

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Τομέας Φυσικής
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο



Υπολογιστική μελέτη της φωτοθερμικής δράσης σε
συνδυασμένες θεραπείες στην ογκολογία

Computational study of the photothermal action in
combined therapies in oncology

Διπλωματική εργασία της
Χρονοπούλου Ελένης

Επιβλέπουσα
Μακροπούλου - Λουκογιαννάκη Μυρσίνη
Ομότιμη καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα 2022

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία υλοποιήθηκε στο διάστημα μεταξύ Φεβρουαρίου του 2021 και Ιανουαρίου του 2022, σε μία δύσκολη χρονιά λόγω του COVID-19. Η εκπόνηση μίας διπλωματικής εργασίας είναι ούτως ή άλλως ένα δύσκολο εγχείρημα το οποίο απαιτεί επιμονή, υπομονή, αφοσίωση, συστηματική ενασχόληση και, κατά κύριο λόγο, ορθή καθοδήγηση. Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, σε αυτό το σημείο, οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε ορισμένους ανθρώπους, η συμβολή και η συμπαράσταση των οποίων, άμεση ή έμμεση, κρίθηκαν πολύτιμες και καθοριστικές στην περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και κατά συνέπεια των πτυχιακών σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω, καταρχάς, στην ομότιμη καθηγήτρια του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου και επιβλέπουσα της διπλωματικής κυρία Μακροπούλου-Λουκογιαννάκη Μυρσίνη. Παρόλο που το ενδιαφέρον μου για θέματα ιατρικής φυσικής είχε εκδηλωθεί από τα σχολικά μου χρόνια, δεν ήταν παρά στις πτυχιακές μου σπουδές που μέσω των μαθημάτων της, απέκτησα τη δυνατότητα να εμβαθύνω σε έναν τόσο ελκυστικό κλάδο. Την ευχαριστώ ιδιαίτερω για την αγαστή συνεργασία που αναπτύξαμε, για τις γνώσεις τις οποίες μου μεταλαμπάδευσε, τις πολύτιμες συμβουλές, διορθώσεις και υποδείξεις της, καθώς και την οργάνωση του περιεχομένου στο σύνολο της διπλωματικής εργασίας.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μεταδιδακτορική ερευνήτρια κυρία Σπυράτου Ελίνα για την άμεση ανταπόκρισή της σε οποιοδήποτε προβληματισμό προέκυψε, το αμέριστο ενδιαφέρον της και την πολύτιμη υποστήριξή της.

Ευχαριστίες δεν θα μπορούσα να μην απευθύνω στον τότε υποψήφιο διδάκτορα και σήμερα διδάκτορα Φυσικό Ιατρικής Καρελιώτη Γιώργο, ο οποίος ήταν παρών σε κάθε στάδιο και βήμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Μέσα από τις παραγωγικές υποδείξεις του, τις ποικίλες ιδέες του ως προς τη φύση των προσομοιώσεων αλλά και τη μορφοποίησή τους, καθώς και τον επιδέξιο τρόπο που επεσήμανε λάθη και διορθώσεις, συνέβαλε τα μέγιστα για την εκπόνηση της ερευνητικής εργασίας. Κυρίως τον ευχαριστώ, όμως, γιατί μέσα από τις γνώσεις του εμπλούτισε τη σκέψη μου και ήταν πάντα διαθέσιμος για εποικοδομητικό διάλογο και συζήτηση.

Νιώθω, επιπλέον, υποχρεωμένη να ευχαριστήσω θερμά το φίλο και συνάδελφο Κρομμύδα Ιάσωνα, ο οποίος με την έμπρακτη υποστήριξή του και τις πολύτιμες γνώσεις του σε υπολογιστικά προγράμματα, με ενθάρρυνε καθημερινά, συμβάλλοντας με το δικό του τρόπο στην ολοκλήρωση της συγγραφής.

Κλείνοντας, ευχαριστώ ειλικρινά, τους γονείς και τους φίλους μου για την ηθική τους στήριξη, την υπομονή και την κατανόηση που έδειξαν στο δύσκολο διάστημα εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Τους ευγνωμονώ που στέκονται πάντα δίπλα μου, τόσο στις επιτυχίες όσο και στις αποτυχίες, παρακινώντας με να προσπαθώ πάντα για τα μέγιστα δυνατά.

Χρονοπούλου Ελένη

© (2022) Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. All rights Reserved. Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σ' αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία, σε γενικό πλαίσιο, πραγματεύεται τη μελέτη της φωτοθερμικής θεραπείας του καρκίνου σε συνδυασμό με την έγχυση νανοδομών χρυσού στον καρκινικό όγκο, ώστε να διαπιστωθεί σε τι βαθμό η διάχυση της θερμότητας πλήττει τον πέριξ υγιή ιστό. Πιο συγκεκριμένα, το παρόν πόνημα ξεκινά με μία εισαγωγή γύρω από την πολυδιάστατη ασθένεια του καρκίνου, καθώς και από τις διαχρονικές προσπάθειες αντιμετώπισής του. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται βασικές γνώσεις σχετικά με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, τους τρόπους εκπομπής και απορρόφησης της, καθώς και την αλληλεπίδρασή της με την έμβια ύλη και τους μαλακούς ιστούς. Ο βασικός μηχανισμός της φωτοθερμίας απαιτεί την παρουσία δέσμης laser. Για το λόγο αυτό, δεν θα μπορούσαν να παραλειφθούν οι βασικές αρχές των laser, όπως και καίριες ιδιότητες της δέσμης τους. Στο τρίτο κεφάλαιο λαμβάνει χώρα μία πιο αναλυτική παρουσίαση της φωτοθερμίας. Παράλληλα, ενότητες του κεφαλαίου έχουν αφιερωθεί στην εισαγωγή του αναγνώστη στα βασικά χαρακτηριστικά των νανοδομών, με ιδιαίτερη έμφαση στα νανοσωματίδια χρυσού. Ακόμα, αναφέρονται τα πλασματικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στις μεταλλικές επιφάνειες. Κλείνοντας, το κεφάλαιο παραθέτει βασικά σημεία των μηχανισμών κυτταρικού θανάτου, κατόπιν δράσης της πλασματικής φωτοθερμικής θεραπείας. Από το κεφάλαιο τέσσερα και μετά ο αναγνώστης έρχεται σε επαφή με το πειραματικό/υπολογιστικό μέρος της παρούσας εργασίας. Για την υλοποίηση των προσομοιώσεων επιστρατεύτηκε το λογισμικό COMSOL Multiphysics® (Stockholm, Sweden). Αρχικά σχεδιάστηκε η γεωμετρία ενός μυός, οι εσωτερικές δομές των προς εξέταση οργάνων και πιο συγκεκριμένα, οι πνεύμονες, η καρδιά, ο σπλήνας, το συκώτι, η τραχεία και οι δύο βρόγχοι. Στη συνέχεια εισήχθησαν όλες οι βασικές φυσικές, οπτικές και θερμικές παράμετροι τόσο των ιστών, όσο και των νανοσωματιδίων χρυσού, με βάση το μήκος κύματος της δέσμης. Αναφορικά με τα modules χρησιμοποιήθηκαν τα «Radiative Beam in Absorbing Media» και «Bioheat Transfer». Το πρώτο επικεντρώνεται στη διάδοση δέσμης φωτός εντός δομών και το δεύτερο στην ανάπτυξη και διάχυση της θερμότητας που επάγεται από την προαναφερθείσα δέσμη. Εν συνεχεία, επιλέχθηκε η πυκνότητα του πλέγματος και δομήθηκαν ορισμένα σενάρια θεραπείας με βάση παραμέτρους που επηρεάζουν την τοπική άνοδο της θερμοκρασίας τόσο στην καρκινική περιοχή, όσο και στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Τέτοιοι παράγοντες είναι η πυκνότητα ενέργειας της προσπίπτουσας δέσμης, ο χρόνος ακτινοβολήσης, η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων στον όγκο. Αφότου οι προσομοιώσεις έλαβαν τέλος, τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν, σχολιάστηκαν και αξιολογήθηκαν. Βέβαια, κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μίας μοντελοποίησης πρέπει να ελέγχονται σε κάθε βήμα και να επαναπροσαρμόζονται μία ευρεία γκάμα παραμέτρων και παραγόντων. Έτσι, αφιερώθηκε μία ενότητα στη στρατηγική αντιμετώπιση μη αναμενόμενων αποτελεσμάτων. Τέλος, παρατέθηκε ο επίλογος με τα γενικά συμπεράσματα όλης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, καθώς και μελλοντικούς στόχους, όσον αφορά τη θεραπεία του καρκίνου μέσω φωτοθερμικής δράσης με έγχυση νανοδομών στην περιοχή του όγκου.

Σημείωση: Στην παρούσα εργασία έχει επιλεγθεί η παρουσίαση των δεκαδικών ψηφίων να γίνεται με χρήση του συμβόλου «.», αντί για «,».

Abstract

This current thesis is, overall, focused on the research of photothermal therapy for cancer, along with the infusion of gold nanoparticles on the tumor, to ascertain up to what extent the infusion of the heat affects the healthy nearby tissue. In particular, the present essay begins with an introduction on the multidimensional disease of cancer, as well as the intertemporal attempts for its remedy. Following this introduction, fundamental knowledge of electromagnetic radiation, the ways of its emissions and its absorption, and the interaction with the electromagnetic radiation with the living matter and soft tissues are exhibited. The essential mechanism of photothermal therapy requires the presence of a laser beam. For this reason, neither the fundamental principles of laser, nor the significant qualities of their beam can be omitted. The third chapter contains a more thorough presentation of photothermal therapy, while some sections of the chapter have been written, to accomplish the inclusion of the reader on the main characteristics of nanoparticles, mainly gold nanoparticles. Furthermore, surface plasmon resonance that take place on metallic surfaces are mentioned. Concluding, the chapter cites the principal points regarding to the mechanisms of cell death, after the plasmonic photothermal therapy has taken place. The chapters from number four and on, contain the experimental-calculating part of the thesis. To implement the simulations, the COMSOL Multiphysics® (Stockholm, Sweden) was used. Firstly, the geometry of a single muscle was designed, and the internal structure of the organs that were to be examined, specifically the lungs, the heart, the spleen, the liver, the trachea and the two bronchi were designed, gradually. Subsequently, all the main natural, optical and thermal parameters of the tissues and the gold nanoparticles, as well, based on the wavelength of the beam. Regarding to the modules, «Radiative Beam in Absorbing Media» and «Bioheat Transfer» were utilized. The first one, is mainly focused on the dissemination of a beam of light on the inside of the structures, whereas the second one is associated with the development and the diffusion of the heat, that is induced from the abovementioned beam. Afterwards, the density of the grid was defined and some scenarios of therapy were structured, based on the parameters that affect the local rise of the temperature on the cancerous area and the nearby healthy tissue. Such factors are the irradiation of the incident beam, the time of simulation, the concentration of the nanoparticles on the tumor. When the simulations were all completed, the results were exhibited, annotated, and evaluated. Consequently, a solid section is focused solemnly on the strategic of dealing with non-anticipated results. Finally, an epilogue was cited that included all the inferences of this current thesis, and additionally, future goals regarding to the cure of cancer, by using photothermal therapy combined with gold nanoparticles diffusion on the area of the tumor.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	i
Περίληψη	iii
Abstract	iv
Περιεχόμενα	v
Κατάλογος Σχημάτων	vii
Κατάλογος Πινάκων	viii
1 Εισαγωγή στη φωτοθερμική θεραπεία του καρκίνου	1
1.1 Καρκίνος	1
1.2 Αντιμετώπιση του καρκίνου	1
1.3 Σκοπός της εργασίας	5
2 Αρχές των laser	5
2.1 Ηλεκτρομαγνητική Ακτινοβολία	5
2.2 Εκπομπή και απορρόφηση ακτινοβολίας	8
2.3 Ιδιότητες δέσμης laser	13
2.4 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας και ύλης	14
3 Φωτοθερμία	19
3.1 Εισαγωγικά Στοιχεία	19
3.2 Νανοσωματίδια και φωτοθερμία	21
3.3 Νανοσωματίδια Χρυσού	22
3.4 Πλασμονικά Φαινόμενα	23
3.5 Διαδικασίες κυτταρικού θανάτου στην ΠΦΘΘ	27
4 Θεωρητική μελέτη της φωτοθερμικής θεραπείας	29
4.1 Εισαγωγή	29
4.2 Θεωρητικά στοιχεία COMSOL Multiphysics®	31
4.3 Υπολογιστική μελέτη υπερθερμίας	31
4.4 Ο ρόλος της γεωμετρίας	36
4.5 Ο ρόλος της πυκνότητας του πλέγματος	37
5 Υπολογιστικές προσομοιώσεις στην ΠΦΘΘ	41
5.1 Γενικά στοιχεία	41
5.2 Βασικά φυσικά μεγέθη	42
5.3 Σενάρια θεραπείας ως προς το χρόνο και την πυκνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας	44
5.4 Σενάρια θεραπείας ως προς τη συγκέντρωση των νανοσωματιδίων χρυσού	53
5.5 Αλλαγή συντεταγμένων σφαίρας νανοσωματιδίων	61
5.6 Στρατηγική αντιμετώπιση μη αναμενόμενων αποτελεσμάτων	65

6 Επίλογος	66
6.1 Συμπεράσματα	66
6.2 Μελλοντικοί Στόχοι	68
Αναφορές	70

Κατάλογος Σχημάτων

1	Καμπύλες βάθους δόσης πρωτονίων και φωτονίων.	3
2	Μηχανισμός δράσης φωτοδυναμικής θεραπείας.	4
3	Πηγή σφαιρικού κελύφους.	6
4	Μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ ατόμου και φωτονίου.	9
5	Ηλεκτρομαγνητισμό Φάσμα και Laser.	10
6	Τύποι ιατρικών laser και βάθος διείσδυσης δέσμης laser στα στρώματα του δέρματος.	11
7	Βασικά μέρη ενός laser.	12
8	Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton, δίδυμη γένεση.	15
9	Τύποι ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και αλληλεπιδράσεις.	16
10	Οπτικό Παράθυρο	17
11	Η πυκνότητα ισχύος ως συνάρτηση του χρόνου αλληλεπίδρασης.	19
12	Τύποι φωτοθερμικών απορροφητών στη ΦΘΘ.	21
13	Είδη χρυσών νανοσωματιδίων.	22
14	(a) Φάσματα απορρόφησης νανοσωματιδίων χρυσού διαφορετικών διαμέτρων (10-1000 nm). (b) Η διατομή απορρόφησης των νανοσωματιδίων χρυσού ως συνάρτηση της διαμέτρου τους.	25
15	Σύγκριση με βάση το μέγεθος και το σχήμα της απορρόφησης σε διαφορετικά μήκη κύματος: A, AuNPs και B, Silver NPs	26
16	Μηχανισμός δράσης κυτταρικού θανάτου στην ΠΦΘΘ που προκαλείται από νανοϋλικά στο μικροπεριβάλλον του όγκου.	27
17	(a) Φάσμα εκπομπής πριν από ΠΦΘΘ σε μύες. (b) Μεταβολή του όγκου της καρκινικής περιοχής με την πάροδο των ημερών.	29
18	Στάδια ΦΦΘ με έγχυση νανοσωματιδίων σε ποντίκια.	29
19	Κρίσιμοι παράγοντες για επίτευξη αποτελεσματιών φωτοθερμικών κλινικών εφαρμογών.	30
20	Περιβάλλον εργασίας COMSOL.	33
21	Εσωτερικές δομές μύος όπως σχεδιάστηκαν στο COMSOL.	36
22	Τύπος πλέγματος σε συνάρτηση με αριθμό στοιχείων.	38
23	Τύπος πλέγματος σε συνάρτηση με το χρόνο προσομοίωσης.	39
24	Τύποι πλεγμάτων στο προσομοιωτικό περιβάλλον του COMSOL.	40
25	Προσομοιωτικό περιβάλλον εφαρμογής που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας τον Application Builder του COMSOL.	42
26	Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης.	45
27	Μέγιστη και ελάχιστη θερμοκρασία για Case1: 350 mW, Case2: 400 mW, Case3: 450 mW και Case4: 500 mW για 300 και 600 s αντίστοιχα.	46
28	Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης.	46
29	Ποσοστά νέκρωσης όγκου και εξάρτησή τους από το χρόνο ακτινοβολήσης για τα αντίστοιχα σενάρια θεραπείας.	47
30	Ποσοστά νέκρωσης για 550, 600 και 650 mW/cm^2 μετά από 300 s ακτινοβολήσης.	48

31	Case 1: 550 <i>mW</i> & 194 <i>s</i> , Case 2: 600 <i>mW</i> & 152 <i>s</i> και Case 3: 600 <i>mW</i> & 200 <i>s</i> . Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.	49
32	Επιδερμική νέκρωση ως συνάρτηση της θερμοκρασίας στις περιπτώσεις ανθρώπου, χοίρου και ποντικιού.	50
33	Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') Case 1: 550 <i>mW</i> & 194 <i>s</i> , (β') Case 2: 600 <i>mW</i> & 152 <i>s</i> και (γ') Case 3: 600 <i>mW</i> & 200 <i>s</i>	51
34	Θερμοκρασιακή κατανομή μύος για (α') Case 1: 550 <i>mW</i> & 194 <i>s</i> , (β') Case 2: 600 <i>mW</i> & 152 <i>s</i> και (γ') Case 3: 600 <i>mW</i> & 200 <i>s</i>	51
35	Συγκεντρωτική απεικόνιση της εξάρτησης της ανόδου της μέγιστης θερμοκρασίας στον όγκο, στο δέρμα και στις εσωτερικές δομές σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολίας και την προσπίπτουσα ακτινοβολία.	52
36	Ποσοστά νέκρωσης για 550, 600 και 650 <i>mW/cm</i> ² μετά από 600 <i>s</i> ακτινοβολίας.	53
37	Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') 550 <i>mW</i> & 600 <i>s</i> , (β') 600 <i>mW</i> & 600 <i>s</i> και (γ') 650 <i>mW</i> & 600 <i>s</i>	53
38	Κλινικές εφαρμογές με AuroShells®.	55
39	Ποσοστό νέκρωσης και θερμοκρασιακή κατανομή μύος για Case 1: 550 <i>mW</i> & 194 <i>s</i> με τη νέα συγκέντρωση νανοσωματιδίων.	56
40	(α') Εξάρτηση μέσης θερμοκρασίας όγκου για 450, 500 & 550 <i>mW</i> και 6.1E8 & 6.1E9 # of AuNPs. (β') Ποσοστό χωρικής καρκινικής νέκρωσης σε συνάρτηση με το χρόνο για 450, 500 & 550 <i>mW</i> και 6.1E8 & 6.1E9 # of AuNPs.	57
41	Case 4: 450 <i>mW</i> & 184 <i>s</i> και Case 5: 450 <i>mW</i> & 228 <i>s</i> . Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.	59
42	Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') τετλατινάσε 4: 450 <i>mW</i> & 184 <i>s</i> και (β') Case 5: 450 <i>mW</i> & 228 <i>s</i>	60
43	Θερμοκρασιακή κατανομή μύος για (α') Case 4: 450 <i>mW</i> & 184 <i>s</i> και (β') Case 5: 450 <i>mW</i> & 228 <i>s</i>	60
44	(α') Αρχική θέση σφαίρας νανοσωματιδίων (AuNPs) και (β') Νέα θέση σφαίρας νανοσωματιδίων (AuNPs).	61
45	(α') Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας για τις νέες συντεταγμένες θέσης της σφαίρας των AuNPs στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολίας για τιμές 450, 500, 550, 600 & 650 <i>mW</i> και (β') Σύγκριση μέσων θερμοκρασιών σεναρίων θεραπείας για αρχική (old) και νέα (new) θέση σφαίρας νανοσωματιδίων.	62
46	Case 6: 600 <i>mW</i> & 222 <i>s</i> και Case 7: 650 <i>mW</i> & 170 <i>s</i> . Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.	63
47	Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') Case 6: 600 <i>mW</i> & 222 <i>s</i> και (β') Case 7: 650 <i>mW</i> & 170 <i>s</i>	64
48	(α') Θερμοκρασιακή κατανομή μύος και (β') νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για 550 <i>mW</i> και διπλασιασμένη ακτίνα δέσμης.	65
49	Cut Points στις δομές οργάνων.	66

Κατάλογος Πινάκων

1	Βασικές παράμετροι προσομοίωσης.	35
2	Οπτικές και θερμικές ιδιότητες των ιστών για μήκος κύματος $\lambda=800$ nm. . . .	44
3	Τα 14 σενάρια θεραπείας.	44

1 Εισαγωγή στη φωτοθερμική θεραπεία του καρκίνου

1.1 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι μία εξαιρετικά σοβαρή ασθένεια, ή καλύτερα ένα σύνολο ασθενειών, η οποία χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση μη φυσιολογικών κυττάρων [1, 2]. Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα την πιο συχνή αιτία θανάτου στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη είναι η δεύτερη αιτία μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στο 75% των περιπτώσεων πλήττονται άτομα άνω των 55 ετών και πλέον θεωρούμε ότι διαγιγνώσκονται παγκοσμίως περίπου 15 εκατομμύρια νέοι ασθενείς με καρκίνο το χρόνο.

Ο πρώτος που ονόμασε τη συγκεκριμένη νόσο καρκίνο ήταν ο «πατέρας της Ιατρικής», ο Ιπποκράτης, ο οποίος χρησιμοποίησε τους όρους «καρκίνος» και «καρκίνωμα» για να περιγράψει διάφορους όγκους που εμφάνιζαν εσωτερικά ή εξωτερικά έλκη και διογκώσεις. Τους παρομοίασε δηλαδή με καβούρια (καρκίνοι στα αρχαία ελληνικά) από το σχήμα των ακτινωτών μεταστάσεων των καρκινικών κυττάρων [3]. Οι πρώτες γνωστές περιγραφές του καρκίνου συναντώνται σε επτά παπύρους οι οποίοι χρονολογούνται στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και παρέχουν γνώσεις σχετικά με το πώς οι Αιγύπτιοι εξασκούσαν την ιατρική πρακτική. Δύο από αυτούς, γνωστοί και ως πάπυροι των ‘Edwin Smith’ και ‘George Ebers’ περιέχουν περιγραφές καρκίνου οι οποίες χρονολογούνται περίπου το 1600 π.Χ..

Σχετικά με τον όρο «όγκος», αυτός αποδίδεται στον Γαληνό [4]. Οι καρκινικοί όγκοι μπορεί να υπάρχουν στη γη από την εποχή των δεινοσαύρων [5], ωστόσο την πρώτη φυσική απόδειξη κακοήθους όγκου σε προϊστορικό άνθρωπο αποτελεί ένα τμήμα 5ου μεταταρσίου οστού (hominin metatarsal specimen - SK 7923), που ανακαλύφθηκε στο σπήλαιο Swartkrans της Νοτίου Αφρικής [6]. Χρονολογείται 1.6 με 1.8 εκατομμύρια χρόνια πριν και πρόκειται για περίπτωση οστεοσαρκώματος. Οι καρκινικοί όγκοι εξαρτώνται άμεσα από την καλή οξυγόνωση και την επαρκή προμήθειά τους σε θρεπτικά στοιχεία. Διακρίνονται από την έντονη και άναρχη αγγειογένεση προκειμένου να καλύψουν τις μεταβολικές τους ανάγκες και μάλιστα, όταν αναπτυχθούν σε μεγάλη κλίμακα, το κέντρο τους μεταπίπτει σε νεκρωτικό (necrotic) και υποξικό (hypoxic) [7]. Τα υποξικά καρκινικά κύτταρα είναι τρεις φορές πιο ανθεκτικά στην ακτινοθεραπεία από τα καρκινικά κύτταρα, που έχουν καλή οξυγόνωση [8].

1.2 Αντιμετώπιση του καρκίνου

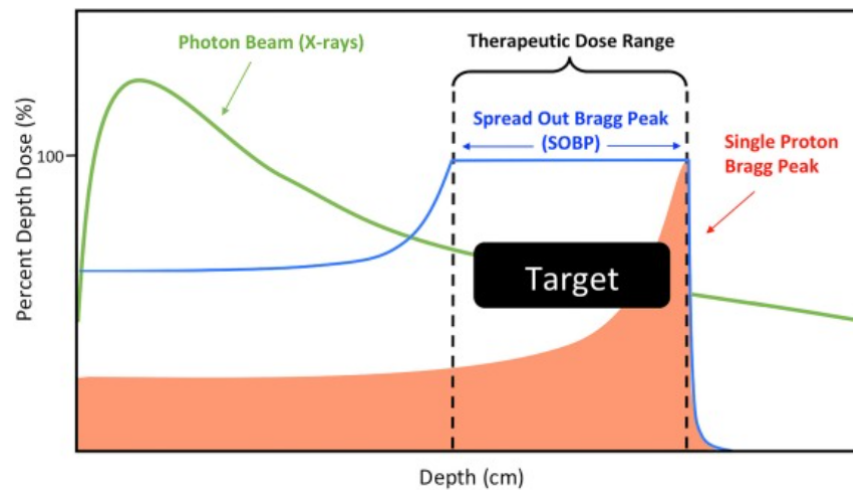
Η θεραπεία του καρκίνου έχει περάσει από μία αργή διαδικασία εξέλιξης. Σε κάποιο βαθμό η πεποίθηση πως ο καρκίνος δεν μπορεί να θεραπευτεί έχει επιβιώσει μέχρι και τον 21^ο αιώνα τροφοδοτώντας έτσι περισσότερο το φόβο που έχουν οι άνθρωποι για την ασθένεια. Οι αρχαίοι αναγνώριζαν πως δεν υπήρχε θεραπευτική αγωγή κατόπιν εξάπλωσης του καρκίνου και ότι η παρέμβαση μπορεί να ήταν πιο επιβλαβής από κάθε θεραπεία. Παρόλα αυτά, παρά την ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών καρκίνου, αυτά αντιμετωπίζονται πλέον με μεγαλύτερη επιτυχία καθώς υπάρχει πληθώρα θεραπευτικών επιλογών με τα αντίστοιχα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Πιο αναλυτικά, μία από τις πιο συμβατικές μεθόδους θεραπείας είναι η χειρουργική αντιμετώπιση. Ο Γαληνός έκανε λόγο για χειρουργική αφαίρεση καρκίνου του μαστού, εάν και εφόσον ο όγκος βρισκόταν σε αρχικό στάδιο. Βέβαια η χειρουργική θεραπεία άνθισε μετά τη χρήση αναισθησίας το 1846 και τα επόμενα 100 χρόνια έγιναν γνωστά ως «ο αιώνας του χειρουργού» ('the century of the surgeon') [9]. Καθοριστικό ρόλο διαδραμάτισε η επιβεβαίωση της υπόθεσης του Paget από τη σύγχρονη κυτταρική και μοριακή βιολογία σχετικά με τις καρκινικές μεταστάσεις [10, 11]. Σε ένα λαμπρό άλμα λογικής ο Paget έκανε μία αναλογία μεταξύ της μετάστασης του καρκίνου και των σπόρων που μεταφέρονται προς όλες τις κατευθύνσεις αλλά μπορούν να αναπτυχθούν μόνο εάν βρεθούν σε πρόσφορο έδαφος (seed and soil hypothesis). Αυτή η κατανόηση της μετάστασης έγινε βασικό στοιχείο στην αναγνώριση των περιορισμών της χειρουργικής επέμβασης του καρκίνου και τελικά επέτρεψε στους ιατρούς να αναπτύξουν συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν μετά από τη χειρουργική επέμβαση για να καταστρέψουν κύτταρα που είχαν εξαπλωθεί σε όλο το σώμα, έτσι ώστε να μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν λιγότερο ακρωτηριαστικές επεμβάσεις για τη θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου. Σημαντικός παράγοντας στην κατά το δυνατόν ασφαλή αφαίρεση του εντοπισμένου όγκου και την αποφυγή της εξάπλωσής του είναι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Μέχρι τα τέλη του 20^{ου} αιώνα η ταυτοποίηση περιστατικών καρκίνου απαιτούσε διαγνωστική επέμβαση ώστε να παρθούν και να εξεταστούν μη φυσιολογικά δείγματα ιστού (βιοψία). Αυτή η διαδικασία άρχισε να αντικαθίσταται σε ένα βαθμό το 1970 από τεχνικές ιατρικής απεικόνισης όπως οι υπέρηχοι (ultrasound), η υπολογιστική τομογραφία με ακτίνες - X (αξονική - CT scan), η μαγνητική τομογραφία (MRI scan) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan) [9]. Η αξονική τομογραφία και ο υπέρηχος μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να καθοδηγήσουν τις βελόνες βιοψίας κατά τη χειρουργική παρέμβαση σε όγκους. Ακόμα, η ανάπτυξη λιγότερων επεμβατικών μεθόδων όπως η λαπαροσκοπική και γενικά η ενδοσκοπική [12] καθώς και η κρυογονική [13] χειρουργική προσφέρουν τη δυνατότητα καταστροφής των όγκων χωρίς την αφαίρεσή τους με ανοιχτή χειρουργική τομή, αλλά και τα laser μπορούν πλέον να αντικαταστήσουν το κλασικό μηχανικό ή ηλεκτρικό νυστέρι. Ακόμα και σήμερα, βέβαια, η χειρουργική αντιμετώπιση αδυνατεί να αποτελέσει μοναδικό τρόπο θεραπείας σε πολλές περιπτώσεις, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η αδυναμία/παράλειψη αφαίρεσης μέρους του καρκινικού ιστού που πιθανά έχει διηθήσει τους γύρω υγιείς ιστούς. Έτσι η χειρουργική εκτομή λειτουργεί συνδυαστικά με τη χρήση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας για ουσιαστικότερη δράση.

Σχετικά με την ακτινοθεραπεία περίπου το 50% όλων των καρκινοπαθών υποβάλλονται σε αυτή κατά τη διάρκεια της νόσου, ενώ συνολικά συμβάλλει στο 40% της θεραπευτικής αγωγής για τον καρκίνο [14]. Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η μεγιστοποίηση της δόσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στον καρκινικό ιστό με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο υγιής περιβάλλον ιστός. Η βιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας εξαρτάται από παράγοντες όπως η γραμμική μεταφορά ενέργειας (Linear Energy Transfer - LET), η συνολική δόση ακτινοβολίας, η ακτινοευαισθησία των κυττάρων-στόχων καθώς και από τον κερματισμό της δόσης (fractionation rate) [15]. Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει συμβάλλει στην κατασκευή μηχανημάτων με ακρίβεια ακτινοβολήσης ακόμα και μικρότερη του χιλιοστού, ώστε ο όγκος να καταστρέφεται και οι γύρω ιστοί να δέχονται από πολύ μικρή έως και καθόλου δόση ακτινοβολίας (χρήση ακτίνων υψηλής ενέργειας -X ή -γ) [16]. Η στερεοτακτική, η διαμορφούμενης έντασης και με κινούμενο στόχο ακτινοβολήση (λόγω κίνησης κατά την αναπνοή) αποτελούν νεότερα δεδομένα στην ακτινοθεραπεία. Ο συνδυασμός της με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία έχει

εισέλθει πλέον στην καθημερινή κλινική πράξη στην ογκολογία.

Ακόμα, μεγάλη πρόοδος σημειώνεται στη χρήση πρωτονίων για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Ο Robert Wilson ήταν ο πρώτος ο οποίος πρότεινε το 1946 τη σωματιδιακή θεραπεία [17]. Σε σύγκριση με τα φωτόνια που εναποθέτουν συνεχώς τη δόση σε ολόκληρο τον όγκο στόχο και εμφανίζουν και δόση εξόδου, η κατανομή της δόσης των πρωτονίων σχηματίζει μία κορυφή Bragg, υποδηλώνοντας τη μέγιστη εναπόθεση δόσης σε ένα πεπερασμένο βάθος ιστού και στη συνέχεια την απότομη πτώση της δόσης, δηλαδή απουσία ακτινοβολίας πέρα από το επιθυμητό εύρος (βλέπε σχήμα 1) [18, 19]. Έτσι, η θεραπεία πρωτονίων καθίσταται ιδανική για όγκους που βρίσκονται σε κρίσιμες περιοχές.

