

# مدل سازی روش فوتودینامیک تراپی (PDT) در درمان سرطان پستان با پیشرفت قفسه سینه ای

دکتر محمد حسین میران بیگی<sup>۱</sup>

دکتر معصومه نجفی<sup>۲</sup>

نادیا نقوی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده فنی مهندسی، گروه مهندسی پزشکی

<sup>۲</sup>مرکز بیماریهای پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

## خلاصه

زمینه و هدف: ۵ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان دچار مشکل پیشرفت سرطان بر روی قفسه سینه هستند. روش های درمانی موجود برای این بیماران محدود می باشد. یکی از روش های درمانی مفید در این زمینه، فوتودینامیک تراپی است. در این روش، به شرط آنکه مقدار کافی از دارو با طول موج مورد نظر و دوزهای suboptimal لیزر مواجه شود، می توان پاسخ بسیار خوبی همراه با حداقل عوارض را انتظار داشت. بدیهی است میزان موفقیت در فوتودینامیک تراپی علاوه بر پارامترهای فوق بستگی به نوع تومور، عمق و توزیع پرتو نیز دارد. در این مقاله یک مدل ریاضی به منظور تخمین غلظت لحظه ای دارو درون بافت ارائه می شود. همچنین مدلی برای تخمین زمان بهینه تابش لیزر و بررسی موفقیت درمان در طول زمان پیشنهاد می گردد.

**روش بررسی:** در این راستا از معادلات جریان خون برای تعیین غلظت لحظه ای دارو سود جست شده است. همچنین بهینه سازی مدل پیشنهادی برای تخمین زمان بهینه تابش لیزر با استفاده از روش Interior Point انجام می گیرد. مدل های ارائه شده با استفاده از نرم افزار Matlab 7 شبیه سازی شده اند.

**یافته ها:** با استفاده از شبیه سازی انجام شده، بررسی اثر پارامترهای مختلف در درمان فوتودینامیک و بهینه سازی درمان فراهم می شود. به منظور نمایش قابلیت های مدل، زمان بهینه تابش که در آن زمان، تومور بیشترین تخریب و ناحیه مرزی حداقل تخریب را دارد، همراه با درصد تخریب هر ناحیه، برای سه نمونه تومور تخمین زده شده است.

**نتیجه گیری:** مزیت مدل سازی و شبیه سازی انجام شده در بهینه سازی روش فوتودینامیک تراپی بدون نیاز به روش های سعی و خطای کلینیکی است. به این ترتیب می توان مناسب ترین زمان برای تابش لیزر را تخمین زد همچنین نتایج بدست آمده نشان می دهد که هرچه میل ترکیبی دارو با سلول های بافت سرطانی نسبت به سایر بافت ها بیشتر باشد شانس موفقیت در درمان بیشتری شود.

**واژه های کلیدی:** درمان فوتودینامیک، سرطان پستان، فوتوفرین، لیزر

نویسنده مسئول: دکتر محمدحسین میران بیگی، دانشیار گروه مهندسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب پل نصر، پست الکترونیکی: mh\_miranbaygi@yahoo.com

## مقدمه

عود سرطان پستان بعد از جراحی و برداشتن بافت سرطانی، یکی از چالش های درمانی است و دلایل اصلی عود موضعی سرطان پستان عبارتند از [۱-۳]:

- عدم دقت کافی در برش دادن و برداشتن نواحی مرزی به گونه ای که در آن نواحی مقداری از بافت سرطانی باقی بماند.
- گسترش سلول های سرطانی از طریق عروق لنفاوی درم
- متاستاز سلول های سرطانی از طریق خون به محل عمل
- چنانچه ضایعه در یک محل متمرکز باشد، عمل جراحی می تواند مثرم ثمر باشد اما گاهی جراحی به دلیل وسعت ضایعه روی قفسه سینه و یا رادیوتراپی قبلی مقدور نمی باشد. در این موارد، شیمی درمانی و پرتو درمانی که روشهایی تهاجمی می باشند توصیه می شوند اما نتایج بدست آمده نشان می دهند که این دو روش چندان مفید نمی باشند و

احتمال عدم موفقیت درمان به ترتیب ۳۰ درصد و ۵۵ درصد می باشد [۱]. در مقابل، فوتودینامیک تراپی<sup>۱</sup> موجب مرگ سلولی در تومورهای بدخیم جلدی که در مراحل اولیه هستند، می شود و نتایج گزارش شده درمان با این روش رضایتبخش می باشند [۱]. PDT تکنولوژی جدیدی نیست اما امروزه برای درمان سرطان ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است و به ویژه برای جلوگیری از پیشرفت لنفی سرطان پستان بسیار مؤثر می باشد. نتایج مطلوب PDT برای تومورهای بدخیم پوستی غیر ملانومی، موجب کاربرد این روش برای درمان پیشروی سرطان پستان گردیده است [۱ و ۴]. درمان فوتودینامیک به این صورت است که ابتدا یک واکنشگر نوری<sup>۲</sup> (دارو) به ورید بیمار تزریق می گردد و در طول چند ساعت در تمامی بافت های نرم توزیع می شود. ویژگی اساسی واکنشگر نوری آن است که تا هنگام پرتو دهی غیرفعال باقی می

