

درمان سرطان با امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU)

***مریم علیان نژادی**: استادیار، گروه فیزیک اتمی، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران (*نویسنده مسئول). m_alianezhadi@semnan.ac.ir
معصومه فائز: مربی، عضو هیئت علمی، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران. mfaez@semnan.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: سرطان مشکل اصلی بهداشت عمومی در سراسر جهان و یکی از علل مهم مرگ و میر در جهان است. تعداد نجات‌یافتگان بیماری سرطان به دلیل تشخیص زود هنگام، روش‌های درمانی جدید و افزایش جمعیت در حال افزایش است. همچنین تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه برای دستیابی به بهترین روش درمانی ادامه دارد. هایپرترمی با استفاده از فراصوت متمرکز با شدت بالا (High-Intensity Focused Ultrasound-HIFU) یکی از جدیدترین و عملی‌ترین تکنولوژی‌های غیرتهاجمی در درمان تومورهای سرطانی است. بنابراین، در این مقاله استفاده از HIFU در درمان تومورهای سرطانی جامد و کارایی آن مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار: در این شیوه، با استفاده از جذب HIFU در ناحیه بافت و تومور شرایطی ایجاد می‌شود که دمای بافت و تومور افزایش یافته و با حفظ دما در سلول تغییرات برگشت‌ناپذیر اتفاق افتاده و سلول از بین می‌رود. بنابراین در این روش از گرما به طور کاملاً غیرتهاجمی برای فرسایش تومور بدون آسیب حرارتی به بافت سالم اطراف آن استفاده می‌شود. در این مقاله استفاده از HIFU در درمان تومورهای جامد در نواحی پروستات، کبد، پستان، کلیه، استخوان و پانکراس مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: نتایج بررسی‌ها نشان داد که این تکنولوژی به طور قابل توجهی اثرات جانبی را کاهش می‌دهد. این روش قابلیت نکرور حجم انتخابی تومور را از طریق حرارت دادن و یا کاویتاسیون بدون وارد شدن در بافت و تومور دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج بررسی درمان تومورهای سرطانی جامد در پروستات، کبد، پستان، کلیه، استخوان و پانکراس نشان داد که این روش می‌تواند جایگزین مناسبی برای جراحی باشد. علاوه بر این، این روش باعث تسکین درد در درمان سرطان‌های پیشرفته نیز می‌شود و از نظر روانی نیز توسط بیماران راحت‌تر پذیرفته می‌شود. در نهایت فرسایش ناشی از تخریب HIFU قادر به القای پاسخ ایمنی و توقف فعالیت تومور سرطانی است. بنابراین فرسایش با HIFU در آینده می‌تواند نقش کلیدی در درمان سرطانی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: روش غیرتهاجمی درمان سرطان، فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU)، گرما درمانی

مقدمه

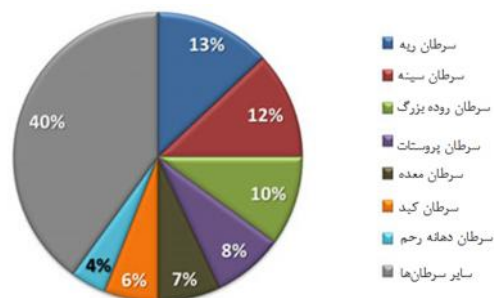
آینده تا ۵۰٪ افزایش یابد (۳). بر طبق آخرین آمار مستند جهانی در سال ۲۰۱۲ در شکل (۱)، سرطان‌های ریه و سینه دارای بیشترین درصد مبتلایان و سرطان‌های کبد و دهانه رحم دارای کمترین میزان مبتلایان می‌باشند. این در حالی است که بیشترین درصد مرگ و میر مربوط به سرطان ریه و کبد است (۴).

متأسفانه سرطان بیماری بسیار شایعی است که در صورت عدم تشخیص به موقع و درمان موثر باعث مرگ بیمار خواهد شد. شیوع این بیماری به گونه‌ای است که گزارش‌های صادر شده از مرکز سرطان آمریکا در اول ژانویه ۲۰۱۶ نشان داده

سرطان مشکل عمده سلامتی برای جوامع در حال توسعه می‌باشد. در حال حاضر یک چهارم مرگ و میرها در ایالت متحده آمریکا به علت سرطان است (۱) و سالانه در ایالت متحده مبلغ ۸/۱۶ میلیارد دلار برای درمان سرطان مصرف می‌شود. در سال‌های اخیر تعداد بیماران سرطانی به سرعت افزایش یافته است (۲). وزیر بهداشت ایران اعلام کرد که تعداد افراد مبتلا به سرطان در کشور سالانه ۹۲ هزار مورد و با احتساب سرطان پوست ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد. همچنین پیش‌بینی شده که تعداد بیماران سرطانی در طی ۱۵ سال

این دما را حفظ کرد، در سلول تغییرات برگشت‌ناپذیر اتفاق افتاده و سلول از بین می‌رود و بازگشت آن به حالت اولیه غیر ممکن می‌شود (۹). منابع مختلف تولید گرما از جمله فرکانس رادیویی (Radiofrequency-RF) (۱۰ و ۱۱)، مایکروویو (۱۲-۱۴)، لیزر (۱۵-۱۷) و فراصوت (۱۸ و ۱۹) برای ایجاد گرما و درمان به کار برده می‌شود. بزرگ بودن ابعاد زخم ناشی از گرمادرمانی به وسیله امواج رادیویی که به دلیل کانونی نشدن این امواج شکل می‌گیرد باعث گسترش دامنه تخریب به سلول‌های سالم می‌شود (۲۰).

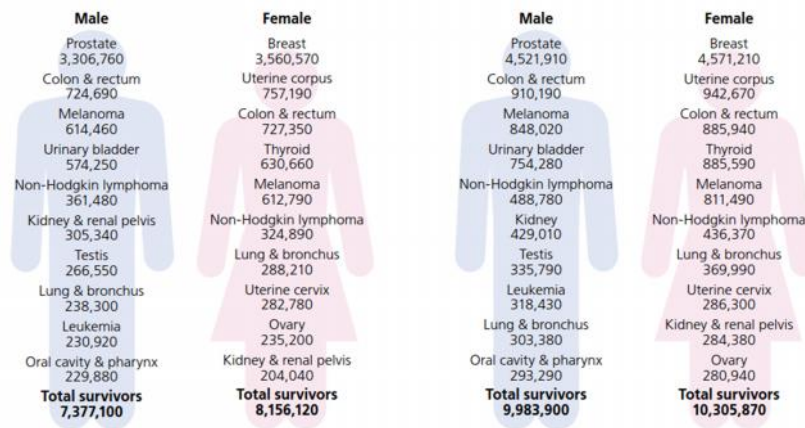
همچنین امواج مایکروویو نیز از قابلیت کانونی شدن مناسب برخوردار نیستند و به همین دلیل تلاش می‌شود که تابش‌دهی توسط تماس مستقیم آنتن و الکتروود با تومور سرطانی انجام شود (۲۱). علاوه بر این با توجه به کم بودن سطح مقطع تخریب در آنتن‌ها عملاً برای گرم کردن تومورهای گسترده نیاز به استفاده از آنتن‌های متعدد می‌باشد (۲۲). برای هدایت لیزر به موضع مورد نظر نیز لازم است که مسیری برای انتقال فیبر نوری ایجاد شود. این روش نیز منجر به ایجاد زخم‌های با ابعاد بزرگ در بیمار می‌شود (۲۱). ویژگی‌های فوق منجر به ایجاد محدودیت‌هایی در استفاده از روش‌های مذکور می‌شود. امواج فراصوت قابلیت کانونی شدن را دارند و انرژی که این امواج به محیط منتقل می‌کنند باعث افزایش قابل ملاحظه دما در ناحیه کانونی می‌شود (۲۳)، بنابراین از این امواج می‌توان در جهت تخریب سلول‌های سرطانی استفاده کرد. از جمله ویژگی‌های مناسب درمان با استفاده از هایپرترمی می‌توان به حفظ دمای کنترل شده در سطح هدف، ایجاد توزیع یکنواخت دما در منطقه درمان (تومور)، افزایش درجه حرارت قابل قبول در نواحی خارج از تومور و افزایش سریع دما در ناحیه هدف اشاره کرد (۲). HIFU به عنوان تنها روش کاملاً غیر تهاجمی که در آن نیازی به وارد کردن جزء خارجی در بدن بیمار وجود ندارد، مطرح و برای درمان اولیه امراض متابولیکی و تومورهای جامد کاربرد دارد (۲۴). براساس گزارش‌های گروه‌های تحقیقاتی و تجربه‌های بالینی آن‌ها، این روش در



