

محاكاة عددية للعلاج الحراري بالتبريد على ورم سرطاني في الكبد

م. علاء رحال⁽¹⁾

د. ممدوح منيف⁽²⁾ د. أيمن الصابوني⁽³⁾

المخلص

يعد السرطان سبب رئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم، وقد أزهق أرواح 10 ملايين شخص في عام 2020. وينشأ السرطان عن تحول خلايا عادية إلى أخرى ورمية في عملية متعددة المراحل تتطور عموماً من آفة سابقة للسرطان إلى ورم خبيث. ولا غنى عن التشخيص الصحيح للسرطان لعلاجه كما ينبغي وبفعالية لأن كل نوع من أنواعه يتطلب مقررأ علاجياً محدداً، ويشمل علاجه في العادة العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي أو الجراحة أو مجتمعة مع بعضها، ويتم حالياً استخدام تقنيات جديدة هي العلاج الحراري بالتبريد أو بالتسخين. نقدم في هذا البحث محاكاة للعلاج الحراري للسرطان بالتبريد وذلك من خلال دراسة نموذج لورم كبدي. حيث تم بناء نموذج ثلاثي الأبعاد للورم المتوضع في الكبد بالاستناد إلى الصور الطبية المأخوذة من جهاز طبقي محوري ومن ثم استرداد هذه الصور إلى برنامج محاكاة من أجل رسم الخرائط الحرارية أثناء العلاج وذلك في ثلاث حالات باستخدام مسير أو مسيرين أو ثلاث مسابر للعلاج. توصلت الدراسة إلى أن طريقة العلاج المستخدمة فعالة إلى حد كبير في قتل الخلايا السرطانية مع تحقيق نسبة أمان كبيرة بالنسبة للأنسجة السليمة مع اختلاف زمن العلاج باختلاف عدد مسابر العلاج.

الكلمات المفتاحية: سرطان، علاج حراري، تبريد

⁽¹⁾ طالب دكتوراه- كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية -قسم الهندسة الطبية - جامعة دمشق.

⁽²⁾ استاذ مساعد في كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية -قسم الهندسة الطبية - جامعة دمشق.

⁽³⁾ استاذ مساعد في كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية -قسم الهندسة الطبية - جامعة دمشق.

Numerical simulation of cryotherapy on a hepatocellular carcinoma

En. Alaa Rahhal⁽¹⁾

Dr. Mamduh Munif⁽²⁾ Dr. Ayman Alsabuni⁽³⁾

ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide, claiming 10 million lives in 2020. Cancer arises from the transformation of normal cells into neoplastic cells in a multistage process that generally progresses from a precancerous lesion to a malignant tumor. The correct diagnosis of cancer is indispensable to treat it properly and effectively, because each type of cancer requires a specific course of treatment, and its treatment usually includes radiotherapy, chemotherapy, surgery or combined with each other, and new techniques are currently used, namely, heat therapy by cooling or heating.

In this paper, we present a simulation of cryotherapy for cancer by studying a liver tumor model. Where a 3D model of the tumor located in the liver was built based on the medical images taken from a computed tomography device and then retrieved these images to a simulation program for thermal mapping during treatment in three cases using one or two probes or three treatment probes.

The study concluded that the treatment method used is highly effective in killing cancer cells, while achieving a great safety percentage for healthy tissues, with the treatment time varying according to the number of treatment probes

Key words: cancer, heat treatment, cooling.

⁽¹⁾ PhD student - Faculty of Mechanical and Electrical Engineering - Department of Medical Engineering - Damascus University.

⁽²⁾ Assistant Professor at the Faculty of Mechanical and Electrical Engineering - Department of Medical Engineering - Damascus University

⁽³⁾ Assistant Professor at the Faculty of Mechanical and Electrical Engineering - Department of Medical Engineering - Damascus University.

1- المقدمة:

وانتقال الحرارة، وحل المعادلات التفاضلية الواصفة لمعدل انتقال الحرارة ضمن الفضاء ثلاثي الأبعاد، مما يعطي نتائج أكثر دقة واقرب للسلوك الحقيقي الفعلي للنموذج المدروس.

ففي دراسة اميتش كومار درس تأثير توضع مسبار العلاج بالتبريد على معدل تموت الخلايا بالإضافة الى دراسة تأثير عدد مسابر العلاج ودور المسبار المركزي في سرعة وفعالية العلاج، توصل الباحث الى ان عملية التجميد تعتمد بشدة على وجود مسبار التجميد المركزي لأول ثلاث دقائق من العلاج بالتبريد، حيث زادت نسبة الاجتثاث بنسبة 57% بينما انخفضت النسبة الى 26% في حال ازالة المسبار المركزي واضافة اربع مسابر في مواضع مختلفة [6].

