

М а т е м а т и к а . П р и к л а д н а я м а т е м а т и к а

УДК 519.63

Линь Вейкай

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: 912930005@qq.com**Мороз Любовь Игоревна**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: lubover@mail.ru**Мороз Евгений Михайлович**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: frostamur@yandex.ru**Lin Veikai**

Amur State University

Blagoveschensk, Russia

E-mail: 912930005@qq.com**Moroz Lyubov Igorevna**

Amur State University

Blagoveschensk, Russia

E-mail: lubover@mail.ru**Moroz Evgeny Mikhailovich**

Amur State University

Blagoveschensk, Russia

E-mail: frostamur@yandex.ru**РЕАЛИЗАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
ГИПЕРТЕРМИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
НА БАЗЕ COMSOL MULTIPHYSICS****IMPLEMENTATION OF A MATHEMATICAL MODEL OF HYPERTHERMIA
OF MALIGNANT NEOPLASMS: COMSOL MULTIPHYSICS**

Аннотация. В работе представлено приложение, позволяющее прогнозировать расчет температуры в раковых и окружающих тканях при лечении гипертермией. В основе программной реализации лежит уравнение биотепла. Математическое моделирование проводится методом конечных элементов с помощью программного обеспечения Comsol Multiphysics. Рассмотрен пример решения прикладной задачи об исследовании динамики распределения температуры в нагреваемых тканях.

Abstract. The paper presents an application that allows predicting the calculation of temperature in cancer and surrounding tissues during hyperthermia treatment. The software implementation is based on the bioheat equation. Mathematical modeling is performed using the finite element method with COMSOL Multiphysics software. An example of solving an applied problem on studying the dynamics of temperature distribution in heated tissues is considered.

Ключевые слова: уравнение биотепла, температура, злокачественное образование, математическое моделирование, Comsol Multiphysics.

Key words: bioheat equation, temperature, malignancy, mathematical modeling, Comsol Multiphysics.

Введение

В настоящее время исследование процессов распределения температуры в биологических тканях играет важную роль в медицине. Достижения в этой области нашли применение в диагностике и гипертермической терапии злокачественных опухолей и криогенной хирургии [1-7]. Гипертермия – способ лечения злокачественных новообразований путем воздействия высоких (выше 39,5°C) температур. Многочисленные медицинские исследования показали, что нагрев высокими температурами приводит к значительным повреждениям или полному уничтожению раковых клеток, вследствие повреждения белковых структур раковых клеток. Как правило, гипертермию используют как вспомогательное лечение при лучевой терапии и химиотерапии. С одной стороны, гипертермия делает клетки более восприимчивыми к радиации, а с другой, – препятствует их восстановлению при сублетальных повреждениях.

Одной из задач термотерапии является доставка соответствующего количества тепла к нужной части тела пациента. Чтобы этот метод был эффективным, температура должна быть достаточно высокой и поддерживаться достаточно долго, чтобы повредить или убить раковые клетки. Однако если температура будет слишком высокой или будет поддерживаться слишком долго, это может привести к серьезным побочным эффектам, вплоть до летального исхода. Чем меньше место нагревания и чем короче время лечения, тем соответственно меньше побочных эффектов. И наоборот: лечение опухоли слишком медленно или при слишком низкой температуре не достигнет терапевтических целей. Чтобы свести к минимуму повреждение здоровых тканей и другие побочные эффекты, предпринимаются попытки контролировать температуру [1-3]. Важно поддерживать локальную температуру в опухолевых образованиях ниже 44°C, чтобы избежать повреждения окружающих тканей. Эти температуры были получены на основе клеточных культур и исследований на животных. Существует трудность, связанная с устройствами, передающими энергию. Региональные устройства могут неравномерно нагревать целевую область, даже без учета компенсаторных механизмов организма. Большинство текущих исследований сосредоточено на том, как можно точно позиционировать устройства подачи тепла (катетеры, микроволновые и ультразвуковые аппликаторы и т. д.) с помощью ультразвука или магнитно-резонансной томографии, а также на разработке новых типов наночастиц, которые могут более равномерно распределять

тепло внутри нагреваемой области.

