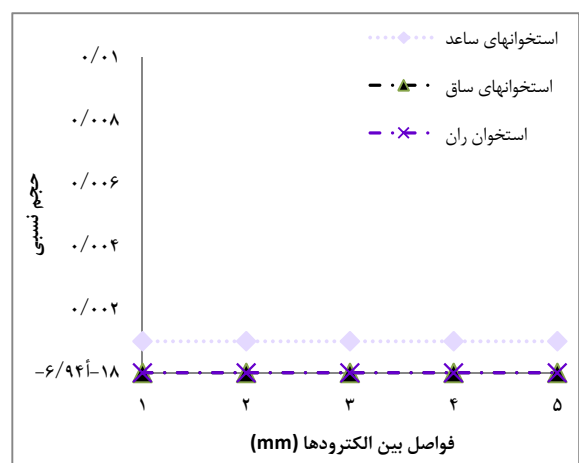
(C-ب)



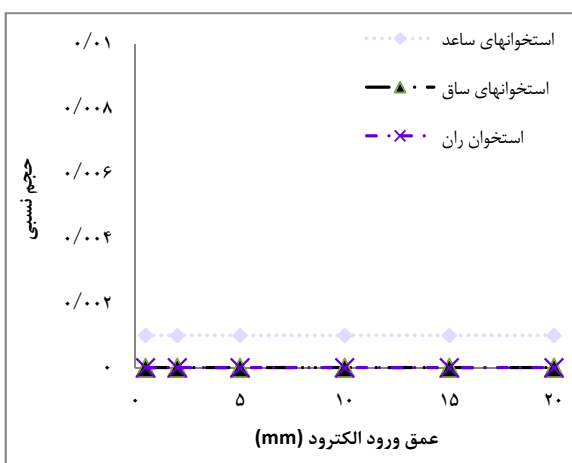
(B-ج)



(A-ج)



(D-ج)



(C-ج)

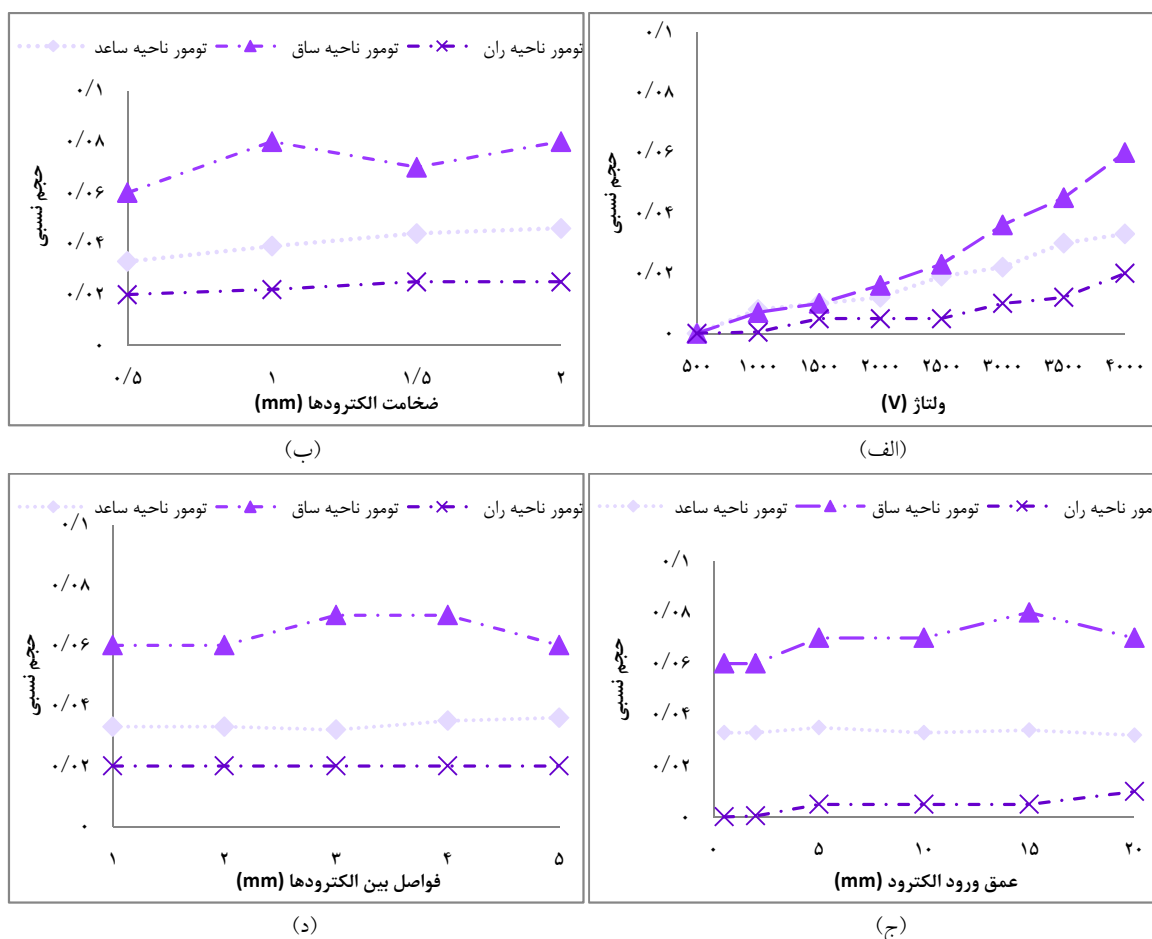
نمودار ۱. نتایج قسمت الکتریکی مطالعه‌ی پارامتریک برای هر یک از بیماران در هندسه‌ی هگزاگونال 3×3 بر حسب الف: ولتاژ اعمال شده به الکترودها ب: ضخامت الکترود ج: فاصله‌ی بین الکترودها د: عمق ورود الکترود در بافت، برای بافت‌های تومورال بیماران (A)، بافت‌های نرم سالم بیماران (B) و بافت‌های استخوانی (C) (ادامه).