<sup>۱</sup> - Photodynamic Therapy : PDT

<sup>۲</sup> - photosensitizer

مدل سازی روش فوتودینامیک تراپی (PDT) در درمان سرطان پستان

مدل سازی

مدل سازی توزیع فوتوفرین در بافت

برای درمان سرطان پستان، در روز اول، فوتوفرین به میزان  $0.8 \text{ mg/kg}$  در مدت ۵ دقیقه به ورید بیمار تزریق می شود [۱] و پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق به بالاترین حد اشباع می رسد یعنی بعد از آن کم کم از بافت های سالم دفع می شود. بازه ۲۴ ساعته بین ساعت های ۴۸ و ۷۲، پنجره درمان نامیده می شود زیرا لیزر با طول موج  $630 \text{ nm}$  در زمانی مناسب بین این بازه روی ناحیه موردنظر تابیده می شود.

برای اندازه گیری غلظت فوتوفرین در بافت تومور و بافت های سالم اطراف آن، محدوده موردنظر به نواحی مستطیلی کوچک تقسیم می شود و غلظت دارو در هر یک از این نواحی محاسبه می گردد. بافت های متفاوت مواد را با مقادیر متفاوت از خون جذب می کنند و با وارد خون می کنند، بنابراین غلظت فوتوفرین از یک بافت به بافت دیگر تغییر می کند. به منظور ساده سازی مدل، فرض شده که هر ناحیه از محدوده موردنظر شامل بافت سرخرگی و بافت غیر سرخرگی است که هر دو نوع بافت همگن می باشند [۱۱]. غلظت هر ناحیه به این ترتیب تخمین زده می شود که ابتدا غلظت سرخرگی محاسبه شده و سپس از این مقدار استفاده کرده و غلظت فوتوفرین در بقیه ناحیه محاسبه می گردد. غلظت سرخرگی با یک معادله تفاضلی خطی که نشان دهنده تجمع و دفع فوتوفرین در پلاسمای خون می باشد، مدل می شود [۱۲-۱۳]:

$$\frac{dC_I}{dt} = \frac{k_0}{V} - kC_I \quad (1)$$

$C_I$  غلظت فوتوفرین در پلاسمای حین تزریق است.  $k$  و  $k_0$  به ترتیب نرخ دفع فوتوفرین از خون و نرخ تزریق آن می باشند.  $V$  حجم توزیع می باشد که برای یک داروی خاص برابر است با حجم سیالی که دارو باید در آن به طور یکنواخت توزیع شود (این شرط در مورد پلاسمای برقرار است). در نتیجه:

$$C_I = \frac{k_0}{Vk} [1 - e^{-kt}] \quad (2)$$

غلظت پلاسمای بعد از تزریق  $C_A$  تعریف می شود. با فرض اینکه تزریق دارو در زمان  $\tau$  تمام شده، می توان نوشت [۱۲ و ۱۳]:

$$\frac{dC_A}{dt} = -kC_A, \quad t \geq \tau \quad (3)$$

بنابراین

$$C_A = C_I(\tau)e^{-kt} = \frac{k_0}{Vk} [1 - e^{-k\tau}] e^{-k(t-\tau)}, \quad t \geq \tau \quad (4)$$

همان طور که قبلاً اشاره شد، دارو به میزان  $0.8 \text{ mg/kg}$  در مدت ۵ دقیقه تزریق می شود بنابراین برای یک فرد بالغ به وزن  $70 \text{ kg}$ ،  $56 \text{ mg}$  فوتوفرین در مدت ۵ دقیقه به وی تزریق می گردد، در نتیجه  $0.8 \text{ mg/h} = 672 \text{ mg/h}$ ،  $k_0$  حجم متوسط توزیع فوتوفرین  $0.49 \text{ L/kg}$  است [۸]

ماند. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از زمان تزریق، مقدار زیادی از واکنشگر نوری که توسط بافت های سالم بدن جذب شده بودند، دفع می گردند اما غلظت آن در سلول های تومور حتی پس از یک بازه زمانی ۱۰-۷ روز تقلیل چندانی نمی یابد. غلظت اولیه دارو در سلول های سالم و تومور یکسان است اما آهنگ دفع در سلول های سالم بیشتر می باشد. در نتیجه پس از حدود سه روز غلظت دارو در سلول های تومور به بیش از ۳۰ برابر آن در سلول های سالم خواهد رسید [۵]. بنابراین بیمار بایستی در فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق و حتی مدت مدیدی بعد از درمان، از مواجهه با دوزهای suboptimal طول موج موثر روی دارو دور بماند و ترجیحاً در تاریکی نگهداشته شود تا از photo bleaching جلوگیری شود زیرا واکنشگر نوری در تمامی بدن توزیع می شود و نور خورشید یا نور مصنوعی قادر است سلول های بافت سالم را نیز از بین ببرد. تخریب سلولی ایجاد شده توسط PDT بستگی به دوز نور، واکنشگر نوری و اکسیژن در بافت دارد. به دلیل اینکه این مقادیر با زمان تغییر می کنند، مدل سازی تخریب سلولی پیچیده است. در ضمن، فقط کسری از واکنشگر نوری فعال می شود و حتی تمامی این مولکول های فعال شده نیز به مواد سمی تبدیل نمی شوند. این مواد سمی درون بافت تجمع می یابند تا زمانی که غلظت آنها به آستانه لازم برای ایجاد مرگ سلولی برسد. تمام تلاش ها در این راستا است که تا حد ممکن بافت تومور تخریب شود ضمن اینکه آسیب به بافت های سالم اطراف محدود بماند.