شکل ۱- شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان در سال ۲۰۱۲ [۴]

است که بیش از ۱۵/۵ میلیون کودک و بزرگسال مبتلا به سرطان در این کشور وجود دارد. همچنین نتایج تخمین‌ها نشان می‌دهد که این رشد بسیار سریع خواهد بود و در سال ۲۰۲۵ به بیش از ۲۰ میلیون نفر خواهد رسید. در شکل شماره (۲) آمار مرکز سرطان آمریکا از جمعیت مبتلایان به هر یک از انواع سرطان بر حسب جنسیت در سال ۲۰۱۶ و نیز پیش‌بینی جمعیت مبتلایان به این بیماری نشان داده شده است. مطمئناً این رشد سریع و شیوع گسترده این بیماری نیازمند انتخاب بهترین شیوه‌های درمانی ممکن می‌باشد (۵).

جراحی به عنوان روش رایج فعلی، برای درمان بیماران با تومورهای جامد استفاده می‌شود. در این روش با برداشتن کامل تومور شانس درمان بیمار افزایش می‌یابد. با این حال جراحی در بسیاری از بیماران به دلایلی از قبیل موقعیت تومور، قرار گرفتن تومور در شرایط پیشرفته و یا شرایط عمومی بد بیمار، گزینه درمانی مناسبی نمی‌باشد. علاوه بر این اگر تومور در محل‌هایی مانند نزدیک قلب، دیافراگم، رگ خونی اصلی، معده، روده و مجاری صفراوی و کیسه صفرا واقع شده باشد، جراحی با ریسک آسیب به این اعضاء همراه خواهد بود (۶). تحقیقات نشان می‌دهد که با کاهش و یا افزایش دما می‌توان فعالیت حیاتی سلول را تحت تاثیر قرار داد (۷). سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم دارای حساسیت بیشتری نسبت به تغییرات دما می‌باشند (۸) و در صورتی که بتوان دمای بافت را به محدوده دمایی ۴۲-۴۵ درجه سانتی‌گراد افزایش داد و برای مدت زمان مناسبی



شکل ۲- تعداد مبتلایان به بیماری سرطان در آمریکا در سال ۲۰۱۶ و تعداد تخمینی بیماران سرطانی در سال ۲۰۲۶ (۵)

بررسی قرار گرفته و در پایان جمع‌بندی ارائه شده است.

فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU)

امواج فراصوت با شدت بیشتر از ۵ وات بر سانتی متر مربع امواج فراصوت با شدت بالا نامیده می‌شود. به طور کلی امواج فراصوت در بازه فرکانسی ۲۰-۱ مگاهرتز و تا ماکزیمم شدت متوسط ۷۲۰ میلی وات بر سانتی متر مربع برای تشخیص به کار برده می‌شود ولی فرکانس ۳/۵-۰/۸ مگاهرتز و شدت متوسط چندین برابر و در حدود $10000-1000 \text{ W/cm}^2$ برای درمان به کار می‌روند (۳۱). دستگاه HIFU دارای یک مبدل مقعر فراصوت است که امواج فراصوت را تولید و متمرکز می‌کند. این امواج در ناحیه کانونی از انرژی بالایی برخوردار می‌باشند. انرژی فراصوت می‌تواند در زمانی کمتر از ۱۰ ثانیه دما را در ناحیه کانونی از ۵۵ تا ۹۰ سانتی گراد افزایش داده (۳۲) و امکان فرسایش متمرکز را بدون ایجاد آسیب به بافت‌های مجاور فراهم کند که این امر منجر به دنا توره شدن پروتئین و نکروز انعقادی شده (۳۳) و در نتیجه باعث مرگ سلولی و انسداد عروق در بافت عادی و توموردار می‌شود (۳۲).

روش‌های خودکانونی (Shelf-focusing) ساده‌ترین، ارزان‌ترین و دقیق‌ترین روش برای متمرکز کردن امواج و در نتیجه به حداکثر رساندن انرژی جذب‌شده می‌باشند. در این روش منبع فراصوت منحنی شکل ساخته شده و امواج صوتی با

درمان تومورهای جامد انسان موثر و روشی بی‌خطر و امیدوارکننده است (۲۷-۲۵). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که فراصوت متمرکز با شدت بالا (High-Intensity Focused Ultrasound-HIFU) در درمان تومورهای بدخیم جامد از جمله سرطان متاستاتیک کبد که در مراحل اولیه قرار دارد، تومورهای بدخیم استخوان، سرطان پستان، سارکوم بافت نرم، سرطان کلیه و سرطان لوزالمعده کاربرد دارد و روشی ایمن، موثر و عملی در کاربردهای بالینی است (۶، ۲۸ و ۲۹). به کار گرفتن HIFU علاوه بر درمان شفابخش تومورهای سرطانی و افزایش امید به زندگی در بیماران، باعث کاهش درد شده و در نتیجه زندگی را برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته راحت‌تر می‌کند (۲۷). همچنین آزمایش‌های انجام شده، نشان می‌دهد که هایپرترمی با افزایش دمای بافت به ۳۹-۴۴ درجه سانتی‌گراد تاثیر قابل توجهی در افزایش اثربخشی رادیوتراپی و شیمی درمانی دارد (۳۰).

در این مقاله به بررسی کارهای انجام شده در درمان سرطان‌های نواحی مختلف بدن با استفاده از HIFU پرداخته شده است. در ابتدا توضیحی در مورد امواج HIFU ارائه شده و بخش بعد به شیوه‌های مختلف تولید HIFU اختصاص داده شده است. در ادامه، کاربردهای بالینی مختلف HIFU در درمان تومورهای سرطانی ارائه و توضیح داده شده و سپس فاکتور ایمنی القایی مورد

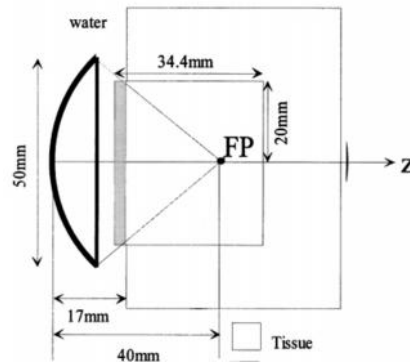
(۲۴). تکنولوژی درمان سرطان با فرسایش HIFU می‌تواند به همراه تصویر برداری فراصوت (Ultrasound imaging-usgHIFU) یا تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic Resonance imaging-MRg HIFU) انجام شود. usgHIFU در درمان سرطان کبد، سرطان لوزالمعده، سرطان پستان، سرطان استخوان و سرطان کلیه و MRg HIFU عمدتاً در درمان فیبروئیدهای رحمی استفاده می‌شوند (۲۷).

در واقع اساس فرسایش حرارتی با استفاده از HIFU، تمرکز امواج فراصوت در یک ناحیه خاص و جذب انرژی صوتی می‌باشد که در نتیجه آن درجه حرارت در بافت و در ناحیه کانونی به سرعت افزایش می‌یابد و زمانی که دوز حرارتی انباشته شده بیشتر از مقدار آستانه تخریب سلول باشد، نکرور برگشت‌ناپذیر ایجاد می‌شود و مرگ سلول های سرطانی اتفاق خواهد افتاد. علاوه بر این HIFU می‌تواند برای کاربردهای مختلف پزشکی مانند تزریق داروی غیرتهاجمی (Non-invasive drug delivery)، انتقال ژن (Gene transfection) و ترومبولیز نیز استفاده شود (۳۶).