Другим направлением исследований в этой области является предварительное прогнозирование процедуры лечения, на основе математического моделирования [8, 9]. При моделировании тепловых процессов в биотканях требуется учитывать большое количество факторов: неоднородность и анизотропию тканей, проводимость, конвекцию теплового потока, клеточный метаболизм, перфузию крови и др. Большинство существующих моделей переноса тепла в тканях основывается на двух подходах – континуальном и дискретно-сосудистом. По своей структуре континуальные модели являются упрощенной записью биотепловых уравнений. В этих моделях влиянием кровотока каждого отдельного сосуда пренебрегают, кровоснабжение усредняется по исследуемому объему. Дискретно-сосудистые модели представляют совокупность биотепловых уравнений, описывающих кровотоки в каждом отдельном сосуде, и позволяют прогнозировать распределение температуры вдоль необходимых направлений [8, 9]. Наиболее широкое распространение получила континуальная модель, предложенная в 1948 г. американским врачом и клиническим исследователем Г. Пеннесом и учитывающая влияние содержащихся в биологических тканях кровеносных сосудов. В основе такой модели лежит уравнение биотепла, являющегося аналогом уравнения теплопроводности.

Среди многообразия методов, позволяющих решить уравнения биотепла, один из наиболее часто применяемых – метод конечных элементов. Он обладает рядом преимуществ: возможностью решать нелинейные задачи; использовать в рамках одной модели различные материалы; высокой гибкостью при дискретизации расчетной области и т.д. Немалым достоинством является также то, что на основе метода конечных элементов созданы различные программные продукты, позволяющие получить результаты практически любому пользователю. На сегодняшний день существует несколько таких продуктов, в том числе COMSOL MULTIPHYSICS. Основное достоинство использования пакета COMSOL MULTIPHYSICS, заключается в отсутствии необходимости создавать образец объекта исследования и проводить эксперименты и испытания «вживую». Так как весь процесс основан на компьютерном моделировании, можно существенно сократить затраты времени на проведение нужных процедур. Цель данной работы – моделирование динамики распределения температуры в злокачественных новообразованиях.

Математическая постановка задачи и вычислительная схема

В случае, когда опухоль существует в виде четко определенной области, для нагрева ткани можно использовать источники тепла более высокой интенсивности. Из многих способов доставки источника тепла предпочтительнее лазерный. Для моделирования процесса взаимодействия лазера с кожей и находящейся под кожей злокачественной опухолью рассмотрим нестационарную модель Пеннеса. Процесс теплопередачи внутри биоткани во время процесса лазерно-индуцированной термотерапии моделируется в двумерной области, которая строится в осесимметричной плоскости с двумя различными слоями и внедренной опухолью, как показано на рис. 1.

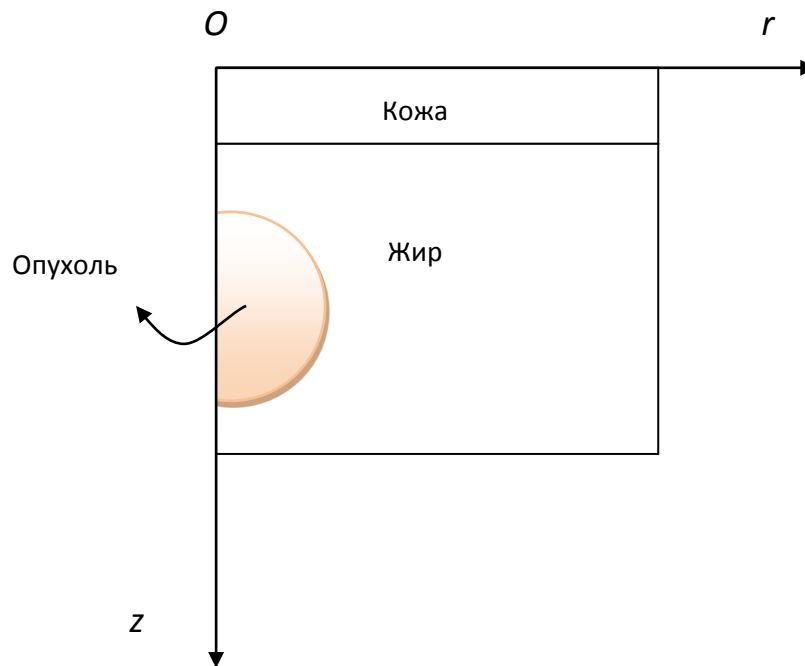


Рис. 1. Геометрическая схема расположения объекта исследования.

Для упрощения задачи примем следующие допущения:

1. Вещество в ткани не имеет фазового перехода.
2. Предполагается, что тепловые и оптические свойства одного и того же слоя постоянны.
3. В ткани не происходят химические реакции.
4. Процесс лазерного осаждения в ткани описывается законом Бера – Ламберта.
5. Предполагается, что поверхности контакта между слоями являются гладкими.
6. Учитывается нестационарный теплообмен.
7. Влияние механической деформации незначительно.
8. Все типы тканей в модели считаются однородными и изотропными.
9. Предполагается, что мы имеем дело с двумерной осесимметричной моделью [11].