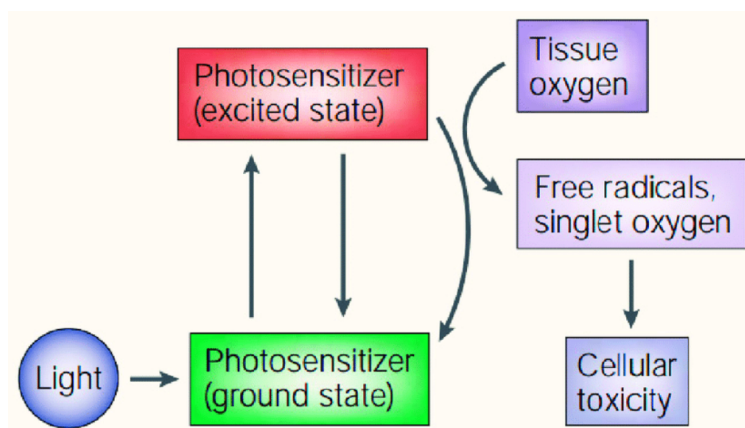


Σχήμα 1: Καμπύλες βάθους δόσης πρωτονίων και φωτονίων. Η πεπλατυσμένη κορυφή Bragg είναι η θεραπευτική κατανομή ακτινοβολίας που δημιουργείται από το άθροισμα πολλαπλών μεμονωμένων κορυφών Bragg (όπως η πορτοκαλί κορυφή Bragg) που κυμαίνονται σε διαφορετικά βάθη. Σημειώνεται η ταχεία πτώση της δόσης μετά την κορυφή Bragg των πρωτονίων σε σύγκριση με τη δέσμη φωτονίων που εμφανίζει δόση εξόδου. Πηγή: Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer *Oral Oncology*, 88:66–74, 01 2019

Η χημειοθεραπεία εξακολουθεί να παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του καρκίνου. Έχει βελτιωθεί όσον αφορά τις παρενέργειες, αλλά τα προβλήματα τοξικότητας λόγω συστηματικής χρήσης είναι ακόμα αισθητά. Η ορμονική θεραπεία παραμένει σταθερή αξία στους καρκίνους μαστού και προστάτη [20, 21], ενώ ολοένα και πιο αισθητή γίνεται η παρουσία της ανοσοθεραπείας. Σχετικά με την ανοσοθεραπεία ακόμη και στο παρελθόν, οι επιστήμονες αναγνώριζαν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ήταν η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον του καρκίνου. Σήμερα, η ανοσοθεραπεία έχει μπει πλέον στην κλινική πράξη, αν και διανύει τα πρώτα της βήματα. Η δράση της ανοσοθεραπείας γίνεται μέσω της ενεργοποίησης και ενίσχυσης του ανοσοποιητικού μηχανισμού που είναι υπεύθυνος για την καταπολέμηση του καρκίνου. Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας είναι συνήθως ήπιες και καλά ανεχτές από τους ασθενείς, ενώ υπάρχουν εξετάσεις που μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοθε-

ραπεία [22].

Με την εφεύρεση των laser το 1960 από τον Theodore Harold Maiman επιτυγχάνεται ένα τεράστιο άλμα προόδου: η παραγωγή μονοχρωματικής ακτινοβολίας, δηλαδή οι ενός μήκους κύματος δέσμες φωτός. Όσον αφορά την εξέλιξη των θεραπευτικών μηχανισμών κατά του καρκίνου, αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη εναλλακτικών θεραπειών, της φωτοδυναμικής θεραπείας και της υπερθερμίας. Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι μία μη επεμβατική μέθοδος η οποία αξιοποιεί την αλληλεπίδραση φωτός (συνήθως laser) με κατάλληλες φωτοευαισθητοποιές ουσίες (photosensitizer - PS) προκαλώντας οξειδωτικές βλάβες και άρα επιλεκτική καταστροφή όγκων-στόχων, ενώ βρίσκει εφαρμογές για επιφανειακούς όγκους, όπως ο καρκίνος του δέρματος [23] και, γενικότερα, για περιοχές όπου μπορεί να φτάσει το φως. Η χρήση μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η εντοπισμένη δράση, πιθανές επαναλαμβανόμενες θεραπείες και η διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης είναι μερικά από τα κύρια ευεργετικά χαρακτηριστικά της ΦΔΘ. Εντούτοις, στην εφαρμογή της μεθόδου υπάρχουν δυσκολίες. Περιορισμένο βάθος διείσδυσης, μη ιδανικοί φωτοευαισθητοποιητές, πολύπλοκη δοσιμετρία είναι ορισμένοι περιοριστικοί παράγοντες που εμποδίζουν την εκτεταμένη χρήση της ΦΔΘ [24]. Ο μηχανισμός της φωτοδυναμικής θεραπείας φαίνεται στην παρακάτω εικόνα:



Σχήμα 2: Μηχανισμός δράσης φωτοδυναμικής θεραπείας. Πηγή: Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy. Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-Mechanism-of-action-of-photodynamic-therapy-PDT-Reproduced-with-permission_fig1_329330614 [accessed 27 Jul, 2021]

Η υπερθερμία ή αλλιώς φωτοθερμική θεραπεία θα μας απασχολήσει στα πλαίσια αυτής της εργασίας και για αυτό θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο (βλ. κεφάλαιο 3).

Όλες οι παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν πολλά πλεονεκτήματα (για μεγαλύτερη εμβάθυνση εκτός των πλαισίων αυτής της εργασίας ο αναγνώστης μπορεί να συμβουλευτεί τις πηγές [25, 26, 27, 28]), αλλά και σε αρκετές περιπτώσεις σημαντικά μειονεκτήματα (αντίστοιχα αναφέρονται οι πηγές [29, 30, 31, 32]). Έτσι, το παρόν και το μέλλον της μάχης για την αντιμετώπιση του καρκίνου υποδεικνύει τη χρήση σύνθετων θεραπευτικών σχημάτων, με τη συνδυασμένη εφαρμογή μεθόδων αλλά και της νανοτεχνολογίας. Η πρόληψη και η έγκαιρη

διάγνωση, η σύγχρονη απεικόνιση, η σε βάθος γνώση της μοριακής βιολογίας, της ογκολογίας, της ιατρικής φυσικής και τελικά η αποτελεσματικότερη θεραπεία αποτελούν τη βάση για πιο αισιόδοξες προοπτικές.

1.3 Σκοπός της εργασίας

Οι φωτοθερμικές επιδράσεις που προκαλούνται από laser αποτελούν τη βάση νέων, ελάχιστα επεμβατικών θεραπευτικών και διαγνωστικών προσεγγίσεων σε διαφορετικούς ιατρικούς τομείς (από την Οφθαλμολογία έως τη Δερματολογία, Νευροχειρουργική, Ογκολογία κ.ά.). Η επιλογή των παραμέτρων της πηγής laser (μήκος κύματος, συνεχής ή παλμική λειτουργία, διαστάσεις του εύρους της δέσμης, χρόνος θεραπείας) και η επιλογή του κατάλληλου στόχου μπορεί να προκαλέσει διαφορετικούς βαθμούς θερμικών επιδράσεων στους βιολογικούς ιστούς, που κυμαίνονται από υπερθερμία ($43-50^{\circ}C$), μετουσίωση πρωτεϊνών και κολλαγόνου ($55-75^{\circ}C$), έως εξάτμιση του νερού των ιστών και αποδόμηση ή απανθράκωση (θερμοκρασίες $\geq 100^{\circ}C$) [33]. Σήμερα εμφανίζονται νέες έννοιες, βασισμένες στην ενεργοποίηση των φωτοθερμικών επιδράσεων μέσω νανοσωματιδίων, ιδιαίτερα στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Η βιοφωτονική διάγνωση του καρκίνου μπορεί να επιδιωχθεί με ενδοφλέβια έγχυση και επιλεκτική συσσώρευση νανοσωματιδίων χρυσού (AuNPs) μέσα στα κακοήγη κύτταρα, μέσω ανίχνευσης διαφορικής φωταύγειας.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι, μέσω της χρήσης προσομοιωτικών μεθόδων, να μελετηθεί ο μηχανισμός της φωτοθερμικής θεραπείας του καρκίνου σε συνδυασμό με την έγχυση νανοδομών χρυσού στον καρκινικό όγκο πειραματοζώων και να διαπιστωθεί σε τι βαθμό πλήττεται ο περιβάλλον υγιής ιστός από τη διάχυση της ακτινοβολίας και την τοπική άνοδο της θερμοκρασίας. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό COMSOL Multiphysics® (Stockholm, Sweden) έκδοση 5.5 ώστε να εισαχθούν οι απαραίτητες παράμετροι της πηγής (laser) και των πειραματοζώων (μυών) προκειμένου να αναπτυχθούν αποτελεσματικές τιμές θερμοκρασίας στο βιολογικό ιστό, αποφεύγοντας τη βλάβη του υγιούς περιβάλλοντα ιστού. Ως προσομοιωτικό μοντέλο σχεδιάστηκε η δομή ενός μυός και ως καρκινικός όγκος επιλέχθηκε καρκίνος του μαστού.

Στα πλαίσια του παραπάνω σκοπού, παρουσιάζουμε στο πρώτο μέρος μια σύντομη περιγραφή των επιμέρους θεμάτων που σχετίζονται με την ακτινοβολία laser, τη φωτοθερμία σε βιολογικούς ιστούς με ή χωρίς την παρουσία νανοσωματιδίων, καθώς και την *in silico* μελέτη της αλληλεπίδρασης των παραπάνω.

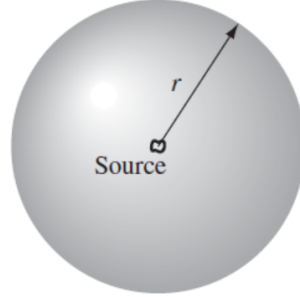
2 Αρχές των laser

2.1 Ηλεκτρομαγνητική Ακτινοβολία

Είναι λογικό πως για να υπάρξει ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, ή πιο απλά ένα κύμα, απαραίτητη είναι μία πηγή, δηλαδή μία διάταξη ηλεκτρικού φορτίου. Αυτό συμβαίνει διότι ένα φορτίο ή ένα ρεύμα το οποίο βρίσκεται σε ηρεμία δεν είναι δυνατό να παράξει ηλεκτρομαγνητικό κύμα. Αντιθέτως, τα πεδία των επιταχυνόμενων ρευμάτων και των μεταβαλλόμενων φορτίων μεταφέρουν ενέργεια

προς το άπειρο η οποία δεν επιστρέφει. Πρακτικά, δηλαδή, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία γεννιέται από χρονικές μεταβολές του ρεύματος και της πυκνότητας φορτίου.

Έστω μία εντοπισμένη πηγή κοντά στην αρχή των αξόνων η οποία έχει σχήμα σφαιρικού κελύφους ακτίνας r όπως φαίνεται στο σχήμα 3.



Σχήμα 3: Πηγή σφαιρικού κελύφους.

Για να βρεθεί η συνολική ισχύς που εξέρχεται δια μέσου αυτής της επιφάνειας αρκεί η ολοκλήρωση του διανύσματος Poynting:

$$P(r, t) = \oint \vec{S} \cdot d\vec{a} = \frac{1}{\mu_0} \oint (\vec{E} \times \vec{B}) \cdot d\vec{a} \quad (2.1)$$

Η ηλεκτρομαγνητική πληροφορία ταξιδεύει με την ταχύτητα του φωτός και επομένως η ενέργεια απελευθερώθηκε από την πηγή σε χρόνο $t_0 = t - r/c$.¹ Καθώς το r τείνει στο άπειρο προκύπτει η ακτινοβολούμενη ισχύς, δηλαδή η ενέργεια ανά μονάδα χρόνου που μεταφέρεται στο άπειρο και δεν επιστρέφει ποτέ:

$$P_{rad}(t_0) = \lim_{r \rightarrow \infty} P(r, t_0 + \frac{r}{c}) \quad (2.2)$$

Το πρόβλημα εδώ είναι πως το εμβαδόν της σφαίρας είναι $4\pi r^2$ και άρα το διάνυσμα Poynting σε μεγάλα r μακριά από την πηγή δεν θα πρέπει να φθίνει γρηγορότερα από το $1/r^2$. Αυτός είναι και ο λόγος που οι στατικές πηγές δεν ακτινοβολούν². Βέβαια, αν κοιτάξουμε τις εξισώσεις Jefimenko που συνδέουν πεδία με δυναμικά θα παρατηρήσουμε όρους που μεταβάλλονται σαν $1/r$. Οι χρονοεξαρτημένες γενικεύσεις των νόμων Coulomb και Biot-Savart αντίστοιχα είναι:

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int \left[\frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \rho(\vec{r}', t_r) + \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} \frac{1}{c} \frac{\partial \rho(\vec{r}', t_r)}{\partial t} - \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \frac{1}{c^2} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}', t_r)}{\partial t} \right] d^3\vec{r}' \quad (2.3)$$

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = -\frac{\mu_0}{4\pi} \int \left[\frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \times \vec{J}(\vec{r}', t_r) + \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} \times \frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}', t_r)}{\partial t} \right] d^3\vec{r}' \quad (2.4)$$

¹Τα πεδία εξαρτώνται από την κατάσταση της πηγής στο retarded χρόνο. Αν λύσουμε τη σχέση ως προς $r(t_0)$ καταλαβαίνουμε καλύτερα πως αυτή είναι η απόσταση ανάμεσα στην τροχιά του σωματιδίου και του σημείου παρατήρησης.

²Αρκεί κανείς να σκεφτεί το νόμο του Coulomb για τα ηλεκτροστατικά και το νόμο των Biot-Savart για τα μαγνητοστατικά πεδία αντίστοιχα.

Τα πεδία είναι πιο σύνθετα από τα δυναμικά, αφού στα πεδία δεν αντικαθίσταται απλώς ο χρόνος από τον καθυστερημένο χρόνο (όπως γίνεται στα δυναμικά), αλλά προκύπτουν εντελώς νέοι όροι. Αυτοί οι νέοι όροι στους οποίους έχουν εισαχθεί η πυκνότητα φορτίου και η πυκνότητα ρεύματος είναι που επιβιώνουν, αφού μεταβάλλονται σαν $1/r$, και ευθύνονται τελικά για την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία.

Η ακτινοβολία πρακτικά μας ενδιαφέρει επειδή οποιοδήποτε Η/Μ φαινόμενο το οποίο βιώνουμε στην καθημερινότητά μας (π.χ. ηλιακό φως) τελικά οφείλεται στο γεγονός του ότι υπάρχει πεδίο μακριά από την πηγή που το δημιουργεί. Αυτό δεν σημαίνει πως υπάρχει άπειρη ενέργεια, αλλά ότι η πηγή γεννάει περίπλοκο χωροχρονικά μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό και μαγνητικό πεδίο, τα οποία καθώς απομακρύνονται από αυτήν καταλήγουν να συντηρούν το ένα το άλλο και να φτιάχνουν τα κύματα [34].

Οι εκφράσεις των πεδίων ενός σημειακού φορτίου q το οποίο κινείται με τυχαίο τρόπο είναι:

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{R}{(\vec{R} \cdot \vec{u})^3} [(c^2 - v^2)\vec{u} + \vec{R} \times (\vec{u} \times \vec{a})] \quad (2.5)$$

όπου $\vec{R} = \vec{r} - \vec{w}(t_r)$ ³, $\vec{u} = c\hat{R} - \vec{v}$ και

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \frac{1}{c} \hat{R} \times \vec{E}(\vec{r}, t) \quad (2.6)$$

Στην εξίσωση του ηλεκτρικού πεδίου παρατηρούμε πως η συνιστώσα του πεδίου της ταχύτητας μεταβάλλεται σαν $1/R^2$ ενώ η συνιστώσα του πεδίου της επιτάχυνσης σαν $1/R$. Επομένως το πεδίο ταχύτητας διαμορφώνει το Η/Μ πεδίο κοντά στην πηγή που το δημιουργεί και η ακτινοβολία οφείλεται αποκλειστικά στο πεδίο επιτάχυνσης.

Το πεδίο ακτινοβολίας

$$\vec{E}_{rad} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{R}{(\vec{R} \cdot \vec{u})^3} \vec{R} \times (\vec{u} \times \vec{a}) \quad (2.7)$$

εξαιτίας του εξωτερικού γινομένου είναι πάντα κάθετο στο \vec{R} .

Το διάνυσμα Pointing είναι:

$$\vec{S} = \frac{1}{\mu_0} (\vec{E} \times \vec{B}) = \frac{1}{\mu_0 c} [\vec{E} \times (\hat{R} \times \vec{E})] = \frac{1}{\mu_0 c} [E^2 \hat{R} - (\hat{R} \cdot \vec{E}) \vec{E}] \quad (2.8)$$

Όμως παραπάνω δείξαμε πως $\vec{E}_{rad} \perp \vec{R}$ και επομένως ο δεύτερος όρος της εξίσωσης 2.8 μηδενίζεται. Συνεπώς,

$$\vec{S}_{rad} = \frac{1}{\mu_0 c} E^2 \hat{R} \quad (2.9)$$

³ \vec{R} είναι το διάνυσμα από το φορτίο μέχρι το σημείο παρατήρησης.

Για σύστημα αναφοράς όπου το φορτίο θα ηρεμούσε στιγμιαία τη χρονική στιγμή t_r , τότε $\vec{u} = c\vec{R}$ και

$$\vec{E}_{rad} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 c^2 R} [\hat{R} \times (\hat{R} \times \vec{a})] = \frac{\mu_0 q}{4\pi R} [(\hat{R} \cdot \vec{a})\hat{R} - \vec{a}] \quad (2.10)$$

Στην περίπτωση αυτή το διάνυσμα Pointing γίνεται:

$$\begin{aligned} \vec{S}_{rad} &= \frac{1}{\mu_0 c} \left(\frac{\mu_0 q}{4\pi R} \right)^2 [\vec{a} - (\hat{R} \cdot \vec{a})\hat{R}]^2 \hat{R} = \frac{1}{\mu_0 c} \left(\frac{\mu_0 q}{4\pi R} \right)^2 [(\hat{R} \cdot \vec{a})^2 - 2(\hat{R}\vec{a})(\hat{R}\vec{a}) + a^2] \\ &= \frac{1}{\mu_0 c} \left(\frac{\mu_0 q}{4\pi R} \right)^2 [a^2 - (\hat{R} \cdot \vec{a})^2] = \frac{1}{\mu_0 c} \left(\frac{\mu_0 q}{4\pi R} \right)^2 [a^2 - (|\hat{R}||\vec{a}|\cos\theta)^2] = \frac{1}{\mu_0 c} \left(\frac{\mu_0 q}{4\pi R} \right)^2 [a^2(1 - \cos^2\theta)] \\ &= \frac{\mu_0 q^2 a^2}{16\pi c^2} \left(\frac{\sin^2\theta}{R^2} \right) \hat{R} \end{aligned} \quad (2.11)$$

όπου θ είναι η γωνία μεταξύ των \hat{R} και \vec{a} .

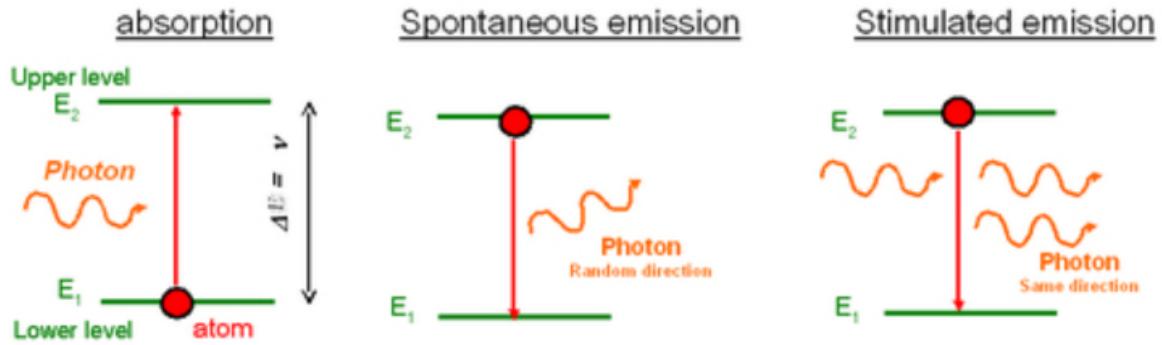
Με ολοκλήρωση του διανύσματος Pointing η συνολική ακτινοβολούμενη ισχύς είναι:

$$P(r, t) = \frac{\mu_0 q^2 a^2}{6\pi c} \quad (2.12)$$

Η εξίσωση 2.12 είναι γνωστή ως τύπος του **Larmor** για μη σχετικιστικές ταχύτητες και πρακτικά μας εξηγεί πως για να έχουμε ακτινοβολούμενη ισχύ **πρέπει να υπάρχουν επιταχυνόμενα και όχι απλώς κινούμενα φορτία.**

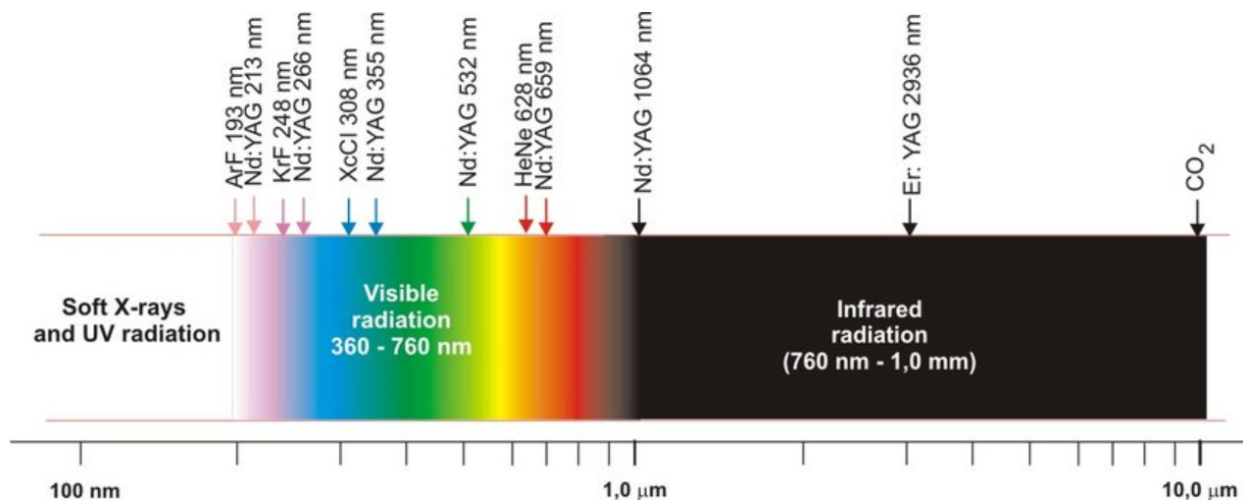
2.2 Εκπομπή και απορρόφηση ακτινοβολίας

Όταν ένα ηλεκτρόνιο ενός ατόμου υφίσταται μεταβάσεις μεταξύ δύο ενεργειακών καταστάσεων ή επιπέδων, τότε αυτό εκπέμπει ή απορροφά ένα φωτόνιο το οποίο μπορεί να περιγραφεί με όρους ενός κύματος συχνότητας ν , όπου $\nu = \Delta E/h$ και ΔE η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο υπό μελέτη επιπέδων [35]. Έστω δύο ενεργειακά επίπεδα E_1 και E_2 όπως φαίνεται στο σχήμα 4. Εάν το ηλεκτρόνιο βρίσκεται στο χαμηλότερο επίπεδο E_1 , τότε παρουσία φωτονίων ενέργειας $(E_2 - E_1)$ μπορεί να διεγερθεί και να φτάσει στο ανώτερο επίπεδο E_2 απορροφώντας ένα φωτόνιο. Εναλλακτικά, εάν βρίσκεται στο ανώτερο επίπεδο E_2 , τότε μπορεί να επιστρέψει στη βασική κατάσταση E_1 εκπέμποντας ένα φωτόνιο. Η διαδικασία της εκπομπής μπορεί να συμβεί με δύο διαφορετικούς τρόπους. Αυτοί είναι α): η διαδικασία της **αυθόρμητης** εκπομπής, κατά την οποία το ηλεκτρόνιο πέφτει στο κατώτερο επίπεδο με τυχαίο τρόπο και β): η διαδικασία της **εξαναγκασμένης** εκπομπής, κατά την οποία το ηλεκτρόνιο εξαναγκάζεται να υποστεί την ενεργειακή μετάβαση λόγω της παρουσίας φωτονίων ενέργειας $(E_2 - E_1)$, υπάρχει δηλαδή η επίδραση εξωτερικού πεδίου. Η μετάβαση αυτή, στη συγκεκριμένη περίπτωση, ξεκινάει λόγω της παρουσίας του εξαναγκάζοντος φωτονίου. Συνεπώς, το αρχικό φωτόνιο συνεχίζει τη διαδρομή του και το εκπεμπόμενο φωτόνιο προστίθεται σε αυτήν.

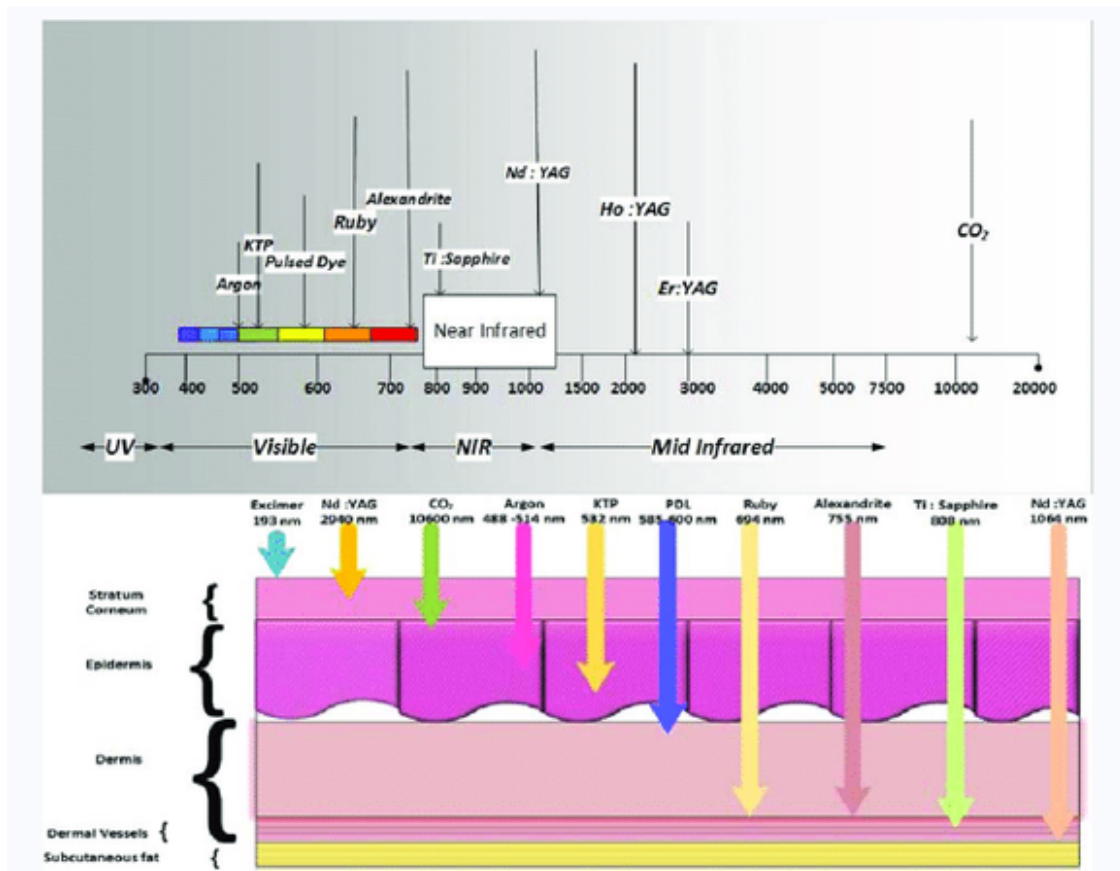


Σχήμα 4: Μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ ατόμου και φωτονίου. (Το φωτόνιο έχει ενέργεια $h\nu$ ίση με την ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο επιπέδων ενέργειας του ατόμου). Πηγή: http://www.optique-ingenieur.org/en/courses/OPI_ang_M01_C01/co/Contenu_05.html [accessed 30 Jul, 2021]

Υπό κανονικές συνθήκες δεν παρατηρούμε τη διαδικασία της εξαναγκασμένης εκπομπής, επειδή η πιθανότητα να συμβεί η διαδικασία της αυθόρμητης εκπομπής είναι πολύ μεγαλύτερη. Επειδή η αυθόρμητη ακτινοβολία κάθε ατόμου εκπέμπεται τυχαία, η ακτινοβολία που εκπέμπεται από ένα μεγάλο αριθμό ατόμων θα είναι σαφώς ασύμφωνη. Αντιθέτως, στην εξαναγκασμένη εκπομπή έχουμε παραγωγή σύμφωνης ακτινοβολίας, επειδή τα εξαναγκάζονται και άρα εξαναγκάζόμενα φωτόνια έχουν ίδιες συχνότητες, είναι σε φάση, έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά πόλωσης και ταξιδεύουν στην ίδια κατεύθυνση. Πάνω εκεί στηρίχτηκε και η ιδέα της εφεύρεσης μίας συσκευής που να παράγει έντονη και σύμφωνη ακτινοβολία σε οποιαδήποτε επιθυμητή συχνότητα με λαμπρότητα μεγαλύτερη και αυτής του ήλιου, των ακτίνων Laser (**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation). Οι πρωτεργάτες του laser *Townes*, *Basov* και *Prokhorov* τιμήθηκαν το 1964 με το βραβείο Nobel Φυσικής, ενώ ο *Schalow* το 1981. Από τότε μέχρι και σήμερα έχουν αναπτυχθεί εκατοντάδες τύποι laser οι οποίοι καλύπτουν σχεδόν ολόκληρη την περιοχή του ΗΜ φάσματος της ακτινοβολίας [36].



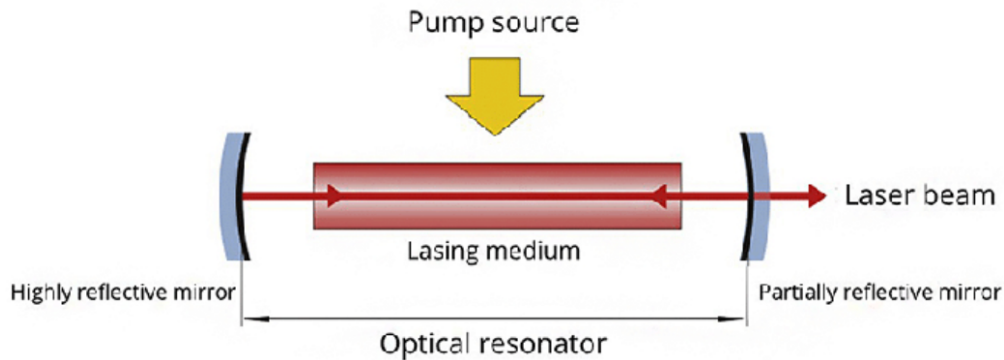
Σχήμα 5: Ηλεκτρομαγνητισμό Φάσμα και Laser. Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Most-commonly-lasers-used-in-conservation-of-artworks-Location-of-laser-wavelength_26547614 [accessed 30 Jul, 2021]



Σχήμα 6: Βάθος διείσδυσης δέσμης laser στα στρώματα του δέρματος. Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Most-commonly-lasers-used-in-conservation-of-artworks-Location-of-laser-wavelengths_fig2_26547614

Διάταξη laser

Ένα σύστημα laser αποτελείται από τρία βασικά μέρη: το ενεργό υλικό, το μηχανισμό άντλησης ενέργειας και το οπτικό αντιχείο όπως φαίνεται στο σχήμα 7.



Σχήμα 7: Βασικά μέρη ενός laser. Πηγή: Laser effect in the optical luminescence of oxides containing Cr - Scientific Figure on ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Basic-components-of-laser-Black-Jobling-2014-modified_fig2_326225747 [accessed 31 Jul, 2021]

Για να πραγματοποιηθεί εκπομπή laser, πρέπει στο υλικό να δημιουργούνται *συνθήκες αναστροφής πληθυσμών*. Αυτό σημαίνει ότι το πλήθος διεγερμένων ατόμων ή μορίων ανά μονάδα όγκου που βρίσκονται σε ένα υψηλότερο ενεργειακά επίπεδο, να είναι μεγαλύτερο από αυτό των χαμηλότερο ενεργειακά επιπέδων. Αυτό επιτυγχάνεται με επιλεκτική απορρόφηση της ενέργειας, με αποτέλεσμα να διεγείρονται τα ηλεκτρόνια του υλικού σε υψηλότερες στάθμες και έτσι να μένει «κενή» η χαμηλότερή τους στάθμη. Κάθε υλικό, δηλαδή, που παρουσιάζει αντιστροφή πληθυσμών καλείται ενεργό υλικό και μπορεί να βρίσκεται σε αέρια, υγρή ή στερεά κατάσταση. Οι ονομασίες των αντίστοιχων laser που προκύπτουν είναι: laser αερίων (gas laser), laser στερεάς κατάστασης (solid state laser) ή διοδικά laser (diode laser) και laser χρωστικών (dye laser) [37]. Ο *μηχανισμός άντλησης της ενέργειας* είναι απαραίτητος για να πραγματοποιηθεί η αναστροφή πληθυσμών και συνήθως προέρχεται από μία λυχνία έκλαμψης, από ηλεκτρική εκκένωση, από κάποια χημική αντίδραση ή από την οπτική άντληση ενός άλλου laser. Το *οπτικό αντηχείο* αποτελείται από το ενεργό υλικό και δύο κάτοπτρα, το πρώτο με πολύ υψηλή ανακλαστικότητα και το δεύτερο ημιπερατό, τα οποία περιβάλλουν αξονικά το ενεργό υλικό. Το οπτικό αντηχείο, δηλαδή, είναι μία κοιλότητα συντονισμού η οποία εγκλωβίζει τμήμα της ΗΜ ακτινοβολίας η οποία δημιουργείται από τις αποδιεγέρσεις των διεγερμένων ηλεκτρονίων προς τη βασική στάθμη.