وفي دراسة ملكة النبعي قامت الباحثة بتطوير نموذج رقمي لورم كبدي قطره 3 سم خاضع للجراحة التجميدية. حيث تم تطبيق الخصائص الفيزيائية الحرارية المحددة على الورم والأنسجة السليمة في الحالات المجمدة وغير المجمدة. وتم وضع شريان كبدي مبسط بأقطار تشريحية مختلفة في مواضع مختلفة بالنسبة للورم ومن ثم حل معادلات الطاقة وانتقال الحرارة. كما قامت الباحثة بمناقشة توزيع درجة الحرارة وشكل كتلة الورم المبردة الناتجة. حيث أظهرت النتائج أن شرياناً بقطر 4 مم بالقرب من الورم سيزيد من درجة الحرارة الدنيا التي يتم تحقيقها عند حدود الورم بمقدار 12.5 درجة مئوية وبالتالي يؤثر بشكل كبير على نتيجة الجراحة البردية. قد يؤدي ذلك إلى تجميد غير كافٍ مما يؤدي إلى موت غير كامل للخلايا السرطانية وفشل الجراحة وتجديد الورم. في النهاية، تبين أن حقن الذهب وجزئيات Fe3O4 النانوية في الأنسجة المحيطة بالشريان يمكن أن يعزز نقل الحرارة وتقدم كتلة الجليد المستخدمة في العلاج، مما يجعل توزيع درجة الحرارة مشابهاً لحالة عدم وجود وعاء [7].

يعتبر علاج السرطان الموضوع الأكثر طرحاً في الابحاث الطبية في جميع انحاء العالم خلال العقود القليلة الماضية، حيث طرحت مئات الابحاث العلمية طرقاً جديدة ومستقبلية لعلاج الاورام السرطانية في ظل قصور طرق العلاج التقليدية من علاج كيميائي أو اشعاعي عن تقديم نتائج مرضية [1]. وبسبب عدم عملية هذه الحلول التي بقيت عشرات السنين في مراحل تطويرها الاولى وبقائها في كثير من الاحيان حبراً على ورق، تم الالتفات الى تحسين طرق العلاج التقليدية وزيادة فعاليتها عن طريق استخدام أنواع مختلفة من العلاج المساعد [2].

من اهم هذه الطرق العلاج بالتبريد حيث يعتبر النسيج ميتاً عند بلوغ درجة حرارته 43- مما يؤدي الى زيادة فرص الشفاء من السرطان بشكل ملحوظ اثناء العلاج التقليدي او العلاج الكيميائي [3] [4].

إن طريقة علاج السرطان بالتبريد هي عملية استخدام درجات الحرارة المنخفضة جداً لتدمير خلايا السرطان، حيث يقوم الطبيب بأجراء جراحي بسيط يدخل فيه مسبار العلاج بشكل مباشر الى داخل الورم بعد دراسة الصور الطبية بشكل دقيق، وهذه المسابر تستخدم البرودة الشديدة لتجميد الخلايا السرطانية ومن ثم تموت بعدها، والعلاج بالتبريد هو وسيلة علاج موضعية، أي أنه يستخدم فقط في المنطقة المصابة بالمرض من الجسم، وبالتالي لا ينجح هذا العلاج في تدمير خلايا السرطان الموجودة في أي مكان آخر بالجسم، وبعد اتمام علاج السرطان بالتبريد يقوم الجسم بالتخلص من الخلايا الميتة في غضون أسابيع قليلة [5].

معظم الدراسات السابقة لانتقال الحرارة ضمن الانسجة الحية اقتصرت على الانتقال احادي البعد، والتي لا تعطي التقييم الدقيق لسلوك النموذج المدروس.