بسیار کمتر از ناحیه‌ی تومورال است که توسط الکترودها پوشش داده می‌شود.

همچنین، جهت بررسی میزان آسیب گرمایی (Ω)، مقدار آسیب برای بافت نرم سالم و تومورال و بافت‌های استخوانی، محاسبه و بر اساس حجم نسبی تحت تأثیر با آسیب گرمایی برای هر پارامتر رسم گردید. نتایج قسمت گرمایی مطالعه‌ی پارامتریک، برای الکترودهای سوزنی بر حسب هر یک از متغیرهای مورد بررسی در هر یک از هندسه‌های هگزاگونال 3×3 در مجموعه نمودار ۲ آمده است.

اعمالی به الکترودها افزایش یافت و بیشترین شدت توزیع میدان الکتریکی اختلاف پتانسیل 4000 V مشاهده شد. از آن جایی که آستانه‌ی الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، 900 V/cm می‌باشد، می‌توان اظهار نمود که با اعمال اختلاف پتانسیل کمتر از 2000 V به بافت‌ها، نمی‌توان توزیع میدان الکتریکی مناسبی را در محدوده‌ی تومور به دست آورد.

با افزایش فاصله از الکترودها، شدت میدان الکتریکی به سرعت افت می‌کند؛ به طوری که میانگین شدت میدان الکتریکی به بافت‌های سالم،



نمودار ۲. نتایج قسمت گرمایی مطالعه‌ی پارامتریک برای بافت‌های تومورال هر یک از بیماران در هندسه‌ی هگزاگونال 3×3 بر حسب الف: ولتاژ اعمال شده به الکترودها، ب: ضخامت الکتروود، ج: فاصله‌ی بین الکتروودها و د: عمق ورود الکتروود در بافت.

(E-T)، آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت سالم (Ω -N) و همچنین، آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت تومورال (Ω -T). نتایج حاصل از بهینه‌سازی با الکتروود سوزنی هگزگونال 3×3 برای بیماران در جدول ۳ آمده است.

بحث

طبق منابع موجود (۱۴)، سابقه‌ی الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر را می‌توان به سال ۱۷۵۴ و مطالعات Novel و همکاران در خصوص دشارژ یک ژنراتور مولد بار الکترواستاتیک بر روی پوست نسبت داد. Trontelj و همکاران ذکر می‌کنند که مطالعات دیگر در خصوص طراحی الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، توسط Fuller و همکاران انجام شده و Rockwell، همولیز القایی توسط الکتروپوریشن را بررسی نموده است (۱۵).