Тепловые процессы, изменяющиеся во времени, могут быть рассчитаны с помощью нестационарного уравнения биотепла:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho_b c_b w_b (T_a - T) + q_{met} + q_{laser}, \quad (1)$$

где ρ_t – плотность ткани, $\text{кг} \cdot \text{м}^{-3}$; c_t – теплоемкость ткани, $\text{Дж} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$; T – температура ткани, °C ; k – теплопроводность ткани, $\text{Вт} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$; w_b – скорость перфузии крови, с^{-1} ; q – тепловыделение, $\text{Вт} \cdot \text{м}^3$; индекс *met* определяет метаболический источник тепла; *laser* – внешний источник тепла от лазерного облучения.

Для удобства будем считать, что верхняя поверхность кожи имеет конвективные граничные условия:

$$-n \cdot (-k \nabla T) = h_{am} (T - T_{am}), \quad (2)$$

где T_{am} – температура окружающей среды, °C ; h_{am} – коэффициент конвекции воздуха, $\text{Вт} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{°C}^{-1}$.

Предполагается, что нижняя поверхность кожной ткани имеет постоянную внутреннюю температуру тела, которая считается постоянной; температура артериальной крови составляет $T_{cb} = 37^\circ\text{C}$.

Предполагается, что между слоями биоткани не возникает контактного сопротивления. Таким образом, внутренние границы являются граничным условием непрерывности:

$$n(k_u \nabla T_u - k_d \nabla T_d) = 0, T_u = T_d, \quad (3)$$

где нижние индексы u и d обозначают точку контакта между каждым слоем.

Энергия лазерного луча вносит свой вклад в источник тепла в уравнении (1) :

$$q_{laser} = I_0 a \exp\left(az - \frac{r^2}{2\sigma^2}\right), \quad (4)$$

где I_0 – интенсивность лазерного излучения, $\text{Вт} \cdot \text{м}^{-2}$; a – коэффициент поглощения тканью, м^{-1} ; r – радиус облучаемого луча, м.

В качестве объекта исследования возьмем кожную ткань и находящуюся под ней раковую опухоль. Как показано на рис.1, в модели рассмотрена прямоугольная область биологической ткани. Размер исследуемой ткани равен $0,005\text{м} \times 0,005\text{м}$. Модель предполагает, что кожная ткань полностью однородная, а опухоль находится в подкожном слое.

Реализацию модели проведем в пакете COMSOL Multiphysics. Для начала необходимо провести инициализацию входных параметров в соответствии с рис. 2 [10].

| Name | Expression | Value | Description |
|------------|----------------|---------------|------------------------------|
| C_blood | 4200[J/(kg*K)] | 4200 J/(kg·K) | Heat capacity blood |
| C_skin | 2291[J/(kg*K)] | 2291 J/(kg·K) | Heat capacity skin |
| C_tissue | 3148[J/(kg*K)] | 3148 J/(kg·K) | Heat capacity tissue |
| C_tumor | 4200[J/(kg*K)] | 4200 J/(kg·K) | Heat capacity tumor |
| h_conv | 10[W/(m^2*K)] | 10 W/(m^2·K) | Heat transfer coefficient |
| I0 | 1.4[W/mm^2] | 1.4E6 W/m^2 | Laser irradiation power |
| k_skin | 0.58[W/(m*K)] | 0.58 W/(m·K) | Thermal conductivity skin |
| k_tissue | 0.58[W/(m*K)] | 0.58 W/(m·K) | Thermal conductivity tissue |
| k_tumor | 0.561[W/(m*K)] | 0.561 W/(m·K) | Thermal conductivity tumor |
| Q_met | 420[W/m^3] | 420 W/m^3 | Metabolic heat generation |
| rho_blood | 1000[kg/m^3] | 1000 kg/m^3 | Density blood |
| rho_skin | 1180[kg/m^3] | 1180 kg/m^3 | Density skin |
| rho_tissue | 1000[kg/m^3] | 1000 kg/m^3 | Density tissue |
| rho_tumor | 1150[kg/m^3] | 1150 kg/m^3 | Density tumor |
| sigma | 5[mm] | 0.005 m | Laser beam width coefficient |
| T_blood | 37[degC] | 310.15 K | Temperature blood |
| T_inf | 10[degC] | 283.15 K | Temperature domain infinity |
| T0 | 37[degC] | 310.15 K | Temperature reference |
| wb_skin | 0.5e-3[1/s] | 5E-4 1/s | Blood perfusion rate skin |
| wb_tissue | 0.5e-3[1/s] | 5E-4 1/s | Blood perfusion rate tissue |
| wb_tumor | 3.6e-3[1/s] | 0.0036 1/s | Blood perfusion rate tumor |

Рис. 2. Форма инициализации входных параметров модели в COMSOL Multiphysics.