وبنتيجة التطور في البرامج الحاسوبية في الآونة الأخيرة، اضحى بالإمكان دراسة وتقييم السلوك الحراري

ويوضح الجدول التالي الثوابت المستخدمة في حل المعادلة الحرارية السابقة [19,20,21]

الجدول (1) الثوابت المستخدمة في حل المعادلة الحرارية

Constants	Value	Description
ρ_{blood}	1000 Kg/m ³	Density of blood
C_b	4200 J/Kg.K	Specific heat of blood
T_b	37 °C (310.15K)	Arterial blood temperature
k_s	0.5 W/m.K	Thermal conductivity of skin
ρ_{tissue}	1000 Kg/m ³	Density of tissue
C_t	4200 J/Kg.K	Specific heat of skin
W_b	0.0005 ml/s/ml	Blood perfusion rate of skin
k_{tumor}	0.5 w/m.K	Thermal conductivity of tumor
ρ_{tumor}	1050 kg/m ³	Density of tumor
C_{tumor}	3600 J/kg.K	Specific heat of tumor
W_b_{tumor}	6e-31/s	Blood perfusion rate of tumor
Q_{met}	33800 w/m ³	Metabolic heat source
Q_f	11 w/m ³ حسب المعادلة	External heat source
$r(x, y, z)$	m	Length of spread laser light
T_0	37 T°C	Body core temperature
H_{con}	10 W/m ² .K	Heat Convection Coefficient
T_a	23°C (296.15K)	Surrounding air temperature
μ_a	500 cm ⁻¹	Absorption coefficient
P	W	Power

3- بناء النموذج الهندسي للورم:

تم بناء النموذج باستخدام برنامج solidworks وهو عبارة عن برنامج تصميم ميكانيكي ثلاثي الأبعاد مزود بأدوات رسم منحنيات خاصة تم استخدامها لرسم حدود الورم كما هو مبين بالشكل (1) و(2). تم رسم مقاطع الورم بعد تحديد حدوده من خلال أطباء الاشعة على مستويات متوازية بحيث يمكن بناء شكل ثلاثي البعد للورم كما في الاشكال (1) و(2) ويبين الشكل (3) أبعاد حدود الورم المرسومة من قبل الطبيب.



الشكل (1) رسم حدود الورم

وفي دراسات اخرى تم استخدام العلاج بالتبريد لعلاج الخلايا السرطانية أو الخلايا غير الطبيعية في عنق الرحم، وكذلك لعلاج سرطان الخلايا القاعدية في الجلد والكبد لفترة من الوقت، وقد نجح هذا العلاج مع هذه الحالات، وأثبتت الأبحاث أن هذا النوع من العلاج ناجح أيضا في علاج العديد من أنواع السرطان الأخرى، و قتل الخلايا السرطانية تماما، ولكن العلم ما زال بحاجة الى المزيد من المعرفة عن النتائج المترتبة على المدى البعيد من استخدام هذا النوع من العلاج، وهل هو جيد بنفس كفاءة الأنواع الأخرى من العلاج. [8]

2- معادلة الانتشار الحراري في النسيج الحيوي:

درس انتقال الحرارة بالأوساط الحيوية من قبل عدد كبير من الباحثين [9,10,11,12,13,14,15] مع التركيز على دور الاستقلاب، وجريان الدم في عملية انتقال الحرارة في الانظمة الحيوية.

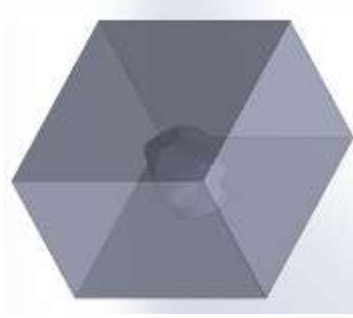
وتعد معادلة الانتشار الحراري في النسيج الحيوي والتي تعرف بمعادلة "بينييه" اهم نموذج رياضي لانتقال الحرارة في الانظمة الحيوية [16,17,18] والشكل العام لهذه المعادلة هو:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T_t}{\partial X^2} + \omega_b C_b \rho_b (T_a - T_t) + Q_m + Q_e(x, t)$$

حيث:

- T_t : درجة حرارة النسيج.
- C_t : الحرارة النوعية للنسيج.
- ρ_t : كثافة النسيج.
- K : التوصيل الحراري للنسيج.
- T_a : درجة حرارة الدم الشرياني وجميعها تعد قيماً ثابتة.
- W_b : التدفق الدموي.
- ρ_b : كثافة الدم.
- C_b : الحرارة النوعية للدم.
- Q_m : الحرارة المتولدة من العمليات الاستقلابية في الجسم.
- Q_f : مصدر الحرارة الخارجي.
- X : هي المسافة من سطح الجلد وحتى داخل الجسم.

بعد رسم المجسم ثلاثي البعد للورم، تم توليد مكعب يحيط بالورم ليمثل النسيج الحي. كما أضيفت طبقات أخرى فوق النسيج الحي لتمثل طبقات الدهن والأدمة والبشرة. ويوضح الشكل (6) هذه الطبقات المختلفة كرسم ثلاثي الأبعاد.