کاربردهای بالینی

روش استاندارد برای درمان تومورهای جامد جراحی می‌باشد اما عملاً جراحی در اکثر بیماران به دلیل قرارگرفتن تومور در شرایط پیشرفته و یا شرایط عمومی بد بیمار امکان پذیر نمی‌باشد (۲۷)، بنابراین استفاده بالینی از فراصوت در درمان سرطان علاوه بر تشخیص بسیار مهم می‌باشد (۲۸). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که استفاده از فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU) روشی ایمن، موثر و عملی در کاربردهای بالینی است (۶) که در ادامه به بررسی و کاربرد HIFU در درمان سرطان در نواحی مختلف بدن پرداخته شده است.

۱- سرطان پروستات: سرطان پروستات شایع ترین سرطان در مردان است و دومین علت مرگ و میر در جهان غرب می‌باشد. فرسایش HIFU یکی از گزینه‌های جدید برای درمان سرطان پروستات است (۳۱). عمل جراحی منجر به عوارضی چون اختلال در عملکرد دستگاه ادراری و جنسی شده و پرتودرمانی می‌تواند عوارضی چون ناراحتی‌های



شکل ۳- نمایش طرح‌وار بافت و پروب بکار رفته در شبیه‌سازی درمان سرطان پروستات با HIFU [۳۵].

توجه به مشخصات هندسی مولد در ناحیه کانونی متمرکز می‌شوند (۳۴). در شکل ۳ نمایش طرح‌واری از به کار گرفتن مبدل منحنی با قطر ۵۰ میلی‌متر و فاصله کانونی ۴۰ میلی‌متر که در فرکانس نرمال بین ۳-۲/۲۵ مگاهرتز کار می‌کند، نشان داده شده است. این ساختار برای شبیه‌سازی درمان سرطان پروستات با HIFU به کار گرفته شده است (۳۵). در سیستم HIFU، پرتو ۶ دسی‌بل در ناحیه کانونی با قطر کوچک و بزرگ به ترتیب ۳-۱ میلی‌متر و ۱۰ میلی‌متر متمرکز می‌شود که ابعاد این ناحیه به ابعاد هندسی و پارامترهای صوتی مبدل HIFU بستگی دارد. فرکانس‌های حدود یک مگاهرتز مفیدترین فرکانس برای گرمایش و فرکانس‌های حدود ۵/۰ مگاهرتز برای درمان‌های عمیق و فرکانس حدود ۸ مگاهرتز برای درمان‌های سطحی (برای مثال درمان پروستات) مناسب می‌باشند.

دستگاه‌های HIFU برای استفاده بالینی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند که عبارتند از: ۱- خارج از بدن ۲- ترانس رکتال و ۳- بینابینی. دستگاه HIFU خارج از بدن برای اندام‌هایی که به آسانی از طریق یک دریچه صوتی بر روی پوست در دسترس قرار می‌گیرند، استفاده می‌شود. در حالی که پروب ترانس رکتال برای درمان پروستات و پروب‌های بینابینی برای درمان مجرای صفراوی و تومورهای مری مورد استفاده قرار می‌گیرند. پارامترهای موثر در تابش HIFU عبارتند از فرکانس، زمان تابش، خصوصیات مبدل، توان تحویلی، فشار و شدت صوت و شیوه تحویل انرژی

مرگ زنان در جهان می‌باشد و ۷-۱۰٪ تومورهای ایجادشده در این ناحیه بدخیم هستند (۳۹). در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱/۶ میلیون مورد ابتلا به سرطان پستان در سراسر جهان گزارش شده و در سال ۲۰۱۳ در ایالت متحده بیش از ۴۰۰۰۰ مورد مرگ ناشی از سرطان پستان گزارش شده است (۴۰). سرطان پستان در اثر تأثیر متقابل عامل‌های خطر وراثتی و محیطی ایجاد می‌شود و به تجمع پیشرونده تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک در سلول‌های سرطان پستان منجر می‌شود. شواهد اپیدمیولوژیک بر وجود عامل‌های افزایش خطر ابتلا همانند سن، چاقی، مصرف الکل تأکید دارد و سابقه خانوادگی سرطان پستان قوی‌ترین عامل خطر برای این بیماری می‌باشد (۴۱). خطر سرطان پستان با افزایش سن افزایش می‌یابد. روش‌های درمان معمولی برای سرطان پستان شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی و درمان بیولوژیکی است. یک دوره درمان می‌تواند ترکیبی از چندین روش درمانی باشد. عمل جراحی شامل لامپکتومی و یا ماستکتومی می‌شود که هدف هردو از بین بردن تومور و کاهش خطر عود است (۴۰). امروزه درمان سرطان پستان از برداشتن کامل پستان به سمت از بین بردن فقط بافت سرطانی و باقی‌گذاشتن بافت طبیعی و سالم پستان پیش رفته است (۲۸). فراصوت متمرکز یک روش غیر تهاجمی است که به عنوان جایگزین مناسبی برای لامپکتومی مطرح شده و قابل استفاده می‌باشد. در این روش به جای ایجاد یک برش برای برداشتن تومور، پرتو متمرکز صوتی (HIFU) با استفاده از تصویر برداری رزونانس مغناطیسی و از طریق پوست به داخل تومور هدایت می‌شود و این پرتو، تومور را بدون آسیب رساندن به ساختار یا بافت‌های اطراف آن گرم و نابود می‌کند (۴۰). پستان دارای بافت بسیار نرم است علاوه بر این می‌تواند به راحتی بی‌حرکت شود، بنابراین فراهم کردن ملزومات انتقال فراصوت به هدف مورد نظر عملاً امکان‌پذیر است (۴۲). البته عملاً برای متمرکز کردن و کنترل گرما در محل تومور مشکلات و موانعی وجود دارد. ابعاد واقعی و هندسه تومورها در ناحیه هدف اغلب از نظر شکل

روده ای و ناراحتی‌های جنسی و ادراری را در پی داشته باشد (۳۷). از آنجا که پروستات در عمق لگن قرار دارد برای هدایت دقیق پرتوهای فراصوت در درمان سرطان پروستات باید یک پروب فراصوت ترانس رکتال را از عقب (راست روده) عبور داد که این کار می‌تواند تحت بیهوشی عمومی یا بی‌حسی نخاعی انجام شود (۲۴). مطالعات نشان می‌دهند که پروب ترانس رکتال HIFU امکان درمان با دقت زیاد با حداقل آسیب به بافت‌های مجاور و کمترین عوارض جانبی را فراهم می‌کند (۳۱). البته استفاده از HIFU در درمان سرطان در برخی موارد دارای عوارضی بوده است. عوارض گزارش شده عبارتند از: حبس ادرار، عدم کنترل ادرار، عفونت ادراری، ناتوانی جنسی و درمان ناقص بیماری. البته عارضه ناباروری پس از درمان با HIFU همچنان مورد تأیید قرار نگرفته است (۳۷). بنابراین استفاده از HIFU در درمان پروستات مردان بالاتر از ۶۵ سال که حاضر به جراحی نیستند و برای افراد چاق مناسب‌تر است (۲۴).

مطالعات آزمایشگاهی بر روی موجودات زنده، اجزاء بدن حیوانات و شبیه‌سازی‌های کامپیوتری برای شناسایی و تعیین مشخصه‌های فراصوت مورد نیاز در درمان بالینی سرطان پروستات نشان می‌دهد که تخریب بافت‌های سرطانی توسط HIFU بدون القای متاستاز صورت گرفته و قابلیت تجدید درمان را در صورت عود مجدد دارد که در مورد سایر روش‌های درمانی امکان‌پذیر نیست (۳۸). HIFU به طور گسترده در اروپا برای حذف کامل پروستات به خصوص در سالمندانی که نمی‌خواهند و یا نمی‌توانند تحت درمان با روش‌های تهاجمی قرار بگیرند، استفاده می‌شود (۳۷). درمان سرطان پروستات با HIFU بر خلاف عمل جراحی و براکی‌تراپی (Brachytherapy) غیرتهاجمی بوده که این امر موجب جذابیت این روش برای بیماران می‌شود. این روش نیازی به برش نداشته و خونریزی ندارد و به صورت سرپایی انجام می‌شود و قابل تکرار بوده و می‌تواند برای درمان یا تکمیل درمان پس از درمان جراحی یا تابش استفاده شود.