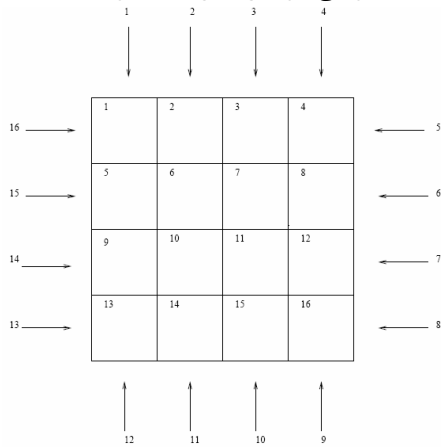
به منظور مدل سازی PDT لازم است غلظت واکنشگر نوری در بافت های سالم و سرطانی در مدت زمان درمان مشخص باشد. برای این منظور از یک واکنشگر نوری مشخص به نام فوتوفرین<sup>۱</sup> استفاده شده است. این واکنشگر نوری فقط برای نمونه انتخاب شده است و مدل پیشنهادی قابل تعمیم به هر نوع واکنشگر نوری دیگری نیز است. فوتوفرین یکی از مشتقات همتاپورفیرین ها و رایج ترین واکنشگر نوری در زمینه PDT است که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته و توسط سازمان FDA<sup>۲</sup> نیز تأیید شده است. فوتوفرین توسط نور با طول موج  $630-635 \text{ nm}$  فعال می شود و تقریباً در درمان کلیه سرطان ها موفق بوده؛ از جمله سرطان مثانه، روده بزرگ، مری، ریه، پروستات و پوست [۱۰-۱۵]. سایر واکنشگرهای نوری به طور کلینیکی تست شده اند اما اطلاعات دقیقی در مورد جذب، نحوه توزیع و دفع این مواد توسط بافت های بدن در دست نمی باشد.

در این مقاله با استفاده از روابط ریاضی، جریان واکنشگر نوری درون بافت مدل سازی می شود، با این هدف که بتوان غلظت آن را درون بافت، در هر لحظه از زمان تعیین نمود. همچنین مدلی برای تخمین زمان مناسب تابش نور ارائه می گردد و با ترکیب کردن این مدل و مدل قبلی نشان داده می شود که موفقیت درمان تا چه اندازه بستگی به میل ترکیبی واکنشگر نوری با سلول های سرطانی دارد.

<sup>1</sup> - photofrin or porfimer sodium

<sup>2</sup> - Federal Drug Administration

سازی اولیه مسئله از سطح مقطع مربعی برای بافت هدف استفاده شده است [۱۱ و ۱۴]. برای مثال نحوه تابش به سطح مقطع مربعی که با یک ماتریس  $4 \times 4$  مشخص می شود در شکل ۱ نمایش داده شده است.



شکل ۱- نحوه تابش نور به بافت هدف.

نور ضمن عبور از بافت ها تضعیف می شود، به عبارت دیگر به دلیل جذب و پراکندگی مقداری انرژی از دست می دهد. بنابراین از یک واحد نور که در راستای  $a$  وارد آناتومی می شود، کسری از آن طبق رابطه (۹)، وارد ناحیه  $p$  می گردد [۱۱]:

$$\Delta = e^{-\mu d_{(p,a)}} e^{\frac{-10\delta_{(p,a)}}{\delta_{(p,a)}+1}} \quad (9)$$

در این رابطه،  $d_{(p,a)}$  فاصله بین محل ورود نور به تصویر تا پیکسل مورد نظر و نشان دهنده عمق نفوذ پرتو می باشد. به دلیل پراکندگی، نور صرفاً در راستای اولیه منتقل نمی شود بنابراین به منظور در نظر گرفتن پراکندگی، پارامتر  $\delta_{(p,a)}$  لحاظ شده است که برابر است با فاصله ای که نور در راستایی غیر از راستای اولیه طی می کند تا به پیکسل مورد نظر برسد.  $\mu$  نیز ضریب تضعیف نور در راستای اولیه تابش است و بستگی به انرژی تابش دارد.

فاکتور  $e^{-\mu d_{(p,a)}}$  تعیین کننده تضعیف نور در راستای اولیه تابش است و فاکتور  $e^{\frac{-10\delta_{(p,a)}}{\delta_{(p,a)}+1}}$  تعیین کننده تضعیف نور در سایر راستاها می باشد.