الشكل (6) الورم والنسيج الحي المحيط به

4- المحاكاة باستخدام ANSYS:

تعتبر لغة ANSYS مبرمجة مبنية على طريقة العناصر المنتهية، ويحتوي البرنامج على عدد من العناصر لحل المسائل ذات البعد الواحد وذات البعدين وثلاثية الأبعاد. هناك نسختين من البرنامج حالياً: النسخة الأولى الكلاسيكية (ANSYS Classic) وهناك النسخة الرسومية (GUI) والمسماة ANSYS Workbench.

تم انجاز هذا البحث باستخدام النسخة الرسومية.

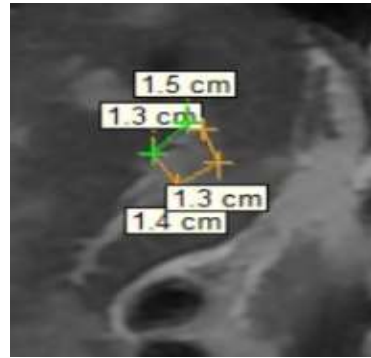
- الشروط الحدية:

وضعت الشروط الحدية الممثلة لموضوع الدراسة بالشكل التالي:

- درجة حرارة أسطح المجسم الداخلية 37°C لتعبر عن درجة حرارة جسم الإنسان.
- السطح المعرض للهواء (السطح الخارجي لطبقة البشرة) يتعرض لحمل حراري عامل الحمل الحراري له $10 \text{ W/m}^2\text{C}$ ودرجة حرارة الوسط المحيط 23°C .
- يولد النسيج الحي ونسيج الورم حرارة داخلية ناتجة من عمليات الاستقلاب وتدفق الدم. تبلغ قيمة هذه المنابع الداخلية 33800 W/m^3 .
- درجة حرارة أسطح المسابر 200°C .

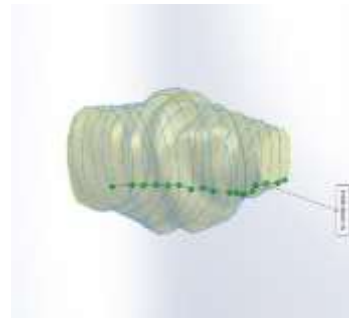


الشكل (2) رسم حدود الورم على الشريحة التالية



الشكل (3) توضيح الأبعاد للحدود المرسومة من قبل الطبيب

بعد ترتيب الشرائح المأخوذة من صورة CT يتم بناء النموذج الثلاثي الأبعاد للورم المدروس كما هو موضح في الشكل (4) والشكل (5).



الشكل (4) ترتيب الصور المأخوذة من الشرائح



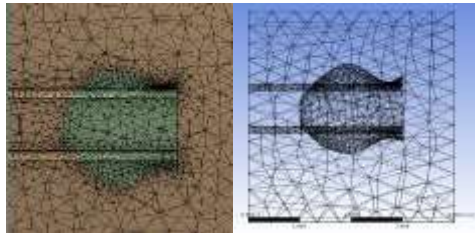
الشكل (5) النموذج الثلاثي الأبعاد للورم المدروس

أما الطريقة الثانية فتستخدم عندما تكون درجة الحرارة معروفة في منطقة معينة بسبب تأثير تدفق الدم في الأوعية الدموية الكبيرة. [20]

- **انشاء الشبكة (Mesh):**

يعتمد برنامج Ansys في حل المسائل على طريقة العناصر المنتهية والتي تعرف بالشبكة. حيث تقوم بتقسيم الشكل الى مساحات صغيرة يربط بينها نقاط ومستقيمت ويدرورها تشكل الشبكة اللازمة. يقوم البرنامج بالحل مبتدياً بالنقطة الاولى الى المستقيم الاول الى العنصر الاول وهكذا ليقوم بعشرات ويمئات بل احياناً بالالاف من العمليات الحسابية متحققاً من كل عنصر لينتقي اكثر الحلول دقة. [18]

من اجل تشكيل الشبكة للنموذج المدروس تم استخدام الانشاء الالي، حيث قام البرنامج بتكوين شبكة الجسم بشكل الي حسب المحددات والشروط الحدية لديه، وتمت زيادة تقطيعات الشبكة بعد ذلك بشكل يدوي حول مسابر العلاج من اجل زيادة الدقة في النتائج كما في الشكل (10) التالي.