۲- سرطان پستان: سرطان پستان عامل اصلی

ناباروری وجود دارد که غالباً از رحم منشاء می‌گیرد. البته فیبروئید همچنین می‌تواند در لوله‌های فالوپ، رباط پهن و یا دهانه رحم اتفاق بیفتد. زنان به طور فزاینده‌ای به دنبال گزینه‌های درمانی هستند که کمتر تهاجمی بوده و شانس باروری را حفظ کند و بنابراین استفاده از HIFU گزینه مناسبی است (۲۴). استفاده از انرژی فراصوت متمرکز یک روش غیر تهاجمی برای تخریب بافت است که برای درمان تومورهای مختلف جامد استفاده می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که این روش در درمان فیبروم رحمی و تومورهای لوزالمعده و کبد مفید است (۴۴)، البته در برخی از بیماران پس از درمان فیبروئید رحم با HIFU عوارضی همچون درد پا و درد باسن گزارش شده است (۲۴).

۴- سرطان کبد: سرطان اولیه کبد به سرعت در حال تبدیل شدن به شایع‌ترین تومور بد خیم در سراسر جهان است. جراحی به همراه پیوند کبد راه امیدوارکننده‌ای برای درمان محسوب می‌شود، اما شانس زنده ماندن برای ۵ سال تنها ۳۰٪-۲۵٪ است (۲۴). کبد انسان توسط رگ‌های خونی بسیار ظریف و همچنین مجاری صفراوی احاطه شده است و به همین دلیل درمان هر گونه سرطان در این بخش نیازمند شیمی درمانی و انجام اعمال جراحی پیچیده است (۴۵). متأسفانه در بسیاری از موارد این سرطان بسیار دیر تشخیص داده می‌شود و بیمار با تومورهای سرطانی متعدد در ناحیه کبد مراجعه می‌کند. در اینگونه موارد روش غیرتهاجمی‌ای که بر عملکرد کبد تاثیر منفی نداشته و در صورت لزوم بتواند تکرار شود، مطلوب است (۲۴). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که HIFU قادر به فرسایش انتخابی تومور کبد بوده و با تخریب کامل منطقه مورد نظر به طور موفق عمل کرده است (۴۶) و همچنین می‌تواند برای تسکین درد بیماران مبتلا به سرطان کبد در مراحل پیشرفته، مورد استفاده قرار بگیرد. نرخ مهار رشد تومور در گروه‌های تحت درمان با HIFU در حدود ۹۳-۶۵٪ گزارش شده است. همچنین محققین نشان دادند که بیمارانی که بطور همزمان از درمان با HIFU و داروی

نامنظم هستند و خواص حرارتی ناهمگن و کاملاً دینامیکی دارند (۳۲). مدت زمان کمتر بی‌حسی، کاهش دوره نقاهت، هزینه کمتر، کاهش خطر عفونت و عدم وجود آثار زخم (۲۴)، درمان دقیق‌تر با استفاده از هدایت دقیق زمانی رزونانس مغناطیسی یا فراصوت از جمله مزایای این روش بر جراحی می‌باشد (۴۲). برخی از بیماران سالمند و یا مبتلا به بیماری‌های همودیالیز این روش درمانی را بر عمل جراحی ترجیح می‌دهند (۳۲). فراصوت در مقایسه با RF، پرتودرمانی و مایکروویو بافت‌های موجود در مسیر خود به سمت نقطه‌ی کانونی را یونیزه نمی‌کند. مطالعات اخیر نشان داده که مشخصه‌های بدخیم سلول‌های سرطان پستان از جمله تکثیر، تهاجم و متاستاز توسط HIFU حذف می‌شود (۳۲).

تحقیقات نشان می‌دهد که مورد هدف قرار دادن تومورهای غیر قابل لمس، تومورهای سرطانی چندتایی و تومورهای نزدیک به نوک پستان با HIFU مشکل است و این شیوه برای مواردی که حداقل ۱ سانتی متر بین تومور و پوست و همچنین تومور و دیواره قفسه سینه فاصله وجود دارد، مناسب‌تر است که مورد اول برای جلوگیری از سوختگی پوست و مورد دوم برای جلوگیری از تجمع حرارت در دنده‌های زیری و ریه است (۴۳). در بررسی‌های بالینی هر دو مبدل کانون ثابت (Fixed-focus transducer) و آرایه‌های فازی (Phased arrays transducer) برای درمان تومورهای پستان استفاده شده است. مبدل تنظیم فازی، امواج متمرکز شده را تولید کرده و به بافت هدایت می‌کند و در نتیجه زمان درمان تومورهای بزرگ را کاهش می‌دهد. در درمان تومورهایی که در مراحل اولیه قرار دارند، می‌توان از مبدل کانون ثابت استفاده کرد که در این صورت هزینه درمان بطور قابل توجهی کاهش یافته و می‌تواند همان نتایج مبدل تنظیم فازی را ارائه دهد (۳۲).

۳- فیبروئید رحم: در حالی که در بسیاری از بیماران هیچ نشانه‌ای وجود ندارد ولی در بعضی از بیماران نشانه‌هایی مثل درد لگن، خون‌ریزی زیاد و غیر طبیعی در دوره قاعدگی، قاعدگی دردناک، مقایرت جنسی دردناک یا مشکل تکرر ادرار و

عنوان درمان استاندارد استفاده می‌شود. همچنین با توجه به نتایج تحقیقات، بیمارانی که با HIFU درمان شده‌اند عوارض جانبی کمتری را متحمل شده‌اند. برخی از بیماران از درد و ناراحتی به مدت ۳ تا ۴ روز شکایت داشته‌اند ولی این درد خیلی شدید و طولانی مدت نبوده است (۴۵).

۷- سرطان پانکراس (لوزالمعده): سرطان پانکراس یکی از مرگ‌بارترین سرطان‌ها است. میزان مرگ و میر آن ۹۸٪ بوده و چهارمین علت مرگ و میر با سرطان است (۵۰). تنها در مورد ۶٪ بیماران نرخ بقا ۵ ساله بوده و این بیماری در مورد بیش از ۵۰٪ بیماران در مرحله پیشرفته تشخیص داده می‌شود (۵۱). کبد، ریه، استخوان‌ها و مغز سایت‌های عمومی متاستاز در سرطان پانکراس هستند و گاهی اوقات متاستاز در عضله، پوست، قلب، معده، ناف، کلیه، آپاندیس و پروستات نیز مشاهده می‌شود. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که HIFU می‌تواند اندازه تومورهای لوزالمعده را بدون ایجاد پانکراتیت کاهش دهد و در نتیجه امکان زنده ماندن بیمار را فراهم کند (۲۴).

از اواخر دهه‌های ۱۹۹۰ میلادی و به طور عمده در چین، HIFU به عنوان مسکن موقت برای سرطان پانکراس پیشرفته مورد استفاده قرار گرفت. کره و ژاپن نیز این روش را پذیرفته‌اند. مواردی نیز در اروپا گزارش شده است اما تاکنون به دلیل عدم تایید FDA هیچ موردی در ایالات متحده گزارش نشده است. موارد کلینیکی از سال ۲۰۰۱ در مقالات گزارش شده است. در مجموع ۲۴۱ مقاله تا سال ۲۰۱۳ در مورد استفاده از HIFU در سرطان پانکراس پیشرفته در کلینیک‌ها گزارش شده است. تعداد کل بیماران تحت درمان با HIFU، HIFU به همراه شیمی درمانی و HIFU به همراه پرتودرمانی به ترتیب ۳۰۲۲ (۷۷/۷۴)، ۶۶۸ (۱۷/۱۹) و ۱۹۷ (۰۷/۰۷) است (۵۰). این موارد مربوط به شرایطی است که درمان سرطان پانکراس با توجه به مشاوره جراحی، غیر قابل جراحی بوده و یا فرد از انجام جراحی پانکراس یا سایر روش‌های درمانی امتناع کرده است. کمترین ابعاد تومورهای جامد در این مقالات

دوکسوروبیسیسین بهره بردند دارای متوسط زنده ماندن طولانی‌تری نسبت به درمان با HIFU به تنهایی بودند. استفاده از HIFU گزینه درمانی مناسبی برای درمان بیماران با تومورهای کبدی است که دارای ریسک بالای عمل جراحی می‌باشند. همچنین این روش برای درمان بیماران با کبد نسبتاً ضعیف مناسب است (۲۴). گزارش‌های آزمایش‌های بالینی در مورد درمان ۶۸ بیمار مبتلا به سرطان کبد در لندن نشان می‌دهد که درمان با HIFU بدون استفاده از بی‌حسی موضعی یا آرام‌بخش و بصورت سرپایی انجام شده و بخوبی تحمل شده و جواب داده است (۴۷).