Συνοπτικά, για να οδηγηθεί ένα σύστημα σε δράση laser, με άντληση ενέργειας από εξωτερική πηγή παράγονται φωτόνια που, αρχικά, κατευθύνονται σε τυχαίες κατευθύνσεις. Το υλικό φθορίζει. Τα φωτόνια τα οποία αποκλίνουν ελαφρά από τον οπτικό άξονα ανακλώνται στα κάτοπτρα και απομακρύνονται χωρίς πλέον να συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση με το ενεργό υλικό. Η συνεισφορά τους στην ενίσχυση της ακτινοβολίας παραμένει χαμηλή σε αντίθεση με τα φωτόνια που κατευθύνονται παράλληλα προς τον οπτικό άξονα και μπορούν να οδηγήσουν σε ενίσχυση. Η ομάδα αυτή των παράλληλων στον οπτικό άξονα φωτονίων προσπίπτει σε άλλα διεγερμένα σωματίδια, τα οποία αποδιεγείρει κατά «εξαναγκασμένο τρόπο», δηλαδή εκπέμπονται νέα φωτόνια, τα οποία είναι παράλληλα και σε φάση με τα αρχικώς προσπίπτοντα. Μαζί πορεύονται προς το ένα κάτοπτρο, ανακλώνται και επιστρέφοντας στο ενεργό υλικό αποδιεγείρουν νέα διεγερμένα σωματίδια. Δημιουργείται έτσι ένα φαινόμενο ανάλογο της χιονοστιβάδας (Avalanche Effect), καθώς το αρχικό φωτόνιο συμπαρασύρει σε κοινή πορεία ένα δεύτερο, τα τέσσερα συμπαρα-

σύρουν οκτώ κ.ο.κ. Όταν θα έχει αναπτυχθεί κρίσιμο πλήθος φωτονίων, τότε το ποσοστό της δέσμης θα εξέλθει από το ημιπερατό κάτοπτρο και θα επιτευχθεί η λειτουργία laser [37].

2.3 Ιδιότητες δέσμης laser

Ένα laser διαθέτει ιδιότητες που το ξεχωρίζουν από άλλες διατάξεις και κλασικές πηγές ακτινοβολίας. Τέτοιες ιδιότητες είναι η μονοχρωματικότητα, η συμφωνία, η κατευθυντικότητα, η λαμπρότητα της δέσμης και η πόλωση. Αναλυτικότερα [38]:

Μονοχρωματικότητα

Οι πηγές που χαρακτηρίζονται για τη μονοχρωματικότητά τους είναι μόνο τα laser τα οποία παράγουν ακτινοβολία σχεδόν ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος που εξαρτάται από το ενεργό υλικό, δηλαδή τα φωτόνια της δέσμης έχουν όλα σχεδόν την ίδια συχνότητα.

Κατευθυντικότητα

Στα laser η κατευθυντικότητα είναι χαρακτηριστική ιδιότητα και αυτό γιατί σε μία κλασική πηγή, όπως για παράδειγμα σε ένα λαμπτήρα, το φως διαχέεται αντιστρόφως ανάλογα με το τετράγωνο της απόστασης. Κριτήριο για το βαθμό της παραλληλότητας ή κατευθυντικότητας μίας δέσμης είναι το άνοιγμά της, που στην περίπτωση των πηγών laser ανέρχεται μόνο σε μερικά mrad με αύξηση της δέσμης κατά 1 mm ανά μέτρο διαδρομής. Λόγω της μεγάλης κατευθυντικότητας τα laser χρησιμοποιούνται σε μετρήσεις μεγάλων αποστάσεων ως οπτικά ραντάρ, π.χ. σε μετρήσεις τύπου LIDAR [39, 40].

Συμφωνία

Οι θερμικές πηγές εκπέμπουν ασύμφωνο φως. Οι κλασικές αυτές πηγές ακολουθούν το μηχανισμό της αυθόρμητης εκπομπής, δηλαδή εκπέμπουν φωτόνια που δεν έχουν καμία σχέση φάσης μεταξύ τους και σε ένα σχετικά ευρύ φάσμα συχνοτήτων, ενώ η εκπομπή σύμφωνης ακτινοβολίας από τέτοιες πηγές μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με μεγάλες απώλειες στην ένταση της εξερχόμενης δέσμης. Τα laser, αντιθέτως, είναι πηγές σύμφωνης ακτινοβολίας, καθώς ο μηχανισμός της εξαναγκασμένης εκπομπής που έχει προαναφερθεί οδηγεί τα φωτόνια να βρίσκονται σε φάση τόσο χρονικά όσο και χωρικά.

Λαμπρότητα

Η λαμπρότητα συνδέεται με ιδιότητες του φωτός, όπως π.χ. η συμφωνία, το στενό φασματικό εύρος και η κατευθυντικότητα της φωτεινής δέσμης. Οι πηγές laser χαρακτηρίζονται για τη μεγάλη τους λαμπρότητα επειδή οι παραπάνω ιδιότητες θεωρούνται κοινό τους γνώρισμα σε αντίθεση με ένα λαμπτήρα πυράκτωσης, ο οποίος μπορεί να ακτινοβολεί με περισσότερη ισχύ από ότι ένα laser αλλά το φως του είναι ασύμφωνο, διαχέεται στο χώρο και έχει μεγάλο φασματικό εύρος.

Πόλωση

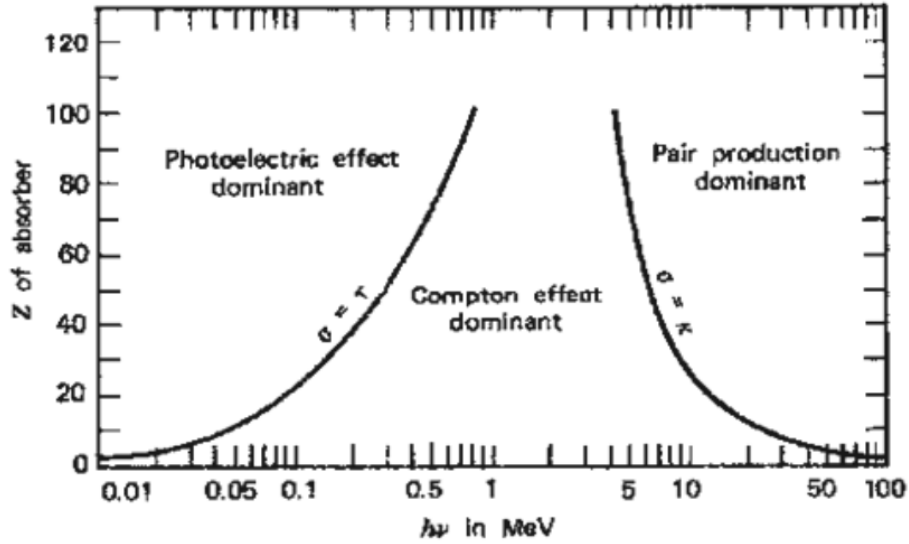
Γενικά ο όρος πόλωση αποτελεί μια συνοπτική ονομασία φαινομένων που συνδέονται με τον προσανατολισμό κυμάτων κυρίως εγκάρσιων ηλεκτρομαγνητικών ως προς τον άξονα διάδοσής τους. Το φως ενός laser δεν είναι πολωμένο, αλλά μπορεί να γίνει με τεχνητούς τρόπους. Πρακτικές εφαρμογές στο πεδίο της μη γραμμικής οπτικής, όπως π.χ. η δημιουργία δεύτερης και τρίτης αρμονικής και η οπτική μείξη συχνοτήτων, απαιτούν πόλωση του ηλεκτρικού πεδίου.

2.4 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας και ύλης

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αλληλεπιδρά με την ύλη με μία σειρά φυσικών μηχανισμών, οι οποίοι είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων, τόσο της ακτινοβολίας (π.χ. ενέργεια φωτονίων, τρόπος παραγωγής και διάδοσης της δέσμης, απόσταση από την πηγή κ. ά.) όσο και της ύλης που ακτινοβολείται (π.χ. έμβια ή άβια ύλη, βιοφυσικές ιδιότητες κ.α.).

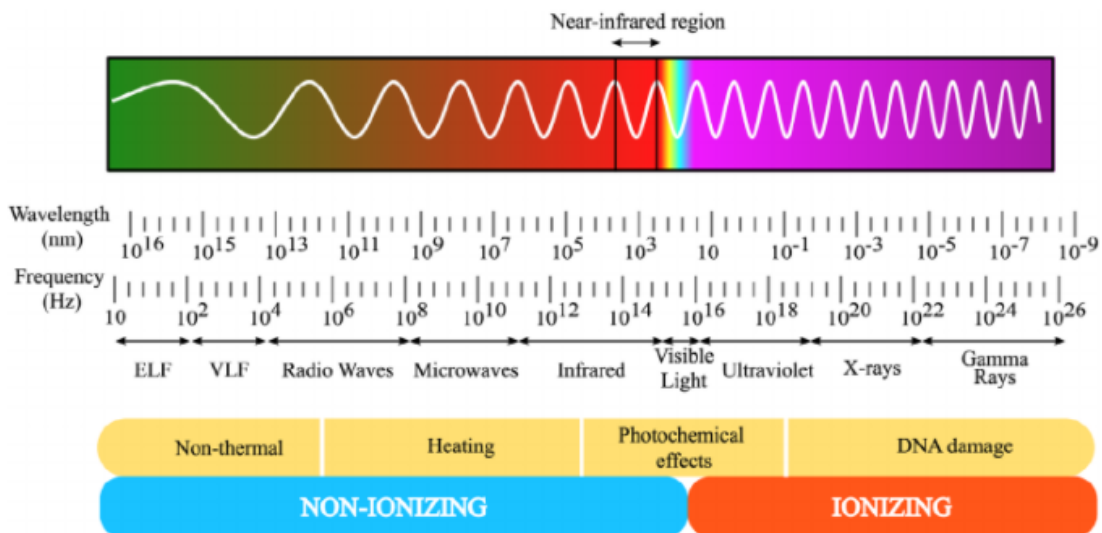
Μιας και αναφερόμαστε στην εργασία αυτή σε μορφές θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου που βασίζονται σε επίδραση ενός φυσικού παράγοντα (ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία), θα παρουσιάσουμε πολύ συνοπτικά τους τρόπους δράσης της H/M ακτινοβολίας laser στην έμβια ύλη, οι οποίοι διαφέρουν σημαντικά με τους αντίστοιχους της ιοντίζουσας H/M ακτινοβολίας. Για την πληρότητα της ενότητας αυτής, προτάσσουμε τους μηχανισμούς δράσης της ιοντίζουσας H/M ακτινοβολίας, μιας και η σύγχρονη τάση στην Ογκολογία είναι οι συνδυασμένες πολύ-θεραπείες, όπως π.χ. ακτινοθεραπεία και φωτοδυναμική θεραπεία με ή χωρίς χρήση ναοσωματιδίων, κ.ά.[16].

Μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X το 1895, η ακτινοθεραπεία άλλαξε δραματικά την Ιατρική, τόσο στον τομέα της διάγνωσης όσο και στη θεραπεία. Οι κυριότεροι μηχανισμοί πρωταρχικής φυσικής αλληλεπίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και η δίδυμη γένεση. Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο αναφέρεται στην εκπομπή ενός δέσμιου ηλεκτρονίου από τον εσωτερικό φλοιό ενός ατόμου και απαραίτητη προϋπόθεση για να συμβεί είναι η ενέργεια του φωτονίου να είναι μεγαλύτερη της ενέργειας σύνδεσης του ηλεκτρονίου. Το φαινόμενο Compton αναφέρεται στην ανελαστική σκέδαση μεταξύ ενός φωτονίου και ενός ελεύθερου ηλεκτρονίου ή ασθενώς δέσμιου ηλεκτρονίου και αφορά φωτόνια ενέργειας από 100 keV έως 10 MeV. Κατά τη δίδυμη γένεση ένα φωτόνιο μετατρέπεται σε ένα ηλεκτρόνιο και ένα ποζιτρόνιο. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την πραγματοποίηση του φαινομένου αυτού είναι το φωτόνιο να έχει ενέργεια τουλάχιστον 1,022 MeV, δηλαδή τουλάχιστον ίση με τη μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου συν αυτή του ποζιτρονίου που είναι 0,511 MeV και για τα δύο, όπως επίσης η ύπαρξη ισχυρού πεδίου Coulomb [41]. Στο παρακάτω σχήμα 8 παρουσιάζονται οι ενέργειες στις οποίες επικρατεί κάθε φυσικό φαινόμενο.



Σχήμα 8: Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton, δίδυμη γένεση ως συνάρτηση του αριθμού Z και της ενέργειας φωτονίων. Πηγή: "Does Hadron Therapy Offer Enough Effectiveness in Treating Cancer to be Worth the Cost?" - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The-relative-importance-of-the-photoelectric-effect-Compton-scattering-and-pair_fig4_311666631 [accessed 9 Aug, 2021]

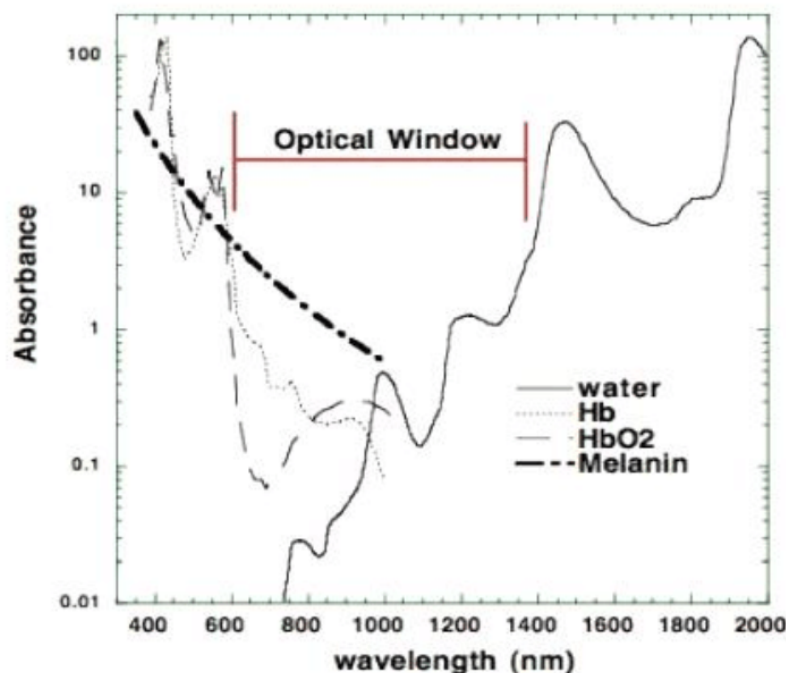
Η πρωταρχική φυσική αλληλεπίδραση της H/M ακτινοβολίας laser, της οποίας τα φωτόνια έχουν πολύ μικρότερη ενέργεια από αυτήν των φωτονίων X και γ , εξαρτάται από τα βασικά οπτικά φαινόμενα της σκέδασης και της απορρόφησης. Ανάλογα με αυτά τα φαινόμενα, προκύπτει και η σύνθετη φωτοβιολογική δράση της μονοχρωματικής ακτινοβολίας laser.



Σχήμα 9: Τύποι ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και αλληλεπιδράσεις. Τα φωτόνια χαμηλότερων συχνοτήτων δεν έχουν αρκετή ενέργεια ώστε να σπάσει τους χημικούς δεσμούς ή να προκαλέσουν ιονισμό. Ακτινοβολίες αυτών των κατηγοριών αλληλεπιδρούν με έμβιους ιστούς λόγω θερμικών φαινομένων. Πηγή: Laser-induced optothermal response of gold nanoparticles: From a physical viewpoint to cancer treatment application [accessed 18 Nov, 2021]

Συνοπτικά, η βιολογική δράση της ακτινοβολίας laser εξαρτάται από τις φυσικές παραμέτρους της ακτινοβολίας (μήκος κύματος, πυκνότητα ενέργειας, πυκνότητα ισχύος, διάρκεια παλμού, χρόνος αλληλεπίδρασης, ποιότητα δέσμης), τις οπτικές ιδιότητες του στόχου (συντελεστής ανάκλασης, συντελεστής διαπερατότητας, συντελεστής διάχυσης), τις θερμικές ιδιότητες του στόχου (θερμική αγωγιμότητα, ειδική θερμότητα, χρόνος θερμικής αποκατάστασης, συντελεστής απορρόφησης) και τις μηχανικές ιδιότητες του στόχου (ελαστικότητα, σκληρότητα, αντοχή σε θλίψη και εφελκυσμό). Όταν η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια από μία πηγή laser προσπίπτει σε έμβιο στόχο και απορροφάται από αυτόν, μετατρέπεται σε κάποια άλλη μορφή ενέργειας όπως θερμότητα, μηχανική ενέργεια, ενέργεια ηλεκτρικού πεδίου ή ακόμα και σε φωτεινή ενέργεια (φθορισμός - φωσφορισμός). Ανάλογα με αυτή τη μετατροπή ενέργειας τα φαινόμενα που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση ακτινοβολίας και ιστών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- Θερμικές διαδικασίες - πήξη, ατμοποίηση, υπερθερμία
- Μη θερμικές διαδικασίες - φωτομηχανική δράση, φωτοχημική δράση

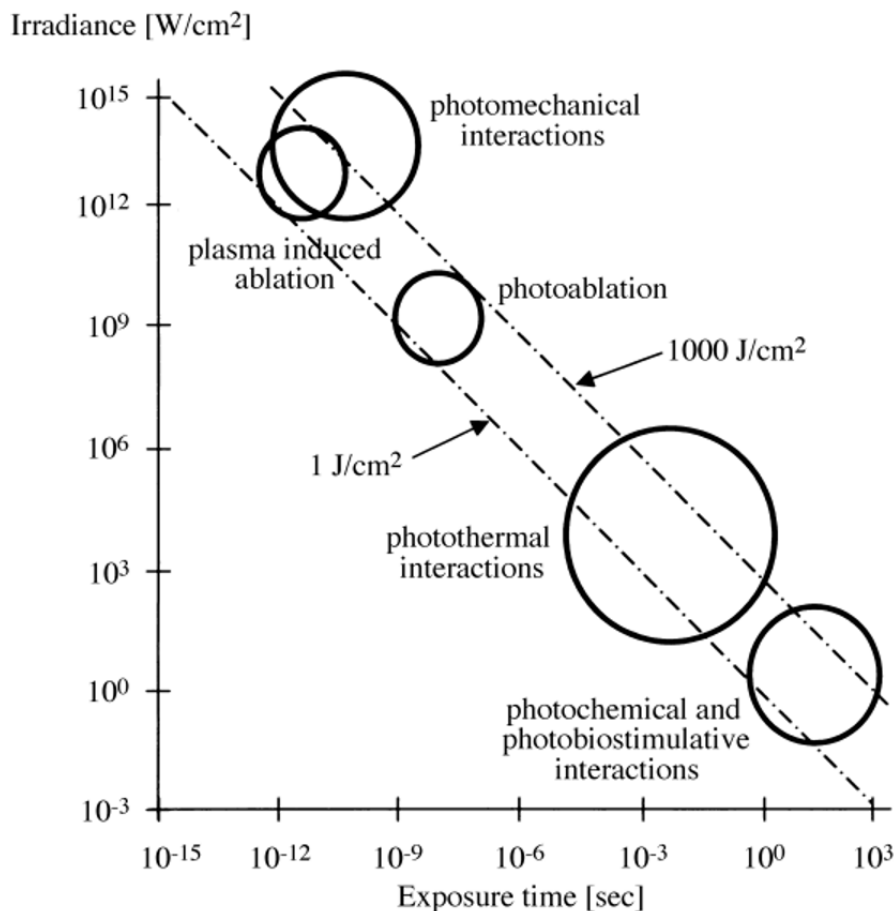


Σχήμα 10: Οπτικό Παράθυρο. UV: απορροφούν ισχυρά οι πρωτεΐνες. Ορατό: απορροφούν η αιμοσφαιρίνη, η μελανίνη και άλλα χρωμοφόρα συστατικά των ιστών. 700 -900 nm: το λεγόμενο “οπτικό ή θεραπευτικό παράθυρο” όπου η απορρόφηση ελαχιστοποιείται (μέγιστο βάθος διείσδυσης) στους ιστούς. IR: απορροφά κυρίως το νερό, με μέγιστο στα 2.95 μm. Πηγή: Effect of visible laser therapy on wound healing dynamics in diabetic induced mice - Scientific Figure on ResearchGate.https://www.researchgate.net/figure/Optical-window-in-tissue-due-to-reduced-absorption-of-red-and-NIR-wavelengths-600-1200_fig2_308330055 [accessed 9 Aug, 2021].

Πιο συγκεκριμένα, όταν λαμβάνει χώρα η **φωτοχημική δράση** η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, στην ορατή ή στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος, απορροφάται από χρωμοφόρα ⁴ βιομόρια των ιστών και προκαλεί έτσι ηλεκτρονιακές διεγέρσεις με επακόλουθα φωτοβιοχημικά αποτελέσματα. Κυριότερες εφαρμογές της φωτοχημικής δράσης είναι η φωτοδυναμική θεραπεία καρκινικών όγκων, η βιοδιέγερση για επούλωση πληγών και η φωτοδιάγνωση με laser. Σχετικά με τη **φωτοθερμική δράση**, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, στην ορατή ή στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος, απορροφάται από βιομόρια των ιστών, αυξάνει τις ταλαντωτικές κινήσεις των μορίων και μετατρέπεται σε θερμότητα (διαδικασία που λαμβάνει χώρα σε 1-100 ps). Κατά το φωτοθερμικό φαινόμενο έχουμε τη διάδοση θερμικών κυμάτων στην επιφάνεια και στον όγκο του υλικού όπου απορροφήθηκε η ακτινοβολία, τα οποία προκαλούν μεταβολή της θερμοκρασίας στην επιφάνειά του, οδηγώντας σε αλλαγή των θερμικών και οπτικών ιδιοτήτων του (π.χ. μεταβολή του συντελεστή απορρόφησης ή του συντελεστή ειδικής θερμότητας), ανάλογα με τη θερμοκρασία που αναπτύσσεται στο υλικό. Η διάχυση της θερμότητας

⁴χρωμοφόρες ομάδες ή απλώς χρωμοφόρα ονομάζονται οι δραστικές ομάδες στις οποίες οφείλεται η απορρόφηση εγγύς υπεριώδους ή ορατής ακτινοβολίας. Πρόκειται για ακόρεστες ομάδες (π.χ. διπλοί, τριπλοί δεσμοί) που αποτελούν μέρος μορίου το οποίο δεν απορροφά ακτινοβολία και δεν έχει ελεύθερα μη δεσμικά ηλεκτρόνια σθένους (π.χ. αλυσίδα υδρογονάνθρακα) Παραδείγματα είναι τα: OH , $C=C$, $C=O$, CH_3 , CHO , $COOH$

που αναπτύσσεται είναι από τις βασικές αιτίες για τη δημιουργία ανεπιθύμητων περιοχών νέκρωσης ή άλλης βλάβης στον ιστό, γύρω από το σημείο εφαρμογής του laser. Ακόμα η διάχυση της θερμότητας συνδέεται με το χρόνο θερμικής αποκατάστασης του υλικού καθώς οι υψηλές θερμοκρασίες που απαιτούνται για την αλλαγή φάσης επιτυγχάνονται μόνο εάν η έκθεση του ιστού στην ακτινοβολία είναι μικρότερη από το χρόνο θερμικής αποκατάστασης. Ανάλογα με τις οπτικές και θερμικές ιδιότητες του βιολογικού στόχου οι θερμοκρασίες που αναπτύσσονται οδηγούν σε υπερθερμία, φωτοπηξία (θερμοκρασία $60^{\circ}C - 80^{\circ}C$) και αποδόμηση (θερμοκρασία $\geq 100^{\circ}C$, εφαρμογές στη χειρουργική). Τέλος, η **φωτομηχανική δράση** σχετίζεται με την ισχυρή παλμική ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser και συμβαίνει κατά τη φωτοαποδόμηση ιστών, όταν η απορροφούμενη πυκνότητα ενέργειας της ακτινοβολίας laser ξεπερνά κάποιο κατώφλι, το οποίο προσδιορίζεται από τις θερμικές ιδιότητες του μέσου. Η εκρηκτική απομάκρυνση υλικού από την επιφάνεια του ιστού-στόχου επάγει, σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ορμής, ανάκρουση που διαδίδεται ως ακουστικό κύμα. Οι κλινικές εφαρμογές που αξιοποιούν αυτή τη δράση είναι η φωτοδιαθλαστική χειρουργική του οφθαλμού, η ενδοσκοπική λιθοτριψία, ορισμένοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων κ.ά.



Σχήμα 11: Η πυκνότητα ισχύος ως συνάρτηση του χρόνου αλληλεπίδρασης για διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές των laser. Φαίνεται η συσχέτιση του ρυθμού απορρόφησης της ενέργειας (πυκνότητα ενέργειας ή light fluence) με το είδος του φωτοβιολογικού αποτελέσματος που θα προκύψει από την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τον έμβιο στόχο. Το φωτοβιολογικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την ισχύ της δέσμης και τη διάρκεια ακτινοβολήσης. Από τα χαμηλά έως τα υψηλά επίπεδα ισχύος, η δράση του laser μεταβάλλεται από φωτοχημική σε θερμική, μηχανική ή ηλεκτρική δράση. Πηγή: New concepts of laser in orthodontics - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-laser-tissue-interactions-in-terms-of-exposure-time-and-irradiance_fig2_274755785 [accessed 9 Aug, 2021].

3 Φωτοθερμία

3.1 Εισαγωγικά Στοιχεία

Η φωτοθερμική θεραπεία (Photothermal Therapy - PPT) είναι μία μη επεμβατική στρατηγική θεραπείας κατά την οποία η απορροφούμενη ενέργεια ακτινοβολίας από έναν καρκινικό ιστό οδηγεί στην άνοδο της θερμοκρασίας του, με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων [1]. Ο μη

επεμβατικός της χαρακτήρας σε συνδυασμό με τη μικρή ανοχή που παρουσιάζουν τα καρκινικά κύτταρα στην άνοδο της θερμοκρασίας καθιστούν τη φωτοθερμία μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο θεραπείας [42]. Ο κλινικός όρος που αφορά το θάνατο των καρκινικών ιστών μέσω της παραπάνω μεθόδου είναι αυτός της «υπερθερμίας». Βέβαια, η αντιμετώπιση καρκινικών όγκων μέσω του ανωτέρου μηχανισμού δεν αποτελεί νέο επίτευγμα, καθώς στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές ήδη για περιπτώσεις από το 1700 π.Χ. αναφορικά με τη χρήση θερμότητας για περίπτωση καρκίνου του μαστού [43]. Η υπερθερμία συμπεριλήφθηκε το 2013 στις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου για τον Καρκίνο της Αμερικής (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) ως επιλογή για τη θεραπεία των υποτροπών του καρκίνου του μαστού. Το κομβικό σημείο το οποίο αναζωπύρωσε τη χρήση της υπερθερμίας, και την πειραματική μελέτη της στα πλαίσια αυτής της εργασίας, είναι η δυνατότητα χρήσης μονοχρωματικής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.

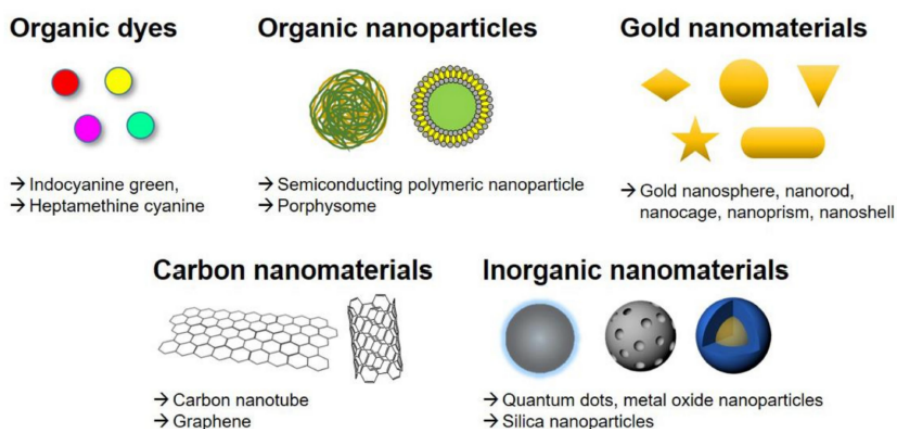
Οι μέθοδοι τοπικής θέρμανσης της περιοχής του όγκου περιλαμβάνουν εστιασμένη δέσμη υπερήχων υψηλής έντασης (high intensity focused ultrasound - HIFU), θέρμανση με μικροκύματα, μαγνητική υπερθερμία και φωτοθερμία. Στη φωτοθερμική θεραπεία (ΦΘΘ), μια πηγή φωτός (συνήθως στο υπέρυθρο) χρησιμοποιείται για τη ανάπτυξη και μεταφορά θερμότητας στον όγκο. Τέτοιες προσεγγίσεις είναι δύσκολο να δράσουν εστιασμένα, αλλά με την εισαγωγή κατάλληλων νανοϋλικών στον όγκο θα μπορούσε να βελτιωθεί το προφίλ της τοπικής θέρμανσης. Στις περισσότερες δημοσιευμένες εργασίες έχουν μελετηθεί νανοσωματίδια χρυσού και νανοράβδοι με σκοπό τη φωτοθερμική θεραπεία, επειδή η έκθεση των νανοσωματιδίων Au στο υπέρυθρο φως προκαλεί τοπική αύξηση της θερμοκρασίας λόγω του συντονισμού των πλασμονίων επιφανείας [44]. Με την κατάλληλη τροποποίηση του μεγέθους και του σχήματος αυτών των νανοσωματιδίων, η κορυφή συντονισμού μπορεί να μετατοπισθεί σε διαφορετικά μήκη κύματος στο IR.

Η υπερθερμία οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο μέσω τριών μηχανισμών, της απόπτωσης, της νέκρωσης αλλά και της νεκρόπτωσης (τύπος προγραμματισμένης νέκρωσης) κάθε ένας από τους οποίους λαμβάνει χώρα σε διαφορετικά επίπεδα θερμοκρασιών και χρόνου έκθεσης [45]. Ανατρέχοντας στη ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι η φωτοθερμική θεραπεία είναι ένα πλάνο δράσης το οποίο δύναται να ελαχιστοποιήσει την τοξικότητα των χημικών και ραδιοενεργών παραγόντων των κλασικών τεχνικών θεραπείας κατά του καρκίνου, καταστρέφοντας τα νοσούντα κύτταρα, χωρίς να βλάπτει τους υγιείς ιστούς.

Είναι προφανές πως η εξέλιξη της νανοτεχνολογίας δεν θα μπορούσε να αφήσει ανεπηρέαστη τη ΦΘΘ καθώς η χρήση νανοδομών μπορεί να προκαλέσει σημαντική και εντοπισμένη άνοδο της θερμοκρασίας μέσω πλασμονικών φαινομένων (βλ. ενότητα 3.4). Η ανάπτυξη νανοσωματιδίων χρυσού (AuNPs) ως αποτελεσματικά κέντρα παραγωγής θερμότητας υπό την επίδραση κατάλληλης ακτινοβολίας laser καθιστά την πλασμονική φωτοθερμική θεραπεία (Plasmonic Photothermal Therapy) ως ένα πολλά υποσχόμενο και ελπιδοφόρο εργαλείο. Στον αντίποδα αυτών, βέβαια, βρίσκονται τα μειονεκτήματα που προκύπτουν από τη φύση της ίδιας της μεθόδου, καθώς το φως στο ορατό και κοντινό υπέρυθρο έχει περιορισμένο βάθος διείσδυσης το οποίο περιορίζει και το βάθος της θεραπείας. Αυτό βέβαια μπορεί να αντιμετωπιστεί σε κάποιους εν τω βάθει συμπαγείς όγκους με χρήση οπτικών ινών και ενδοϊστικών εφαρμογών, μειώνοντας όμως έτσι τον μη-επεμβατικό χαρακτήρα της μεθόδου.

3.2 Νανοσωματίδια και φωτοθερμία

Μία εκ των πρωταρχικών προκλήσεων της ΦΘΘ είναι ότι η θερμότητα θα διαχυθεί αναπόφευκτα από τον ιστό-στόχο και θα βλάψει μέρος του περιβάλλοντα υγιούς ιστού. Για να περιοριστεί αυτό, χρησιμοποιούνται φωτοθερμικοί απορροφητές (photothermal/light absorbers) για την ενίσχυση της παραγωγής θερμότητας στον ιστό στόχο. Με έναν φωτοθερμικό απορροφητή απαιτείται λιγότερη συνολικά ενέργεια για την ανάπτυξη των απαραίτητων θερμοκρασιών θεραπείας, οδηγώντας τελικά σε λιγότερη θερμότητα που διαφεύγει από τον όγκο-στόχο και άρα μειωμένη ζημιά στον υγιή περιβάλλοντα ιστό. Η επιλογή του κατάλληλου φωτοθερμικού απορροφητή με μεγάλο photothermal conversion efficiency (PCE), δηλαδή μεγάλη ικανότητα απορρόφησης φωτός και μετατροπής του σε θερμική ενέργεια, είναι υψίστης σημασίας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [46]. Γενικά υπάρχουν διάφοροι τύποι φωτοθερμικών απορροφητών, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων φαίνονται στο σχήμα 12.