الشكل (10) الشبكة المقترحة للنموذج

بعد تحديد الشروط واستيراد الصور الى البرنامج تم بناء النموذج كما في الشكل (11) التالي:



الشكل (11) واجهة بناء النموذج

5- نتائج العلاج بالتبريد الفائق :

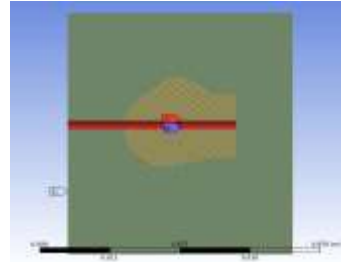
تعتمد هذه الطريقة من العلاج على تبريد النسيج لدرجة حرارة أقل من -42°C بحيث يمكن اعتباره

- أما الشروط الابتدائية فكانت أن درجة حرارة مختلف الأنسجة 37°C . [6]

توضح الأشكال (7) و(8) و(9) تطبيق الشروط الحدية المستخدمة في المحاكاة.



الشكل (7) القيم المستخدمة في المحاكاة



الشكل (8) الشروط الحدية للورم والمسبار والنسيج.



الشكل (9) القيم الحدية المستخدمة في المحاكاة.

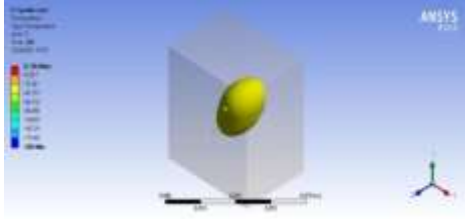
- شروط الحدود:

الطريقة الأكثر دقة لنمذجة مصادر التعرض للحرارة هي النظر الى الهيكل الداخلي ككل، حيث يمكن تعيين الحدود الخارجية للنسيج البيولوجي بطريقتين:

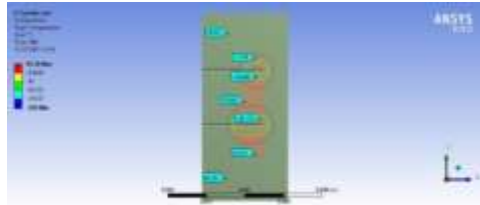
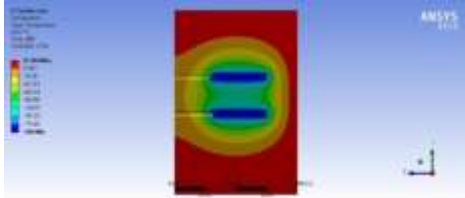
- بواسطة الشروط الأديباتية (ثبات درجة الحرارة).

- درجة حرارة جسم الإنسان الداخلية.

يتم استخدام الطريقة الاولى عندما تكون أبعاد النموذج الهندسي للأنسجة البيولوجية أكبر بكثير من مساحة التعرض للتجميد.



الشكل (14) العلاج بالتبريد الفائق باستخدام مسبارين، أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C

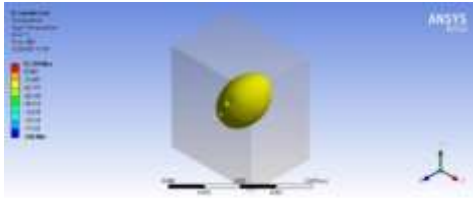


الشكل (15) مقطع في النسيج يوضح الخريطة الحرارية للعلاج بالتبريد باستخدام مسبارين

تبين أيضاً أن العلاج لم يكن ناجحاً في هذه الحالة وذلك لأن منطقة التأثير لم تشمل حجم الورم كاملاً واقتصرت على المناطق القريبة من المسابر فقط. لذا تم استعمال ثلاثة مسابر في التجربة الثالثة.

العلاج بالتبريد الفائق باستخدام ثلاثة مسابر:

يعرض الشكلان (16) و(17) نتائج العلاج باستخدام ثلاثة مسابر. حيث تظهر أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C وتظهر الخريطة الحرارية للنسيج بعد مرور 900s.