نتایج حاصل از بررسی توزیع حرارتی در بافت سالم و تومورال، بیانگر این مطلب بود که با وجود میدان الکتریکی بالا به ناحیه‌ی تومورال، میانگین توزیع حرارتی در تومور فقط در حد چند درجه‌ی سانتی‌گراد نسبت به حالت معمول (37°C) افزایش یافت. گرچه در نقاط نزدیک به انتهای الکتروودها، میزان افزایش حرارت تا 600°C نیز افزایش می‌یافت. این میزان از افزایش حرارت، در فاصله‌ی چند دهم میلی‌متر از سطح الکتروودها مشاهده شد و با افزایش فاصله از سطح الکتروود، به سرعت کاهش یافت.

نتایج بهینه‌سازی الکتروود هگزگونال 3×3 برای هر بیمار در جدول ۳ آمده است. بهینه‌سازی بر اساس عوامل زیر انجام شد: حجم بافت سالم که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است (E-N)، حجم بافت تومورال که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است

جدول ۳. مقادیر بهینه برای متغیرهای بهینه‌سازی به همراه مقادیر تابع هدف مربوط برای بهینه‌سازی الکتروود سوزنی هگزگونال 3×3

مقدار نهایی تابع هدف				v (V)	i (mm)	d (mm)	t (mm)	
$\log(\Omega\text{-T})$	$\log(\Omega\text{-N})$	E-T	E-N					
-۱۰/۱۱	-۱۲/۵۲	۰	۰/۰۰۲۱	۵۳۲	۱۶/۹۳	۰/۹۱	۰/۱۴	E-N
-۶/۲۴	-۸/۷۷	۰/۵۴	۰/۶۱۰۰	۳۳۳۶	۱۴/۳۲	۳/۶۶	۱/۰۵	E-T
-۱۲/۶۴	-۱۱/۳۳	۰	۰/۰۰۱۹	۵۲۵	۱۰/۰۳	۰/۹۹	۱/۷۲	Ω -N
-۹/۳۰	-۸/۲۵	۰	۰/۰۰۵۹	۶۰۹	۱/۸۸	۰/۹۱	۱/۳۹	Ω -T
-۱۱/۷۲	-۱۱/۷۰	۰	۰	۵۶۲	۰/۶۶	۰/۷۳	۱/۳۴	E-N
-۱۱/۵۷	-۱۱/۵۰	۰/۶۹	۰/۲۶۰۰	۲۸۹۰	۱۲/۸۹	۱/۴۳	۰/۹۷	E-T
-۱۱/۷۲	-۱۱/۷۰	۰	۰	۵۳۳	۰/۷۹	۰/۷۹	۱/۷۹	Ω -N
-۱۱/۷۱	-۱۱/۶۹	۰	۰	۵۸۴	۰/۶۲	۰/۹۹	۱/۸۳	Ω -T
-۱۱/۷۲	-۱۱/۶۸	۰	۰/۰۰۲۳	۵۴۳	۱۹/۳۸	۲/۷۴	۱/۲۸	E-N
-۵/۵۳	-۹/۱۱	۰/۸۳	۰/۵۴۰۰	۳۴۶۱	۲۲/۳۴	۴/۸۸	۰/۷۸	E-T
-۱۱/۷۲	-۱۱/۶۸	۰	۰/۰۰۲۲	۶۲۳	۱۴/۲۷	۲/۸۳	۱/۶۹	Ω -N
-۱۱/۷۲	-۱۱/۶۷	۰	۰/۰۰۳۴	۵۱۴	۱۱/۳۴	۲/۴۱	۱/۷۳	Ω -T

E-N: حجم بافت سالم که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است، E-T: حجم بافت تومورال که تحت میدان الکتریکی بزرگ‌تر از 900 V/cm قرار گرفته است، Ω -N: آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت سالم، Ω -T: آسیب گرمایی تحمیل شده به بافت تومورال، t : ضخامت الکتروود، d : فاصله‌ی بین الکتروودها، i : میزان ورود الکتروودها در تومور، v : ولتاژ اعمالی به الکتروودها

و امکان بازگشت سریع سیستم ایمنی به وضعیت طبیعی، عدم ایجاد اسکار و زخم، قابلیت درمان تومورهای نزدیک به عروق خونی و اعضای حساس و همچنین، قابلیت تمایز مناسب و دقیق ناحیه‌ی درمانی از ناحیه‌ی درمان نشده با دقت چند ردیف سلول، اشاره شده است.