۵- سرطان کلیه: کارسینوم سلول کلیوی یکی از مهم‌ترین سرطان‌های رایج است (۳۱). جراحی و برداشتن تومور در بیش از ۸۰٪ موارد به عنوان درمان اصلی تومور کلیه شناخته شده است. از آنجا که اکثر تومورهای کلیوی کوچک هستند روش‌های درمان غیرتهاجمی مناسب و مورد توجه خاص قرار دارند. استفاده از HIFU به عنوان تکنیکی مناسب برای درمان تومورهای بدخیم و پیشرفته‌ی کلیه مورد توجه و بررسی قرار دارد (۲۴). در حال حاضر فرسایش تومورهای کلیوی انسان با HIFU در مراحل اولیه آزمایش‌های بالینی است. Wu و همکارانش ۱۰ بیمار سرطان کلیوی را مورد درمان با HIFU قرار دادند و کاهش درد را در مورد ۹ بیمار گزارش کردند (۴۸). توسعه فن‌آوری‌های اخیر نشان می‌دهد که به احتمال زیاد HIFU در آینده نقش مهمی را در درمان این نوع سرطان‌ها ایفاء خواهد کرد (۲۹).

۶- سرطان مثانه: فراصوت متمرکز با شدت بالا یک روش امیدوارکننده برای درمان تومورهای ناحیه مثانه می‌باشد که به طور همزمان تصویر برداری و درمان تومور انجام می‌شود. این روش جدید پتانسیل لازم برای جایگزینی با روش‌های استاندارد مثل جراحی را دارد (۴۹). مطالعات نشان می‌دهد که از HIFU برای درمان افراد مبتلا به سرطان مثانه استفاده شده و نتایج مناسب به دست آمده است. البته لازم به ذکر است که در صورتی که مثانه مجدداً دچار سرطان شود، در اینصورت از عمل جراحی و معاینات منظم به

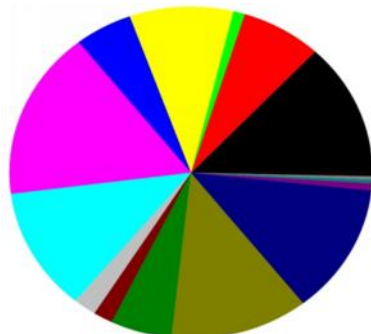
تسکین درد ناشی از آن نیز دارد (۵۲). سرطان پانکراس تمایل زیادی به نفوذ در بافت‌ها و متاستاز دارد. در این بیماران HIFU بر پرتو درمانی ترجیح داده می‌شود که به دلیل دوره درمان کوتاه تر و عوارض کمتر آن است. به طور کلی مطالعات نشان می‌دهد که فرسایش HIFU یک درمان عملی، بی خطر و موثر در کاهش حجم تومور و شدت درد می‌باشد (۵۳ و ۵۴) و در کاهش درد بیماران مبتلا به سرطان در مرحله پیشرفته و غیر قابل جراحی از نظر روانی بسیار موثر است (۵۵).

در مورد بیماران درمان شده با HIFU تا کنون هیچ گزارشی مبنی بر سوراخ دستگاه گوارش و مرگ تا یک ماه پس از درمان ذکر نشده است و در تصویربرداری نیز هیچگونه اتساع مجرای صفراوی مشترک و یا مجرای پانکراس مشاهده و گزارش نشده است. کلیه عوارض جانبی‌ای که تا کنون در درمان تومور سرطانی با HIFU در مقالات گزارش شده در شکل ۴ جمع‌آوری و نشان داده شده است (۵۰). بیشتر این عوارض، عوارض جزئی و متوسط

۱ سانتی متر بوده است. نتایج این بررسی‌ها در جدول ۱ جمع‌آوری شده است. همان طور که مشاهده می‌کنید، درمان با HIFU نسبت به سایر روش‌ها دارای برتری قابل توجهی در تمام زمینه‌ها می‌باشد. اگرچه داروهای شیمیایی در کاهش درد موثر هستند ولی این داروها عوارضی مثل استفراغ، یبوست، اختلال تنفسی و افسردگی را به دنبال دارند. شیمی درمانی و پرتودرمانی در کاهش درد زیاد موثر نبوده و عوارض مرتبط با آن بسیار زیاد است. فرسایش فرکانس رادیویی (Radiofrequency ablation-RFA)، تزریق اتانول از طریق پوست، فرسایش مایکروویو و درمان با لیزر باعث نکروز انعقادی تومورهای جامد می‌شوند اما مدیریت استفاده از آن‌ها در برخی اندام‌ها مثل تومورهای بدخیم پانکراس بسیار مشکل است و عوارض زیادی داشته و برای پانکراس متداول نیستند (۵۰). همچنین پژوهش‌های اخیر نیز نشان می‌دهد که HIFU علاوه بر فرسایش و تخریب تومورهای پانکراس، تاثیر قابل توجهی در

جدول ۱- آمار تعداد جلسات، تسکین درد، نرخ سود بالینی و زنده ماندن بیماران مبتلا به سرطان پانکراس پیشرفته که تحت درمان با HIFU، همراه شیمی درمانی، شیمی درمانی، HIFU به همراه پرتودرمانی یا پرتودرمانی قرار گرفته‌اند.

	جلسات	تسکین درد	تسکین درد دائمی	تسکین درد موقتی	نرخ سود بالینی	ماه‌های زنده ماندن
HIFU	6.7 (n=653)	71.33% (n=1938)	29.66% (n=1534)	39.83% (n=1534)	71.06% (n=508)	10.03 (n=806)
HIFU + chemo	7.4 (n=471)	59.72% (n=602)	8.35% (n=395)	45.39% (n=395)	74.76% (n=353)	10.16 (n=270)
Chemotherapy		31.5% (n=261)	4.31% (n=100)	23.22% (n=100)	38.85% (n=222)	7.40 (n=112)
HIFU + radio	5.2 (n=130)	65.91% (n=176)	27.84% (n=176)	38.07% (n=176)	82.15% (n=89)	15.55 (n=101)
Radiotherapy		29.65% (n=67)	3.76% (n=67)	25.89% (n=67)	60.36% (n=95)	



- سوختگی نوع I: ۳۸
- سوختگی نوع II: ۲۱
- سوختگی نوع III: ۳
- تب: ۲۷
- پانکراس حاد: ۱۵
- آمیلاز حاد: ۴۸
- گرمایش تومور: ۳۵
- زردی: ۶
- دفع غیرعادی چربی با مدفوع: ۵
- اسکروز زیر جلدی: ۱۶
- اختلال عملکرد گوارش: ۳۶
- نکروز ستون فقرات: ۳۷
- التهاب خفیف لوزالمعده: ۲
- خونریزی دستگاه گوارش: ۱
- کیست کاذب لوزالمعده: ۱
- ترومبوز ورید پورتال: ۱