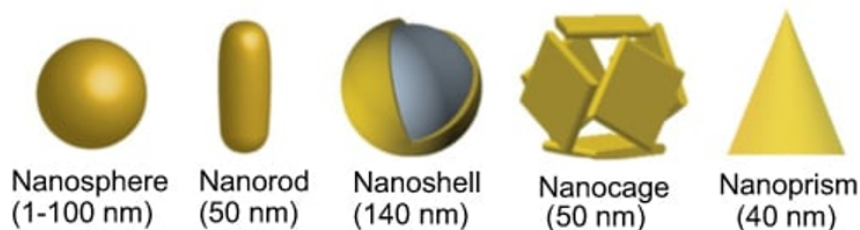


Σχήμα 12: Τύποι φωτοθερμικών απορροφητών στη ΦΘΘ. Πηγή: Advances in Nanomaterial-Mediated Photothermal Cancer Therapies: Toward Clinical Applications - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Different-types-of-photothermal-agents-used-for-PTT_fig2_350112218[accessed 8 Nov, 2021]

Αξίζει να αναφερθεί πως μεταξύ των διάφορων φωτοθερμικών απορροφητών τα οργανικά νανοϋλικά συχνά παρουσιάζουν καλή βιοσυμβατότητα και βιοαποδομησιμότητα, ωστόσο έχουν εγγενής περιορισμούς όπως περίπλοκη σύνθεση και χαμηλή απόδοση φωτοθερμικής μετατροπής (PCE). Σε αντίθεση, τα ανόργανα υλικά παρουσιάζουν ως επί των πλείστων εξαιρετική απορρόφηση φωτός στο κοντινό υπέρυθρο (NIP - 750nm έως 1400nm) και εντοπισμένο συντονισμό πλασμονίων επιφάνειας (αναλυτικότερα στην ενότητα 3.4), εντούτοις η μη βιοαποικοδομήσιμη φύση τους και η δυνητική μακροπρόθεσμη τοξικότητα παραμένουν άλυτα ζητήματα [47]. Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής ως τύπος φωτοθερμικού απορροφητή έχουν επιλεγεί τα νανοσωματίδια χρυσού, αφού ο χρυσός παρουσιάζει πολύ χρήσιμες ιδιότητες όπως η βιοσυμβατότητα, η σχετικά χαμηλή κυτταροτοξικότητα, η χημική σταθερότητα και η ευκολία ανίχνευσής του [48].

Γενικά, τα νανοσωματίδια είναι δομές στις οποίες τουλάχιστον μία δομική μονάδα έχει μέγεθος (σε τουλάχιστον μια διάσταση) μεταξύ 1 και 100 νανομέτρων (nm), δηλαδή διαστάσεις νανο-

κλίμακας. Τα νανοσωματίδια απαντώνται σε διάφορα μεγέθη, σχήματα και υλικά κατασκευής, ενώ κάποια βασική κατηγοριοποίησή τους φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Σχήμα 13: Είδη χρυσών νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές. Πηγή: Ajnai G, Chiu A, Kan T, Cheng C-C, Tsai T-H, Chang J, Trends of gold nanoparticle-based drug delivery system in cancer therapy, pages 172-178, Copyright (2014)

Η ανάπτυξη νανοϋλικών σηματοδοτεί ένα σημαντικό βήμα προόδου στη φωτοθερμική θεραπεία κατά του καρκίνου. Οι νανοδομές μπορούν τώρα να σχεδιαστούν ώστε να έχουν συγκεκριμένες οπτικές, φυσικοχημικές, βιολογικές και φαρμακευτικές ιδιότητες, ώστε να αντισταθμίζουν τις αδυναμίες και να ενισχύουν τα πλεονεκτήματα της φωτοθερμικής θεραπείας του καρκίνου. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τα νανοϋλικά ιδανικούς πλέον υποψήφιους για να ενεργήσουν ως φωτοευαισθητοποιητές. Για ορισμένες νανοδομές, η αλλαγή της σύνθεσης επιτρέπει την προσαρμογή της κορυφής απορρόφησης σε ένα πολύ στενό εύρος μηκών κύματος. Αυτό αυξάνει την ακρίβεια του θερμικού αποτελέσματος και βελτιώνει την ποιότητα των φωτοθερμικών θεραπειών, λόγω της ενίσχυσης της φωτοθερμικής δράσης μέσω πλασμονικών φαινομένων (πλασμονική φωτοθερμική θεραπεία – ΠΦΘΘ). Παρομοίως, πολλά νανοϋλικά μπορούν να συζευχθούν με μια ποικιλία μορίων που τροποποιούν τις αρχικές χημικές και φυσικές ιδιότητες μίας επιφάνειας, όπως πολυμερή ή αντισώματα. Αυτό μπορεί να αλλάξει τη βιοσυστατικότητα του νανοϋλικού καθώς και να βελτιώσει τις τοξικολογικές ανησυχίες σχετικά με ορισμένες νανοδομές [49].

Για την ανάπτυξη των απαραίτητων πλασμονικών φαινομένων απαραίτητη είναι η μεταλλική επιφάνεια των νανοδομών, η οποία και κατά προτίμηση θα πρέπει να είναι χρυσή, λόγω της βιοσυμβατότητας του χρυσού. Αναφορικά με το μήκος κύματος που προτιμάται για την ακτινοβόληση των νανοδομών, αυτό καθορίζεται από πληθώρα παραγόντων, αλλά με κύριο γνώμονα την περιοχή του θεραπευτικού οπτικού παραθύρου των ιστών, δηλαδή στο ερυθρό – κοντινό υπέρυθρο. Αυτό συμβαίνει διότι σε αυτή την περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, οι μαλακοί ιστοί και κυρίως το αίμα παρουσιάζουν ελάχιστη απορρόφηση και άρα η δέσμη φωτός έχει μέγιστη διεισδυτικότητα [7].

3.3 Νανοσωματίδια Χρυσού

Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν νανοδομές χρυσού οι οποίες με τις κατάλληλες ρυθμίσεις πυκνότητας, σχήματος και μεγέθους απορροφούν στο επιθυμητό μήκος κύματος. Όπως με όλα τα νανοσωματίδια, η ανησυχία για τυχόν τοξικές επιπλοκές λόγω των νανοϋλικών από χρυσό είναι ζωτικής σημασίας πριν από την εφαρμογή *in vivo*. Η σύνθεση των νανοσωματιδίων χρυσού συνεπάγεται συχνά τη χρήση τοξικών επιφανειοδραστικών ουσιών όπως το βρωμιούχο

κετριμόνιο (CTAB) και πρέπει να ληφθούν προσεκτικά μέτρα για να διασφαλιστεί ότι δεν θα υπάρξει βλάβη στα νανοσωματίδια [50]. Συνηθέστερα, μία χημική ένωση πολυαιθέρα όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση του CTAB στην επιφάνεια του AuNP. Ο χρυσός, από μόνος του, είναι αδρανής στο βιολογικό ιστό [51]. Τα μικρότερα νανοσωματίδια είναι πιο κατάλληλα για θεραπευτικές εφαρμογές κατά του καρκίνου, ως αποτέλεσμα των μεγαλύτερων χρόνων παραμονής στο αίμα και των μικρότερων βιολογικών χρόνων ημιζωής. Ακόμα η μετατροπή της ακτινοβολίας σε θερμότητα λαμβάνει χώρα σε διάστημα περίπου 1ps [52].

Δεδομένου ότι κατά την αλληλεπίδραση μη ιοντίζουσας H/M ακτινοβολίας laser μόνο το φως στο κοντινό υπέρυθρο μπορεί να διεισδύσει μέσα στους ζωντανούς ιστούς καθώς το οπτικό παράθυρο (optical transparency window) των βιολογικών ιστών περιορίζεται στο εύρος 750-1100 nm [53], τα χρυσά νανοκελύφη (nanoshells), οι χρυσές νανοράβδοι (nanorods) και οι χρυσοί νανοκλωβοί (nanocages) που έχουν εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια συντονισμού (localized surface plasmon resonance - LSPR) στα 650-900 nm είναι ιδανικοί τύποι νανοδομών για *in vivo* απεικόνιση ή θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, το πολύ μικρό μέγεθος των χρυσών νανοράβδων είναι αυτό που τις καθιστά τα πλέον κατάλληλα νανοϋλικά για την ευκολότερη απορρόφισή τους από τα καρκινικά κύτταρα. Η φωτοθερμική επίδραση των νανοράβδων χρυσού στα καρκινικά κύτταρα αποδείχθηκε αρχικά από τον Huang και τους συναδέλφους του το 2006 [54], αφού βρέθηκε πως μετά από ακτινοβολία με συνεχές κόκκινο laser στα 800 nm, τα μη κακοήγη κύτταρα απαιτούν περίπου διπλάσια ενέργεια για φωτοθερμική καταστροφή σε σύγκριση με τα κακοήγη κύτταρα. Από τότε και στο εξής πολλές ομάδες άρχισαν να χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο τύπο νανοσωματιδίων.

3.4 Πλασμονικά Φαινόμενα

Όταν μία δέσμη φωτός προσπέσει πάνω σε μία μεταλλική επιφάνεια, όπως π.χ. σε μία μεταλλική νανοδομή, υπάρχουν δύο ενδεχόμενα. Ένα μέρος των φωτονίων της δέσμης δύναται να απορροφηθεί από την επιφάνεια και ένα άλλο να σχεδαστεί. Και οι δύο περιπτώσεις οδηγούν σε απώλεια ενέργειας και το ποσοστό που λαμβάνει χώρα η κάθε περίπτωση μπορεί να υπολογιστεί με βάση τη θεωρία της σκέδασης Mie. Περιληπτικά στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως ανάλογα με το μέγεθος του σώματος συναρτήσει του μήκους κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, επιλέγουμε μία από τις δύο προσεγγίσεις Rayleigh ή Mie για μικρά σωματίδια επικρατεί το φαινόμενο της απορρόφησης, ενώ με αύξηση του μεγέθους τους αυξάνεται και η συνεισφορά της σκέδασης [55]. Ακόμα η θεωρία του Mie έχει εφαρμογές τόσο σε σφαιρικά όσο και σε μη σφαιρικά νανοσωματίδια.

Εφόσον τα νανοσωματίδια είναι μεταλλικά, μικρού μεγέθους και το μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός κατάλληλο, λαμβάνουν χώρα πλασμονικά φαινόμενα και, πιο συγκεκριμένα, δημιουργούνται εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια συντονισμού (localized surface plasmon resonance - LSPR) [56]. Ένα επιφανειακό πλασμόνιο είναι συζευγμένες ταλαντώσεις ηλεκτρονιακού νέφους επιφανείας που διαδίδονται στη διεπιφάνεια μετάλλου και διηλεκτρικού [57]. Η ύπαρξη επιφανειακών πλασμονίων επιβεβαιώθηκε πειραματικά για πρώτη φορά από τους Powell και Swan [58, 59, 60], μετά τη θεωρητική τους προσέγγιση το 1957, καθώς το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο των επιφανειακών πλασμονίων μειώνεται εκθετικά κατά την απομάκρυνση από τη

διεπιφάνεια και έτσι δεν είναι εύκολο να παρατηρηθεί σε συμβατικά πειράματα μακρινού πεδίου. Το μακρινό πεδίο ακτινοβολίας ή περιοχή Fraunhofer (far-field or Fraunhofer region) ορίζεται ως η περιοχή, όπου οι εγχάρσιες συνιστώσες του πεδίου δεν εξαρτώνται από την απόσταση και η ακτινική συνιστώσα είναι τόσο μικρή, ώστε να μπορούμε να αναφερόμαστε σε εγχάρσιο πεδίο [61]. Στην περίπτωση της σκέδασης ταχέων ηλεκτρονίων από λεπτά υμένια μετάλλων, τα οποία περιβάλλονται από διηλεκτρικό, διηλεκτρικής σταθεράς ϵ_2 , πέρα της απώλειας της ενέργειας λόγω διέγερσης πλασμονίων συχνότητας ω_p , υφίσταται και μία δεύτερη συλλογική διέγερση με τιμή συχνότητας [62]:

$$\omega_{sp} = \frac{\omega_p}{\sqrt{1 + \epsilon_2}} \quad (3.1)$$

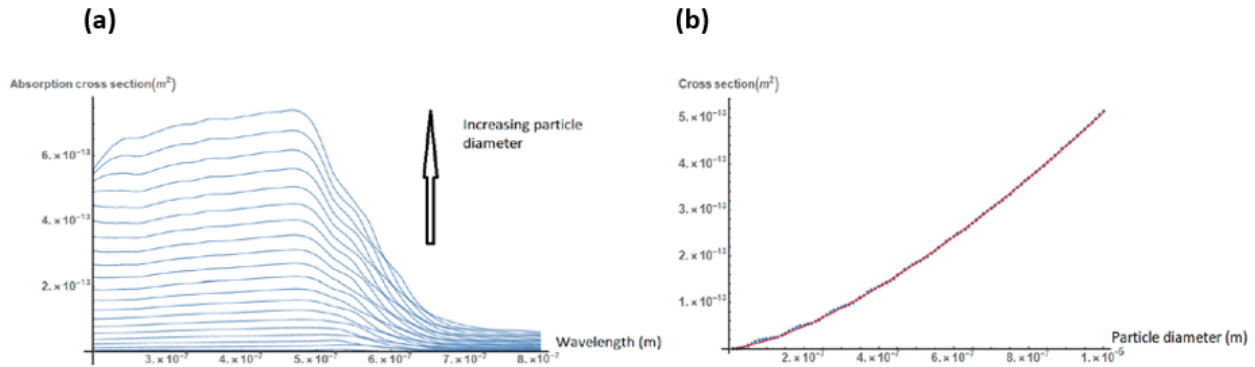
η οποία χαρακτηρίζεται ως επιφανειακό πλασμόνιο. Η αλλαγή αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στην περίπτωση λεπτού μεταλλικού υμενίου, τα επιφανειακά φορτία είναι αυτά που καθορίζουν το πεδίο εντός του υμενίου. Όσο μικρότερα είναι τα πάχη των λεπτών υμενίων τόσο πιο πολύ συμβάλλουν τα επιφανειακά φορτία. Συνεπώς συλλογικές ταλαντώσεις του ηλεκτρονιακού νέφους υπάρχουν όχι μόνο εντός ενός μετάλλου αλλά και στην επιφάνειά του.

Το 1908 ο Gustav Mie θεωρητικά εξήγησε αυτό το φαινόμενο λύνοντας τις εξισώσεις του Maxwell. Για νανοσωματίδια πολύ μικρότερα από το μήκος κύματος τους φωτός επικρατεί η ταλάντωση διπόλου (dipole oscillation) και η απόσβεση (extinction cross section) δίνεται από την απλοποιημένη σχέση:

$$C_{ext} = \frac{24\pi^2 R^2 \epsilon_m^2}{\lambda} \frac{\epsilon_i}{(\epsilon_r + 2\epsilon_m)^2 + \epsilon_i^2} \quad (3.2)$$

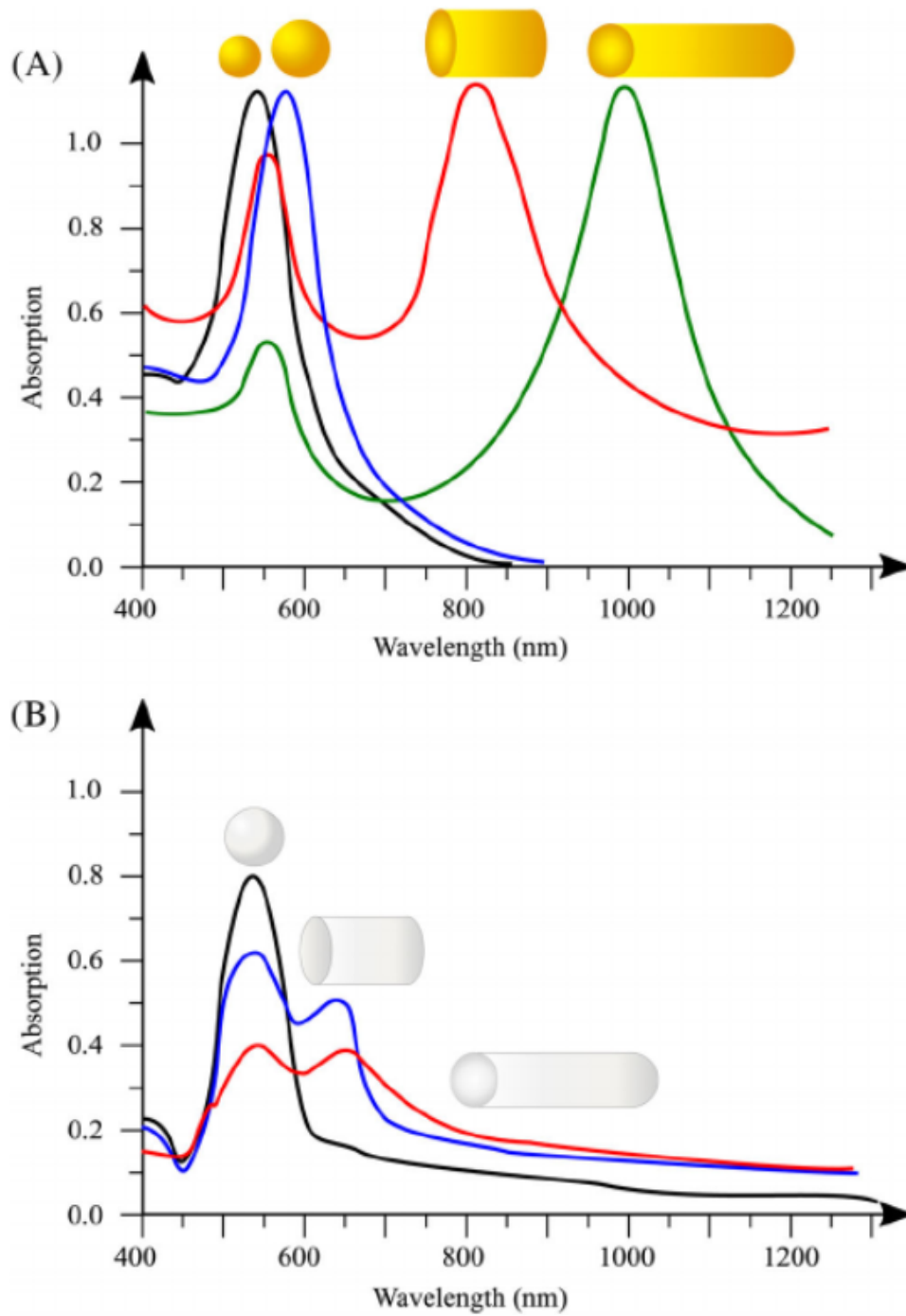
όπου c_{ext} η extinction cross section, R η ακτίνα του σωματιδίου, λ το μήκος κύματος της δέσμης φωτός, ϵ_m η διηλεκτρική σταθερά του περιβάλλοντος μέσου, ϵ η διηλεκτρική σταθερά του μετάλλου η οποία δίνεται από τη σχέση $\epsilon = \epsilon_r(\omega) + i\epsilon_i(\omega)$ [1]. Το πραγματικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς του μετάλλου καθορίζει το μήκος κύματος που συμβαίνει ο SPR και το φανταστικό μέρος το εύρος αυτού (bandwidth). Για μεγαλύτερα νανοσωματίδια πρέπει να χρησιμοποιηθεί ολόκληρη η θεωρία του Mie χωρίς απλουστεύσεις για να εξηγηθεί το φαινόμενο λαμβάνοντας υπόψη τις πολλαπλές ηλεκτρονιακές ταλαντώσεις [55].

Το φάσμα απορρόφησης και σκέδασης των επιφανειακών πλασμονίων συντονισμού εξαρτάται, λοιπόν, σε πολύ μεγάλο βαθμό από το μέγεθος, το σχήμα αλλά και την πυκνότητα των νανοσωματιδίων. Η οπτική διέγερση του σωματιδίου έχει μέγιστο στη συχνότητα συντονισμού του πλασμονίου, η τιμή της οποίας διαφέρει ανάλογα με το μέγεθος του νανοσωματιδίου. Για νανοσωματίδια ευγενών μετάλλων, αυτό συμβαίνει σε ορατά μήκη κύματος. Σχετικά με την εξάρτηση μεγέθους και φάσματος απορρόφησης [63] παρατηρούμε στο σχήμα 14(a) ότι η διατομή αυξάνεται αλλά η κορυφή βρίσκεται στην περιοχή των 500 nm για όλες τις καμπύλες και στο (b) ότι για μεγαλύτερα νανοσωματίδια, η διατομή απορρόφησης δεν αυξάνεται τόσο γρήγορα με το μέγεθός τους, όπως στην περίπτωση των μικρών νανοσωματιδίων.



Σχήμα 14: **(a)** Φάσματα απορρόφησης νανοσωματιδίων χρυσού διαφορετικών διαμέτρων (10-1000 nm). Η διατομή αυξάνεται, αλλά η κορυφή βρίσκεται στην περιοχή των 500 nm για όλες τις καμπύλες. **(b)** Η διατομή απορρόφησης των νανοσωματιδίων χρυσού ως συνάρτηση της διαμέτρου τους. Η κόκκινη γραμμή είναι μία καμπύλη που βασίζεται στη συνάρτηση $y = ax^p$, όπου $a = 2.9 \times 10^{-4}$ και $p = 1.46$. Το προσπίπτον μήκος κύματος ορίστηκε στα 532 nm, το οποίο είναι ένα κοινό μήκος κύματος που αντιστοιχεί στη δεύτερη αρμονική του Nd: YAG laser και είναι επίσης στην περιοχή της μέγιστης απορρόφησης νανοσωματιδίων χρυσού. Πηγή: Prediction of Gold Nanoparticle and Microwave-Induced Hyperthermia Effects on Tumor Control via a Simulation Approach - Scientific Figure on ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Absorption-spectra-of-gold-nanoparticles-of-different-diameters-10-1000-nm-The-cross_fig1_330712944 [accessed 9 Aug, 2021]

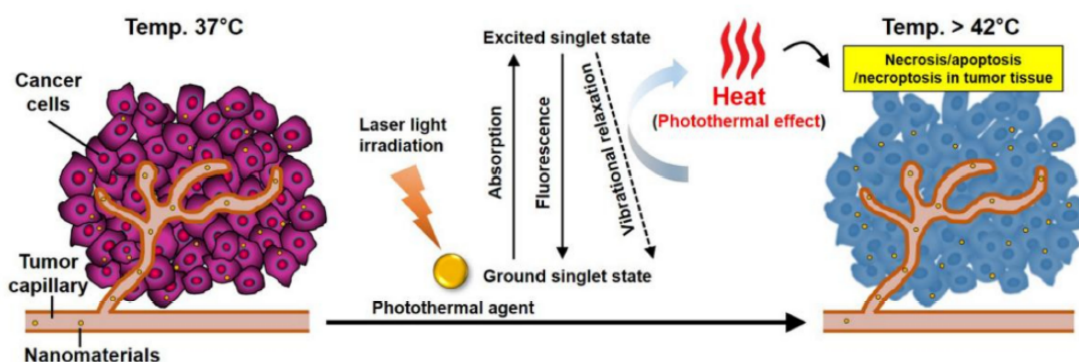
Συνοψίζοντας, το φαινόμενο του επιφανειακού πλασμονικού συντονισμού εξαρτάται όπως είδαμε από παράγοντες που επηρεάζουν την επιφανειακή πυκνότητα των ηλεκτρονίων, όπως για παράδειγμα το σχήμα του νανοσωματιδίου, το μέγεθος και η διηλεκτρικές σταθερές μετάλλου και περιβάλλοντος μέσου. Οι νανοσφαίρες χρυσού, ασημιού και χαλκού εμφανίζουν LSPR στο ορατό τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, ενώ οι μη ομογενείς νανοδομές όπως τα νανοκελύφη παρουσιάζουν μετατόπιση προς το ερυθρό τμήμα (red shift) σε σχέση με τα σφαιρικά ανάλογα.



Σχήμα 15: Σύγκριση με βάση το μέγεθος και το σχήμα της απορρόφησης σε διαφορετικά μήκη κύματος: (A) AuNPs και (B) Silver NPs. Πηγή: Laser-induced optothermal response of gold nanoparticles: From a physical viewpoint to cancer treatment application [accessed 18 Nov, 2021]

3.5 Διαδικασίες κυτταρικού θανάτου στην ΠΦΘΘ

Αν και όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχουν τρεις μηχανισμοί που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, επικρατέστερες είναι δύο περιπτώσεις, η απόπτωση και η νέκρωση. Σε βιβλιογραφικές μελέτες αναφέρεται πως η απόπτωση λαμβάνει χώρα για ένα εύρος τιμών μεταξύ 41°C έως 47°C , ενώ η νέκρωση προκαλείται από θερμικό σοκ σε πιο υψηλές θερμοκρασίες [45]. Ακόμα, υπάρχουν δεδομένα όπου τα laser συνεχούς λειτουργίας προκαλούν κυτταρικό θάνατο μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης, ενώ τα παλμικά laser με διάρκεια λίγων δευτερολέπτων οδηγούν στη νέκρωση του κυττάρου [64]. Πιο συγκεκριμένα στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται ο κυτταρικός θάνατος. Κατά την ακτινοβολήση με δέσμη φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος, τα νανοσωματίδια απορροφούν ενέργεια και διεγείρονται από τη βασική (ground singlet state) σε μία διεγερμένη κατάσταση (excited singlet state). Κατόπιν συγκρούσεων με τα γύρω μόρια, οι φωτοθερμικοί παράγοντες υφίστανται μία δονητική χαλάρωση χωρίς ακτινοβολήση (nonradiative vibrational relaxation) και αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αυξημένη κινητική ενέργεια να θερμαίνει το μικροπεριβάλλον του όγκου. Η διαδικασία παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



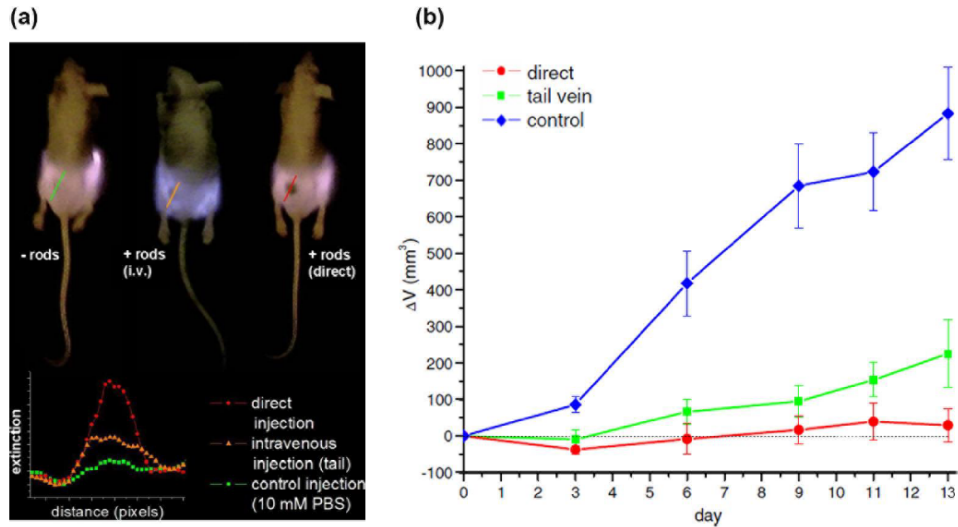
Σχήμα 16: Μηχανισμός δράσης κυτταρικού θανάτου στην ΠΦΘΘ που προκαλείται από νανοϋλικά στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Νανοσωματίδια συσσωρεύονται σε συμπαγείς όγκους που έχουν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Τα νανοσωματίδια έχουν ισχυρή απορρόφηση στο φάσμα του κοντινού υπέρυθρου και μπορούν να μετατρέψουν αποτελεσματικά την ενέργεια laser σε θερμότητα. Για θερμοκρασίες άνω των $42-43^{\circ}\text{C}$ προκαλείται νέκρωση/απόπτωση των καρκινικών ιστών. Πηγή: Advances in Nanomaterial-Mediated Photothermal Cancer Therapies: Toward Clinical Applications - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-for-developing-new-PTT-platforms-with-rational-technological_fig1_350112218 [accessed 8 Nov, 2021]

Έρευνες υποστηρίζουν πως ο μηχανισμός της απόπτωσης μπορεί να θεωρηθεί προτιμητέος λόγω του μικρότερου θερμοκρασιακού εύρους στο οποίο λαμβάνει χώρα και της απουσίας φλεγμονής της περιοχής, όμως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο παρατεταμένος χρόνος θεραπείας και άρα η μεγαλύτερη θερμική διάχυση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. Ακόμα ο όγκος μπορεί να αναπτύξει αντοχή στη θεραπεία εξαιτίας ορισμένων πρωτεϊνών οι οποίες μπορούν να καταστούν ανενεργές λόγω των αποπτωτικών διαδικασιών. Στον αντίποδα, κάποιες μελέτες αναφέρουν τη

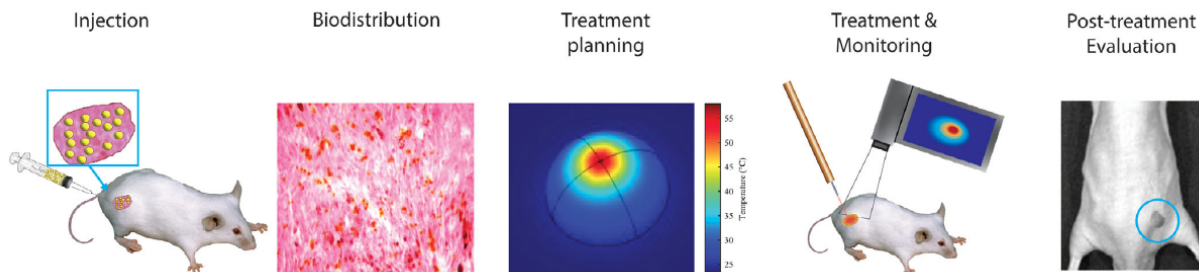
νέκρωση ως προτιμητέα διαδικασία κυτταρικού θανάτου, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για συμπαγή καρκίνο, καθώς προκαλείται φλεγμονή η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα [65]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει έναν νέο μηχανισμό κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται νεκρόπτωση και μοιάζει πολύ με τον παθητικό νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο αλλά, αντίθετα, είναι αυστηρά ελεγχόμενος [66, 67]. Αναφορές έχουν δείξει ότι η νεκρόπτωση αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων του όγκου σε αντικαρκινικές θεραπείες και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο καρκινικών κυττάρων που είναι ανθεκτικά σε φάρμακα. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία, εξ όσων γνωρίζουμε, υπάρχουν λίγα παραδείγματα κυτταρικού θανάτου μέσω νεκρόπτωσης, αυτά παραμένουν ελπιδοφόρα ως ένας εναλλακτικός τρόπος κυτταρικού θανάτου για περαιτέρω έρευνα [68, 69].

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό κυτταρικού θανάτου που λαμβάνει χώρα, ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη και μπορεί να επηρεάσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι και ο τρόπος χορήγησης των νανοδομών. Η βιοκατανομή και η τοξικότητα των NPs σχετίζονται κυρίως με τον τρόπο έγχυσής τους, δηλαδή από το στόμα, ενδοφλέβια ή απευθείας στον όγκο, και με το μέγεθός τους. Η σύνθεση των νανοϋλικών είναι επίσης ένας παράγοντας που καθορίζει τους μηχανισμούς κυτταρικής πρόσληψης και τον ενδοκυτταρικό εντοπισμό των NPs, καθώς και τη χημική τους αλληλεπίδραση με τα κύτταρα [70]. Στις παρακάτω εικόνες βλέπουμε περίπτωση χορήγησης νανοσωματιδίων σε πειραματόζωο/μυ με άμεση έγχυσή τους στον όγκο (intratumoral injection), πέριξ του όγκου (peritumotal injection) και ενδοφλεβίως (intravenous injection) από την ουραία φλέβα [71]. Όπως φαίνεται η πρώτη περίπτωση οδηγεί σε καλύτερο αποτέλεσμα.

Σχετικά με την επίδραση του μεγέθους, οι Hillyer και Albrecht διερεύνησαν τη γαστρεντερική πρόσληψη και την επακόλουθη κατανομή νανοσωματιδίων χρυσού στους ιστούς και τα όργανα ποντικών για μεγέθη νανοδομών 58, 28, 10 και 4 nm τα οποία χορηγήθηκαν από το στόμα [72]. Στη συνέχεια κατέγραψαν ποιοτικά και ποσοτικά την παρουσία των νανοδομών στην κάθε βιολογική κατανομή. Ο μικρότερος τύπος GNP (διάμετρος 4 nm) παρατηρήθηκε στους νεφρούς, το συκώτι, τον σπλήνα, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο, ενώ ο μεγαλύτερος (διάμετρος 58 nm) ανιχνεύτηκε σχεδόν αποκλειστικά μέσα στη γαστρεντερική οδό [73]. Αυτή η μελέτη επαληθεύει το λογικό πόρισμα πως τα μικρότερα σε μέγεθος νανοσωματίδια ταξιδεύουν με μεγαλύτερη ευκολία μέσω των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος.