Davalos و همکاران (۱۸) نیز همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان دادند که الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، می‌تواند بدون ایجاد آثار گرمایی قابل توجه، موجب مرگ سلول‌ها شود. مطالعات مشابه دیگر نیز در این زمینه توسط Miller و همکاران (۱۱)، Edd و همکاران (۱۴) و نیز Al-sakere و همکاران (۲۲)، عدم مشاهده‌ی آثار گرمایی بارز در الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر را نشان دادند و مزایای استفاده از این تکنیک در مانی را خاطر نشان نمودند.

در مطالعه‌ی Adeyanju و همکاران (۲۳)، هندسه‌ی مطلوب الکترودها شامل دو الکتروود در اطراف یک تومور کروی با قطر $2/5$ cm و با فاصله‌ی 2 cm از یکدیگر که در عمق 1 cm زیر ناحیه‌ی مرکزی تومور قرار گرفته‌اند، برآورد شد. آنان، همچنین نشان دادند که توزیع میدان الکتریکی به شدت وابسته به هندسه‌ی الکترودها است و هندسه‌ی مطلوب برای هر تومور را می‌توان با مدل‌سازی عددی و شبیه‌سازی برای هر تومور خاص به دست آورد.

در مطالعه‌ی Pavliha و همکاران (۲۴) نیز از یک نرم‌افزار طراحی درمان در درمان‌های الکتروپوریشن استفاده شد. در این نرم‌افزار، از مدل‌سازی عددی برای بررسی توزیع الکتریکی در بافت تومورال استفاده گردید. نتایج مطالعه، حاکی از قابلیت بالای

از جمله مطالعات اولیه‌ی سیستماتیک که به طور خاص بر روی الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر متمرکز بوده است، می‌توان به مطالعات Frankenhauser و Widen اشاره نمود که خود بر اساس مطالعات Biedermann انجام شده است (۱۶)؛ نتایج حاصل از این مطالعات، یک سال بعد توسط Stampfi و Willi (۱۷) نیز تأیید شد.

سؤالی که توسط محاسبات تحلیلی Davalos و همکاران (۱۸) مورد بررسی قرار گرفت، این بود که «آیا می‌توان آثار مربوط به الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر را از آثار گرمایی تفکیک نمود؟». جواب سؤال این بود که الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر می‌تواند بدون آثار گرمایی قابل توجه منجر به آثار تخریبی بر روی بافت گردد و امکان تمایز آثار گرمایی از اثرات الکتروپوریشن وجود دارد. این فرضیه بعدها توسط مطالعات انجام شده بر روی سلول‌ها، حیوانات کوچک، حیوانات بزرگ و بافت قلب مورد تأیید قرار گرفت و تمامی نتایج حاکی از دقت بالای الکتروپوریشن در تعیین محدوده‌ی حجم هدف با دقتی در حدود چند ردیف سلولی است. همچنین، ثابت شد که آثار الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر همه یا هیچ است و الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر فقط بر روی غشای سلول تأثیر گذاشته و ساختار بافت را دچار تغییر نمی‌نماید (۱۹).

مطالعه‌ی Rubinsky و همکاران (۲۰-۲۱) را می‌توان جزء اولین مطالعات در خصوص مزایای کلینیکی الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر دانست که در آن به مواردی مانند امکان محافظت از عروق خونی و مجاری صفراوی، امکان ترمیم سریع بافت پس از انجام فرایند درمانی، عدم تأثیر بر روی سیستم ایمنی

میدان الکتریکی در تومور با هر یک از انواع الکترودها را به طور عددی شبیه‌سازی کرد تا توزیع میدان در هدف به دست آید.