На следующем этапе построим расчетную область и зададим уравнение биотепла (рис. 3).

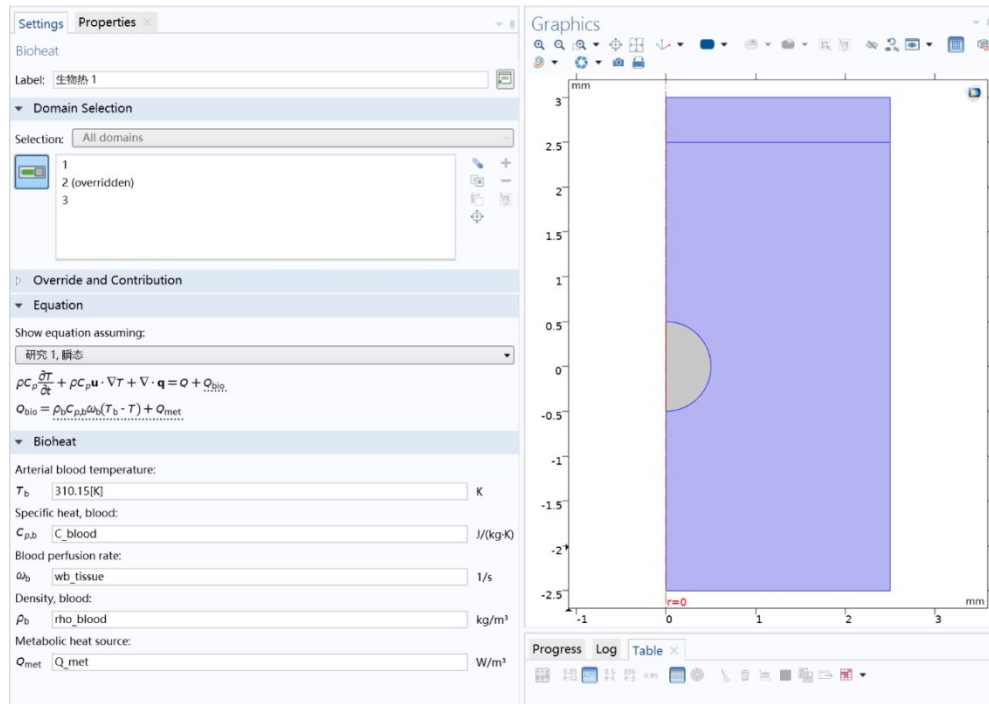


Рис. 3. Расчетная область в пакете COMSOL Multiphysics.

Далее зададим функцию источника q_{laser} , как представлено на рис. 4.

| 名称 | 表达式 | 单位 | 描述 |
|---------|--|------------------|---------------------------|
| Q_laser | $I_0 * a * \exp(a * z - r^2 / (2 * \sigma^2))$ | W/m ³ | Laser energy distribution |

Рис. 4. Функция источника в пакете COMSOL Multiphysics.

Заметим, что параметры I_0 , σ , r были введены на предыдущем этапе (рис. 2).

Пространственное распределение температуры в различные моменты времени для злокачественного новообразования при воздействии излучением лазера показано на рис. 5а и 5б.