مطالعات نشان داده است زمانیکه غلظت فوتوفورین فعال شده به  $17 \text{ mM}$  برسد مرگ سلولی رخ می دهد [۸ و ۱۵].  $\alpha_{(p,a,t)}$  نرخ فعال شدن فوتوفورین در ناحیه  $p$  بوسیله نور تابیده شده در راستای  $a$  و در زمان  $t$  می باشد. بنابراین مقدار فوتوفورین فعال شده در ناحیه  $p$  برابر است با  $\alpha_{(p,a,t)} x_{(p,a,t)}$ . که  $x_{(p,a,t)}$  مدت زمانی است (بر حسب ثانیه) که نور در راستای  $a$  و در زمان  $t$  بر روی ناحیه مورد نظر تابش می کند. نرخ فعال شدن فوتوفورین بستگی به تابش لیزر ( $\Psi$ )، ضریب انقراض فوتوفورین ( $\epsilon$ ) و غلظت آن ( $C_{Porph}$ ) در زمان  $t$  دارد:

بنابراین برای بیماری به وزن  $70 \text{ kg}$ ،  $V$  برابر با  $34/3 \text{ L}$  است. نرخ دفع فوتوفورین از خون،  $k$ ، نیز با حل رابطه زیر بدست می آید [۱۲ و ۱۳]:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (5)$$

نصف عمر فوتوفورین،  $t_{1/2}$ ، برابر با  $516$  ساعت است [۸]. بنابراین  $h^{-1} k = 0.0134$ . با استفاده از پارامترهایی که برای فوتوفورین محاسبه گردید و در نظر گرفتن  $\tau = 0.083$  (۵ دقیقه)، غلظت پلاسما برای  $t \geq 0.083$  برابر است با:

$$C_A = 1.632 e^{-0.00134(t-0.083)} \quad (6)$$

با تقسیم غلظت بر جرم مولی فوتوفورین ( $596798/4 \text{ mg/mol}$ )،  $C_A$  به مولاریته تبدیل می شود [۸].

با استفاده از  $C_A$ ، غلظت فوتوفورین در تمام ناحیه، شامل بافت سرخرگی و غیر سرخرگی، محاسبه می شود.  $C_p(t)$  غلظت فوتوفورین در بافت غیر سرخرگی و در زمان  $t$  تعریف شده است.  $C_{Porph}(t)$  نیز غلظت فوتوفورین در تمام ناحیه است.  $k_1$  و  $k_2$  مقادیر ثابتی هستند که معرف جریان از بافت به خون و از خون به بافت می باشند.  $V_A$  درصد بافت سرخرگی در ناحیه مورد نظر است. روابط زیر، مدل پیشنهادی برای محاسبه غلظت فوتوفورین در ناحیه  $p$  و در زمان  $T$  است:

$$\begin{cases} C_p(T) = k_1 \int_0^T C_A(t) dt - k_2 \int_0^T C_p(t) dt \\ C_{Porph}(T) = V_A C_A(T) + C_p(T) \end{cases} \quad (7)$$

بازه زمانی به گام هایی با طول مساوی و برابر با  $\Delta t$  تقسیم می شود در اینصورت با توجه به [۱۳]، رابطه (۷) مقدار تقریبی زیر را برای غلظت فوتوفورین نتیجه می دهد.

$$C_{Porph}(T) \approx \frac{V_A C_A(T) + (k_1 + V_A k_2) \int_0^T C_A(t) dt}{1 + k_2 \Delta t / 2} - k_2 \left[ \frac{\int_0^{T-\Delta t} C_{Porph}(t) dt + \Delta t C_{Porph}(T - \Delta t) / 2}{1 + k_2 \Delta t / 2} \right]$$

این تقریب زمانی که  $\Delta t \rightarrow 0$  دقیق است.

### مدل فعال سازی فوتوفورین و تخریب بافت

در این بخش هدف، محاسبه نرخ تخریب بافت در زمان درمان است. نرخ تخریب بستگی به غلظت فوتوفورین (بخش ۱-۲) و نحوه تابش منبع نور دارد. بنابراین این بخش با بررسی چگونگی انتقال نور در بافت دنبال می شود.

فرض می شود یک تصویر از بافت هدف با  $M \times N$  پیکسل در اختیار است و برای سادگی زاویه های تابش نیز فقط شامل زاویه های عمود بر ماتریس تصویر هستند. در تحقیقات منتشر شده، برای ساده

مدل سازی روش فوتودینامیک تراپی (PDT) در درمان سرطان پستان

های مورد نظر، ۵۰، ۵۰/۲۵، ۵۰/۵۰، ۵۰/۷۵ و ۶۰ می باشند و برای هر یک از این زمان ها ماتریس  $A_i$ ,  $i = 0, 1, 2, 3, 4$  محاسبه می گردد. ماتریس نهایی برای هر ساعت عبارت است از  $A = [A_0 | A_1 | A_2 | A_3 | A_4]$  در نهایت، می بایست مسئله بهینه سازی خطی زیر برای هر ساعت در بازه پنجره درمان حل شود:

$$\begin{aligned} \min \quad & \omega_1 e^T \rho + \omega_2 e^T \beta + \omega_3 e^T \gamma \\ & A_T x \geq (0.017 + \varepsilon) - \rho \\ & A_C x \leq 0.017 + \beta \\ & A_N x \leq 0.017 + \gamma \\ & 0 \leq x, \rho, \beta, \gamma \\ & \rho \leq (0.017 + \varepsilon) \end{aligned} \quad (12)$$