در نهایت، نتایج مطالعه‌ی حاضر بیانگر آن است که با استفاده از درمان‌های الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر با شش الکتروود سوزنی که به طریقه‌ی هگزاگونال در بافت تومورال کاشته می‌شوند، می‌توان شدت جریان الکتریکی مناسبی را به بافت تومورال به منظور برداشت کامل تومور اعمال نمود. در ضمن، میزان افزایش حرارت در بافت سالم و بافت تومورال کمتر از مقداری است که بتواند آسیب حرارتی قابل ملاحظه‌ای را در بافت‌ها ایجاد نماید.

تشکر و قدردانی

نتایج این مطالعه حاصل پایان‌نامه دوره‌ی دکترای رشته‌ی فیزیک پزشکی در دانشگاه تربیت مدرس بود و تمامی اعتبارات اجرای این طرح از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس تهران تأمین شد. ضمن این که از همکاری پرسنل و مسئولین مرکز تصویربرداری بیمارستان امام خمینی (ره) تهران به جهت همکاری در طی مراحل اجرایی تحقیق، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

نرم‌افزار برای طراحی درمان مؤثر در مورد هر یک از بیماران است. در مطالعه‌ی حاضر نیز نتایج بهینه‌سازی هندسه‌ی الکتروود، بیانگر آن است که برای هر یک از بیماران، هندسه‌ی مطلوب الکتروودها با عنایت به شکل و اندازه‌ی تومور بسیار متغیر است و نیاز به مطالعات بهینه‌سازی برای هر یک از بیماران به طور جداگانه احساس می‌شود.

گرچه شبیه‌سازی توسط کامپیوترها نمی‌تواند جای آزمایش‌های تجربی در آزمایشگاه‌ها را بگیرد، اما می‌تواند به منظور پیش‌بینی نتیجه‌ی یک آزمایش، با وقت و هزینه‌ی کمتر، طراحی آزمایش‌های بیشتر و همچنین برای تفسیر نتایج آزمایش‌های تجربی به کار گرفته شود. در بسیاری از کاربردهای الکتروپوریشن، مثل الکتروکموتراپی، الکتروژن تراپی و الکتروپوریشن بازگشت ناپذیر، پارامترهای مورد استفاده برای درمان از اهمیت بالایی برخوردار هستند.

بنابراین، قبل از شروع درمان، باید بهینه‌سازی پروتکل‌های پالس برای کاربردهای درمانی الکتروپوریشن صورت بگیرد. مشکل است که اثربخشی انواع مختلف الکتروودهای استفاده شده در الکتروپوریشن را مقایسه کرد؛ چرا که حالات بسیاری در طراحی آزمایش‌های مختلف، با تومورهای مختلف و با ولتاژهای متفاوت وجود دارد. می‌توان توزیع

References

1. Prendergast B, Fiveash JB, Gibbs P, Scarborough MT, Indelicato DJ. Radiotherapy for soft tissue sarcoma of the proximal lower extremity. *Sarcoma* 2010; 2010: 1-10.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
3. Ferguson WS, Harris MB, Goorin AM, Gebhardt MC, Link MP, Shochat SJ, et al. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(6): 340-8.
4. Songur N, Dinc M, Ozdilekcan C, Eke S, Ok U, Oz M. Analysis of lung metastases in patients with primary extremity sarcoma. *Sarcoma* 2003; 7(2): 63-7.