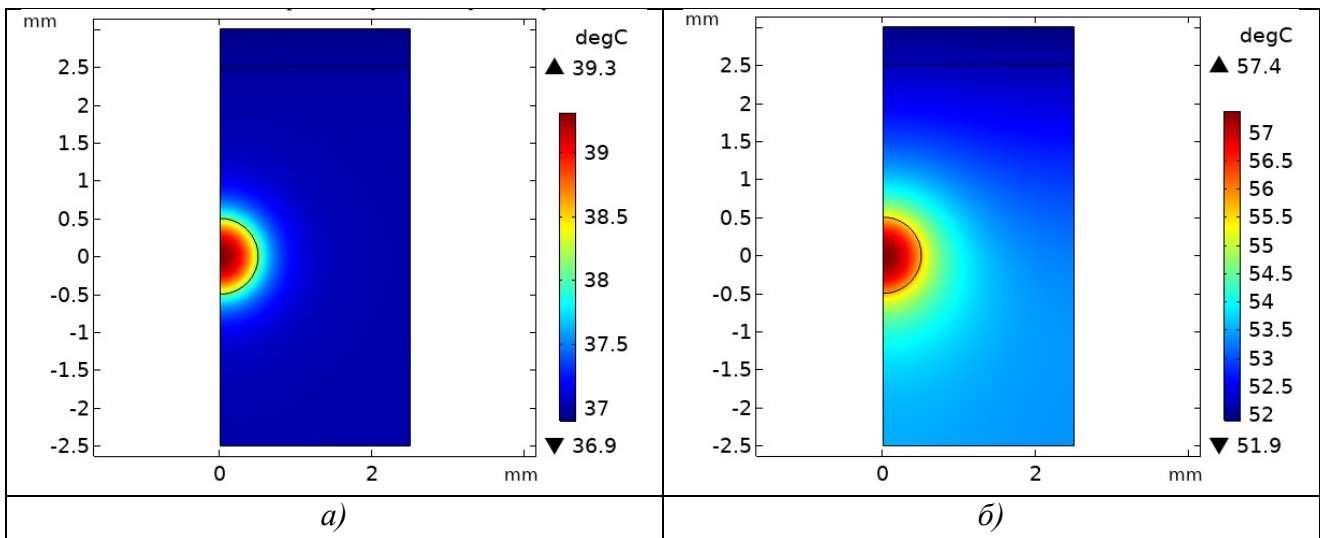


Рис. 5. Пространственно-временное распределение температуры $T, ^\circ\text{C}$ при $t=1\text{c} - \text{a}$) и $t=900\text{c} - \text{б}$).

Покажем также динамику температуры в отдельных точках опухоли – в центре, на расстоянии 0.25 мм и 0.5 мм от центра злокачественного новообразования (рис. 6).

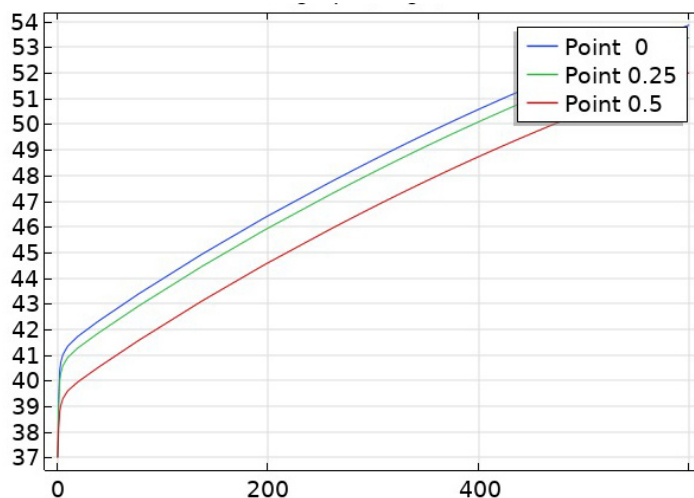


Рис. 6. Температура злокачественного образования в локальных точках, находящихся на расстоянии 0, 0.25 и 0.5 мм от центра опухоли.

Заметим, что для преодоления порога температуры в 43°C при заданных входных параметрах достаточно воздействовать лазером около 45 сек. Кроме того, температура в центре опухоли выше, чем на ее окраине. Это подтверждается и другими исследователями, – например, в [11].

Известно, что при нагреве опухоли свыше $43\text{--}44^{\circ}\text{C}$ раковые клетки гибнут. Экспозиционные режимы повреждения злокачественного новообразования составляют при 43°C – 60 мин., при 44°C – 30 мин., а при 45°C – всего 15 мин. Здоровые клетки не повреждаются, если температура меньше 40°C , если больше 45.5°C , то погибают. Заметим, что по результатам моделирования при $t=900$ с наблюдается значительный перегрев окружающих опухоль здоровых тканей.

Открытым остается вопрос о способе повышения температуры в опухоли, при незначительном ее увеличении в здоровых тканях. Повысить температуру в тканях при воздействии лазером можно за счет изменения длины волны, интенсивности лазера, площади лазерного облучения, коэффициента поглощения опухоли, положения опухоли, перфузии крови и времени облучения. Было обнаружено, что более высокая интенсивность облучения и коэффициент поглощения опухоли приводят к большему выделению тепла внутри тканей, тем самым увеличивая скорость роста температуры. Кроме того, опухоль, расположенная ближе к поверхности кожи, может поглощать больше энергии по сравнению с расположенной более глубоко. Поэтому следует тщательно выбирать длину волны, интенсивность и связанные с ними параметры.