شکل ۴- عوارض گزارش شده در مقالات برای درمان سرطان پانکراس پیشرفته با فرسایش HIFU

سطح پوست کاهش می‌یابد. فرکانس بهینه به عمق تومور، میزان جذب فراصوت توسط مغز استخوان و قطر استخوان بستگی دارد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که HIFU می‌تواند به صورت مستقل و جداگانه برای درمان تومورهای بدخیم استخوانی استفاده شود. با این حال وقتی HIFU برای درمان استفاده می‌شود ممکن است عصب‌ها به راحتی تشخیص داده نشوند (۲۴) و آسیب ببینند. در درمان جمجمه مغز نیز می‌توان از HIFU استفاده کرد. با توجه به جذب و انعکاس قابل ملاحظه موج فراصوت در استخوان به علت وجود ضریب میرایی بالا عملاً مقاومت صوتی استخوان بسیار بالاتر از بافت نرم اطراف آن است. اگر طول موج فراصوت از ضخامت استخوان بیشتر باشد ممکن است چند درصدی از فراصوت از طریق استخوان منتقل شود. به عنوان مثال فرکانس‌های پایین‌تر از یک مگاهرتز در جمجمه دارای انتقال پایین بوده و باعث گرم شدن بیش از حد جمجمه در طی درمان با فراصوت می‌شوند. مشکل دیگر در درمان جمجمه، انحراف شدید امواج فراصوت است که به دلیل متفاوت بودن ضخامت قسمت‌های مختلف جمجمه و سرعت بالای صوت در استخوان و واگرایی امواج فراصوت رخ می‌دهد. به طور متداول برای غلبه بر مشکل بازده پایین از یک مبدل با تعداد زیادی منابع فراصوت پر انرژی استفاده می‌شود (۳۴). مطالعات نشان می‌دهد که فرسایش فراصوت متمرکز با شدت بالا (HIFU) به همراه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، قابلیت درمان ضایعات استخوانی متمرکز را دارد. این تکنولوژی کاملاً غیر تهاجمی بوده و برای انتقال انرژی در استخوان با حداقل آسیب ممکن به بافت‌های کناری استفاده می‌شود. این روش حتی برای تسکین دردهای شدید ناشی از متاستاز استخوانی نیز موثر است (۵۷). درمان با HIFU رشد استخوان‌ها را مختل نکرده و زمان درمان به تراکم استخوان و میزان نفوذ لازم برای درمان بستگی دارد (۳۸).

تاثیر HIFU بر فاکتور ایمنی

اخیراً، پاسخ ایمنی ناشی از تابش HIFU به عنوان یک رویکرد موثر در درمان سرطان مورد

مثل سوختگی‌های پوستی سطح اول و دوم، ورم، تب، گرم شدن تومور، اختلال گوارشی (به عنوان مثال، اختلال شکمی و بی‌اشتهایی با حالت تهوع جزئی) و درد شکمی خفیف در مناطق تحت درمان است (۵۶).

۸- سرطان استخوان: سرطان استخوان نسبتاً نادر بوده و وقوع آن اغلب در کودکان و نوجوانان است (۳۰). قطع عضو و پرتودرمانی معمولاً استراتژی‌های مورد استفاده برای درمان تومورهای استخوان می‌باشند (۲۴). روش پیوند عضو از نظر فنی آسان‌تر است اما ریسک انتقال بیماری به عنوان مثال هیپاتیت، عدم ایمنی، جوش نخوردن و تحلیل استخوان را به دنبال دارد. در ابتدا به نظر می‌رسید که انرژی فراصوت توسط استخوان به شدت جذب و میرا شده و بنابراین نمی‌تواند با شدت لازم از استخوان عبور کند و برای فرسایش درمانی به کار گرفته شود؛ اما محققین دریافته‌اند که عملاً امکان به کارگرفتن HIFU و نفوذ آن و تخریب کامل و یا جزئی تومور در این ناحیه وجود دارد. همچنین نتایج بررسی‌ها نشان داد که پس از درمان با فراصوت عملاً خون‌رسانی به تومور کاهش می‌یابد و کاهش یا حذف کامل درد مربوط به تومور ایجاد شده و دامنه حرکتی در مفاصل آسیب دیده بهبود می‌یابد (۳۰). اگرچه که در برخی از بیماران تحت درمان با HIFU، عارضه سوختگی پوست مشاهده شده اما معمولاً این عارضه پس از یک یا دو هفته حتی بدون مصرف دارو برطرف می‌شود. آسیب عصبی یکی دیگر از عوارض مشاهده شده در برخی از بیماران است که می‌تواند ناشی از عوامل زیر باشد: ۱- تومورها اغلب در مجاورت عصب هستند، ۲- عصب‌ها به انرژی فراصوت حساس هستند، ۳- مغز و عصب نمی‌توانند به وسیله تصویربرداری فراصوت مشاهده شوند بنابراین به سختی می‌توان پرتو را طوری هدایت کرد که عصب در مسیر آن قرار نگیرد (۲۷).

به طور کلی ابعاد تومور استخوان قابل درمان با HIFU به عوامل متعددی بستگی دارد. به عنوان مثال، این ابعاد با نسبت مغز استخوان به تومور افزایش می‌یابد و با عمق تومور استخوان نسبت به

جدول ۲- فاکتورهای ایمنی قبل و بعد از فرسایش HIFU در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس

	قبل از HIFU	پس از HIFU	افزایش
CD ₃₊ (n=141)	37.39 ± 11.78~60.3 ± 5.9	51.8 ± 6.4~59.6 ± 6.7	112.94%
CD ₄₊ (n=93)	24.19 ± 7.02~32.6 ± 5.4	28 ± 10~34.7 ± 5.3	108.89%
CD ₄₊ /CD ₈₊ (n=93)	0.9 ± 0.3~1.1 ± 0.1	1.09 ± 0.53~1.4 ± 0.1	125.9%
NK (n=28)	20.54 ± 9.1~21 ± 9	25 ± 13~25.52 ± 11.9	121.8%

نمی تواند نفوذ کند و امواج صوتی به عقب منعکس شده و بنابراین انرژی زیادی در بافت واسطه جذب شده و باعث ایجاد سوختگی می شود. همچنین درمان HIFU در مورد جمجمه نیز بعلاوه انحراف فاز قوی و جذب بوسیله جمجمه محدودیت های زیادی دارد.

همچنین تحقیقات بیشتر بر روی یافتن روش هایی برای کاهش و حذف انحراف صوت برای استفاده در نواحی جمجمه و شکم مورد نیاز است. اگر هدف در عمق بیش از ۱۰ سانتی متری پوست واقع شده باشد احتمال موفقیت این روش کاهش می یابد. مسئله دیگر در درمان تومورهای سرطانی با استفاده از فرسایش با HIFU، فقدان دماسنج قابل اعتماد برای نظارت بر دما و ایجاد جراحات است (۲۴). برای بررسی فرایند درمان از شیوه های مختلف استفاده می شود. میزان سفتی بافت یک تومور با بافت طبیعی متفاوت است و با دما تغییر می کند. در روش الاستوگرافی (Elastographic) تغییرات سفتی بافت و تومور در طول فرسایش اندازه گیری می شود. علاوه بر این با توجه به اینکه سرعت صوت به دما بستگی دارد، لذا تغییر در انعکاس صدا موجب شناسایی بافت گرم و بافت سرد می شود (۵۹). تحقیقات نشان داده است که MRI برای تعیین دقیق وسعت تومور دقیق تر از ماموگرافی یا فراصوت است و این روش قادر به تشخیص ابعاد کوچک تومور سرطانی باقیمانده می باشد. همچنین سونوگرافی سه بعدی این قابلیت را دارد که حجم بافت تومور را بهتر مشخص کرده و اطلاعات با ارزشی را ارائه می دهد، بنابراین کاربرد روش های سونوگرافی سه بعدی یک حوزه مهیج مخصوصاً برای برنامه ریزی نظارت و ارزیابی پس از درمان با HIFU می باشد (۲۴). همچنین با توجه به اینکه مقدار انرژی جذب شده

توجه خاص قرار گرفته است. تشخیص انتخابی و تخریب سلول های توموری توسط سیستم ایمنی میزبان نقش مهمی در ایمنی ضد تومور دارد. در بسیاری از بیماران سیستم ایمنی بیمار مبتلا به سرطان پس از درمان های متعارف قادر به کنترل رشد و جلوگیری از عود موضعی و متاستاز نمی باشد که این امر ناشی از سیتوکین هایی است که آزاد شده و سیستم ایمنی را سرکوب می کند. HIFU می تواند سیستم ایمنی میزبان را برای کنترل میکرومتاستاز و نیز ایجاد مقاومت در برابر گسترش تومور فعال کند (۵۸). افزایش فعالیت سلول های NK، جمعیت لنفوسیت های CD₄₊ و نسبت CD₄₊/CD₈₊ در جریان خون بیماران مبتلا به سرطان پس از فرسایش HIFU در جدول ۲ جمع آوری شده است (۵۰). در برخی مطالعات بالینی غلظت های بیشتر هم مشاهده شده است. تاکنون مکانیسم های زیربنایی افزایش ایمنی ضد تومور پس از درمان با فرسایش HIFU به طور کامل درک نشده است.