$e$  برداری از عدد یک است که طول آن با توجه به کاربردش تعیین می شود. سمت راست سه شرط اول، توسط پارامترهای  $\rho$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  تنظیم می شوند. صفر بودن این پارامترها به معنای تخریب کامل تومور و مصونیت سایر بافت ها می باشد، اما این یک حالت ایده آل است و برای مدل سازی شرایط واقعی، این پارامترها در نظر گرفته شده اند. عملکرد تابع هدف در این راستا است که تا حد ممکن  $\rho$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  کوچک انتخاب شوند. وزن های  $\omega_1$ ،  $\omega_2$  و  $\omega_3$  تعیین کننده اهمیت نسبی بافت ها هستند.  $\varepsilon$  نیز به این دلیل استفاده شده که برای تخریب ناحیه سرطانی، نیازی به صفر شدن  $\rho$  نباشد. مقادیر انتخابی برای وزن ها و  $\varepsilon$  عبارتند از:

$$\omega_1 = 10, \omega_2 = 1, \omega_3 = 0.1, \varepsilon = 10^{-3}$$

برای حل این مسئله از روش interior-point استفاده می شود [۱۴، ۱۶]. شکل های ۲، ۳ و ۴ سه نمونه تومور با ساختارهای متفاوت را نشان می دهند. شبیه سازی برای این نمونه ها انجام می شود و به منظور بررسی اثرات میل ترکیبی فوتوفورین با بافت سرطانی در موفقیت درمان، دو حالت در نظر گرفته می شود، حالتی که میل ترکیبی فوتوفورین با بافت سرطانی نسبت به سایر بافت ها بیشتر نیست و دیگری حالتی که میل ترکیبی فوتوفورین با بافت سرطانی نسبت به بافت های دیگر بیشتر است. بررسی این مورد از این نظر اهمیت دارد که واکنشگرهای نوری جدیدی مطرح شده اند که جذب آنها توسط سلول های سرطانی تا ۶ برابر بیشتر از ماهیچه ها است [۱۷]. اما متأسفانه خواص شیمیایی این واکنشگرهای نوری در دست نمی باشد بنابراین در این تحقیق از خواص شناخته شده فوتوفورین استفاده می شود و فرض می گردد که این دارو جذب بیشتری در سلول های سرطانی دارد. تجمع فوتوفورین در تومور به زمان بستگی دارد و در میانه پنجره درمان بیشترین مقدار را دارد [۱۷]. بنابراین برای مدل سازی جذب بیشتر فوتوفورین توسط بافت سرطانی، غلظت فوتوفورین در نواحی سرطانی در مقدار زیر ضرب می شود

$$6 - \frac{5}{12} |t - 60|, \text{ for } 48 \leq t \leq 72$$

این رابطه توصیف ریاضی گفته بالا است یعنی در ساعت ۶۰ ام که

$$\alpha_{(p,a,t)} = \varepsilon \Psi C_{Porph}(t) \Delta \quad (10)$$

بنابراین

$$\alpha \Psi C \Delta . X = \text{مقدار فوتوفورین فعال شده}$$

برای اکثر واکنشگرهای نوری که دارای کاربرد کلینیکی در درمان سرطان هستند، چگالی انرژی تابشی لازم در حدود  $100 \text{ J/cm}^2$  است. مقدار معمول  $\Psi$  و  $\varepsilon$  عبارتند از [۸]:

$$\Psi = 0.2 \text{ J/(cm}^2 \text{ s)}, \quad \varepsilon = 10^4 \text{ L/(mole cm)}$$

برای تبدیل واحد  $\alpha_{(p,a,t)}$  به مولاریته، رابطه (۱۰) در ثابت تبدیل  $\text{mole/J}$  ضرب می شود؛  $\lambda / (N_A h c)$  طول موج نور،  $N_A$  عدد آووگادرو،  $h$  ثابت پلانک و  $C$  سرعت نور است.

تخمین زمان بهینه تابش نور

در این بخش مدلی بر اساس نرخ فعال سازی فوتوفورین،  $\alpha_{(p,a,t)}$  ارائه می گردد که اهداف زیر را دنبال می کند:

- محاسبه زمان مناسب تابش نور در محدوده پنجره درمان ۲۴ ساعته

- بررسی اثرات میل ترکیبی فوتوفورین

همان طور که در بخش قبل اشاره شد  $x_{(a,t)}$  مدت زمانی (بر حسب ثانیه) است که نور در راستای  $a$  و در زمان  $t$  به بافت هدف تابیده می شود. با توجه به اینکه  $\alpha_{(p,a,t)}$  نیز نرخ فعال سازی فوتوفورین در ناحیه  $p$  می باشد، غلظت فوتوفورین فعال شده در ناحیه  $p$  برابر است با

$$C_{Activated} = \sum_{(a,t)} \alpha_{(p,a,t)} x_{(a,t)} \quad (11)$$

ماتریس  $A$  از روی مقادیر  $\alpha_{(p,a,t)}$  ساخته می شود بگونه ای که سطرهای  $A$  با اندیس  $p$  و ستون های آن با  $(a,t)$  مشخص می شوند.  $X$  نیز برداری از مقادیر  $x_{(a,t)}$  است. بنابراین اپراتور خطی  $AX$ ، زمان های تابش  $(x)$  را به غلظت های فوتوفورین فعال شده تصویر می کند. ماتریس  $A$  به شکل زیر دسته بندی می شود [۱۱، ۱۴ و ۱۶]:

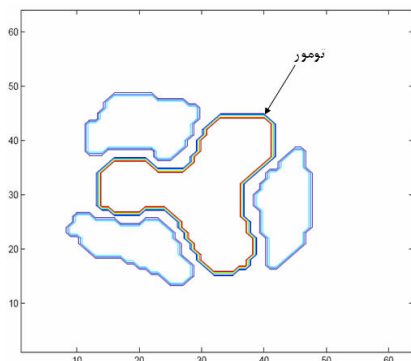
$$A = \begin{bmatrix} A_T \\ A_C \\ A_N \end{bmatrix} \begin{matrix} \leftarrow \text{Tumor dose points} \\ \leftarrow \text{Critical dose points} \\ \leftarrow \text{Normal dose points} \end{matrix}$$

با این تقسیم بندی،  $A_T X$  و  $A_C X$  و  $A_N X$  غلظت های فوتوفورین فعال شده در بافت های تومور، مرزی و نرمال هستند. فرض می شود که تصویر بیمار به  $64 \times 64$  ناحیه تقسیم شده است (بنابراین تصویر بیمار  $4096$  ناحیه دارد). مشخص کردن سه نوع بافت تومور، مرزی و نرمال روی نواحی تصویر بر عهده پزشک می باشد. سپس از این اطلاعات برای تعیین زمان بهترین توزیع پذیری فوتوفورین در بافت ها استفاده می شود. برای هر ساعت در بازه ۲۴ ساعته پنجره درمان یک ماتریس  $A$  تشکیل می گردد و یک ساعت (۶۰ دقیقه) به فاصله های ۱۵ دقیقه ای تقسیم می شود. به عنوان مثال، برای ساعت ۵۰ ام، زمان

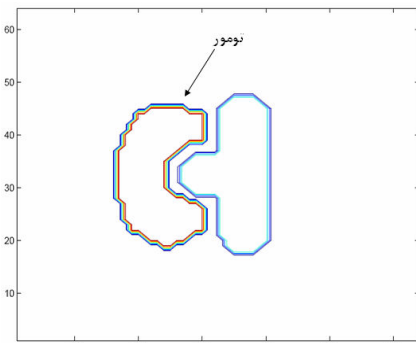
جدول ۱: اطلاعات مربوط به بیشترین میزان اختلاف بین تخریب تومور و

تخریب ناحیه مرزی

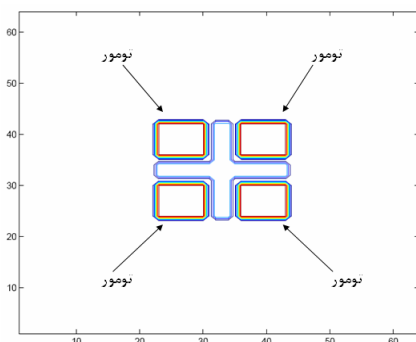
درصد تفکیک	ناحیه مرزی	ناحیه تومور	ساعت (زمان)	شکل
۶۷/۰۳٪	۱۱/۲۶٪	۷۸/۲۹٪	۶۹	شکل (۲)
۶۴/۰۵٪	۱۲/۲۷٪	۷۶/۳۲٪	۵۰	شکل (۳)
۸۷/۹۳٪	۱/۸٪	۸۹/۷۳٪	۵۲	شکل (۴)



شکل ۲: یک نمونه تومور که بین سه ناحیه مرزی رشد کرده است.



شکل ۳: یک نمونه تومور که حول بخش سمت چپ ناحیه مرزی رشد کرده است.



شکل ۴: یک نمونه تومور که توسط بافت غیرسرطانی به چهار ناحیه تقسیم شده است.

نقطه میانی پنجره درمان است غلظت فوتوفرین در بافت سرطانی ۶ برابر غلظت آن در بافت های اطراف است و در ضمن غلظت فوتوفرین در بافت سرطانی، ساعت ۶۰ ام، ۶ برابر ساعت ۴۸ ام و ۷۲ ام است. همان طور که قبلاً نیز مطرح شد، حذف  $\rho, \varepsilon$  به معنای تخریب کامل بافت سرطانی و حداقل آسیب به بافت های مرزی و نرمال است. برای بررسی این مورد هر یک از دو حالت مطرح شده با فرض وجود یا عدم وجود  $\rho, \varepsilon$  در نظر گرفته می شوند. در مجموع برای هر یک از نمونه های شبیه سازی شده چهار حالت بررسی می گردد که عبارتند از:

فوتوفرین بدون میل ترکیبی بیشتر با بافت سرطانی و حذف  $\rho, \varepsilon$

فوتوفرین بدون میل ترکیبی بیشتر با بافت سرطانی و وجود  $\rho, \varepsilon$

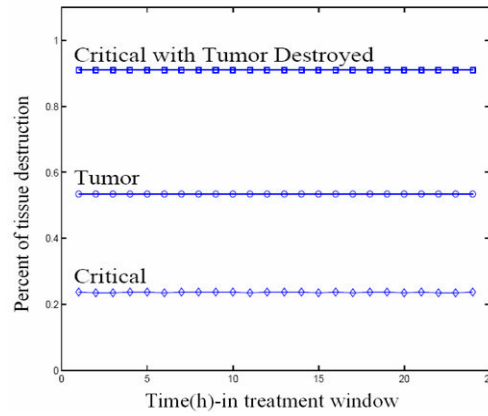
فوتوفرین با میل ترکیبی بیشتر با بافت سرطانی و حذف  $\rho, \varepsilon$