5. Neal RE, Garcia PA, Robertson JL, Davalos RV. Experimental characterization of intrapulse tissue conductivity changes for electroporation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 5581-4.
6. 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; 50(11): 1221-32.
7. Neal RE, Garcia PA, Robertson JL, Davalos RV. Experimental characterization and numerical modeling of tissue electrical conductivity during pulsed electric fields for irreversible electroporation treatment planning. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59(4): 1076-85.
8. Miklavcic D, Beravs K, Semrov D, Cemazar M, Demsar F, Sersa G. The importance of electric field distribution for effective in vivo electroporation of tissues. *Biophys J* 1998; 74(5): 2152-8.
9. Sekino M, Ueno S. Magnetic resonance imaging of electric properties of living bodies. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2007; 27 (1/2): 177-84.
10. Corovic S, Zupanic A, Kranjc S, Al SB, Leroy-Willig A, Mir LM, et al. The influence of skeletal muscle anisotropy on electroporation: in vivo study and numerical modeling. *Med Biol Eng Comput* 2010; 48(7): 637-48.
11. Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4(6): 699-705.
12. Nickfarjam A, Firoozabadi SMP, Kalaghchi B. A multi objective genetic algorithm (MOGA) for optimizing thermal and electrical distribution in tumor ablation by irreversible electroporation. *J Biomed Phys Eng* 2013; 3(1): 13-24.
13. Corovic S, Zupanic A, Miklavcic D. Numerical modeling and optimization of electric field distribution in subcutaneous tumor treated with electrochemotherapy using needle electrodes. *IEEE Transactions on Plasma Science* 2008; 36(4): 1665-72.
14. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53(7): 1409-15.
15. Trontelj K, Rebersek M, Kanduser M, Serbec VC, Sprohar M, Miklavcic D. Optimization of bulk cell electrofusion in vitro for production of human-mouse heterohybridoma cells. *Bioelectrochemistry* 2008; 74(1): 124-9.
16. Frankenhaeuser B, Widen L. Anode break excitation in desheathed frog nerve. *J Physiol* 1956; 131(1): 243-7.
17. Stampfli R, Willi M. Membrane potential of a Ranvier node measured after electrical destruction of its membrane. *Experientia* 1957; 13(7): 297-8.
18. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33(2): 223-31.
19. Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(4): 307-12.
20. Rubinsky B. Irreversible electroporation in medicine. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(4): 255-60.
21. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(1): 37-48.
22. Al-Sakere B, Bernat C, Andre F, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. A study of the immunological response to tumor ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(4): 301-6.
23. Adeyanju OO, Al-Angari HM, Sahakian AV. The optimization of needle electrode number and placement for irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol* 2012; 46(2): 126-35.
24. Pavliha D, Kos B, Zupanic A, Marcan M, Sersa G, Miklavcic D. Patient-specific treatment planning of electrochemotherapy: procedure design and possible pitfalls. *Bioelectrochemistry* 2012; 87: 265-73.

Optimizaing the Parameters of Soft Tissue Sarcoma Tumors in Irreversible Electroporation Treatment Method

Karim Ghazikhanlou-Sani MSc¹, Seyed Mohammad Firoozabadi PhD²,
Leila Aghaghazvini PhD³, Habibollah Mahmoudzadeh MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Electroporation is an effective strategy for drug delivery to the target volume, for example in chemotherapy. The efficiency of this method depends on the selection of optimal parameters affecting it. This studay aimed to evaluate the optimum parameters for treatment of soft tissue sarcoma tumors on irreversible electroporation treatments.

Methods: The geometry of the tumor was defined using the Mimics software regarding to the gatherd magnetic resonance images (MRI). Using CAD-fix software, the Mimics product geometry was converted to the geometry that could be used in the finite element. The FEMLAB_{4.4} software utilized to solve equations (Laplace and the biothermal equations). In order to optimize the geometry of the electrodes used in irreversible electroporation, a Genetic Algorithm program was used. The Genetic Algorithm code was written using the MATLAB_{7.10.0} software.

Findings: The induced electric field intensity to the tumor increased with increasing voltage applied to the electrodes and the maximum electric field intensity was observed in the potential of 4000 volts. The average electric field intensity distribution in the tissue was altered by changing the electrode penetration depth, the distance between the electrodes and the thickness of the electrodes. Despite the high electric field utilized to the tumor area, there was only a slight increase in the average temperature of the tumor (37°C). Although the tissue temperature near the end of the electrode could be increased up to 600°C.

Conclusion: The optimum effective parameters of irreversible electroporation treatments for tumor ablation could be calculated using the numerical modeling methods.

Keywords: Electroporation, Numerical modeling, Finite element, Genetic algorithm

Citation: Ghazikhanlou-Sani K, Firoozabadi SM, Aghaghazvini L, Mahmoudzadeh H. **Optimizaing the Parameters of Soft Tissue Sarcoma Tumors in Irreversible Electroporation Treatment Method.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(339): 955-69

1- PhD Student, Department of Medical Physics, School of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Seyed Mohammad Firoozabadi PhD, Email: pourmir@modares.ac.ir