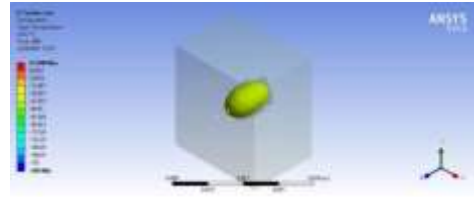


الشكل (16) العلاج بالتبريد الفائق باستخدام مسبارين، أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C

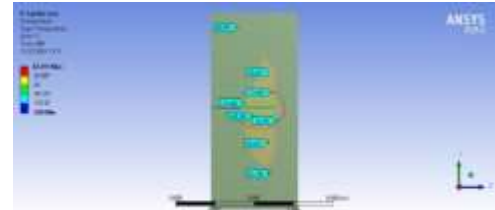
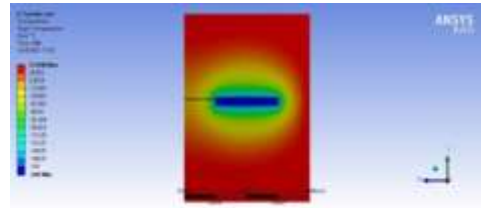
نسيج ميت. الوسيلة المتبعة هنا هي باستخدام المسابر مع تبريد أسطحها لدرجة حرارة منخفضة جداً - 200°C [7] وفيما يلي مناقشة لنتائج الدراسة.

العلاج بالتبريد الفائق باستخدام مسبار واحد

يبين الشكل (12) أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C (القيمة التي تعتبر فيها الخلايا ميتة) في حالة العلاج بالتبريد بمسبار واحد بعد تطبيق التبريد لمدة 900s، كما يعرض الشكل (13) مقطعا في النسيج بعد انتهاء العلاج.



الشكل (12) العلاج بالتبريد الفائق باستخدام مسبار واحد، أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C

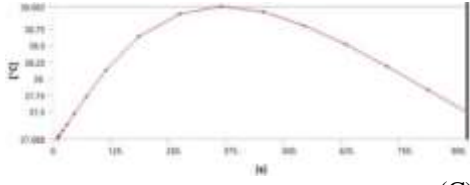


الشكل (13) مقطع في النسيج يوضح الخريطة الحرارية للعلاج بالتبريد باستخدام مسبر واحد

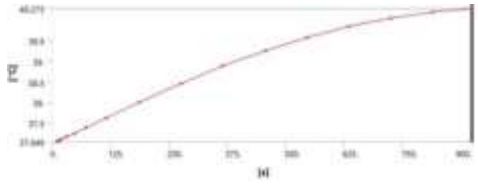
تبين هذه النتائج أن العلاج لم يكن ناجحاً كون منطقة التأثير لم تشمل كامل حجم الورم. لذا تم اقتراح استخدام مسبارين.

العلاج بالتبريد الفائق باستخدام مسبارين:

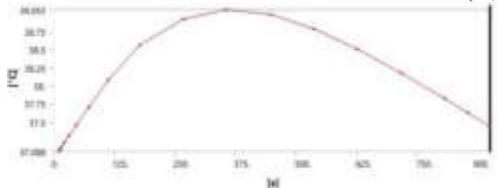
يوضح الشكل (14) نتائج العلاج باستخدام مسبارين بعد مرور 900s حيث يعرض أسطح تساوي درجة الحرارة بقيمة -42°C ومقطعا في النسيج يعرض الخريطة الحرارية.



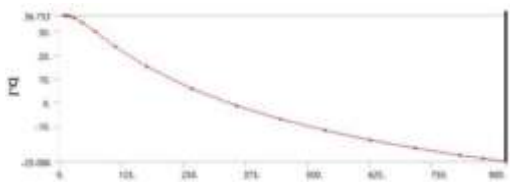
(C)



(D)



(E)

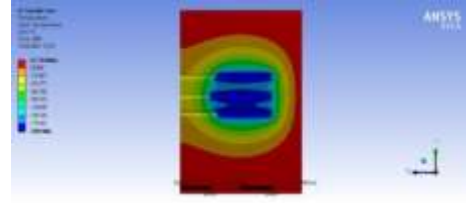


(F)

الشكل (18) مخططات تغير درجة الحرارة بمرور الزمن

توضح الأشكال السابقة مخططات تغير درجة الحرارة في نقاط المراقبة مع مرور الزمن لحالة العلاج بالتبريد الفائق: A مسبار واحد نقطة في طرف الورم، B مسبار واحد نقطة في وسط الورم، C مسباران ونقطة في طرف الورم، D مسباران ونقطة في وسط الورم، E ثلاثة مسابر ونقطة في طرف الورم، F ثلاثة مسابر ونقطة في وسط الورم.