Температуру в злокачественном новообразовании можно повысить путем введения различных препаратов. Например, в [12] при воздействии лазера с длиной 850 нм в опухоль предварительно вводился индоцианин зеленый и тогда доза световой энергии, поглощенная опухолевой тканью, была больше, чем поглощенная окружающей здоровой тканью. Это привело к более высокой разнице температур между здоровыми тканями и раковыми опухолями при лазерном облучении.

Заключение

Таким образом, с помощью COMSOL MULTIPHYSICS представлены результаты моделирования динамики распределения температуры в злокачественных новообразованиях. Полученные данные показывают, что температура растет с увеличением продолжительности нагрева, а самая высокая достигается внутри опухоли. Желательно располагать лазер как можно ближе к опухоли, тогда область повреждения здоровых тканей будет меньше, а температура внутри злокачественного новообразования выше. Параметры моделирования могут быть выбраны так, чтобы нанести как можно больший урон опухоли за счет высокой температуры.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 122082400001-8.

1. Yang, Y. Research progress of hyperthermia in tumor therapy by influencing metabolic reprogramming of tumor cells / Y. Yang, L. Huangfu, H. Li, D. Yang // *International Journal of Hyperthermia*. – 2023. – V. 40. – No 1. – P. 1-15.

2. Datta, N.R. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future / N.R. Datta, S.G. Ordonez, U.S. Gaip, M.M. Paulides, H. Crezee, J. Gellermann, D. Marder, E. Puric, S. Bodis // *Cancer Treat. Rev.* – 2015. – V. 41. – P. 742-753.

3. John, L. Designing of macroporous magnetic bioscaffold based on functionalized methacrylate network covered by hydroxyapatites and doped with nano-MgFe₂O₄ for potential cancer hyperthermia therapy / L. John, M. Janeta, S. Szafert // *Materials Science and Engineering*. – 2017. – V. 78. – P. 901-911.

4. Oei, A.L. Molecular and biological rationale of hyperthermia as radio- and chemosensitizer / A.L. Oei, N.A. Franken, J. Crezee, H.P. Kok, S.B. Oei, M.R. Horsman, L.J. Stalpers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2020. – V. 163-164. – P. 84-97.

5. Tine, L. Hyperthermia in combination with emerging targeted and immunotherapies as a new approach in cancer treatment / L. Tine, Z. Ekevan, I. Benoît, V.C. Kris, P. Marc, G. Elisa and B. Johannes // *Cancers*. – 2024. – V. 16. – P. 505-520.

6. Elming, P.B. Hyperthermia: The optimal treatment to overcome radiation resistant hypoxia / P.B. Elming, B.S. Soerensen, A.L. Oei, N.A. Franken, J. Crezee, J. Overgaard, M.R. Horsman // *Cancers* – 2019. – V. 11. – P. 60-67.

7. Mallory, M. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcomin / E. Gogineni, G.C. Jones, L. Greer, C.B. Simone // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2015. – V. 97. – No 15. – P. 30018-30032.

8. Жеребцова, А.И. Аналитический обзор математических моделей взаимосвязи параметров кровоснабжения и кожной температуры // *Приборостроение и биотехнические системы*, 2015. – Т. 5, №313. – С. 104-113.

9. Pennes, H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm // *J. Appl. Physiol.* – 1948. – V. 1. – P. 93-102.

10. Pryor, R.G. *Multiphysics modeling Comsol: a first principles approach*. – Boston: Jones & Bartlett Learning, 2009. – 852 p.

11. Wongchadukul, P. Mathematical modeling of multilayered skin with embedded tumor through combining laser ablation and nanoparticles: Effects of laser beam area, wavelength, intensity, tumor absorption coefficient and its position. / P. Wongchadukul, P. Rattanadecho // *International Journal of Heat and Technology*. – 2021. – V. 39. – No 1. – P. 89-100.

12. Xu, Y. Mathematical simulation of temperature distribution in tumor tissue and surrounding healthy tissue treated by laser combined with indocyanine green // *Theoretical Biology and Medical Modelling Theoretical Biology and Medical Modelling*. – 2019. – V. 16. – P. 1-11.