Σχήμα 17: (a) Φάσμα εκπομπής πριν από ΠΦΘ σε μύες, με άμεση έγχυση νανοράβδων (direct injection), ενδοφλέβια έγχυση (intravenous injection) και καθόλου νανοσωματίδια (control). (b) Μεταβολή του όγκου της καρκινικής περιοχής με την πάροδο των ημερών, σε σχέση με τους προαναφερθέντες τρόπους χορήγησης. Πηγή: Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice - Scientific Figure on ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Average-change-in-tumor-volume-for-HSC-3-xenografts-following-near-infrared-PPTT_fig2_282863221 [accessed 28 Jul, 2021]



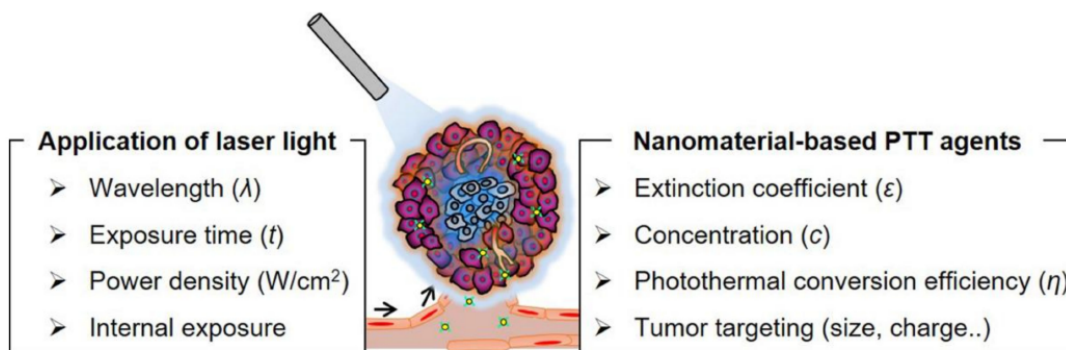
Σχήμα 18: Στάδια ΦΦΘ με έγχυση νανοσωματιδίων σε ποντίκια Πηγή: Laser-induced optothermal response of gold nanoparticles: From a physical viewpoint to cancer treatment application [accessed 11 Nov, 2021]

4 Θεωρητική μελέτη της φωτοθερμικής θεραπείας

4.1 Εισαγωγή

Παρά τις πολλά υποσχόμενες δυνατότητες της ΦΘ με τη χρήση νανοσωματιδίων, οι κλινικές εφαρμογές εξακολουθούν να λείπουν και αντιμετωπίζουν εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν

(βλέπε σχήμα 19).



Σχήμα 19: Κρίσιμοι παράγοντες για επίτευξη αποτελεσματικών φωτοθερμικών κλινικών εφαρμογών. Πηγή: Advances in Nanomaterial-Mediated Photothermal Cancer Therapies: Toward Clinical Applications - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-highlighting-the-factors-crucial-to-achieving-effective-clinical-PTT_fig5_350112218 [accessed 9 Nov, 2021]

Οι κλινικές θεραπείες της ΦΘΘ βασίζονται επί του παρόντος σε διατάξεις laser επειδή μπορούν να επιτύχουν θερμική κατάλυση απλώς διεγείροντας ενδογενή χρωμοφόρα μέρη των μορίων του ιστού ⁵. Για παράδειγμα, οι ενδοβρογχικοί όγκοι μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοσκοπική θεραπεία με laser Nd:YAG μέσω φωτοπηξίας. Η φωτοπηξία με laser επηρεάζει ειδικά τα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν και παρέχουν θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στους όγκους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη θερμική καταστροφή του ιστού του όγκου [74].

Διατάξεις laser έχουν ακόμα χρησιμοποιηθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική προσέγγιση για αρκετούς συμπαγείς όγκους, όπως όγκους ήπατος και προστάτη, υπό την καθοδήγηση μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η θεραπεία με laser Nd:YAG έδειξε θεραπευτικά αποτελέσματα σε 603 ασθενείς με μετάσταση στο ήπαρ από ορθοκολικό καρκίνωμα ⁶ ($< 5\text{ cm}$ διάμετρος) και σε 500 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ($< 3\text{ cm}$ διάμετρος), αποδίδοντας ποσοστό υποτροπής 2% για μετάσταση όγκου και 81% αποτελεσματικότητα καταστροφής για τον πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος [75, 76]. Ακόμα μελέτες δείχνουν πως σε λιγότερο από 1% από 899 ασθενείς με κακοήθεις όγκους του ήπατος προκλήθηκαν οποιοδήποτε είδους επιπλοκές [77].

Τα νανοσωματίδια χρυσού είναι μία πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη θεραπεία του καρκίνου γιατί, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, παρουσιάζουν ισχυρή απορρόφηση, εγγενή χαμηλή τοξικότητα, έντονα επιφανειακά πλασμασμονικά φαινόμενα συντονισμού και άρα αποτελεσματική τοπική θέρμανση και καλά καθορισμένη χημεία επιφάνειας. Αυτά τα χαρακτηριστικά αυξάνουν το ενδιαφέρον για εφαρμογές τους σε συνδυασμό με τη φωτοθερμική θεραπεία. Πριν από οποιαδήποτε προ-κλινική εφαρμογή ή τη διεξαγωγή *in vivo* εργαστηριακών πειραμάτων σε

⁵Στη βιοχημεία, η χρωμοφόρα ομάδα είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση της φωτεινής ενέργειας που εμπλέκεται στις φωτοχημικές αντιδράσεις.

⁶Πρόκειται για κακοήθη βλάβη του ορθού και του παχέος εντέρου.

ζώα, είναι εξαιρετικά χρήσιμη η κατάλληλη θεωρητική προσομοίωση των ποικίλων παραμέτρων της πολλά υποσχόμενης πλασμονικής φωτοθεραπείας του καρκίνου, με κατάλληλη επιλογή και των φωτονικών παραμέτρων της ακτινοβολίας, καθώς και των βιοφυσικών παραμέτρων του στόχου. Στα πλαίσια αυτής της εργασίας, με σημείο έναρξης τη διδακτορική διατριβή του Γιώργου Καρελιώτη, μελετήθηκε η δράση της φωτοθερμικής θεραπείας του καρκίνου σε συνδυασμό με την έγχυση νανοδομών χρυσού στον καρκινικό όγκο, ώστε μέσω πλήθος προσομοιώσεων να διαπιστωθεί σε τι βαθμό η διάχυση της θερμότητας πλήττει τον περίξ υγιή ιστό και πώς - και αν - αυτό επηρεάζει την άνοδο της θερμοκρασίας των εσωτερικών δομών οργάνων.

4.2 Θεωρητικά στοιχεία COMSOL Multiphysics®

Για τη μελέτη των παραπάνω επιστρατεύτηκαν υπολογιστικές μέθοδοι στο λογισμικό COMSOL Multiphysics® (εν συντομία θα αναφέρεται και ως COMSOL). Πρόκειται για να ένα πρόγραμμα που εξειδικεύεται στη μελέτη και προσομοίωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ φυσικών φαινομένων και είναι ιδιαίτερα αναγνωρισμένο στο πεδίο της εφαρμοσμένης μηχανικής. Το COMSOL προσφέρει στο χρήστη μέγιστη ευελιξία κινήσεων και επιλογών και πλήρη ελευθερία στο σχεδιασμό του προσομοιωτικού του μοντέλου. Ακόμα παρέχει τη πολύ χρήσιμη δυνατότητα συνδυασμού οποιουδήποτε αριθμού φυσικών φαινομένων εισάγοντας απλά τις αντίστοιχες εξισώσεις και εκφράσεις απευθείας από τη βιβλιοθήκη του (Graphical User Interface - GUI). Βέβαια αυτή η ελευθερία ενέχει «κινδύνους» γιατί αφού το COMSOL λαμβάνει υπόψη του την αλληλεπίδραση διαφορετικών δομών, είναι αυτονόητο πως η αύξηση του πλήθους αυτών οδηγεί μεν σε πιο ρεαλιστική απεικόνιση, αυξάνει δε τους βαθμούς ελευθερίας του συστήματος. Επομένως, εάν δεν είναι πλήρως γνωστές όλες οι σχετικές παράμετροι τότε εισάγονται σφάλματα που οδηγούν σε αποκλίσεις του πειραματικού από το πραγματικό μοντέλο και άρα σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Σχετικά με τους υπολογισμούς αυτοί εκτελούνται σε γεωμετρία που κατασκευάζει ή εισάγει ο χρήστης, μέσω βασικών γεωμετρικών στερεών και καμπύλων σε μία, δύο ή στις τρεις διαστάσεις. Για τη μελέτη του κάθε φαινομένου, όπως για παράδειγμα τη διάδοση μίας δέσμης φωτός ή τη θέρμανση μίας δομής, χρησιμοποιούνται τα αντίστοιχα «υπο-προγράμματα» (modules), στα οποία ορίζονται οι εξισώσεις που διέπουν το κάθε φαινόμενο, οι αρχικές συνθήκες, οι αλληλεπιδρούσες δομές κ.ά.

Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι να εισάγει τον αναγνώστη στην προαναφερθείσα μέθοδο μοντελοποίησης, δίνοντας έμφαση σε ιδιαίτερα σημεία της προσομοίωσης που χρήζουν προσοχής.

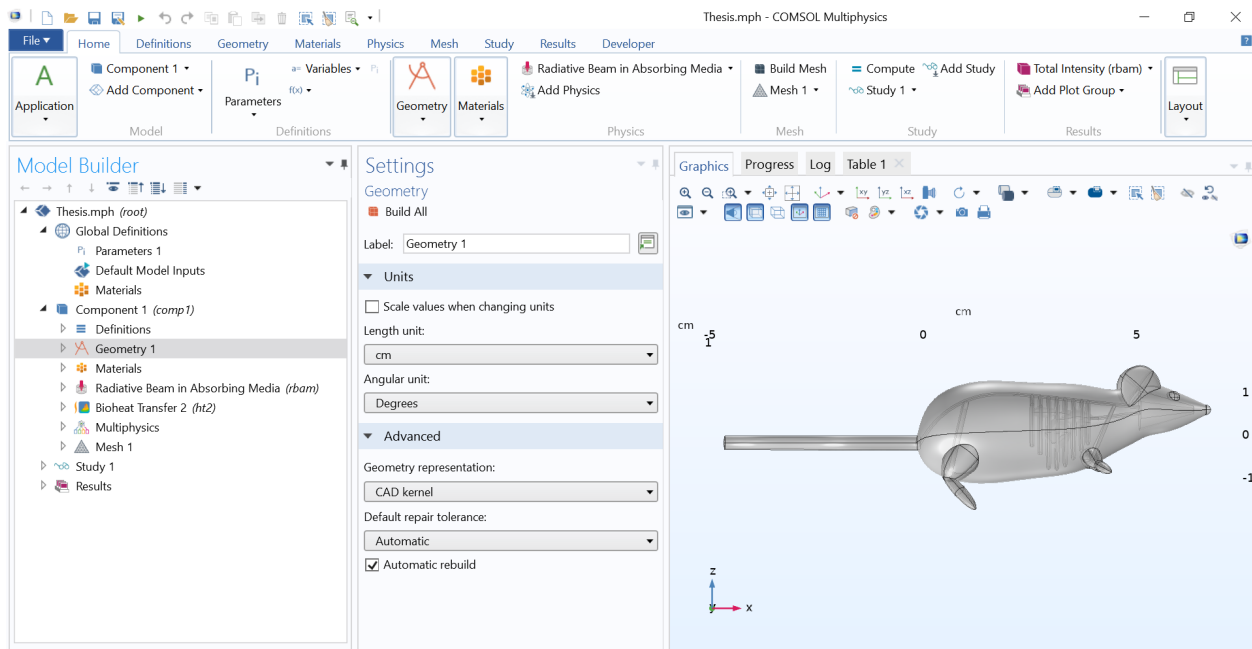
4.3 Υπολογιστική μελέτη υπερθερμίας

Στις προσομοιώσεις μελετήθηκε η περίπτωση του καρκίνου του μαστού. Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη μορφή κακοήθειας που διαγιγνώσκεται στις γυναίκες στις ΗΠΑ (εξαιρούνται δερματικοί καρκίνοι) και αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα [78]. Σε κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούνται σχετικά χαμηλές τιμές έντασης προσπίπτουσας ακτινοβολίας και οι χρόνοι θεραπείας διαρκούν ορισμένα λεπτά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα περιορισμένες φωτοθερμικές επιδράσεις, που συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη.

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες σχετικά με τις οπτικές ιδιότητες των AuNPs και το συνδυασμό τους στη φωτοθερμική θεραπεία του καρκίνου. Ο Huang και οι συνάδελφοί του πραγματοποίησαν *in vitro* μελέτη με τα νανοσωματίδια σε ρόλο σκιαγραφικού μέσου (contrast agent). Ενσωμάτωσαν τα AuNPs στους υποδοχείς anti-EGFR που σχετίζονται με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και στη συνέχεια τα «ένωσαν» με διαφορετικά κακοήθη και μη κακοήθη επιθηλιακά κύτταρα. Εχμεταλλευόμενοι το έντονα διαχεόμενο κόκκινο φως από τα AuNPs, μπορούσαν να οπτικοποιήσουν και να διακρίνουν τα κακοήθη κύτταρα από τα μη κακοήθη κατά τη διάρκεια της μικροσκοπίας. Επιπλέον, ακτινοβόλησαν αυτά τα κύτταρα με μήκος κύματος laser 800 nm και διερεύνησαν τα αποτελέσματα φωτοθερμικής καταστροφής. Αυτή η μελέτη υπογράμμισε τις δυνατότητες του συνδυασμού της φωτοθερμικής θεραπείας του καρκίνου με έγχυση νανοσωματιδίων τα οποία ακτινοβολούνται με laser στο κοντινό υπέρυθρο [54]. Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε *in vivo* εξετάστηκε ο ρόλος της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων στη θερμοκρασία που αναπτύσσεται στην επιφάνεια του όγκου T_s και στα καρκινικά μέρη T_{IT} . Με αλλαγές στη συγκέντρωση των νανοσωματιδίων παρουσιάστηκε σημαντική μεταβολή μεταξύ των T_s και T_{IT} [79].

Ως εκ τούτου, η υπολογιστική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας εμπνεύστηκε, μεταξύ άλλων, σε ένα βαθμό από τα παραπάνω και προσαρμόστηκε στο ανάλογο πλαίσιο.

Αρχικά, στο σχήμα 20 παρουσιάζεται το περιβάλλον προσομοίωσης του COMSOL στο οποίο έχει προστεθεί η γεωμετρία του μυός και όλα τα απαραίτητα modules για την υλοποίηση των προσομοιώσεων. Ο σκελετός του μυός, τα στρώματα του δέρματος, η δομή του όγκου όπως και η «σφαίρα» των νανοσωματιδίων αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του Γιώργου Καρελιώτη. Στην παρούσα διπλωματική εργασία προστέθηκαν οι η καρδιά, οι πνεύμονες, η τραχεία, οι βρόγχοι, το συκώτι και ο σπλήνας.



Σχήμα 20: Περιβάλλον εργασίας COMSOL.

Επιλέγοντας Global Definitions > Parameters έγινε η εισαγωγή διάφορων παραμέτρων για το σχεδιασμό της μοντελοποίησης, όπως η ισχύς της πηγής φωτός, ο χρόνος ακτινοβολήσης, η αρχική θερμοκρασία του μυός, οι συντεταγμένες του όγκου, η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων κ.ά. Στη συνέχεια σχεδιάστηκε η γεωμετρία των εσωτερικών δομών του μυός (το εξωτερικό περίβλημα με όλες τις ελλείψεις και δομές σχεδιασμού του πάρτηκαν ως έχουν από την αναφορά [7]). Το μήκος κύματος της δέσμης ακτινοβολήσης επιλέχθηκε στα 808 nm γιατί ανήκει στο οπτικό παράθυρο των ιστών, όπου ελαχιστοποιείται η απορρόφηση και μεγιστοποιείται το βάθος διείσδυσης, αλλά και γιατί τα νανοσωματίδια μπορούν να απορροφήσουν ακτινοβολία σε αυτή τη φασματική περιοχή⁷. Με αυτό το δεδομένο, σε κάθε ιστό έγινε εισαγωγή του αντίστοιχου υλικού με την επιλογή materials με τις κατάλληλες τιμές των οπτικών παραμέτρων στα 800 - 808 nm, ανάλογα με τις τιμές της βιβλιογραφίας, όπου αυτές ήταν εφικτό να βρεθούν. Αξίζει να σημειωθεί πως επειδή οι οφθαλμοί και η μύτη βρίσκονται αρκετά μακριά από το πεδίο ακτινοβολήσης, προσομοιώθηκαν με τις οπτικές και θερμικές ιδιότητες δερματικού ιστού προς εξοικονόμηση υπολογιστικών πόρων. Ακόμα, στους βρόγχους εισήχθηκαν οι παράμετροι των πνευμόνων, καθώς η εύρεση των αντίστοιχων τιμών ήταν αδύνατη. Αναφορικά με τα modules χρησιμοποιήθηκαν τα «Radiative Beam in Absorbing Media» και «Bioheat Transfer». Το πρώτο επικεντρώνεται στη διάδοση δέσμης φωτός εντός δομών και το δεύτερο στην ανάπτυξη και διάχυση της θερμότητας που επάγεται από την προαναφερθείσα δέσμη.

Σχετικά με το «Radiative Beam in Absorbing Media» η εξίσωση που διέπει την ένταση της ακτινοβολίας της δέσμης περιγράφεται από το νόμο των Beer-Lambert, ο οποίος είναι σε συμφωνία με την εξίσωση μεταφοράς ακτινοβολίας (radiative transport equation - RTE) σύμφωνα με τις ακόλουθες υποθέσεις [80]:

⁷ Σε συνθήκες εκτός COVID-19 θα είχε πραγματοποιηθεί *in vivo* η παρούσα πειραματική μελέτη με laser αντίστοιχου μήκους κύματος.

- Η ακτινοβολία στο απορροφητικό μέσο είναι ευθυγραμμισμένη και κάθε δέσμη διαδίδεται πάντα στην ίδια κατεύθυνση.
- Το φως δεν διαθλάται, αντανακλάται ή σκεδάζεται μέσα στο ίδιο υλικό.

Με βάση αυτές τις υποθέσεις, η ένταση της ακτινοβολίας I_i (μονάδες στο SI : W/m^2) της δέσμης μειώνεται καθώς η δέσμη διαδίδεται μέσα στο μέσο και απορροφάται από αυτό. Αυτό περιγράφεται από την εξίσωση του νόμου των Beer-Lambert:

$$\frac{\vec{e}_i}{\|\vec{e}_i\|} \cdot \vec{\nabla} I_i = -\kappa I_i \quad (4.1)$$

όπου \vec{e}_i είναι ο προσανατολισμός της δέσμης και κ ο συντελεστής απορρόφησης του μέσου (absorption coefficient - μονάδες στο SI: m^{-1}).

Με το module «Bioheat Transfer» προσομοιώνεται η εξίσωση μεταφοράς θερμότητας μέσω της προσέγγισης του Penne [81]. Η προσέγγιση χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση της μεταφοράς θερμότητας εντός του βιολογικού ιστού και είναι [82]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{q} = \rho_b C_{p,b} \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (4.2)$$

όπου ρ είναι η πυκνότητα του ιστού (μονάδες στο SI: kg/m^3), C_p η ειδική θερμοχωρητικότητα του ιστού υπό σταθερή πίεση (μονάδες στο SI: $J/(kgK)$), T η θερμοκρασία του ιστού (μονάδες στο SI: K), \vec{q} η ροή θερμότητας στον ιστό (μονάδες στο SI: W/m^2), ρ_b η πυκνότητα του αίματος (μονάδες στο SI: kg/m^3), $C_{p,b}$ η θερμοχωρητικότητα του αίματος υπό σταθερή πίεση (μονάδες στο SI: $J/(kgK)$), ω_b ο ρυθμός αιμάτωσης (μονάδες στο SI: $1/s$), T_b η θερμοκρασία του αίματος (μονάδες στο SI: K) και Q_{met} η μεταβολική πηγή θερμότητας (metabolic heat source - μονάδες στο SI: W/m^3).

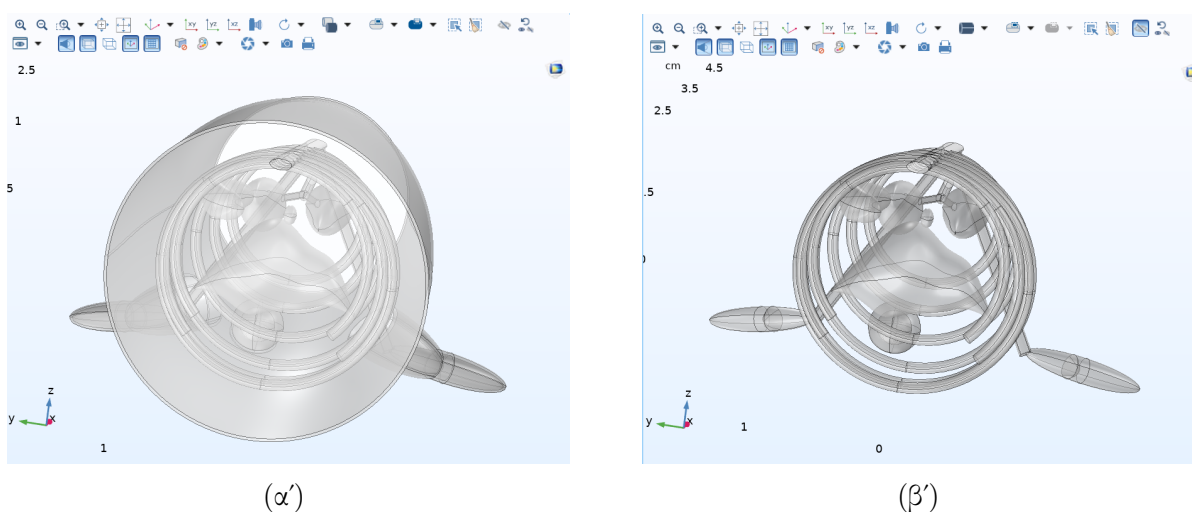
Τέλος επιλέχθηκε το πλέγμα (αναλυτικότερα στην ενότητα 4.5) και πραγματοποιήθηκε η προσομοίωση.

Πίνακας 1: Βασικές παράμετροι προσομοίωσης.

Parameters			
a_sem_ax	1.2[cm]	0.012m	Adjuvant ellipse x coordinate
b_sem_ax	1.2[cm]	0.012m	Adjuvant ellipse y coordinate
skin	0.22[cm]	0.0022m	Skin thickness
T_init	32[degC]	305.15K	Mouse initial temperature
T_room	18[degC]	291.15K	Room temperature
T_dam	43[degC]	316.15K	Damage temperature
T_inst	48[degC]	323.15K	Instant temperature
t_dam	15[min]	900s	Damage time
laser_P	450[mW]	0.45W	Source power
source_rad	3.2[mm]	0.0032m	Spot radius
tum_x	4[cm]	0.04m	Tumor x coordinate
tum_y	0.2[cm]	0.002m	Tumor y coordinate
tum_z	-0.6[cm]	-0.006m	Tumor z coordinate
tum_r	0.2[cm]	0.002m	Tumor radius
np_r	151[nm]	1.51E - 7m	NP total radius
t_on	5[min]	300s	Laser on time
t_off	1[min]	60s	Laser off time
t_step	2[s]	2s	Time step
front_plane	4.6[cm]	0.046m	Front plane position
back_plane	2.7[cm]	0.027m	Back plane position
sabs	1.23 * 10 ⁴ [nm ²]	1.23E-14 m ²	Absorption (808nm) cross section of each nanoparticle
N0	6.1E + 10[1/ml]	6.1E16[1/m] ³	NPs per ml
vol	0.01[ml]	1E - 8m	NPs solution volume
N	N0 * vol	6.1E8	Number of NPs
cp_np	128[J/(kg * K)]	128J/(kgK)	Heat capacity of Au
u_np	sabs * N0	75.03[1/m]	Absorption coef. by Nanocomposix
u_water	0.02[1/cm]	2[1/m]	Water absorption coef.
u_tot	u_water+u_np	77.03[1/m]	Total absorption coef.
k_p	315[W/(m * K)]	315W/(mK)	Thermal conductivity of NPs
k_water	0.6[W/(m * K)]	0.6W/(mK)	Thermal conductivity of water
v_np	(4/3) * pi * np_r ³	1.4422E - 20	Volume of each NP
V_np	v_np*N	8.7973E - 13m ³	Total volume of NPs
k_eff	k_p*f+k_water*(1-f)	0.60423W/(mK)	Effective thermal conductivity
cp_water	4180[J/(kg * K)]	4180J/(kgK)	Heat capacity of agar-water
cp_eff	cp_np*f+cp_water*(1-f)	4179.9J/(kgK)	Effective heat capacity
rho_np	1.08[mg/ml]	1.08kg/m ³	Density of NPs
rho_water	998[kg/m ³]	998kg/m ³	Density of water
rho_eff	rho_np*f+rho_water*(1-f)	997.99kg/m	Effective density of NP solution

4.4 Ο ρόλος της γεωμετρίας

Η προς αναπαράσταση γεωμετρία που σχεδιάστηκε στο COMSOL αφορούσε μυσ σε ρεαλιστική κλίμακα. Για τη σχεδίαση των εσωτερικών δομών χρησιμοποιήθηκαν ελλείψεις, διαφορετικών διαστάσεων και θέσεων στο επίπεδο, οι οποίες ενώθηκαν με τη μέθοδο «loft». Οι βρόγχοι και η τραχεία αναπαραστάθηκαν ως επιμήκεις κύλινδροι. Ιδιαίτερη προσοχή ήθελαν οι δομές που αλληλεπικαλύπτονταν μεταξύ τους κατά την ενοποίησή τους, οι οποίες αφαιρέθηκαν απενεργοποιώντας τη λειτουργία «keep input objects». Αξίζει να σημειωθεί πως τόσο λεπτομερής μοντελοποίηση, χωρίς τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών ζωντανών μύων, απουσιάζει πρακτικά από τη βιβλιογραφία (εξ όσων γνωρίζουμε), ενώ στις ελάχιστες περιπτώσεις όπου συναντάται είναι απλουστευμένη [83].



Σχήμα 21: Εσωτερικές δομές μύος όπως σχεδιάστηκαν στο COMSOL. Στο σχήμα (α') απεικονίζεται και το δέρμα των μύων περιμετρικά, ενώ στο σχήμα (β') έχει αφαιρεθεί για μεγαλύτερη ευκρίνεια

Επιπροσθέτως, στο μοντέλο μελέτης δεν έχει ληφθεί υπόψη ο περιβάλλον αέρας. Η διάχυση της θερμότητας προς το χώρο όπου στην πραγματικότητα αυτός υπάρχει προσομοιώνεται μέσω της ροής θερμότητας με συναγωγή⁸ [7]. Η συναγωγή συμβαίνει ανάμεσα σε ένα στερεό και ένα ρευστό, και ειδικότερα όταν ένα ρευστό κινείται πάνω σε μια επιφάνεια στερεού. Δεν μπορεί να συμβεί μεταξύ δύο στερεών όπου εκεί η θερμότητα μεταδίδεται μέσω αγωγής [84]. Ο αέρας απορροφά μέρος της θερμικής ενέργειας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και δεν επιτρέπει την ταχεία τοπική θερμική, και κατά ακολουθία θερμοκρασιακή, άνοδο της περιοχής που έχει επιλεγεί προς ακτινοβολήση. Το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα γιατί ο αέρας λειτουργεί ως μία ακόμα δεξαμενή θερμότητας. Αντίστοιχα, η παρουσία του καθυστερεί τη θερμική αποκατάσταση

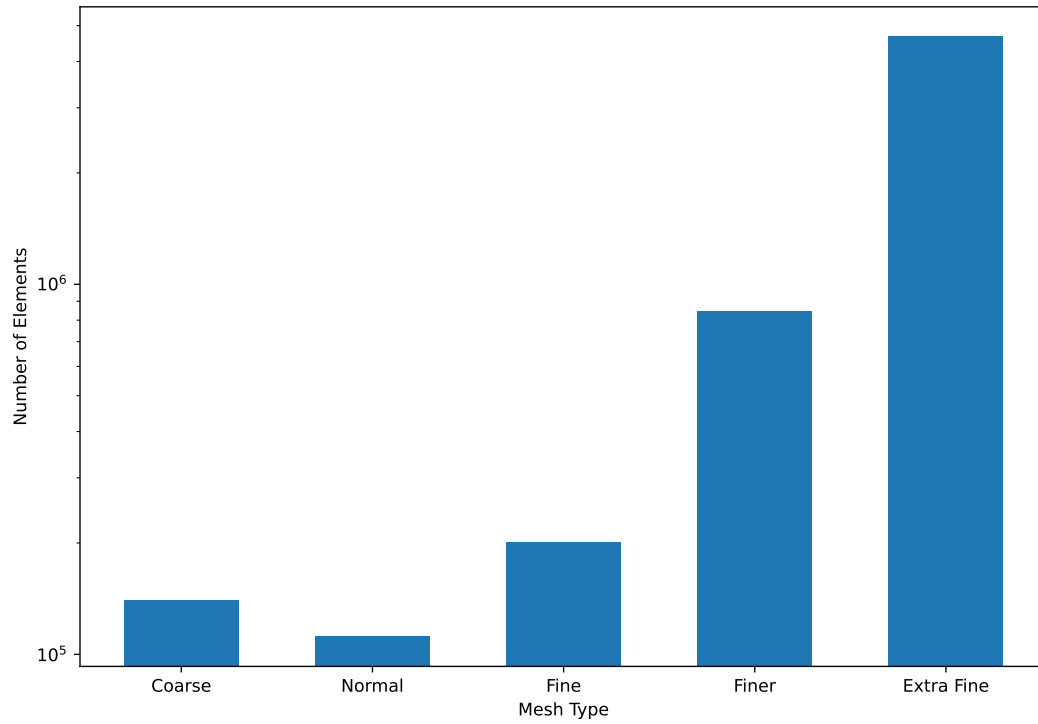
⁸Η μεταφορά θερμότητας, ή μετάδοση θερμότητας, από ένα σώμα/σύστημα μεγαλύτερης θερμοκρασίας προς ένα άλλο μικρότερης θερμοκρασίας είναι ένα φυσικό φαινόμενο που πραγματοποιείται με τρεις δυνατούς τρόπους/μηχανισμούς: α) αγωγή θερμότητας, που πραγματοποιείται μέσω της μάζας ή των μορίων στερεών, β) συναγωγή θερμότητας, που πραγματοποιείται μόνο στα ρευστά που παρουσιάζουν μικρή θερμική αγωγιμότητα, γ) θερμική ακτινοβολία, που πραγματοποιείται μεταξύ σωμάτων που βρίσκονται σε απόσταση μεταξύ τους.

της περιοχής κατά το μηχανισμό της ψύξης. Μπορεί ο αέρας να κάνει το μοντέλο πιο ρεαλιστικό, όμως εισάγει ταυτόχρονα πολλά νέα elements (ο όρος αποσαφηνίστηκε στην ενότητα 4.5) τα οποία αυξάνουν τα σφάλματα της προσομοίωσης. Ακόμα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το κόστος και ο επιπλέον χρόνος που απαιτείται για την εκτέλεση της προσομοίωσης, καθώς εισάγονται στο μοντέλο νέες θερμικές και οπτικές ιδιότητες. Για να γίνει πιο ευκολονόητη η παραπάνω διατύπωση αρκεί ο αναγνώστης να αναλογιστεί παραμέτρους όπως π.χ. η πυκνότητα (density - $[\text{kg}/\text{m}^3]$), η θερμοχωρητικότητα (heat capacity - $[\text{J}/(\text{kgK})]$), ο συντελεστής θερμικής διαστολής (coefficient of thermal expansion - $[1/\text{K}]$), ο δείκτης διάθλασης (refractive index), ο συντελεστής απορρόφησης (absorption coefficient - $[1/\text{m}]$), ο συντελεστής σκέδασης (scattering coefficient - $[1/\text{m}]$) [7] κ.ά.

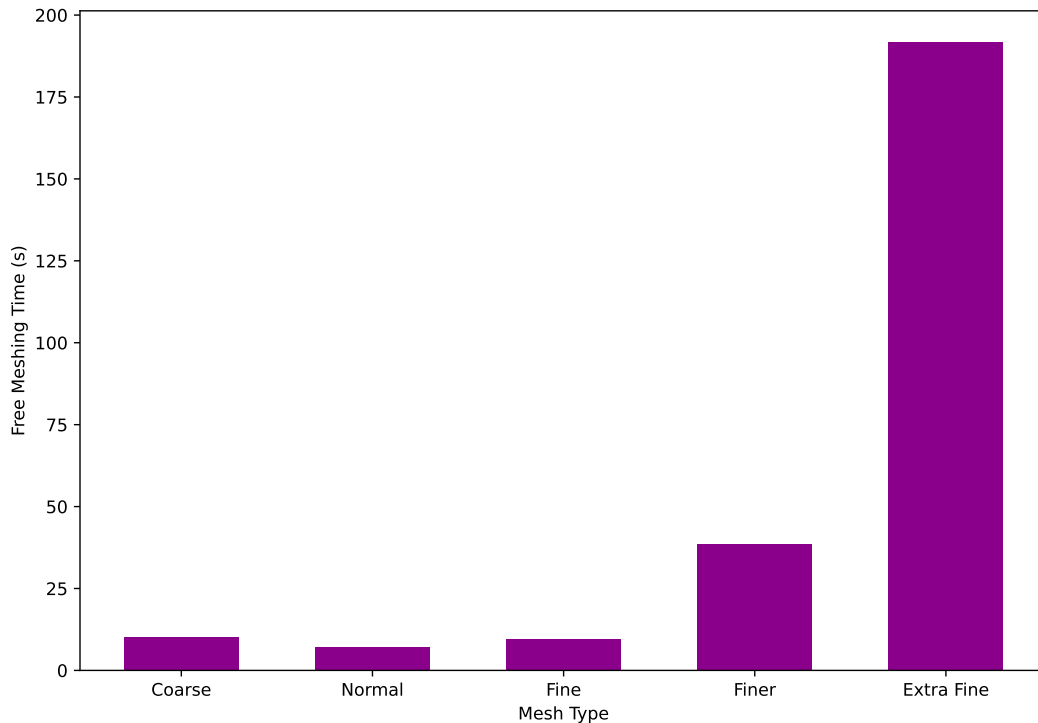
4.5 Ο ρόλος της πυκνότητας του πλέγματος

Το COMSOL, για να εκτελέσει την εκάστοτε προσομοίωση, «τμηματοποιεί» το σύνολο της προς μελέτη γεωμετρίας σε στοιχειώδη γεωμετρικά στερεά με τη χρήση του πλέγματος (mesh). Η περιγραφή των νόμων της φυσικής για προβλήματα που εξαρτώνται από το χώρο και το χρόνο εκφράζεται συνήθως με όρους μερικών διαφορικών εξισώσεων (partial differential equations - PDEs). Για τη συντριπτική πλειοψηφία αυτών των προβλημάτων οι μερικές διαφορικές εξισώσεις δεν μπορούν να λυθούν με αναλυτικές μεθόδους. Εντούτοις, μπορεί να δημιουργηθεί μία προσέγγιση των εξισώσεων, που συνήθως βασίζεται σε διαιρετικούς τύπους διακριτοποιήσεων. Η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων (finite element method - FEM) χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό τέτοιων προσεγγίσεων και είναι η κύρια μέθοδος του COMSOL. Για να γίνει το παραπάνω πιο κατανοητό, το COMSOL διαιρεί το σύνολο της σχεδιασμένης γεωμετρίας σε πολύ μικρότερες δομές που ονομάζονται στοιχεία (elements). Προφανώς, όσο μικρότερο είναι το μέγεθός τους τόσο πιο πυκνό είναι το πλέγμα που δημιουργείται και άρα σε τόσο περισσότερα στοιχειώδη στερεά γίνονται οι υπολογισμοί. Αυτό έχει μεν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ακρίβεια κατά την προσομοίωση, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει τις απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ και χρόνο. Κομβικό σημείο επομένως, για να έχει φυσικό νόημα και επαρκή ακρίβεια η εκάστοτε προσομοίωση, αποτελεί η κατάλληλη επιλογή του μεγέθους του πλέγματος. Αξίζει να σημειωθεί πως ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να ορίσει διαφορετικό μέγεθος πλέγματος σε επιλεγμένα σημεία της γεωμετρίας, βέβαια υπό το κόστος της μίας επιπλέον διαδικασίας.