من الملاحظ أن استعمال مسبار واحد لم يساعد على تبريد النسيج في مناطق المراقبة، بل على العكس بسبب طبيعة الشروط الحدية المستخدمة ونتيجة جود منابع داخلية أهمها عمليات الاستقلاب، ازدادت درجة الحرارة في مناطق المراقبة. في حالة استخدام مسبارين، لوحظ أن درجة الحرارة ضمن النسيج بدأت بالتناقص في نقاط المراقبة، لكنها لم تصل لحد التبريد المطلوب إلا بعد مرور زمن كبير جدا وهذا ما قد يشكل صعوبات في إجراء العلاج وقد يشكل خطرا على حياة المريض. في حالة استخدام ثلاثة مسابر،

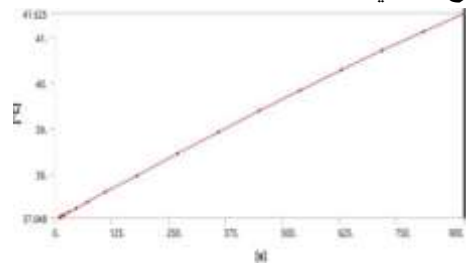


الشكل (17) مقطع في النسيج يوضح الخريطة الحرارية للعلاج بالتبريد باستخدام ثلاث مسابر

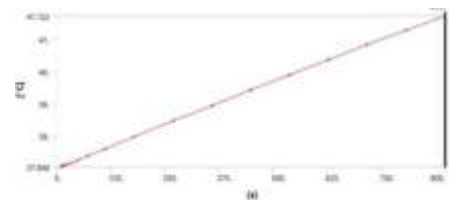
نلاحظ من النتائج السابقة ان طريقة العلاج باستخدام المسابر الثلاث كانت كافية لتغطي جميع نقاط الورم وبالتالي القضاء التام على الخلايا السرطانية.

6- مناقشة النتائج:

يبين الشكل (18) مخططات تغير درجة الحرارة بمرور الزمن لحالات العلاج السابقة كافة في نقاط المراقبة التي تم اخذ القياسات الحرارية فيها، حيث قمنا بأخذ نقطة قياس بالقرب من المسبار ونقطة اخرى في طرف الورم من اجل مراقبة الانتشار الحراري خلال النسيج الورمي.



(A)



(B)

وصلت النقطة الواقعة في وسط الورم لدرجات حرارة سالبة كافية للوصول الى حد الاستئصال.

7- الخلاصة والاستنتاجات:

يمكن بشكل عام اعتبار هذه الطريقة ناجحة في التعامل مع الأورام الصغيرة وباستخدام عدة مسابر ولكن بنفس الوقت لم تبين نتائج المحاكاة أنها ناجحة في التعامل مع الأورام كبيرة الحجم. يعود السبب في ذلك إلى أن النسيج المجاور ونسيج الورم يشكلان مصدرين لتوليد حرارة داخلية تقاوم عملية التبريد، بينما في دراسة سابقة لمحاكاة تسخين الورم بدلاً من تبريده فقد كانت هذه الحرارة الداخلية مساعدة على تسخين النسيج كاملاً.

في مثالنا المدروس كان العلاج بالتبريد فعال في القضاء على جميع خلايا الورم وذلك باستخدام ثلاثة مسابر للعلاج وخلال زمن قليل مع الحفاظ قدر الامكان على سلامة الانسجة السليمة المحيطة بالورم. بناء على ما سبق فان المحاكاة العددية أعطت قيماً دقيقة لتغيرات درجات الحرارة داخل الورم المعالج، وبالتالي يمكن استخدام مثل هذه النماذج من اجل تحديد بروتوكول علاج ورم معين بعد رسمه وتحديد ابعاده بشكل دقيق بحيث يكون العلاج فعال وبنفس الوقت لا يشكل اي ضرر على الانسجة السليمة. كما يمكن أن يوفر تطوير النماذج الحاسوبية للأطباء أداة قابلة للتطبيق تساعدهم على التعرف على مدى كفاءة طريقة العلاج في حالة معينة وتصميم خطة مناسبة للجراحة التجميدية.

مع اقتراح ان يتم تطوير العمل بحيث يدرس اثر التسخين على نفس الورم مع الاخذ بعين الاعتبار التروية الدموية التفصيلية للورم ودراسة اثرها السلبي أو الايجابي على عملية العلاج الحراري للورم.

Institute of Mathematics and Computer Science Volume 9, Issue 2, pages 145-152.