فوتوفرین با میل ترکیبی بیشتر با بافت سرطانی و وجود  $\rho, \varepsilon$

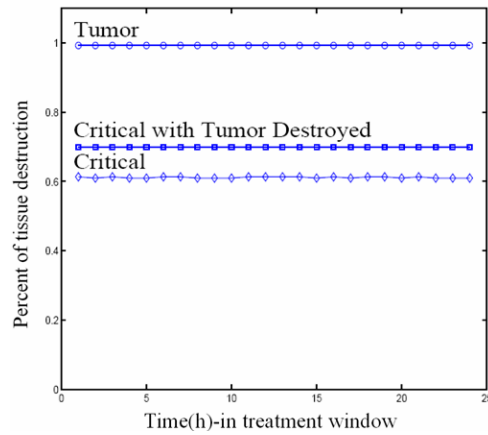
### یافته ها

شکل های ۵ تا ۷ نشان دهنده درصد تخریب بافت برای حالتی هستند که میل ترکیبی فوتوفرین با بافت سرطانی نسبت به سایر بافت ها بیشتر نیست. نمودارهایی که برچسب Tumor و Critical دارند نشان دهنده میزان تخریب ناحیه تومور و مرزی، با در نظر گرفتن  $\rho, \varepsilon$  هستند. نموداری که برچسب Critical with Tumor Destroyed دارد نشان دهنده آسیب به بافت مرزی است وقتی که  $\rho, \varepsilon$  حذف شده اند یعنی وقتی که تمام ناحیه سرطانی تخریب می شود. هموار بودن منحنی ها مشخص می کند که در این حالت نرخ تخریب ثابت است. شکل ۵ نمودارهای مربوط به نمونه شکل ۲ است و نشان می دهد که ضمن تخریب ۵۳٪ از تومور، ۲۴٪ نیز از ناحیه مرزی تخریب می شود و نیز تخریب کامل تومور همراه با تخریب ۹۱٪ از بافت مرزی است. نتایج شکل ۶ که مربوط به نمونه شکل ۳ می باشد کمی بهتر به نظر می رسد زیرا ۹۹٪ تومور تخریب می شود ضمن اینکه کمتر از ۶۲٪ ناحیه مرزی آسیب می بیند و اگر تخریب کامل تومور تضمین شود، ۷۰٪ از ناحیه مرزی آسیب می بیند. شکل ۹ بدترین نتایج را دارد زیرا نرخ تخریب تومور مشابه تخریب ناحیه مرزی است. شکل های ۸ تا ۱۰ مربوط به حالتی هستند که میل ترکیبی فوتوفرین با بافت سرطانی نسبت به سایر بافت ها بیشتر است. در این حالت نرخ تخریب با زمان تغییر می کند و هر یک از نمونه ها نتایج درمانی بهتری نسبت به حالت قبل خود دارند به ویژه شکل ۱۰ که نشان می دهد امکان تخریب ۹۰٪ از تومور ضمن تخریب فقط ۳۶٪ از ناحیه مرزی وجود دارد. مقایسه این نتایج با نتایج شکل ۷ مشخص می کند که برای این نمونه تجمع بیشتر فوتوفرین در تومور نسبت به بافت های دیگر، برای موفقیت درمان الزامی است. جدول ۱ اطلاعات مربوط به بیشترین میزان اختلاف بین تخریب تومور و تخریب ناحیه مرزی را در اختیار قرار می دهد.

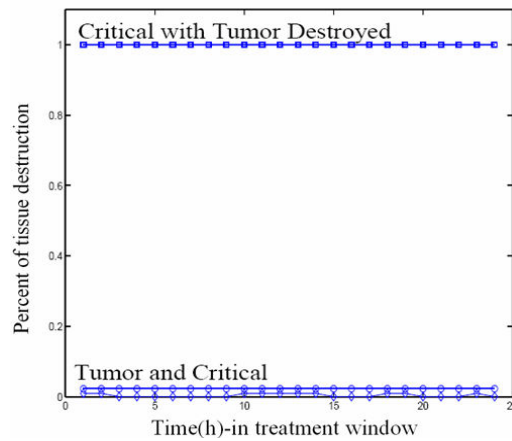
مدل سازی روش فوتودینامیک تراپی (PDT) در درمان سرطان پستان



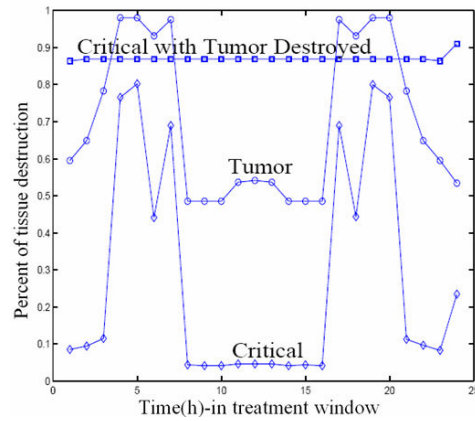
شکل ۵: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۲ - بدون در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور



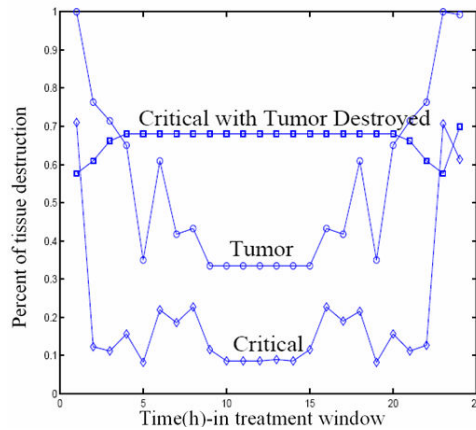
شکل ۶: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۳ - بدون در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور



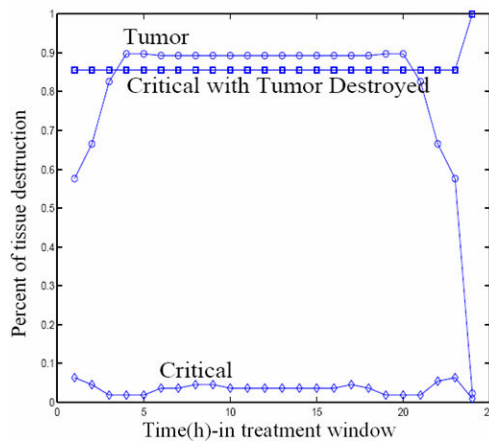
شکل ۷: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۴ - بدون در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور



شکل ۸: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۲- با در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور



شکل ۹: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۳- با در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور



شکل ۱۰: نرخ تخریب بافت برای نمونه شکل ۴- با در نظر گرفتن میل ترکیبی بیشتر برای تومور

مدل سازی روش فوتودینامیک تراپی (PDT) در درمان سرطان پستان

بحث

نوری که فوتوفورین می باشد، مدل سازی شود. نتایج بدست آمده امکان بررسی اثر پارامترهای مختلف در درمان فوتودینامیک و بهینه سازی درمان را فراهم می سازد. همچنین مدل ارائه شده تأثیر تجمع بیشتر دارو در تومور نسبت به سایر بافت ها را قابل مطالعه می سازد و نشان می دهد که هر چه میل ترکیبی دارو با سلول های بافت سرطانی نسبت به سایر بافت ها بیشتر باشد موفقیت درمان افزایش می یابد.

یکی از بهترین روش های درمانی برای درمان پیشرفت سرطان پستان روش فوتودینامیک می باشد. این روش درمانی مبتنی بر تخریب سلول های سرطانی بر اثر واکنشهای فوتوشیمیایی است که نقش اصلی آن بر عهده نور و واکنشگرهای نوری می باشد. بر این اساس، در این مقاله سعی گردید با استفاده از روابط ریاضی، توزیع واکنشگر نوری در بافت ها، همراه با تأثیر نور در تخریب بافت هدف، برای پرکاربردترین واکنشگر

منابع

1. Cuenca RE, Allison RR, Sibata C. Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy. *Annals of surgical oncology* 2004; 3: 322-327.
2. Allison R, Mang TS, Hewson G, Snider W, Dougherty D. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. *Cancer* 2001; 91: 1-8.
3. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, et al. Management of locoregional recurrent breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1552-6.
4. Allison R, Mang TS, Wilson BD. Photodynamic therapy for the treatment of non melanomatous cutaneous malignancies. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 153-63.
5. Niemz MH. *Laser-tissue interactions: fundamentals and applications*. 3 edition. Publisher: Springer, 2003: 49-56.
6. Marcus SL. Photodynamic therapy of human cancer. *Proc. of the IEEE*, 1992; 80(6): 869-887.
7. Dougherty TJ, Potter WR, Belhier D. Photodynamic therapy for the treatment of cancer: current status and advances. In *Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease*, D. Kessel, Ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990: 1-19.
8. [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20451s012\\_photofrin\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20451s012_photofrin_lbl.pdf).
9. کاویانی الف، عطایی فشمی ل، فاتح م و همکاران. فوتودینامیک درمانی بازال سل کارسینوما: ارزیابی هیستولوژیک. لیزر پزشکی، پاییز ۸۳، ص ۱۸-۱۲.
۱۰. خسروشاهی م، ارجمند م. کاربرد بیومتریال های زیست سازگار به عنوان پخش کننده (دیفیوزر) در فوتودینامیک درمانی. لیزر پزشکی، زمستان ۸۳، ص ۱۷-۱۳.
11. Llagostera D. *Developing a treatment plan for photodynamic therapy*. Trinity University Mathematics, San Antonio, TX, 2004.
12. Bourne DWA, Triggs EJ, Eadie MJ. *Pharmacokinetics for the non-mathematical*. MTP Press Limited, 1986.
13. Oikonen V. Model equations for [15o] h2o pet perfusion (blood flow) studies. Technical Report TPCMOD0004, Turku PET Center Modeling, Turku University Central Hospital, 2002.
14. Holder A. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Health Care and Management Science* 2003; 6(1): 5-16.
15. Jacques SL. *Laser-tissue interactions: Photochemical, photothermal, and photomechanical*, Surgical Clinics of North America 1992; 72(3): 531-558.
16. Holder A. Radiotherapy treatment design and linear programming. Technical Report 70, Trinity University Mathematics, San Antonio, TX, 2002.
17. Jori G. Factors controlling the selectivity and efficiency of tumour damage in photodynamic therapy. *Lasers in Medical Science* 1990; 5(115).