Στα σχήματα 22 και 23 παρουσιάζονται οι πέντε βασικοί τύποι πλεγμάτων που εξετάστηκαν ως προς την καταλληλότητά τους για τη προσομοίωση σε συνάρτηση με τον ολικό αριθμό στοιχείων που περιέχουν (εσωτερικές και εξωτερικές δομές), καθώς και με το χρόνο που απαιτείται για την εκτέλεσή τους αντίστοιχα. Πιο αραιά ή πιο πυκνά πλέγματα δεν παρουσιάζονται, αφού είναι είτε ανεπαρκή ως προς την ακρίβεια, είτε απαιτούν μεγάλους χρόνους προσομοίωσης.



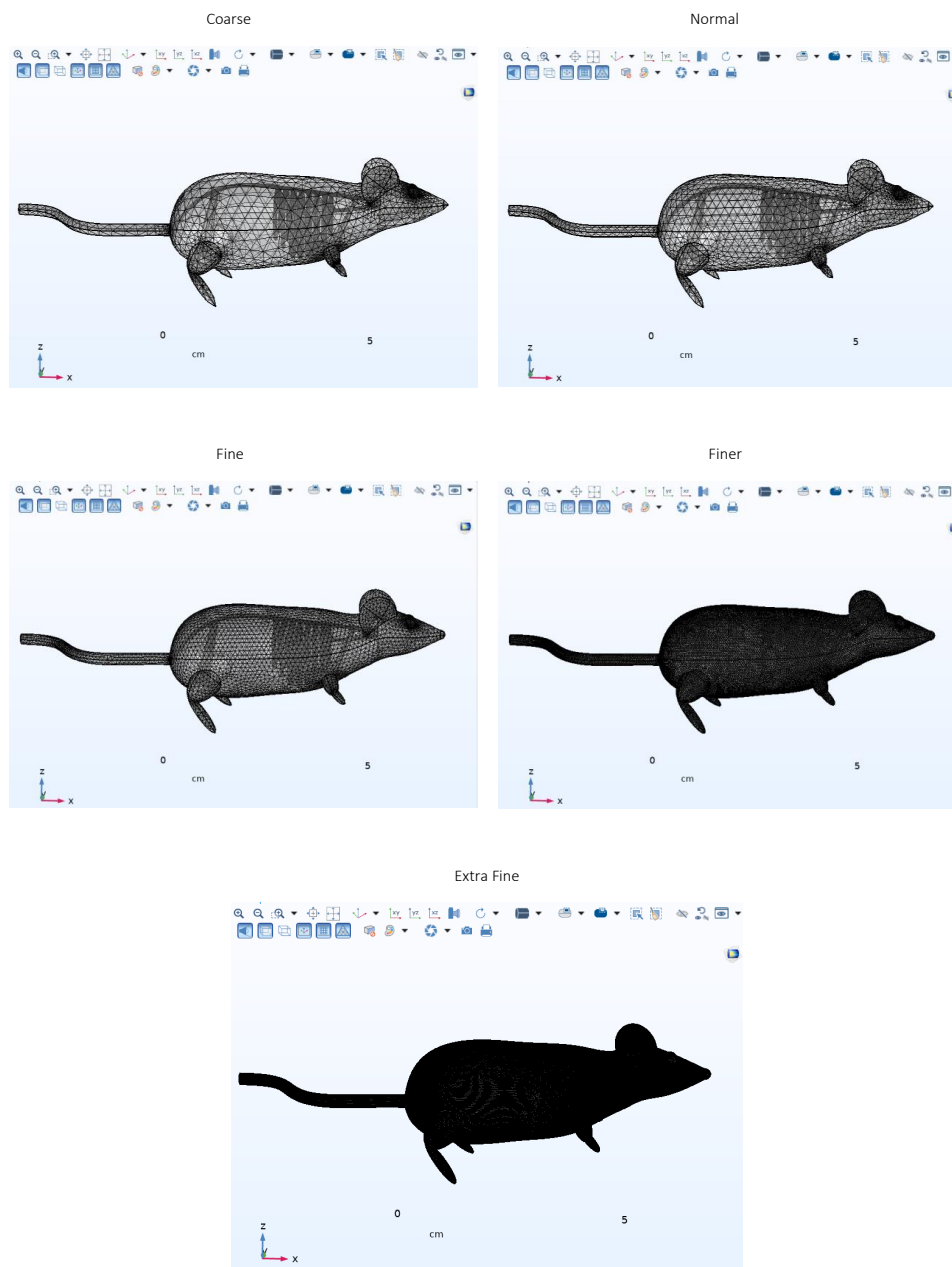
Σχήμα 22: Τύπος πλέγματος σε συνάρτηση με αριθμό στοιχείων. Ο άξονας Number of Elements παρουσιάζεται σε λογαριθμική κλίμακα για μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα.



Σχήμα 23: Τύπος πλέγματος σε συνάρτηση με το χρόνο προσομοίωσης.

Στα παραπάνω γραφήματα παρατηρείται πως το πλέγμα τύπου normal έχει λιγότερα στοιχεία (total elements: 111807) από το πλέγμα τύπου coarse (total elements: 140068), καθώς και μικρότερο χρόνο προσομοίωσης ($7.17\text{ s} < 10.15\text{ s}$). Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στον παράγοντα minimum element quality $4.009e - 05$ για το normal, έναντι $8.051e - 05$ για το coarse), ο οποίος είναι καλύτερος για το normal πλέγμα. Η ποιότητα του πλέγματος δίνει μία ένδειξη της αναλογίας μήκους προς πλάτους των στοιχείων του πλέγματος. Ιδανικές είναι οι τιμές κοντά στο 1, για ομοιογενή υλικά. Για ανισότροπες δομές ο όρος minimum element quality παίρνει τιμές πολύ χαμηλότερες, όπως διαπιστώθηκε.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο τύπος πλέγματος fine, αφού έχει συνδυαστικά επαρκή αριθμό στοιχείων και μικρό, σχετικά, χρόνο προσομοίωσης ($< 10\text{ s}$).

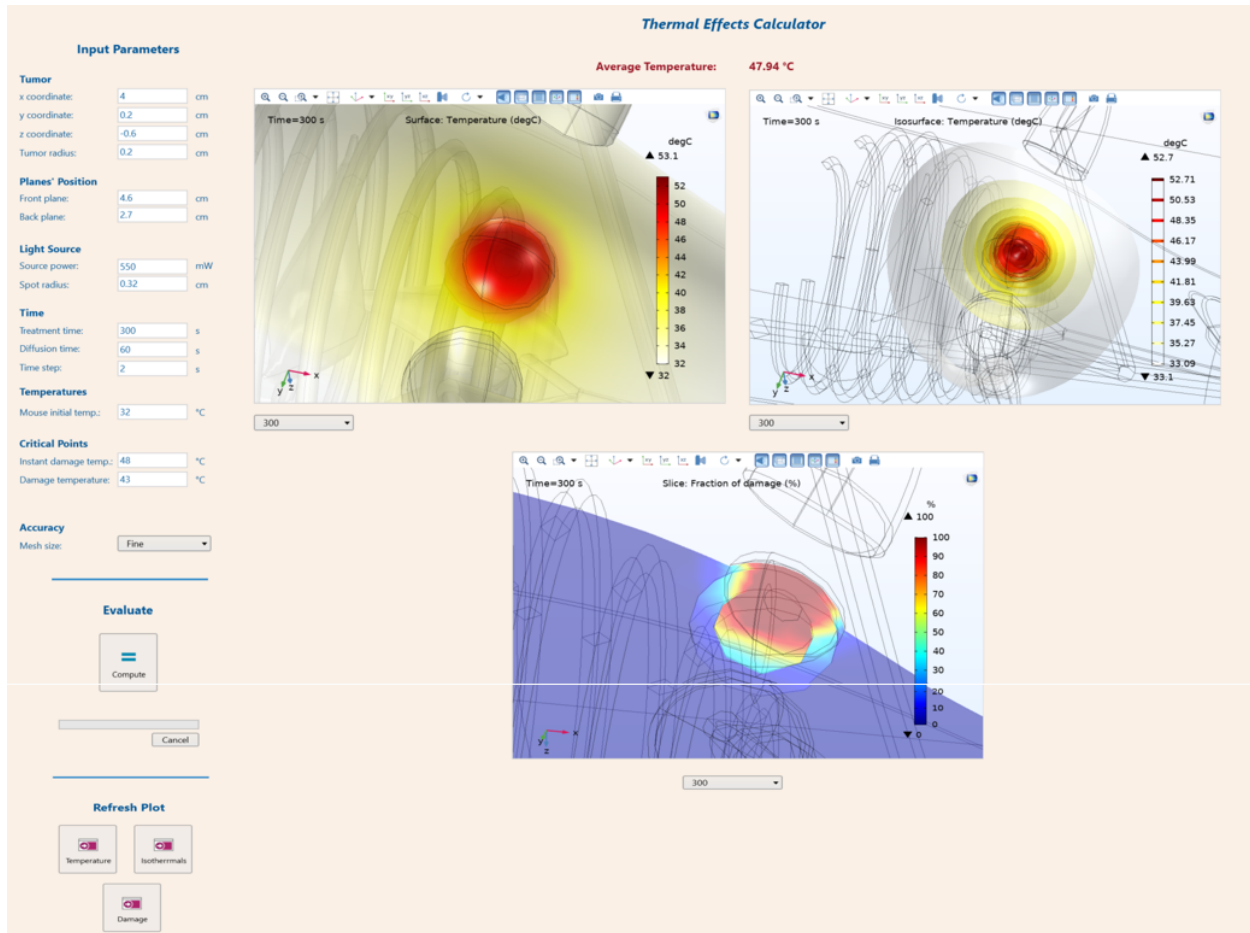


Σχήμα 24: Τύποι πλεγμάτων στο προσομοιωτικό περιβάλλον του COMSOL.

5 Υπολογιστικές προσομοιώσεις στην ΠΦΘΘ

5.1 Γενικά στοιχεία

Αρχικά, στο σχήμα 25 φαίνεται το υπολογιστικό περιβάλλον του Application Builder του COM-SOL μαζί με την προς μελέτη γεωμετρία, όπου πραγματοποιήθηκαν οι προσομοιώσεις. Η εφαρμογή που αναπτύχθηκε δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη να ορίσει, στο αριστερό μέρος, τις παραμέτρους τις οποίες επιθυμεί. Πρωταρχικό βήμα είναι η εισαγωγή των καρτεσιανών συντεταγμένων του όγκου (αναφέρονται ως x , y , z coordinate), καθώς και της ακτίνας του (tumor radius). Στο πλαίσιο Light Source ορίζονται η ισχύς της πηγής φωτός (source power) και η ακτίνα της δέσμης (spot radius). Ακόμα προσφέρεται η δυνατότητα καθορισμού του χρόνου θεραπείας/ακτινοβόλησης (treatment time), αλλά και το χρονικό διάστημα μετά το πέρας της ακτινοβόλησης στο οποίο λαμβάνει χώρα η διάχυση της θερμότητας (diffusion time). Διαθέσιμες δεν είναι όλες οι χρονικές στιγμές του treatment time, αλλά μόνο όσες έχουν επιλεγεί από το βήμα το χρόνου υπολογισμού της προσομοίωσης (time step). Θέτοντας μικρό πλήθος βημάτων μειώνεται μεν ο χρόνος των υπολογισμών, αλλά με τον ορισμό μεγάλου πλήθους βημάτων αυξάνονται οι προς μελέτη χρονικές στιγμές και επομένως πληθαίνουν τα εξαχθέντα αποτελέσματα τα οποία οδηγούν σε πιο έγκυρα συμπεράσματα. Ακόμα, η εφαρμογή παρέχει στο χρήστη την επιλογή να εισάγει την αρχική θερμοκρασία του μυός (mouse initial temp.) και να καθορίσει πολύ βασικά κρίσιμα σημεία της προσομοίωσης (critical points). Αυτά είναι η θερμοκρασία στην οποία επιτυγχάνεται άμεση νέκρωση (instant damage temp.), δηλαδή άμεσος κυτταρικός θάνατος σε περίπτωση που ξεπεραστούν οι $48^{\circ}C$, η θερμοκρασία αποπτωτικού θανάτου, μέσω του αντίστοιχου κατωφλίου θερμοκρασίας (damage temperature) και του χρόνου ακτινοβόλησης για την πρόκλησή του (damage time). Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί πως σχετικά με τον ορισμό των χαρακτηριστικών της δέσμης υπάρχει η δυνατότητα ορισμού οποιασδήποτε δέσμης, μέσω του κατάλληλου καθορισμού των οπτικών παραμέτρων των ιστών, όπως επίσης και οποιοδήποτε προφίλ αυτής.



Σχήμα 25: Προσομοιωτικό περιβάλλον εφαρμογής που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας τον Application Builder του COMSOL.

Ακριβώς κάτω από το όνομα της εφαρμογής αναγράφεται η τιμή της μέσης θερμοκρασίας που αναπτύσσεται στον όγκο. Στα τρία παράθυρα του προσομοιωτικού περιβάλλοντος απεικονίζονται η κατανομή της θερμοκρασίας, των ισόθερμων καμπυλών και του ποσοστού της χωρικής νέκρωσης. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να περιστρέψει, μεγεθύνει ή σμικρύνει τα διαδραστικά, τρισδιάστατα απεικονιζόμενα γραφήματα, καθώς και να επιλέξει συγκεκριμένη χρονική στιγμή που τον ενδιαφέρει να μελετήσει, όπως αυτή έχει οριστεί μέσω του time step. Η γεωμετρία παραμένει ίδια κάθε φορά για αυτό δεν παρουσιάζεται σε ξεχωριστό παράθυρο.

5.2 Βασικά φυσικά μεγέθη

Βασικό ρόλο στην αρτιότερη κατανόηση της μοντελοποίησης διαδραματίζει ο ορισμός των σημαντικότερων φυσικών μεγεθών που χρησιμοποιήθηκαν, όπως αυτά αναφέρονται στην πηγή [7].

Ενέργεια ακτινοβολίας radiant energy - Q : Η συνολική ενέργεια που εκπέμπεται, μεταφέρεται ή απορροφάται με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Μονάδες στο S.I.: J.

Ισχύς ακτινοβολίας (radiant power - P): Η ισχύς που εκπέμπεται, μεταφέρεται ή απορροφάται με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Μονάδες στο S.I.: W.

Πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας (irradiance - E): Η ισχύς ακτινοβολίας που προσπίπτει στην απειροελάχιστη επιφάνεια στοιχείου (που περιέχει το σημείο ενδιαφέροντος), διαιρούμενη με το εμβαδόν του στοιχείου αυτού. Μονάδες στο S.I.: W/m^2 .

Συντελεστής απορρόφησης (absorption coefficient - μ_a): Η πιθανότητα να απορροφηθεί ένα φωτόνιο που διανύει μία απειροελάχιστη απόσταση, προς αυτή την απόσταση. Μονάδες στο S.I.: m^{-1} . Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν οι μονάδες cm^{-1} και mm^{-1} .

Συντελεστής σκέδασης (scattering coefficient - μ_s): Η πιθανότητα να σκεδαστεί ένα φωτόνιο που διανύει μία απειροελάχιστη απόσταση. Μονάδες στο S.I.: m^{-1} . Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν οι μονάδες cm^{-1} και mm^{-1} .

Ενεργός συντελεστής εξασθένησης (effective attenuation coefficient - μ_{eff}): Σε μία πληθώρα συνθηκών ακτινοβολήσης η πυκνότητα ενέργειας μειώνεται εκθετικά με την απόσταση από την πηγή, εφόσον οι μετρήσεις γίνουν επαρκώς μακριά από αυτή και τα όρια του ιστού. Μονάδες στο S.I.: m^{-1} . Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν οι μονάδες cm^{-1} και mm^{-1} .

Βάθος οπτικής διείσδυσης (optical penetration depth - δ): Το αντίστροφο του μ_{eff} , που συχνά αναφέρεται και ως μήκος διάχυσης. Μονάδες στο S.I.: m.

Ειδική θερμοχωρητικότητα (heat capacity - C): Η θερμοχωρητικότητα ανά μονάδα μάζας, δηλαδή το πηλίκο του ποσού θερμότητας dQ που προσφέρουμε σε ένα σώμα για να προκαλέσουμε μεταβολή της θερμοκρασίας του κατά dT προς τη μεταβολή dT . Μονάδες στο S.I.: $J/(gK)$. Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν οι μονάδες $kJ/(kgK)$.

Θερμική Αγωγιμότητα (thermal conductivity - k_{eff}): Ιδιότητα της ύλης που προσδιορίζει την ευκολία ή δυσκολία διάδοσης της θερμότητας στο εσωτερικό ενός υλικού. Η θερμική αγωγιμότητα μετριέται με το «συντελεστή αγωγιμότητας» ο οποίος διαφέρει από σώμα σε σώμα. Μονάδες στο S.I.: $W/(mK)$. Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν οι μονάδες $W/(m^{\circ}C)$.

Οι οπτικές και θερμικές ιδιότητες των ιστών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη φαίνονται πίνακα 2 με τις αντίστοιχες παραπομπές στη βιβλιογραφία και σε μονάδες όπως εισάχθηκαν στο COMSOL. Σχετικά με τη θερμική αγωγιμότητα (thermal conductivity) πρέπει να αναφερθεί πως οι τιμές αναφέρονται σε άνθρωπο και όχι σε μυ, καθώς μόνο αυτές ήταν δυνατόν να βρεθούν (εξ όσων γνωρίζουμε). Για τη θερμοχωρητικότητα (heatcapacity) η βιβλιογραφία αναφέρει πως οι τιμές είναι σχεδόν «ανεξάρτητες» από τον τύπο οργάνων ή μεταξύ ζώων και ανθρώπων σε βαθμούς 20-40 °C [85].

Πίνακας 2: Οπτικές και θερμικές ιδιότητες των ιστών για μήκος κύματος $\lambda=800$ nm.

Οπτικές και θερμικές ιδιότητες των ιστών				
Ιστός	Absorption coefficient [cm^{-1}]	Density [kg/m^3] [86]	Heat capacity [$J/(kgK)$] [85]	Thermal conductivity [$kW/(mK)$] [87]
Skin	1.26 [88]	1090	2291	0.58
Heart	0.98 [89]	1060	2291	0.56
Lungs	1.06 [90]	260	3890	0.39
Liver	5.7[91]	1060	3620	0.52
Muscle	2.4 [88]	1000	3550	0.49
Bone	0.21 [92]	1400	1313	0.32
Spleen	1.26[92]	1060	3720	0.53

5.3 Σενάρια θεραπείας ως προς το χρόνο και την πυκνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας

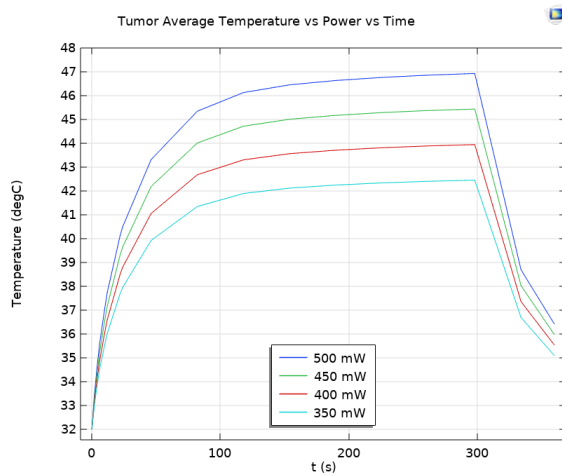
Με σκοπό να μελετηθεί η πιθανή άνοδος της θερμοκρασίας προσομοιώθηκαν, αρχικά, 14 σενάρια θεραπείας σε χρόνους ακτινοβόλησης 300 και 600 s (τιμές ίδιας τάξης μεγέθους με μελέτη [93]). Οι τιμές για τη πυκνότητα της ακτινοβολίας ήταν 350, 400, 450, 500, 550, 600 και 650 mW/cm^2 . Ο αριθμός των νανοσωματιδίων σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις έμεινε σταθερός ($N = 6.1E8$), ενώ η εξάρτηση της θερμοκρασίας από αυτόν τον παράγοντα θα εξεταστεί εκτενέστερα στην ενότητα 5.4. Στόχος της προσομοίωσης των διαφορετικών σεναρίων θεραπείας είναι η ανάπτυξη μέσης θερμοκρασίας (στον όγκο) της τάξης των 48 - 49 °C, ώστε να ξεπεραστεί το κατώφλι των 48 °C που τέθηκε ως θερμοκρασία νέκρωσης. Ιδανικά, σε όλη την περιοχή του όγκου θα πρέπει να αναπτυχθούν θερμοκρασίες άνω των 43 °C, προκειμένου οι ιστοί να μην αναπτύξουν κάποιο είδους ανοχή στη θεραπεία. Ο ακρογωνιαίος λίθος της μοντελοποίησης είναι η προσομοίωση σεναρίων θεραπείας με το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα ακτινοβόλησης, ώστε να είναι εφικτή η έμπρακτη κλινική εφαρμογή.

Η ομαδοποίηση των σεναρίων παρουσιάζεται στον πίνακα 3. Για το μέγεθος του πλέγματος επιλέχθηκε η επιλογή fine.

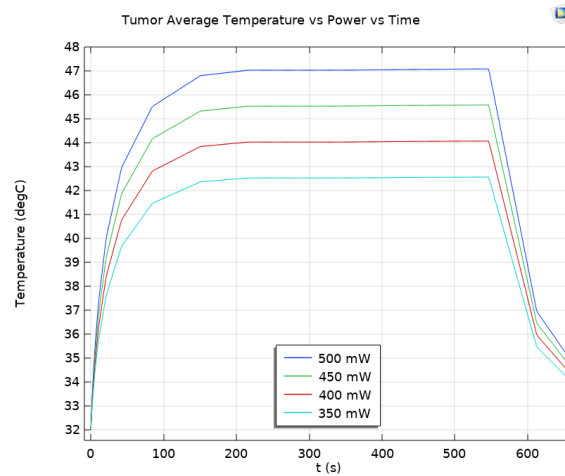
Πίνακας 3: Τα 14 σενάρια θεραπείας.

Σενάριο	Χρόνος ακτινοβόλησης [$t(s)$]	Πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας [$E(mW/cm^2)$]
No. 1 - 7	300	350, 400, 450, 500, 550, 600, 650
No. 8 - 14	600	350, 400, 450, 500, 550, 600, 650

Αρχικά οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν για τις τιμές των 350, 400, 450 και 500 mW/cm^2 με χρήση παραμετρικής μελέτης. Ο υπολογιστής στον οποίο έτρεχε το λογισμικό δεν ήταν εφικτό να υλοποιήσει ταυτόχρονα όλους τους δυνατούς συνδυασμούς πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας και χρόνου ακτινοβολήσης. Από το σχήμα 26 απορρέει το συμπέρασμα πως οι τιμές των 350, 400, 450 και 500 mW/cm^2 δεν προσεγγίζουν το κατώφλι της μέσης θερμοκρασίας των 48 °C σε καμία από τις δύο περιπτώσεις. Αυτό σημαίνει πως καθολικά η περιοχή του όγκου δεν έχει θερμανθεί αρκετά με αποτέλεσμα σε μέρος του καρκινικού ιστού να αναπτυχθεί ανοχή στη θεραπεία και το ποσοστό καρκινικής νέκρωσης να μην είναι ικανοποιητικό. Επομένως, εξάγεται το συμπέρασμα πως στο συγκεκριμένο χρόνο ακτινοβολήσης απαιτείται μεγαλύτερη τιμή στην πυκνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας (εφόσον ο αριθμός των νανοσωματιδίων θεωρείται σταθερός). Ακόμα ένα σημαντικό πόρισμα που προκύπτει από τις παρακάτω γραφικές είναι πως η θερμοκρασιακή κατανομή τείνει σε πλατό με το πέρασ του χρόνου. Η διάθεση, λοιπόν, επιπλέον υπολογιστικών πόρων για μελέτη σεναρίων θεραπείας που ξεπερνούν τα 10 min ακτινοβολήσης κρίνεται περιττή. Επιπροσθέτως, λαμβάνονται υπόψη και οι δυσκολίες υλοποίησης των παραπάνω σεναρίων στην πράξη (ακίνητοποίηση μυών).



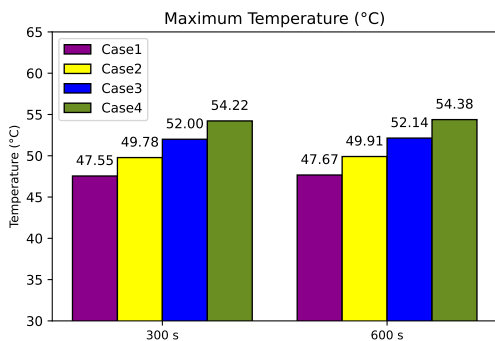
(α') 300 s



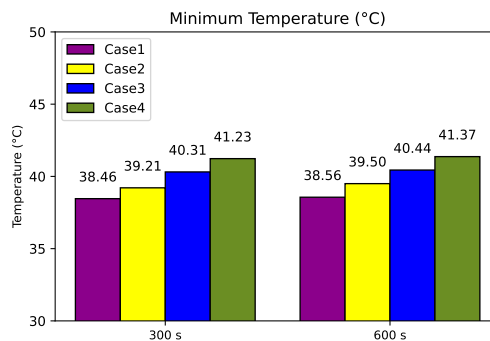
(β') 600 s

Σχήμα 26: Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης για τιμές 350, 400, 450 και 500 mW/cm^2 .

Από το σχήμα 27 διαπιστώνεται πως οι ελάχιστες τιμές που αναπτύσσονται στην καρκινική περιοχή είναι όντως ανεπαρκείς για να πυροδοτήσουν τις νεκρωτικές διαδικασίες των κυττάρων. Η ακρίβεια των δύο δεκαδικών ψηφίων μπορεί να φαντάζει υπερβολικά αισιόδοξη για την κλινική πράξη, αλλά υπακούει στον τρόπο επεξεργασίας του προσομοιωτικού προγράμματος. Επίσης, ένας ακόμα λόγος για τον οποίο οι προσομοιώσεις δεν πραγματοποιήθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι πως οι διαφορές των τιμών είναι της τάξης του δεύτερου δεκαδικού ψηφίου. Επομένως, η διάθεση πόρων για μεγαλύτερο χρόνο προσομοίωσης, ενώ δεν υπάρχει σημαντική θερμοκρασιακή άνοδος, κρίνεται άσκοπη.



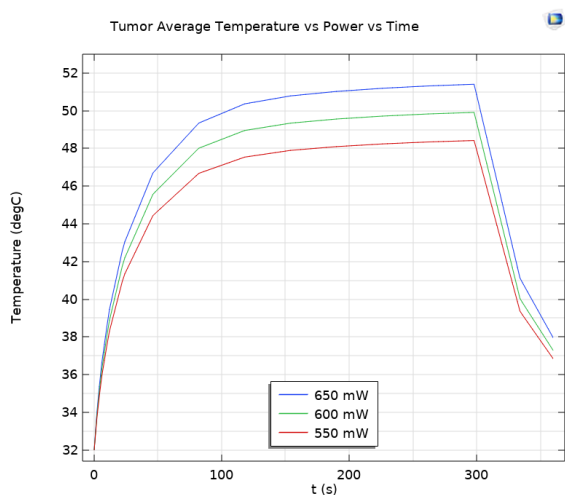
(α') Maximum Temperature



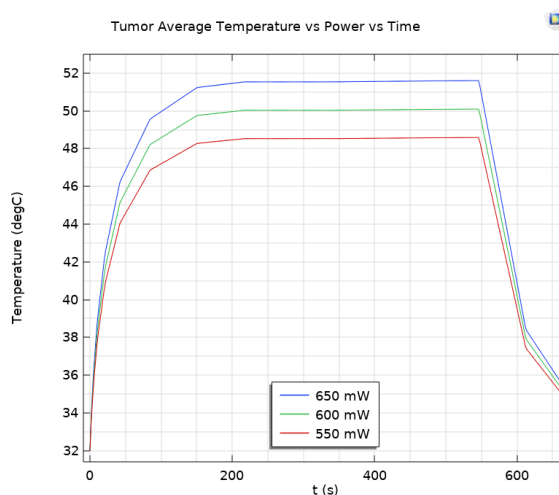
(β') Minimum Temperature

Σχήμα 27: Μέγιστη και ελάχιστη θερμοκρασία για Case1: 350 mW, Case2: 400 mW, Case3: 450 mW και Case4: 500 mW για 300 και 600 s αντίστοιχα.

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν τα επόμενα πλάνα θεραπείας για τιμές πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας 550, 600 και 650 mW/cm^2 . Όπως έχει προαναφερθεί στόχος των προσομοιώσεων είναι η εύρεση ενός σεναρίου θεραπείας που θα ξεπερνάει το κατώφλι των 48 °C με μέση θερμοκρασία σε όλη την καρκινική περιοχή άνω των 43 °C. Στο σχήμα 28 παρατηρούμε πως οι θερμοκρασίες παρουσιάζουν και σε αυτές τις περιπτώσεις πλατό. Ενώ δηλαδή η μέση θερμοκρασία δεν αυξάνει με την πάροδο του χρόνου, αυτό που πρέπει να εξεταστεί είναι αν στα σενάρια θεραπείας άνω των 300 s μεγαλώνει το ποσοστό νέκρωσης σε τέτοιο βαθμό ώστε να θεωρηθούν ως μία δυνατή και εφαρμόσιμη επιλογή, χωρίς να πλήττεται ο περιβάλλον υγιής ιστός από τη διάχυση της θερμότητας.



(α') 300 s

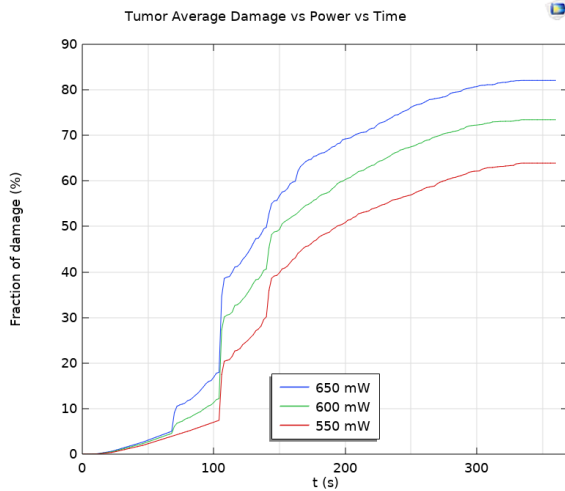


(β') 600 s

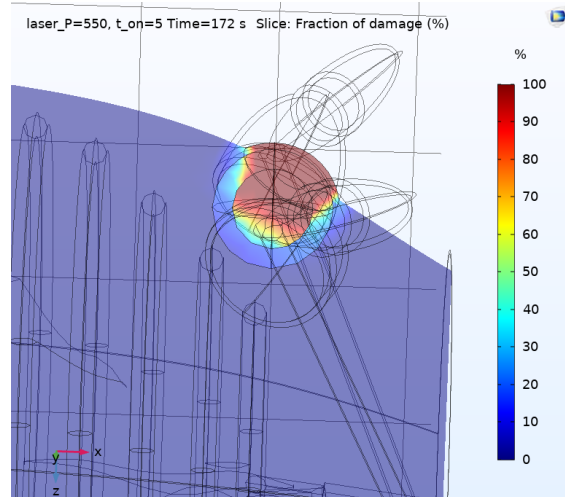
Σχήμα 28: Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης για τιμές 550, 600 και 650 mW/cm^2 .