- [13]. Megan Jaunich, Shreya Raje, Kyunghan Kim, Kunal Mitra, Zhixiong Guo(2008); Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues; International Journal of Heat and Mass Transfer 51 5511–5521.
- [14] Mst. Nasima Bagum, Anup Shaha, Mohsiu Ahmed, Choudhury Abul Anam Rashed; (.2013), Finite Element Analysis of One Dimensional Bio-Heat Transfer in Human Tissue; IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN) e-ISSN: 2250-3021, p-ISSN: 2278-8719 Vol. 3, Issue 6 ||V1|| PP 43-49.
- [15]. Myer Kutz; (2009) Biomedical Engineering and Design Handbook, Volume 1, ISBN: 9780071498388, chap 2.
- [16]H.H. Pennes (1948), Analysis of tissue and arterial blood temperatures in resting human forearm, J. Appl. Physiol., 1, pp. 93–122.
- [17] Ahmed Lakhssassi, Emmanuel Kengne, Hicham Semmaoui(2010); Modifed pennes' equation modelling bio-heat transfer in living tissues: analytical and numerical analysis; Natural Science Vol.2, No.12, 1375-1385
- [18]HOSSAIN, Shazzat (2013). One-dimensional Steady-state Analysis of Bioheat Transfer Equation: Tumour Parameters Assessment for Medical Diagnosis Application", Department of Electrical and Computer Engineering, Ryerson University. Toronto, ON, M5B 2K3, Canad.
- [19]إشراب، كوثر(2014). " محاكاة توزيع الحرارة الناتجة عن العلاج بالليزر على النسيج الحيوي ودراسة معادلة الانتشار الحيوي"، رسالة ماجستير، المعهد العالي لبحوث الليزر وتطبيقاته، جامعة دمشق.
- [20] J.P. Agnelli, A.A. Barrea, C. V. (2011) Turner, Tumor location and parameter estimation by thermography, Math. Comput. Model. 53 (7–8) 1527–1534.
- [21] Chien-Chang Chen and Jean-Fu Kiang(2019), "Electroquasistatic Model of Capacitive Hyperthermia Affected by Heat Convection", Progress In Electromagnetics Research C, Vol. 89, 61–74.
- [22] F. Filipoiu, A. I. Bogdan, and I. M. Cârstea, (2010)"Computer-aided analysis of the heat transfer in skin tissue" in Proceedings of the 3rd WSEAS International Conference on Finite Differences - Finite Elements - Finite Volumes - Boundary Elementsap
- :المراجع (References)**
- [1] American Cancer Society (2015). Cancer facts and figures, America No. p:58.
- [2] Moscow JA, Cowan KH. Biology of cancer. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2007:chap 187.
- [3] Schrauzer, G.N. (2009). Selenium and selenium-antagonistic elements in nutritional cancer prevention, Crit. Rev. Biotechnol. 29 10–17.
- [4] Perry MC. Principles of cancer therapy. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 192.
- [5] Muecke, R.; Schomburg, L.; Buentzel, J.; Kisters, K.; Micke, O. (2010). Selenium or no selenium—that is the question in tumor patients: a new controversy, Integ. Journal of Cancer Ther. 9 136–141.
- [6] Amitesh Kumar;(2014). Cryosurgery of a biological tissue with multiprobe: effect of central cryoprobe , Heat Mass Transfer DOI10.1007/s00231-014-1382-5;Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [7] Malikeh Nabaei; Mehrdad Karimi (2018); Numerical investigation of the effect of vessel size and distance on the cryosurgery of an adjacent tumor, Journal of Thermal Biology, DOI: 10.1016/j.jtherbio.2018.08.001.
- [8] Cooper, I.S., and Lee A(2001). "Cryostatic congelation: a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biological tissues," J. Nerve Mental Dis. 133, 259-263 (1961)
- [9]. M.M. Tunga,_, M. Trujillo b, J.A. López Molina b, M.J. Rivera b, E.J. Berjano; (2009).Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heat transfer equation; Volume 50, Issues 5–6, September, Pages 665–672.
- [10]. Emmanuel Kengne, Ahmed Lakhssassi1 and R'emi Vaillancourt(2012),Temperature Distribution in Living Biological Tissue Simultaneously Subjected to Oscillatory Surface and Spatial Heating: Analytical and Numerical Analysis; International Mathematical Forum, Vol. 7, no. 48, 2373 – 2392.
- [11]. Sid Becker, Andrey Kuznetsov(2015); Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes, 1st Edition, ISBN-9780124080775, chap. 1.
- [12]. Ewa Majchrzak, Damian Tarasek, (2010), Numerical modeling of heat transfer in a single blood vessel and surrounding biological tissue, Scientific Research of the