محدودیت ها و چالش ها

علی رغم مزیت هایی که درمان سرطان با روش غیر یونیزه و غیر تهاجمی HIFU دارد، کاربرد آن چالش هایی را نیز به دنبال دارد. به عنوان مثال برای رسیدن به نتیجه درمان موثرتر، بررسی استفاده از HIFU پالسی، بهبود کیفیت تصویر برداری برای تعیین تومور و ارزیابی شرایط پس از درمان، توسعه ثبت کننده زمانی برای نمایش افزایش دما در طی فرایند درمان ضروری می باشد. استخوان ها و ریه ها در مقابل نفوذ فراصوت مقاومت بالایی دارند و رساندن پرتو متمرکز به برخی از مناطق مجاور بافت اصلی کبد با دنده مشکل است. HIFU در روده (به علت وجود گاز) و استخوان

تومورهایی در نواحی کبد، کلیه، پستان، استخوان، رحم، لوزالمعده، پروستات مناسب است و در درمان تومورهایی در عمق بیش از ۱۰ سانتی متر عملاً امکان رساندن امواج فراصوت به آن‌ها وجود ندارد و این شیوه کاربردی نمی‌باشد.

مزیت اصلی در استفاده از فراصوت به عنوان یک منبع حرارتی، دقت فضایی و تمرکز بالای آن است، بنابراین این روش توانایی انعقاد تومورهای کوچک (کمتر از ۱ میلی متر قطر) را دارد و در صورتی که تومور بزرگ باشد، با حرکت مکانیکی مبدل‌ها در تمام حجم تومور می‌توان دمای لازم برای مرگ سلول‌های سرطانی را فراهم کرد. این روش غیر سمی بوده و عوارض جانبی مهمی ندارد. از مزیت‌های دیگر این روش می‌توان به زمان کوتاه درمان اشاره کرد که باعث کاهش اثرات پرفیوژن در طول فرایند درمان می‌شود.

منابع

1. Prakash P, Diederich C. Considerations for theoretical modelling of thermal ablation with catheter-based ultrasonic sources: Implications for treatment planning, monitoring and control. *Int J Hyperther* 2012;28(1):69-86.
2. Lin W, Roemer R, Hynynen K. Theoretical and experimental evaluation of a temperature controller for scanned focused ultrasound hyperthermia. *Med. Phys* 1990;17(4):615-25.
3. Health Minister (Hassan Hashemi), National Conference on Cancer, Tehran, Mahak hospital (Internet). Ministry of Health and Medical Education. 2017 cited 18 March 2017. (Persian). Available from: <http://behdasht.gov.ir/?siteid=1&pageid=1508&newsview=156647>
4. CDC - Global Cancer Statistics (Internet). *Cdc.gov*. 2017 (cited 26 March 2017). Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm>
5. Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: Cancer J. Clin* 2016;66(4):271-89.
6. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *Am. J. Roentgenol* 2010;195(3):W245-W252.
7. Kaufman C, Bachman B, Littrup P, White M, Carolin K, Freman-Gibb L et al. Office-based

توسط بافت‌های مختلف متفاوت است (به عنوان مثال کاهش انرژی صوتی در بافت‌های فیبروتیک و عروقی و چرب متفاوت است)، جذب بیش از حد انرژی در قسمت‌های پیش‌بینی نشده ممکن است باعث مرگ سلول‌های سالم آن قسمت شود، لذا برای استفاده از این روش برنامه‌ریزی دقیق مورد نیاز است (۴۳).

نتیجه‌گیری

سرطان به عنوان یک مشکل عمده و اساسی برای سلامتی انسان‌ها مطرح می‌باشد. روش‌های متداول درمان سرطان از جمله جراحی در بسیاری از بیماران به دلایلی از قبیل موقعیت تومور، قرار گرفتن تومور در شرایط پیشرفته و یا شرایط عمومی بد بیمار (بیماران با سن بالا و ریسک بالا برای عمل جراحی و بیماران دارای بیماری قلبی و ...) مناسب نیستند. روش‌های غیرتهاجمی درمان بعنوان شیوه‌ای شفاف‌بخش و امید بخش برای درمان سرطان مطرح هستند. یکی از این روش‌های درمان غیرتهاجمی، استفاده از فراصوت متمرکز شدت بالا (HIFU) می‌باشد. این شیوه نسبت به سایر روش‌های درمان غیرتهاجمی از جمله فرکانس رادیویی، مایکروویو و لیزر دارای مزیت‌هایی از جمله درمان تومورهای حجیم‌تر و نکرور بافت عمیق‌تر در زمان درمان کوتاه‌تر و بدون کاربرد چندین پروب و عدم یونیزاسیون بافت در مسیر پرتو می‌باشد.

اساس این روش، تمرکز امواج فراصوت در ناحیه تومور و جذب انرژی صوتی است که در نتیجه آن درجه حرارت در بافت و در ناحیه کانونی به سرعت افزایش می‌یابد و زمانی که دوز حرارتی انباشته‌شده بیشتر از مقدار آستانه تخریب سلول باشد، نکرور برگشت‌ناپذیر ایجاد و سلول از بین می‌رود. در واقع در درمان فراصوت یک مبدل، امواج فراصوت را تولید و بر روی ناحیه تومور متمرکز می‌کند و بنابراین دما در مرکز تومور به بیشترین مقدار رسیده و تلاش می‌شود که درجه حرارت و زمان لازم برای نابودی سلول‌های سرطانی به دقت بهینه‌سازی شود. این شیوه درمان برای درمان طیف وسیعی از تومورها از جمله

of tissue at low frequencies with the radiation force of ultrasound. *Phys. Med. Biol* 2000;45(6):1449-64.

22. Takook p. PhD thesis: Towards a microwave hyperthermia system for head and neck tumors. 1st ed. Gothenburg: Chalmers University of Technology; 2016.

23. Speed C. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. *Rheumatology* 2001;40(12):1331-6.

24. Zhou Y. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol* 2011;2(1):8.

25. Gillies M, Lyon P, Wu F, Leslie T, Chung D, Gleeson F, et al. High-intensity focused ultrasonic ablation of sacral chordoma is feasible: a series of four cases and details of a national clinical trial; 2017; 31(4):446-451.

26. Cirincione R, Di Maggio F, Forte G, Minafra L, Bravatà V, Castiglia L et al. High-intensity focused ultrasound- and radiation therapy-induced immuno-modulation: comparison and potential opportunities. *Ultrasound Med. Biol* 2017;43(2):398-411.

27. Zhang L, Wang Z. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: Review of ten years of clinical experience. *Front Med China* 2010;4(3):294-302.

28. Hsiao Y, Kuo S, Tsai H, Chou M, Yeh G. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy. *J. Cancer* 2016;7(3):225-31.

29. Kennedy J, ter Haar G, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future. *Br J Radiol* 2003;76(909):590-9.

30. Paulides M, Stauffer P, Neufeld E, Maccarini P, Kyriakou A, Canters R et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning. *Int J Hyperther* 2013;29(4):346-57.

31. Di M. A, Rametta GS, Lanteri E, Pumo V, Romano F, Trombatore G, et al. Clinical use of high-intensity focused ultrasound in the management of different solid tumors. *J Cancer Res* 2014;1(3):e295.

32. Sohrab B, Farzan G, Ashkan B, Amin J. Ultrasound thermotherapy of breast: theoretical design of transducer and numerical simulation of procedure. *Jpn. J. Appl. Phys* 2006; 45(3A): 1856-63.

33. Peek M, Ahmed M, Pinder S, Douek M. A review of ablative techniques in the treatment of breast fibroadenomas. *J Ther Ultrasound* 2016;4(1): 1-8.