Στο σενάριο θεραπείας για πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας 550 mW/cm^2 η μέση θερ-

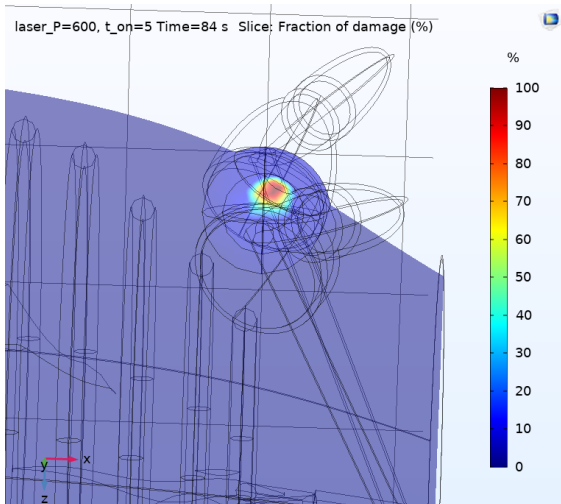
μοκρασία των $48\text{ }^{\circ}\text{C}$ στον όγκο ξεπερνιέται για πρώτη φορά κατά το 172 s , για 600 mW/cm^2 στο 84 s και για 650 mW/cm^2 στο 64 s . Αυτές βέβαια δεν είναι οι ιδανικές τιμές ακτινοβολήσης και αυτό γιατί το ποσοστό νέκρωσης της καρκινικής περιοχής είναι στο 45.75% , 8.45% και 4.59% για κάθε περίπτωση αντίστοιχα (σχήμα 29). Επομένως τα ιδανικά σενάρια θεραπείας θα βρίσκονται άνω αυτών των τιμών.



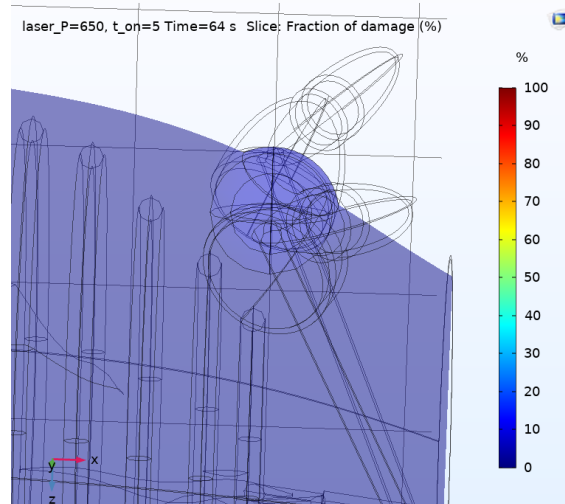
(α') Tumor Average Damage



(β') $E= 550\text{ mW/cm}^2$ & $t= 172\text{ s}$



(γ') $E= 600\text{ mW/cm}^2$ & $t= 84\text{ s}$

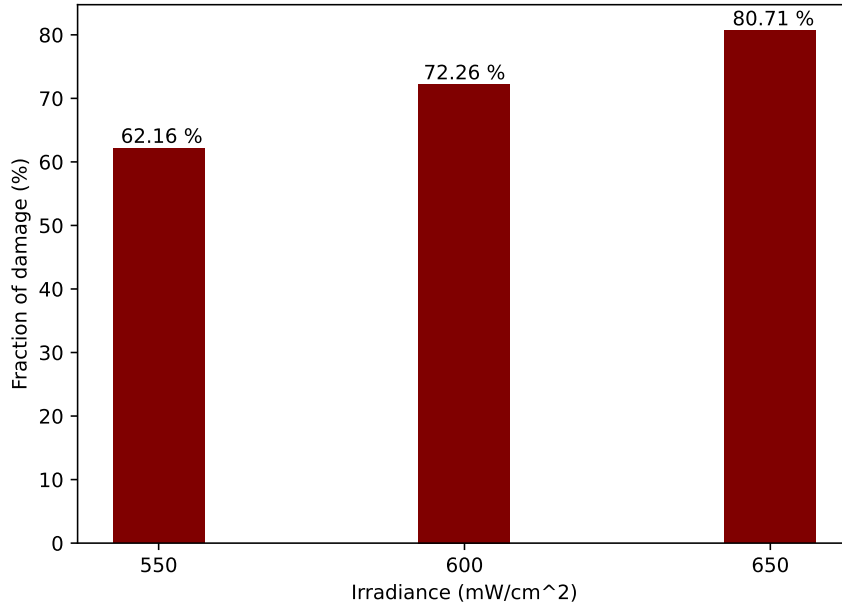


(δ') $E= 650\text{ mW/cm}^2$ & $t= 64\text{ s}$

Σχήμα 29: Ποσοστά νέκρωσης όγκου και εξάρτησή τους από το χρόνο ακτινοβολήσης για τα αντίστοιχα σενάρια θεραπείας. Στις περιπτώσεις γ' και δ' ο χρόνος ακτινοβολήσης είναι τόσο μικρός που το δέρμα δεν έχει αναπτύξει θερμοκρασίες άνω των $48\text{ }^{\circ}\text{C}$ και έτσι παρατηρείται μηδενικό ποσοστό νέκρωσης σε αυτή την περιοχή.

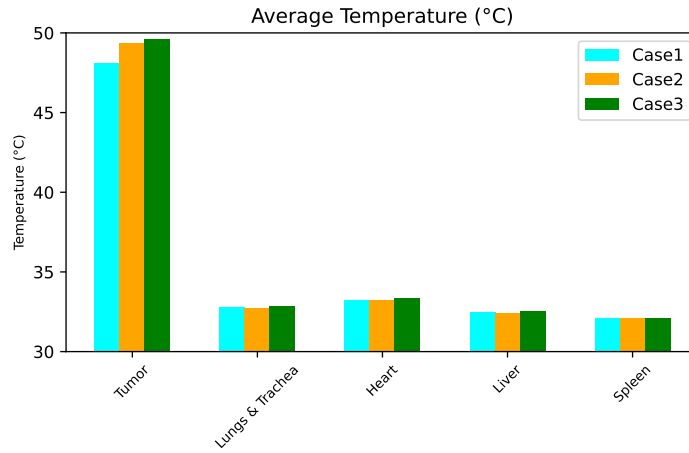
Στο σχήμα 30 παρουσιάζονται τα μέγιστα ποσοστά νέκρωσης των τριών δυνατών τιμών προσπίπτουσας ακτινοβολίας μετά από 300 s . Σε αυτό το σημείο έγινε προσπάθεια εύρεσης χρονικών στιγμών κάτω των 300 s και άνω των φραγμάτων που προαναφέρθηκαν, οι οποίες να παρουσιάζουν ικανοποιητικό ποσοστό νέκρωσης της καρκινικής περιοχής, χωρίς όμως, συγχρόνως, να

πλήττεται ο περιβάλλον υγιής ιστός και το δέρμα να μην εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες για περισσότερα δευτερόλεπτα από ότι κρίνεται αναγκαίο.

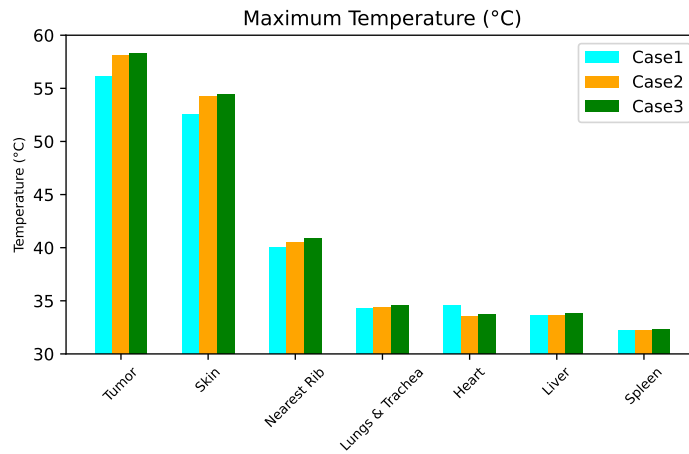


Σχήμα 30: Ποσοστά νέκρωσης για 550, 600 και 650 mW/cm^2 μετά από 300 s ακτινοβολήσης.

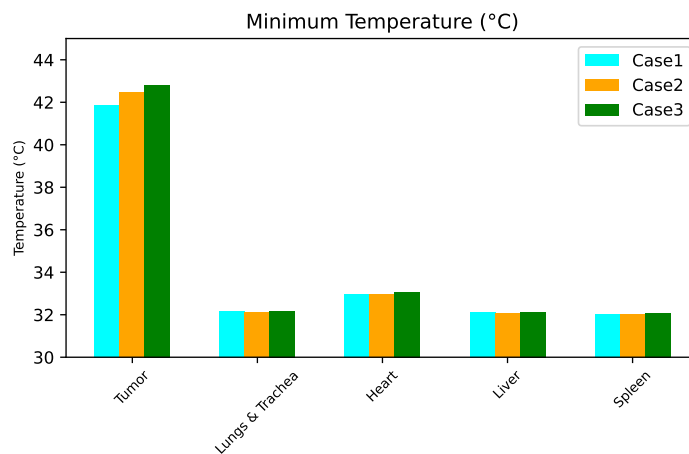
Τα αποτελέσματα της παραμετρικής μελέτης ξεχώρισαν τρεις συνδυασμούς που περνούσαν το όριο των 48 °C, είχαν ικανοποιητική χωρική κατανομή της νέκρωσης του όγκου και ήταν οι εξής: 550 mW & 194 s (νέκρωση 50.12 %), 600 mW & 152 s (νέκρωση 50.56 %) και 600 mW & 200 s (νέκρωση 60.28 %). Για αυτούς τους συνδυασμούς οι τιμές της μέγιστης, ελάχιστης και μέσης θερμοκρασίας που αναπτύσσονται στις εσωτερικές δομές οργάνων και στο δέρμα παρουσιάζονται στο σχήμα 31.



(α')



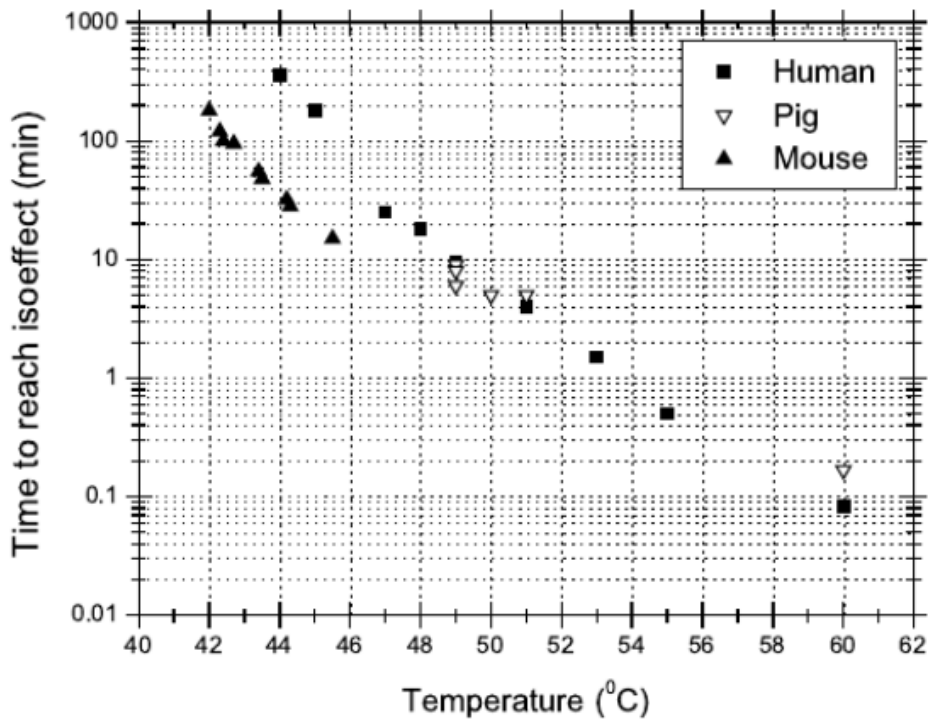
(β')



(γ')

Σχήμα 31: Case 1: 550 mW & 194 s, Case 2: 600 mW & 152 s και Case 3: 600 mW & 200 s. Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.

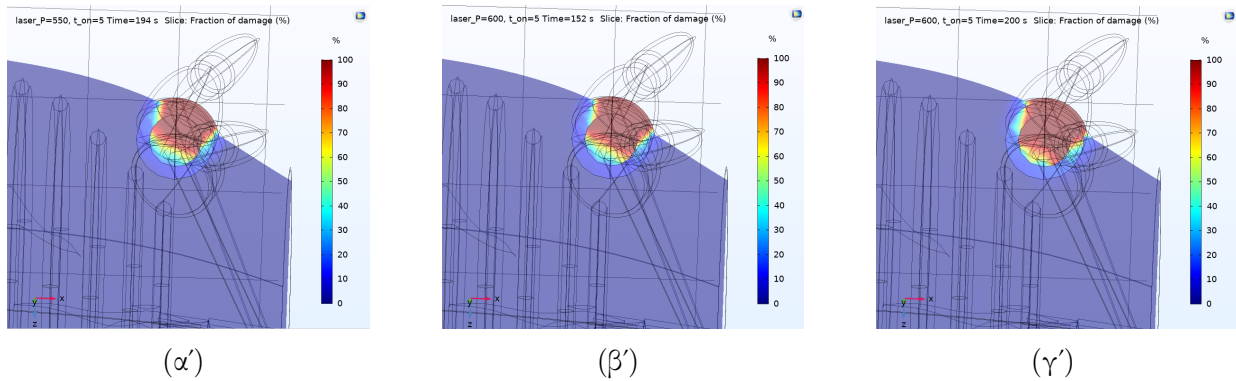
Στο Case 1 οι εσωτερικές δομές που αναπτύσσουν τη μέγιστη θερμοκρασία είναι το κοντινότερο πλευρό ($40.10\text{ }^{\circ}\text{C}$) και ο αριστερός πνεύμονας ($34.34\text{ }^{\circ}\text{C}$), η μέση θερμοκρασία του όγκου είναι $48.11\text{ }^{\circ}\text{C}$ και το ποσοστό νέκρωσης στο 50.12% της καρκινικής περιοχής. Ο περιβάλλον υγιής ιστός, δηλαδή, δεν πλήττεται, αφού δεν ξεπερνιέται το κατώφλι της θερμοκρασίας νέκρωσης. Στο δέρμα η μέγιστη τιμή θερμοκρασίας στα 194 s είναι $52.60\text{ }^{\circ}\text{C}$, ενώ οι $48\text{ }^{\circ}\text{C}$ ξεπεράστηκαν κατά το 44 s . Αυτό σημαίνει πως στο συγκεκριμένο σημείο όπου εισέρχεται η δέσμη αναπτύσσεται μη θεμιτή θερμοκρασιακή τιμή για 150 s . Στη βιβλιογραφία βρέθηκαν μελέτες που εξετάζουν τη νέκρωση που προκαλείται σε δέρμα ποντικιού, ανθρώπου και χοίρου σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία [94]. Από το σχήμα 32 δεν μπορούμε να εξάγουμε ακριβές συμπέρασμα για τη μόνιμη νέκρωση της περιοχής του δέρματος που εκτίθεται σε αυτές τις θερμοκρασίες για διάστημα 2.5 min , εντούτοις η χρονική διάρκεια επιβίωσης αντίστοιχων θερμοκρασιακών τιμών είναι παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη και επηρεάζει την επιλογή του σεναρίου θεραπείας. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να αγνοηθεί πως κύριος στόχος των σεναρίων θεραπείας είναι η νέκρωση της καρκινικής περιοχής και στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας δεν θα εξεταστούν τρόποι που μπορούν να οδηγήσουν σε ψύξη της περιοχής του δέρματος που εισέρχεται η δέσμη πριν την ακτινοβολήση.



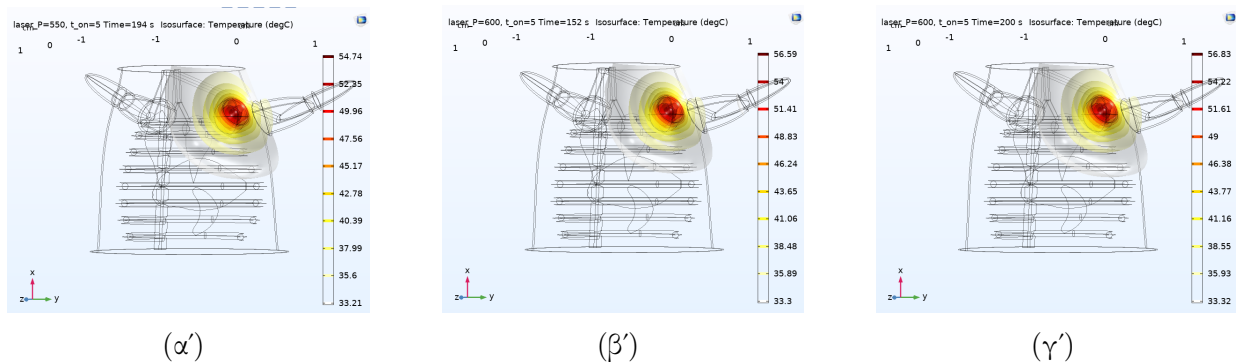
Σχήμα 32: Επιδερμική νέκρωση ως συνάρτηση της θερμοκρασίας στις περιπτώσεις ανθρώπου, χοίρου και ποντικιού. Πηγή: Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia [accessed 30 Nov, 2021]

Στο Case 2 το κοντινότερο πλευρό αναπτύσσει μέγιστη θερμοκρασία $40.56\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 1%) και ο αριστερός πνεύμονας $34.38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 0.1%) αντίστοιχα, η μέση θερμοκρασία του όγκου είναι στους $49.34\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 2%) και το ποσοστό νέκρωσης στο 50.56% (αύξηση 0.9%) της

καρκινικής περιοχής. Επομένως και σε αυτή την περίπτωση οι εσωτερικές δομές δεν επηρεάζονται από την αύξηση της θερμοκρασίας. Η διαφορά έγκειται στο δέρμα, το οποίο φτάνει τους $54.26\text{ }^{\circ}\text{C}$ και αναπτύσσει τιμές άνω των $48\text{ }^{\circ}\text{C}$ για διάστημα 112 s (μείωση 25%). Τέλος, στο Case 3 το κοντινότερο πλευρό αναπτύσσει μέγιστη θερμοκρασία $40.86\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 15% από Case 1) και ο αριστερός πνεύμονας $34.57\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 0.7% από Case 1) αντίστοιχα, η μέση θερμοκρασία του όγκου είναι στους $49.60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (αύξηση 3% από Case 1) και το ποσοστό νέκρωσης στο 60.28% (αύξηση 16% από Case 1) της καρκινικής περιοχής. Οι εσωτερικές δομές δεν επηρεάζονται από την αύξηση της θερμοκρασίας και το δέρμα αναπτύσσει τιμές άνω του κατωφλίου νέκρωσης για διάστημα 160 s (αύξηση 6% από Case 1).

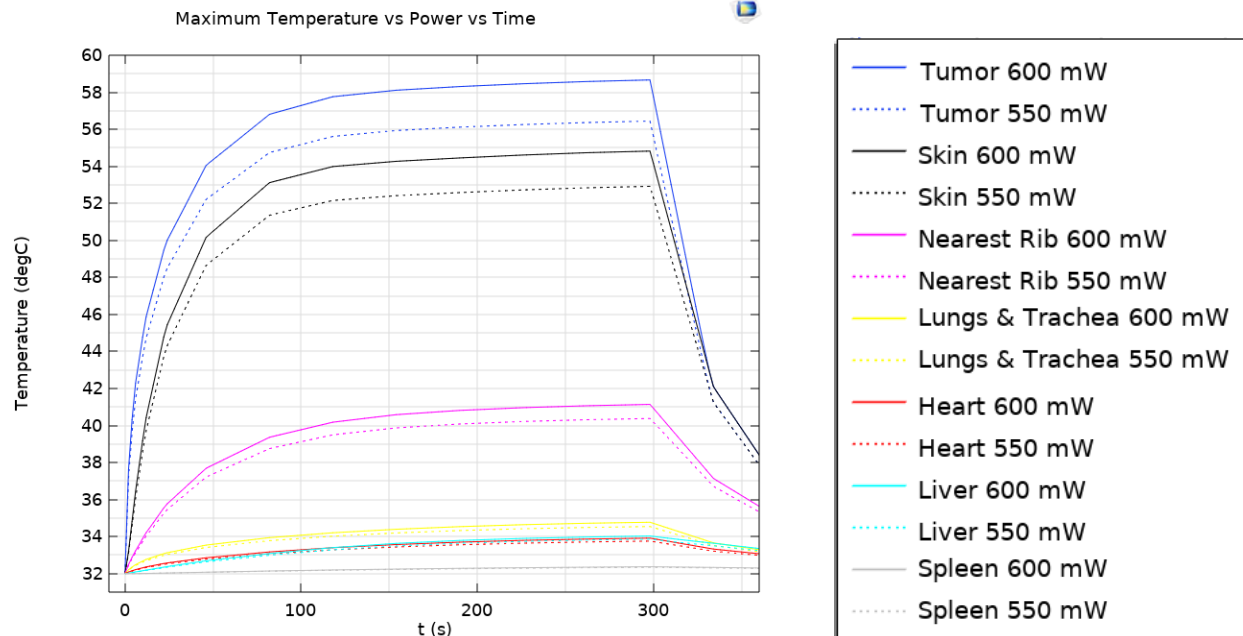


Σχήμα 33: Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') Case 1: 550 mW & 194 s , (β') Case 2: 600 mW & 152 s και (γ') Case 3: 600 mW & 200 s .



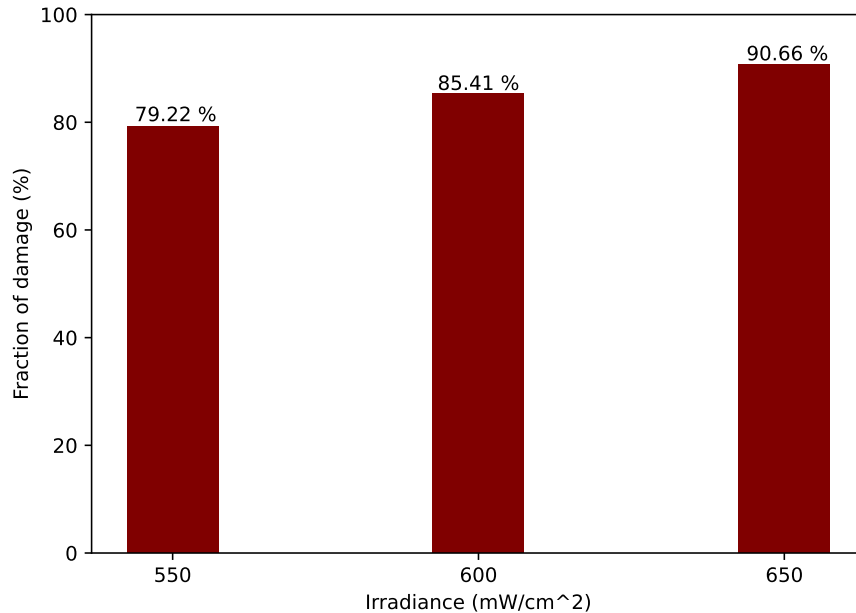
Σχήμα 34: Θερμοκρασιακή κατανομή μυός για (α') Case 1: 550 mW & 194 s , (β') Case 2: 600 mW & 152 s και (γ') Case 3: 600 mW & 200 s . Όλες οι εσωτερικές δομές μένουν ανεπηρέαστες από την άνοδο της θερμοκρασίας.

Επομένως, ρυθμίζοντας την ισχύ του λέιζερ στα 550 mW και λαμβάνοντας υπόψη τη χωρική κατανομή της νέκρωσης του όγκου, ο βέλτιστος χρόνος θεραπείας εκτιμήθηκε στα 194 δευτερόλεπτα, αφού όλες οι εσωτερικές δομές έμειναν ανεπηρέαστες και η κατώτατη θερμοκρασία στον όγκο έγκειται στους $41.87\text{ }^{\circ}\text{C}$, με αποτέλεσμα τον ικανοποιητικό περιορισμό ανάπτυξης ανοχής στη θεραπεία.

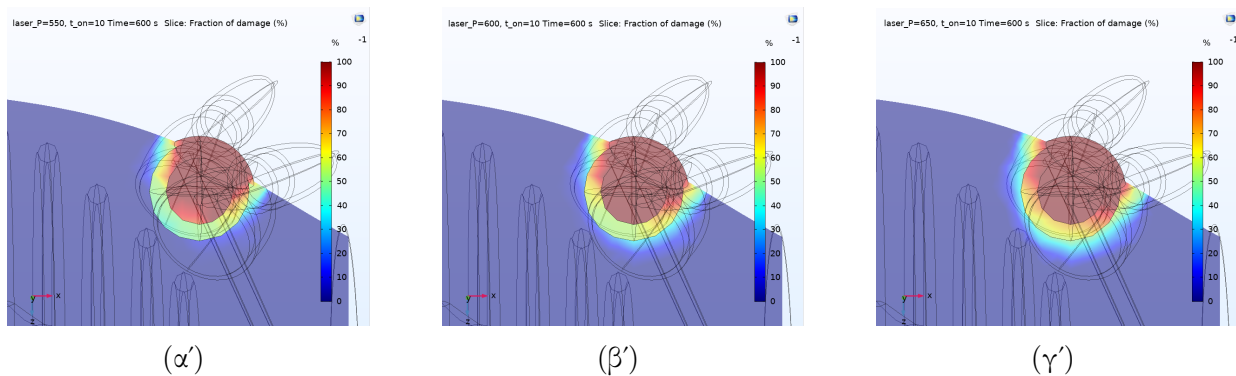


Σχήμα 35: Συγκεντρωτική απεικόνιση της εξάρτησης της ανόδου της μέγιστης θερμοκρασίας στον όγκο, στο δέρμα και στις εσωτερικές δομές σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης και την προσπίπτουσα ακτινοβολία.

Σχετικά με τα σενάρια θεραπείας για χρόνο ακτινοβολήσης 600 δευτερόλεπτα, όπως προαναφέρθηκε, η μέση θερμοκρασία που αναπτύσσεται στον όγκο παρουσιάζει ένα πλατό όπως φαίνεται και στο σχήμα 26. Αυτό που πρέπει να εξεταστεί είναι το πώς επηρεάζει το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ακτινοβολήσης το ποσοστό νέκρωσης της καρκινικής περιοχής. Στο σχήμα 37 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της παραμετρικής μελέτης. Η αύξηση είναι σημαντική, παράλαυτα το χρονικό διάστημα για το οποίο το δέρμα εκτίθεται σε θερμοκρασίες άνω των $48\text{ }^{\circ}\text{C}$, σε συνδυασμό με την επέκταση της νέκρωσης λόγω διάχυσης της θερμότητας εκτός των ορίων του όγκου (βλ. σχήμα 37), τα καθιστά ως μη ιδανικά σενάρια.



Σχήμα 36: Ποσοστά νέκρωσης για 550, 600 και 650 mW/cm^2 μετά από 600 s ακτινοβόλησης.



Σχήμα 37: Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') 550 mW & 600 s, (β') 600 mW & 600 s και (γ') 650 mW & 600 s.

5.4 Σενάρια θεραπείας ως προς τη συγκέντρωση των νανοσωματιδίων χρυσού

Μία ακόμα παράμετρος από την οποία εξαρτάται η τοπική άνοδος της θερμοκρασίας στην καρκινική περιοχή, και η οποία αξίζει να μελετηθεί, είναι η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων χρυσού. Στα σενάρια θεραπείας που εξετάστηκαν, οι παράμετροι των νανοδομών που εισήχθησαν στο προσομοιωτικό μοντέλο στηρίχθηκαν στη διδακτορική διατριβή του Καρελιώτη Γιώργου [7]. Πιο συγκεκριμένα, για τις νανοδομές, ο συντελεστής απορρόφησης μ_a υπολογίστηκε ως [95]:

$$\mu_{\alpha} = S_{abs} \cdot N \quad (5.1)$$

όπου S_{abs} η ενεργός διατομή απορρόφησης των νανοσωματιδίων [cm^2] και N η αριθμητική τους συγκέντρωση (number density - [$σωματίδια/cm^3$]). Το πρόβλημα που προκύπτει σε αυτό το σημείο είναι πως σε μεγάλες τιμές συγκέντρωσης νανοδομών πρέπει να ληφθεί υπόψη η μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Ακόμα και στην απλουστευμένη υπόθεση μικρού αριθμού νανοσωματιδίων, η παρουσία δομών νανομετρικής κλίμακας σε συνδυασμό με τα στοιχεία της σχεδιασμένης γεωμετρίας, απαιτεί τη χρήση πλέγματος με εξαιρετικά μεγάλη πυκνότητα και διακριτική ικανότητα. Αυτό, προφανώς, διογκώνει τόσο τους υπολογιστικούς χρόνους, όσο και τους διαθέσιμους υπολογιστικούς πόρους, οι οποίοι καθίστανται απαραίτητοι για την εξαγωγή ορθών αποτελεσμάτων. Προκειμένου να παρακαμφθεί αυτό το εμπόδιο, σύμφωνα με την αναφορά [7], ο συνολικός συντελεστής απορρόφησης ενός υλικού που περιέχει νανοσωματίδια μπορεί να υπολογιστεί ως το άθροισμα του συντελεστή απορρόφησης του υλικού με τον αντίστοιχο συντελεστή των νανοδομών (υπολογισμός μέσω σχέσης 5.1). Για νανοκελύφη χρυσού με πυρήνα πυριτίας, με διάμετρο πυρήνα 119 nm και πάχος κελύφους 16 nm ο όρος S_{abs} παίρνει την τιμή $1,23E4 nm^2$. Η βέλτιστη τιμή της αριθμητικής συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων, όπως ορίστηκε από την παρασκευάστρια εταιρία που χρησιμοποιήθηκε στην παραπάνω αναφορά, ήταν $6.1E7$ σωματίδια με συντελεστή απορρόφησης $\mu_{\alpha} = 7.5 cm^2$.

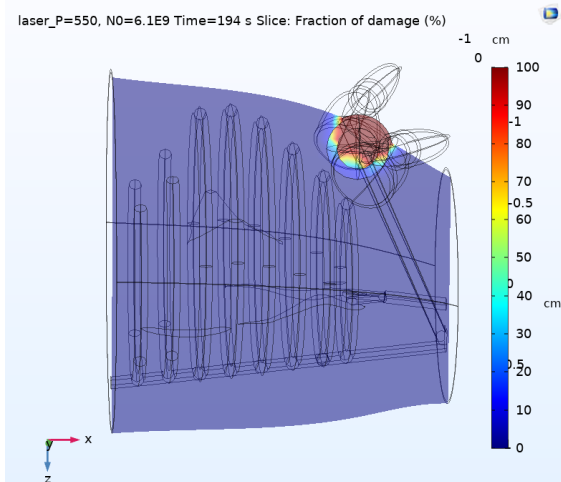
Στη βιβλιογραφία βρέθηκε μελέτη για ανάπτυξη της θεραπείας AuroLase® για την αφαίρεση συμπαγών όγκων από την εταιρεία Nanospectra Biosciences, η οποία στηρίζεται σε μία νέα κατηγορία νανοσωματιδίων που ονομάζεται AuroShells®. Η θεραπεία AuroLase χρησιμοποιεί νανοκελύφη χρυσού διαμέτρου 150 nm τα οποία έχουν εξίσου πυρήνα πυριτίας και ένα στρώμα πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG). Αντίστοιχα, τα νανοσωματίδια απορροφούν ενέργεια στο κοντινό υπέρυθρο και τη μετατρέπουν σε θερμότητα, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο με ελάχιστη βλάβη του περιβάλλοντος υγιούς ιστού. Σε κλινικές δοκιμές, τα νανοκελύφη εγχέονται ενδοφλεβίως στην κυκλοφορία του αίματος και συσσωρεύονται στον όγκο μέσω του enhanced permeability and retention (EPR) φαινομένου. Πιο συγκεκριμένα, το φαινόμενο ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) είναι ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο οι φωτοθερμικοί παράγοντες υψηλού μοριακού βάρους συσσωρεύονται σε ιστούς που προσφέρουν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, όπως σε σημεία φλεγμονής ή καρκίνους (παθητική στόχευση). Έως σήμερα, έχουν γίνει τέσσερις καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες που βασίζονται σε αυτή τη θεραπεία, οι οποίες παρουσιάζονται στο σχήμα 38. Οι δύο από αυτές που αφορούσαν μεταστατικούς όγκους πνεύμονα και κεφαλής και τραχήλου ολοκληρώθηκαν και διεξάγονται δύο ακόμα κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας για τον καρκίνο του προστάτη. Στη δεύτερη κλινική μελέτη (NCT00848042), ασθενείς με όγκους κεφαλής και τραχήλου έλαβαν τα AuroShell μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν μία ή και πολλαπλές ακτινοβολήσεις με laser μήκους κύματος 808 nm. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές σημειώθηκαν παρενέργειες σε ασθενείς με ανθεκτικά ή υποτροπιάζοντα καρκινικά κύτταρα κεφαλής και τραχήλου. Για περισσότερη εμπέδωση ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στην αναφορά [96].