34. Vaezy S, Andrew M, Kaczkowski P, Crum L. Image-guided acoustic therapy. *Annu Rev Biomed Eng* 2001;3(1):375-90.

35. Chavrier F, Chapelon J, Gelet A, Cathignol D. Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles. *J. Acoust. Soc. Am* 2000;108(1):432-40.

36. Frenkel V, Li K. Potential role of pulsed-high

ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg* 2002;184(5):394-400.

8. Aliannezhadi M, Javanbakht M. THE effects of gold nanorod concentration on the liver cancer treatment by Nd-YAG laser. 2nd Computational Sciences Conference; 2016. (Persian).

9. Germain D, Chevallier P, Laurent A, Saint-Jalmes H. MR monitoring of tumour thermal therapy. *MAGMA* 2001;13(1):47-59.

10. Kumar S, Oon O, Horgan P, Leen E. Early diagnosis of intrahepatic pseudoaneurysm during radiofrequency ablation using contrast-enhanced ultrasound. *Malays J Med Sci* 2015;22(6):58-62.

11. Varon L, Orlande H, Eliçabe G. Combined parameter and state estimation in the radio frequency hyperthermia treatment of cancer. *NUMER HEAT TR A APPL* 2016;70(6):581-94.

12. Vinh N, Tani T, Naka S, Tani S. Comparison of tissue changes caused by microwave and radio frequency energy in an experimental liver ablation. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(2):1294-302.

13. Ma S, Ding M, Li J, Wang T, Qi X, Shi Y, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcomes and prognostic factors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol* 2016;143(1):131-42.

14. Aliannezhadi M, Minbashi M.) Theoretical analysis of liver cancer therapy using interstitial microwave ablation(. 3rd International Congress on Computer, Electrical and Communication, International Conference on Biomedical Engineering and Health Systems; 2016. (Persian).

15. Negro R, Salem T, Greco G. Laser ablation is more effective for spongiform than solid thyroid nodules. A 4-year retrospective follow-up study. *Int J Hyperther* 2016;32(7):822-28.

16. Hospital X. C, Xuzhou J, China P. R. Evaluation of minimally invasive laser ablation in children with osteoid osteoma. *Oncol. Lett* 2017;13(1):155-8.

17. Aliannezhadi M, Mollazadeh A. H, Minbashi M.)The effect of nanoparticles and laser intensity on cancer therapy and Tissue temperature variations after irradiation(. *Lasers Med Sci* 2017;13(4):1-11.

18. Feng Y, Hu L, Chen W, Zhang R, Wang X, Chen J. Safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: A retrospective cohort study. *Ultrasound. Sonochem* 2017;36:139-45.

19. Wang J, Chen Y. Interventional treatment of liver metastasis of colorectal cancer. *Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer* 2016: Springer, Dordrecht; 233-51.

20. Haemmerich D. PHD Thesis; finite element modeling of hepatic radio frequency ablation. 1st ed. MADISON: UNIVERSITY OF WISCONSIN; 2001.

21. Fatemi M, Greenleaf J. Probing the dynamics

51. Khokhlova T, Hwang J. HIFU for palliative treatment of pancreatic cancer. *Adv Exp Med Biol* 2016;:83-95.
52. Wu F, Wang Z, Zhu H, Chen W, Zou J, Bai J, et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2017;236(3):1034-1040.
53. Ungaro A, Orsi F, Casadio C, Galdy S, Spada F, Cella C, et al. Successful palliative approach with high-intensity focused ultrasound in a patient with metastatic anaplastic pancreatic carcinoma: a case report. *ecancermedicallscience* 2016;10: 635-645.
54. Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona M, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur. Radiol* 2016;26(11):4047-56.
55. Marinova M, Strunk H, Rauch M, Henseler J, Clarens T, Brück L, et al. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Linderung tumorbedingter Schmerzen bei inoperablem Pankreaskarzinom. *Der Schmerz* 2016;31(1):31-9. German
56. Xiong L. L, Hwang J. H, Huang X. B, and et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP* 2009;10(2):123-9.
57. Bucknor M, Rieke V, Seo Y, Horvai A, Hawkins R, Majumdar S et al. Bone remodeling after MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation: evaluation with MR imaging, CT, Na 18 F-PET, and histopathologic examination in a swine model. *Radiology* 2015;274(2):387-94.
58. Wu F, Wang Z, Cao Y, Zhou Q, Zhang Y, Xu Z et al. Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;14(3):1237-42.
59. Anand A, Kaczkowski P. Monitoring formation of high intensity focused ultrasound (HIFU) induced lesions using backscattered ultrasound. *ARLO.* 2017;5(88):88-94.
- intensity focused ultrasound in gene therapy. *Future Oncol* 2006;2(1):111-9.
37. Kaitouni MI, Roumeguère T. Prostate cancer treatments in Belgium. *Rev Med Brux* 2009; 30(4):270-8.
38. Chaussy C, Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a review. *Urology* 2017;31(S1):S-30-S-37.
39. Aliannezhadi M, Faez M. Theoretical modeling of the HIFU hyperthermia for breast cancer. 2nd Computational Sciences Conference; 2016. (Persian).
40. Breast cancer, Focused Ultrasound Foundation)Internet(. *Fusfoundation.org*; 2017)cited 27 March 2017(. Available from: <https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions/oncological/breast-cancer>
41. Tabarestani S, Noori-Dalooi M.R. Molecular genetics, diagnosis and treatment and treatment of breast cancer. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2010;17(2):74-87.
42. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Clin Oncol* 2016;14(1):1-17.
43. She W, Cheung T, Jenkins C, Irwin M. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22(4):382-92.
44. Wu F, Wang Z, Chen W, Zou J, Bai J, Zhu H, et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med. Biol* 2004; 30(2):245-60.
45. High intensity focused ultrasound (HIFU) | Cancer Research UK)Internet(. *Cancerresearchuk.org*; 2017)cited 27 March 2017(. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/other/high-intensity-focused-ultrasound-hifu>
46. Leslie T, Kennedy J, Illing R, Terhaar G, Wu F, Phillips R, et al. High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumours: can radiological assessment predict the histological response. *Br J Radiol* 2008;81(967):564-71.
47. ter H. G. Acoustic surgery. *Phys Today* 2001;54(12):29-34.
48. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Bai J, Zhu H, Qiao TY. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol* 2003;170:2237-40.
49. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. *Cancer Treat. Rev* 2012;38(5):346-53.
50. Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2014;:1-11.

Cancer treatment by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

***Maryam Aliannezhadi**, PhD, Department of Physics, Semnan University, Semnan, Iran (*Corresponding author). m_aliannezhadi@semnan.ac.ir

Masoomeh Faez, Instructor, Department of Physics, Semnan University, Semnan, Iran. mfaez@semnan.ac.ir

Abstract

Background: Cancer is a major public health problem worldwide and is one of the most leading causes of death in the world. The number of cancer survivors is increasing because of early detection, new treatment methods and growth of the population. Also, extensive researches continue to achieve the best practical treatment. Hyperthermia by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is one of the newest and the most practical non-invasive techniques in cancer treatment so in this paper, using HIFU in the treatment of solid cancerous tumors and its efficiency was evaluated.

Methods: In the method, the temperature is increased in the tissue and tumor by using HIFU absorption and maintaining temperature. By maintaining temperature the condition is created so that irreversible changes occur in the cells and that lead to cell death. So in this approach, heat is used to induce the tumor ablation without thermal damage to normal tissue surroundings. This technique can reduce significantly the side effects.

Results: It has the potential to cause selective necrosis by heating or cavitation without entering an electrode into the tumor. Also, using HIFU is considered to treat solid tumors, including prostate, liver, breast, kidney, bone and pancreas cancerous tumors.

Conclusion: According the results, this approach could be an appropriate alternative technique to surgical excision. In addition, it relieves pain in advanced cancer. Patients accept this method more easily, psychologically and cosmetically. Finally, HIFU ablation can induce immune response, and suppression of the tumor activity. Therefore, High-intensity focused ultrasound ablation may play a key role in future clinical cancer treatment.

Keywords: Non-invasive cancer treatment, High intensity focused ultrasound (HIFU), Hyperthermia