Name (Company)	Particle Type	Indication	Clinical State on Clinical Trial.Gov Identifier
AuroLase [®] (Nanospectra Biosciences)	PEG-coated silica-gold nanoshells (AuroShell [®]) for NIR-facilitated thermal ablation	Solid primary and/or metastatic lung tumors	2016 (NCT01679470- terminated)
		Refractory and/or recurrent tumors of the head and neck	2017 (NCT00848042- completed)
		Neoplasms of the prostate	2019 (NCT02680535- active, not recruiting) 2020 (NCT04240639- recruiting)

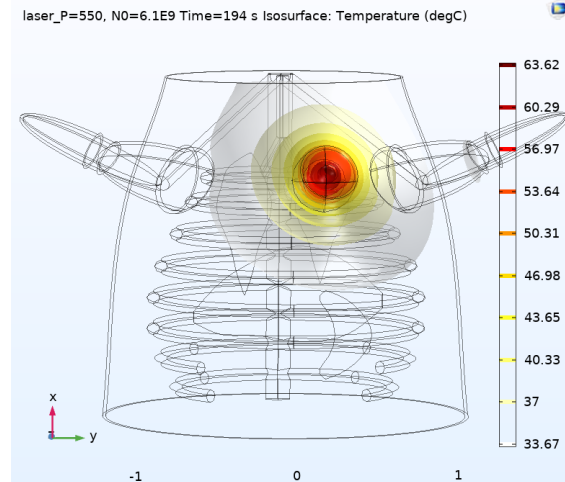
Σχήμα 38: Κλινικές εφαρμογές με AuroShells[®]. Advances in Nanomaterial-Mediated Photothermal Cancer Therapies: Toward Clinical Applications - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/A-clinical-trial-of-nanomaterial-mediated-PTT-for-cancer-therapy_tbl2_350112218 [accessed 9 Nov, 2021]

Στην παρούσα εργασία, αφού διαπιστώθηκε πως οι διαστάσεις των νανοσωματιδίων είναι παρόμοιας τάξης μεγέθους και ίδιας σύνθεσης με μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, εξετάστηκε μία ακόμα τιμή νανοσωματιδίων, $6.1E9$, για πυκνότητες προσπίπτουσας ακτινοβολίας 450, 500 και 550 mW/cm^2 και χρόνο ακτινοβολήσης 300 s. Τα αποτελέσματα που αναμένουμε να εξαχθούν, κατόπιν υλοποίησης των προσομοιώσεων, είναι αύξηση της μέσης θερμοκρασίας στην καρκινική περιοχή του όγκου, αφού ο χρόνος ακτινοβολήσης και οι τιμές προσπίπτουσας ακτινοβολίας έμειναν ως έχουν με κάποια από τα σενάρια θεραπείας που εξετάστηκαν στην ενότητα 5.3.

Πριν παρουσιαστούν οι συνδυασμοί που ξεχώρισαν από την παραμετρική μελέτη, κρίνεται σκόπιμο να γίνει μία σύγκριση με το Case 1: 550 mW & 194 s για το νέο αριθμό νανοσωματιδίων. Σε αυτή την περίπτωση, η μέση θερμοκρασία που έχει αναπτυχθεί στην καρκινική περιοχή είναι $51.61 \text{ }^\circ\text{C}$ (αύξηση 7%), με χωρική κατανομή της νέκρωσης στον όγκο 68.71% (αύξηση 27%). Αυτά τα νέα δεδομένα αποτρέπουν το Case 1 από το να αποτελέσει ξανά εν δυνάμει επιλογή, καθώς η μέση θερμοκρασία στον όγκο είναι πολύ υψηλή, η διάχυση της θερμότητας μετά από 194 δευτερόλεπτα επεκτείνεται εκτός της περιοχής του όγκου, η μέγιστη θερμοκρασία του δέρματος αγγίζει τους $60.67 \text{ }^\circ\text{C}$ (αύξηση 13%) με τους $48 \text{ }^\circ\text{C}$ να ξεπερνιούνται για διάστημα 176 δευτερολέπτων (αύξηση 15%). Βέβαια, οι εσωτερικές δομές οργάνων δεν αναπτύσσουν μέγιστες θερμοκρασίες άνω των $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Επομένως, η αύξηση της συγκέντρωσης των νανοδομών δεν επηρεάζει την άνοδο της θερμοκρασίας αυτών των ιστών, γεγονός το οποίο ενδέχεται να οφείλεται, εκτός άλλων, στον παράγοντα της γεωμετρικής απόστασης.



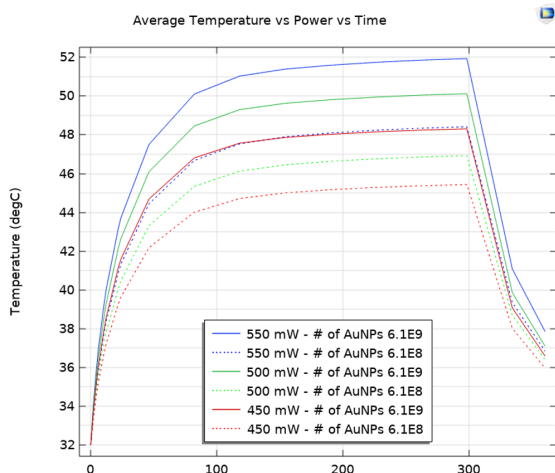
(α')



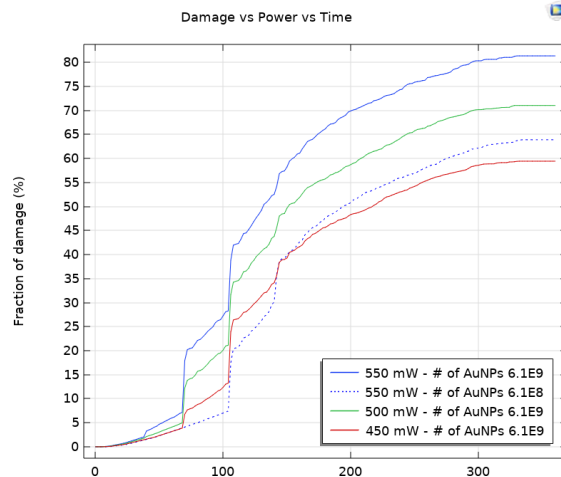
(β')

Σχήμα 39: Ποσοστό νέκρωσης και θερμοκρασιακή κατανομή μυός για Case 1: 550 mW & 194 s με τη νέα συγκέντρωση νανοσωματίδιων.

Όπως προαναφέρθηκε, τα σενάρια θεραπείας που εξετάστηκαν αφορούσαν $6.1E9$ αριθμό νανοδομών και τιμές προσπίπτουσας ακτινοβολίας 450, 500 και 550 mW, για σταθερό χρόνο ακτινοβολήσης (300 s). Επειδή οι δυνατοί συνδυασμοί ήταν περιορισμένοι, υπήρχε ο απαραίτητος υλικοτεχνικός εξοπλισμός ώστε η παραμετρική μελέτη να πραγματοποιηθεί συγκεντρωτικά. Στο σχήμα 40 παρουσιάζεται η εξάρτηση της μέσης θερμοκρασίας που αναπτύσσεται στην καρκινική περιοχή από το χρόνο και την προσπίπτουσα ακτινοβολία, σε σύγκριση με τις προηγούμενες τιμές. Όπως ήταν αναμενόμενο, για αύξηση της συγκέντρωσης των νανοδομών (με σταθερό χρόνο ακτινοβολήσης) μειώνεται η πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας που απαιτείται ώστε να αναπτυχθεί στον όγκο μέση θερμοκρασία 48-49 °C. Στο σενάριο θεραπείας για πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας 550 mW/cm² η μέση θερμοκρασία των 48 °C στον όγκο ξεπερνιέται για πρώτη φορά κατά το 54 s (χωρική νέκρωση 5.22 %), για 500 mW/cm² στο 76 s (χωρική νέκρωση 14.31 %) και για 450 mW/cm² στο 184 s (χωρική νέκρωση 46.38 %). Με εξαίρεση την τρίτη περίπτωση όπου η χωρική νέκρωση δεν είναι αποτρεπτική, αυτές οι τιμές δεν είναι ιδανικές, λόγω του μικρού ποσοστού νέκρωσης. Ακολουθώντας αντίστοιχη λογική με την ενότητα 5.3, τα επιθυμητά σενάρια θεραπείας θα έχουν ως κάτω φράγμα τις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές.



(α')



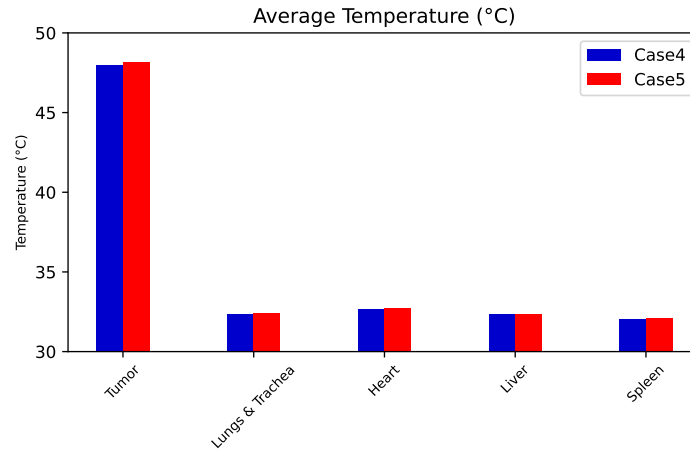
(β')

Σχήμα 40: (α') Εξάρτηση μέσης θερμοκρασίας όγκου για 450, 500 & 550 mW και $6.1E8$ & $6.1E9$ # of AuNPs. (β') Ποσοστό χωρικής καρκινικής νέκρωσης σε συνάρτηση με το χρόνο για 450, 500 & 550 mW και $6.1E8$ & $6.1E9$ # of AuNPs. Τα ποσοστά νέκρωσης για 450, 500 mW & $6.1E8$ # of AuNPs δεν παρουσιάζονται διότι δεν αναπτύχθηκαν ικανές τιμές θερμοκρασίες ώστε να πυροδοτήσουν τους μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου.

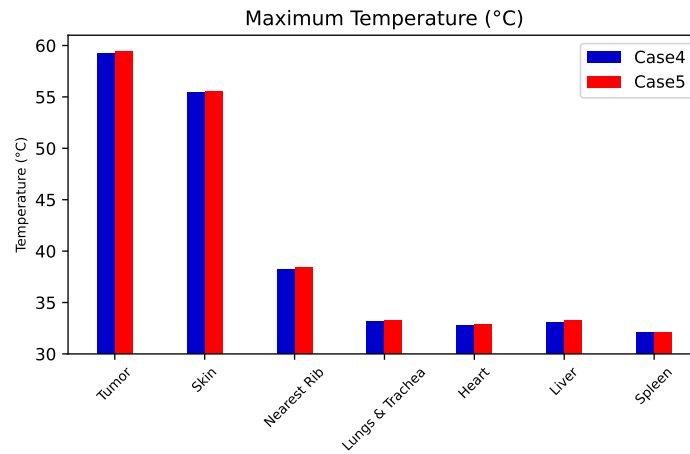
Κατόπιν ανάλυσης των εξαχθέντων δεδομένων παρουσιάστηκε το εξής πρόβλημα. Από το σχήμα 40 ο αναγνώστης δύναται να αντιληφθεί το σύντομο χρονικό διάστημα στο οποίο ξεπερνιούνται οι $48^{\circ}C$ για τις περιπτώσεις των 500 & 550 mW (κάτω των 80 δευτερολέπτων). Αυτό, όπως διαπιστώθηκε, δεν συνάδει με αντίστοιχα γρήγορη αύξηση του ποσοστού χωρικής νέκρωσης του όγκου. Αναλυτικότερα, για 500 mW , για να επιτευχθεί νέκρωση της καρκινικής περιοχής σε ποσοστό μόλις άνω του 50% απαιτούνται 154 δευτερόλεπτα ακτινοβολήσης. Τότε η μέση θερμοκρασία στον όγκο φτάνει τους $49.62^{\circ}C$. Αν και έχει αναφερθεί πως στόχος είναι ο κυτταρικός θάνατος της καρκινικής περιοχής, έχει τεθεί από την αρχή των προσομοιωτικών διαδικασιών αυτής της διπλωματικής εργασίας ως επιθυμητό θερμοκρασιακό εύρος οι $48-49^{\circ}C$ (στην ενότητα 5.3 εξετάστηκαν σενάρια θεραπείας έως και $49.3^{\circ}C$, χωρίς όμως να χαρακτηριστούν εν τέλη ως επιθυμητά). Για 104 δευτερόλεπτα ακτινοβολήσης αναπτύσσεται μέση θερμοκρασία $48.97^{\circ}C$ με ποσοστό νέκρωσης 21.15%. Επομένως, οποιοσδήποτε συνδυασμός για 500 mW & $6.1E9$ # of AuNPs κρίνεται ως μη ιδανικός. Αντίστοιχα, για το σενάριο των 550 mW για ποσοστό χωρικής νέκρωσης 50.00% απαιτούνται 132 δευτερόλεπτα με μέση θερμοκρασία τους $51.17^{\circ}C$, ενώ για 66 δευτερόλεπτα ακτινοβολήσης αναπτύσσονται $48.97^{\circ}C$ με ποσοστό νέκρωσης 6.93%.

Για τα σενάρια θεραπείας με πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας $450 mW/cm^2$ ο όγκος αναπτύσσει μέση θερμοκρασία $48^{\circ}C$ τη χρονική στιγμή 184 s με ποσοστό χωρικής καρκινικής νέκρωσης 46.38%. Ένας ακόμα συνδυασμός που ξεχώρισε ήταν αυτός των 450 mW & 228 s, με μέση θερμοκρασία στους $48.16^{\circ}C$ και 52.01 % ποσοστό καρκινικής νέκρωσης. Στο σχήμα 41 παρουσιάζονται η μέση, μέγιστη και ελάχιστη θερμοκρασία που αναπτύσσονται στον όγκο και στους βιολογικούς ιστούς για Case 4: 450 mW & 184 s και Case 5: 450 mW & 228 s. Σε κανένα από τα δύο σενάρια δεν πλήττονται οι εσωτερικές δομές και ο περιβάλλον υγιής ιστός. Η διαφορά έγκειται στο ποσοστό χωρικής νέκρωσης και στο χρονικό διάστημα το οποίο τοπικά

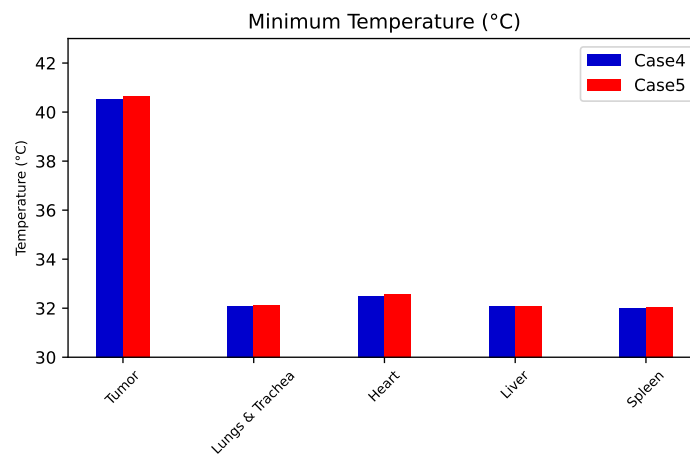
το δέρμα εκτίθεται σε θερμοκρασίες άνω των 48 °C.



(α')

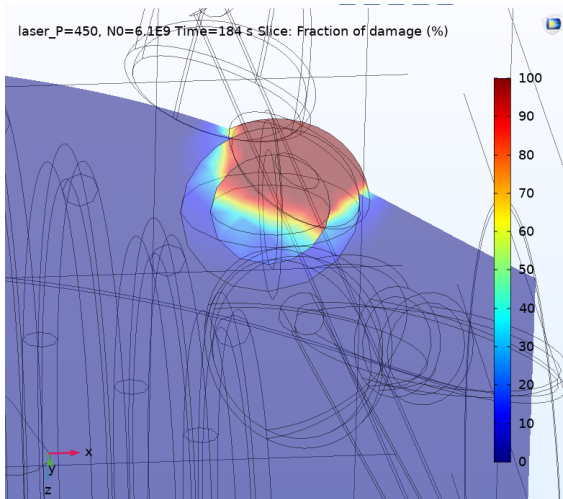


(β')

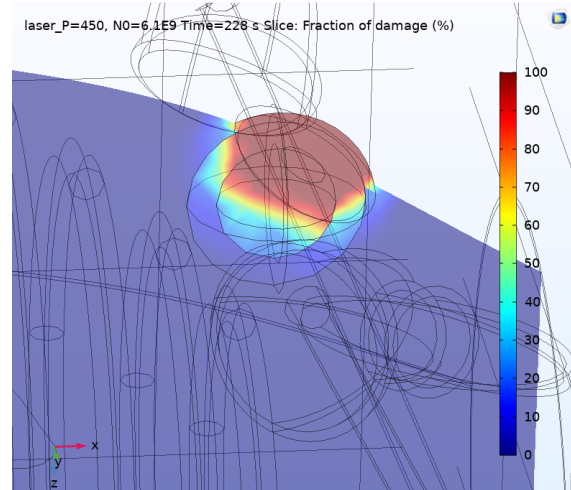


(γ')

Σχήμα 41: Case 4: 450 mW & 184 s και Case 5: 450 mW & 228 s. Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.

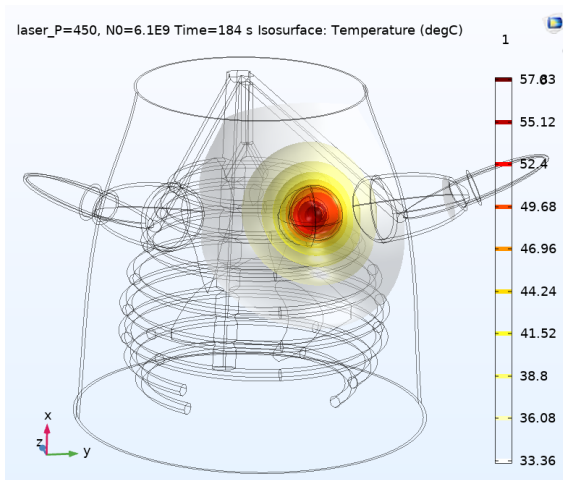


(α')

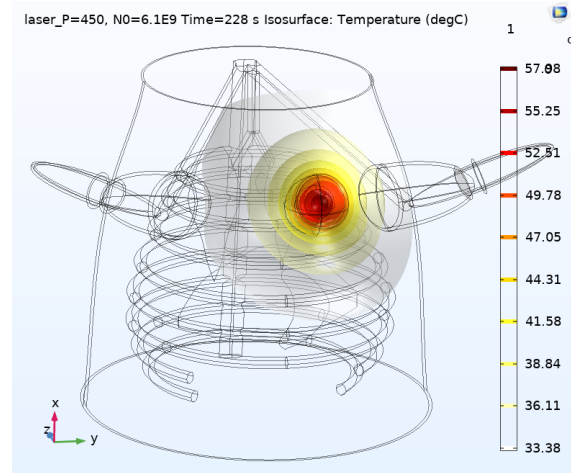


(β')

Σχήμα 42: Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') Case 4: 450 mW & 184 s και (β') Case 5: 450 mW & 228 s.



(α')



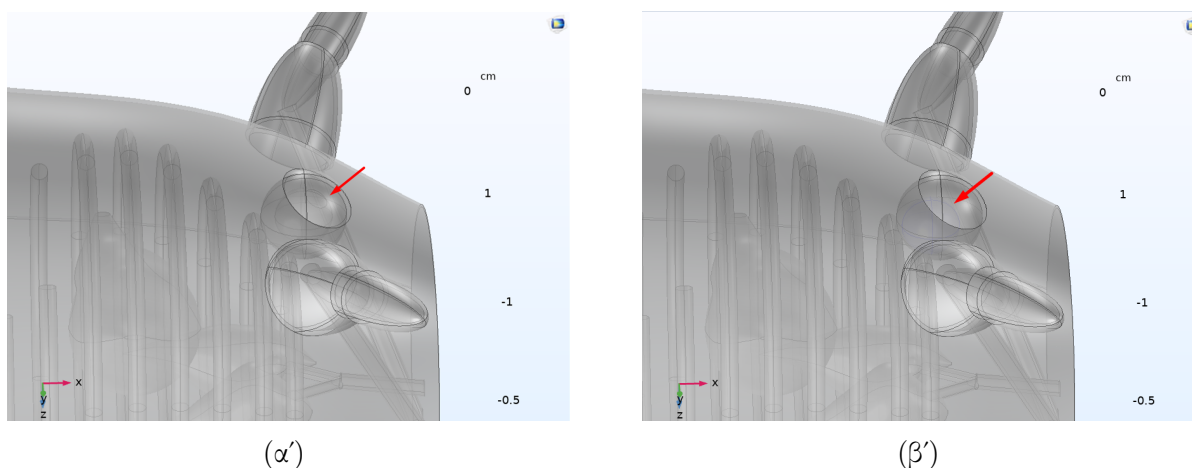
(β')

Σχήμα 43: Θερμοκρασιακή κατανομή μύος για (α') Case 4: 450 mW & 184 s και (β') Case 5: 450 mW & 228 s. Οι εσωτερικές δομές παραμένουν ανεπηρέαστες από την άνοδο της θερμοκρασίας.

Συμπερασματικά, η αύξηση της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας στον όγκο. Αυτό έχει ως επακόλουθο να απαιτείται μικρότερη τιμή προσπίπτουσας ακτινοβολίας ώστε να επέλθει ο κυτταρικός θάνατος (με σταθερό χρόνο ακτινοβολήσης). Οι θερμοκρασίες στις εσωτερικές δομές έμειναν ανεπηρέαστες από την αλλαγή της τιμής των νανοσωματιδίων, γεγονός που ενδέχεται να οφείλεται, εκτός άλλων, στο γεωμετρικό παράγοντα της απόστασης. Το Case 4, όπως και το Case 1 που παρουσιάστηκε στην ενότητα 5.3, αποτελούν δύο εν δυνάμει επιλογές θεραπείας.

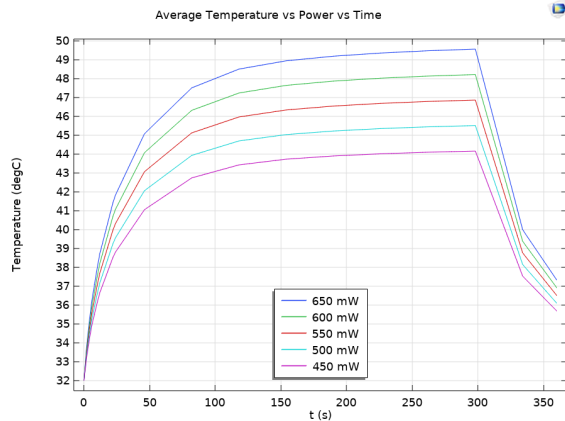
5.5 Αλλαγή συντεταγμένων σφαίρας νανοσωματιδίων

Κατά τη διάρκεια υλοποίησης των προσομοιώσεων προέκυψε το ερώτημα πώς, και αν, η αλλαγή της θέσης της σφαίρας των νανοσωματιδίων στον όγκο θα επηρέαζε τη μέση θερμοκρασία της καρκινικής περιοχής, των εσωτερικών δομών, αλλά και τη διάχυση της θερμότητας στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Ακόμα, καίριο πόρισμα που αναμένεται να προκύψει από τη μελέτη, είναι το αν η αλλαγή των συντεταγμένων της σφαίρας των νανοδομών χρυσού αποτρέπει την ανάπτυξη υψηλών θερμοκρασιών τοπικά στην περιοχή του δέρματος όπου εισέρχεται η δέσμη. Για αυτό, όπως φαίνεται στο σχήμα 44, ο γεωμετρικός τόπος των νανοσωματιδίων μετατέθηκε σε σημείο πιο εσωτερικά στην καρκινική περιοχή.

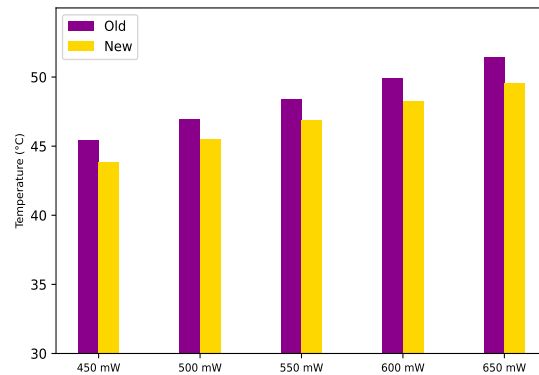


Σχήμα 44: (α') Αρχική θέση σφαίρας νανοσωματιδίων (AuNPs) και (β') Νέα θέση σφαίρας νανοσωματιδίων (AuNPs).

Τα σενάρια θεραπείας που εξετάστηκαν ήταν για τις τιμές 450, 500, 550, 600 και 650 mW & 300 s . Στο σχήμα 45 (α') παρουσιάζεται η μέση θερμοκρασία που αναπτύσσεται στον όγκο για τον κάθε συνδυασμό. Αυτό που διαπιστώνεται είναι πως οι θερμοκρασίες είναι μικρότερες κατά 1-2 $^{\circ}C$ (σχήμα 45 (β')) σε σχέση με τις αρχικές, δηλαδή για τις περιπτώσεις όπου η σφαίρα των νανοδομών βρισκόταν στο κέντρο του όγκου. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται, μεταξύ άλλων, στο γεωμετρικό παράγοντα. Καθώς η σφαίρα μετακινήθηκε από το γεωμετρικό κέντρο της καρκινικής περιοχής προς τα εσωτερικά του μυός, οι περιοχές κοντά στο δέρμα προστατεύονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (βλ. σχήμα παρακάτω) και αυτό επηρεάζει τους υπολογισμούς που αφορούν τη μέση θερμοκρασία από το πρόγραμμα προσομοίωσης.



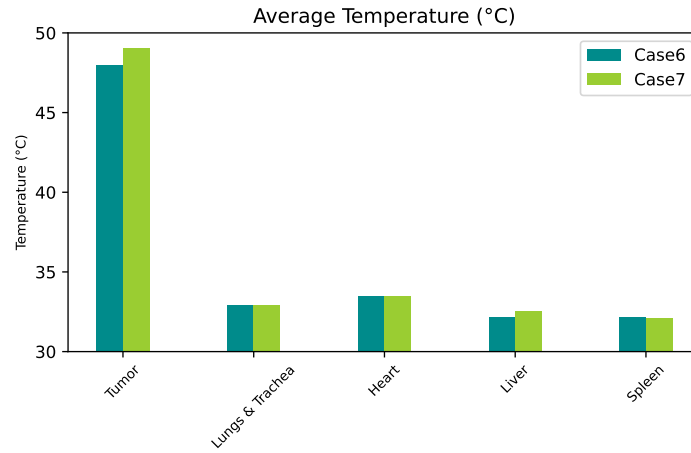
(α')



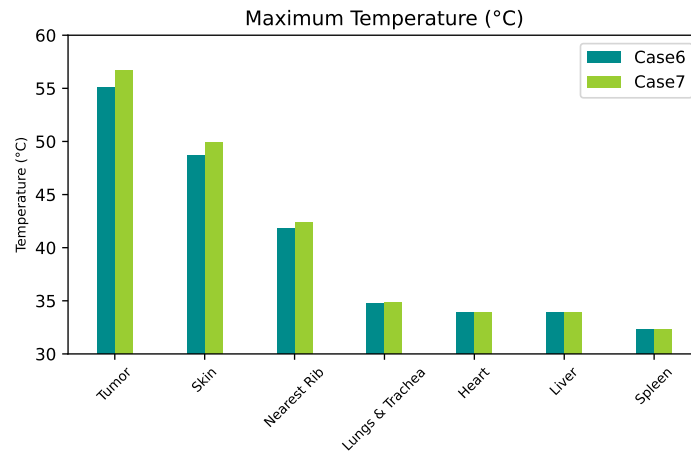
(β')

Σχήμα 45: (α') Εξάρτηση της ανόδου της μέσης θερμοκρασίας για τις νέες συντεταγμένες θέσης της σφαίρας των AuNPs στον όγκο σε σχέση με το χρόνο ακτινοβολήσης για τιμές 450, 500, 550, 600 & 650 mW και (β') Σύγκριση μέσων θερμοκρασιών σεναρίων θεραπείας για αρχική (old) και νέα (new) θέση σφαίρας νανοσωματιδίων. Στη δεύτερη περίπτωση σημειώνεται μείωση των τιμών.

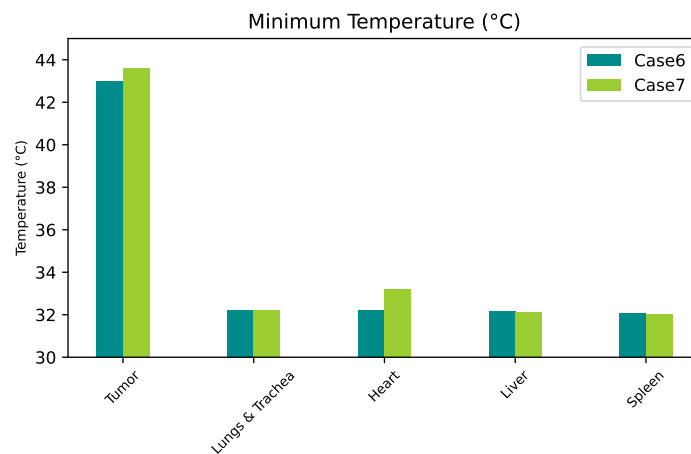
Η παραμετρική μελέτη ξεχώρισε δύο συνδυασμούς που περνούσαν τους 48 °C, είχαν ικανοποιητική χωρική κατανομή νέκρωσης και προστάτευαν την περιοχή του δέρματος από ανάπτυξη πολύ υψηλών θερμοκρασιακών τιμών και ήταν οι εξής: Case 6: 600 mW & 222 s και Case 7: 650 mW & 170 s. Κατά αντιστοιχία με το μοτίβο παρουσίασης των δεδομένων που έχει επιλεγεί στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας, στο σχήμα 46 παρουσιάζονται οι τιμές της μέγιστης, ελάχιστης και μέσης θερμοκρασία που αναπτύσσονται στον όγκο, στις εσωτερικές δομές οργάνων και στο δέρμα.



(α')



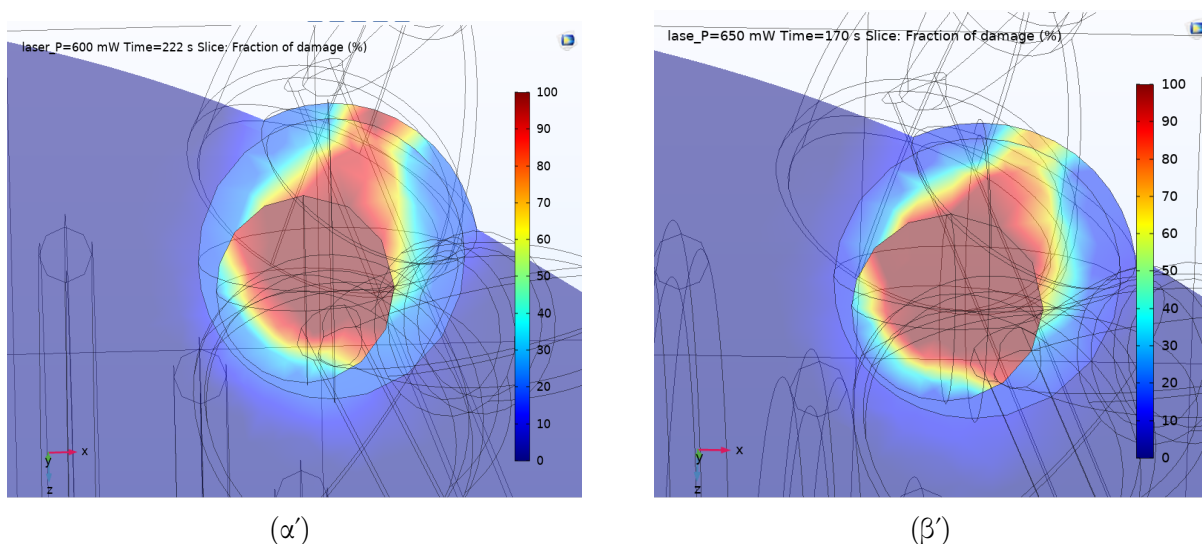
(β')



(γ')

Σχήμα 46: Case 6: 600 mW & 222 s και Case 7: 650 mW & 170 s. Για αυτές τις περιπτώσεις υπολογίζεται η μέση (α'), η μέγιστη (β') και η ελάχιστη (γ') θερμοκρασία στον όγκο και στους υγιείς ιστούς.

Για το Case 6 το ποσοστό χωρικής νέκρωσης είναι 49.07%, ενώ για το Case 7 είναι 49.51%, με μέσες θερμοκρασίες 48.00 και 49.06 °C αντίστοιχα. Ο περιβάλλον υγιής ιστός μένει ανεπηρέαστος και οι εσωτερικές δομές, όπως και το κοντινότερο στον όγκο πλευρό, δεν πλήττονται από τη διάχυση της θερμότητας, ούτε παρουσιάζουν αποτελέσματα διαφορετικά των προηγούμενων προσομοιώσεων. Το σημαντικό πόρισμα, και η ουσιώδης διαφορά, έγκειται στην προστασία μεγαλύτερης περιοχής κοντά στο δέρμα. Από το σχήμα 47 μπορεί εύκολα να γίνει αντιληπτό πως η αλλαγή της θέσης της σφαίρας των νανοδομών χρυσού αποτρέπει την ανάπτυξη υψηλών τιμών θερμοκρασίας στο άνω και εξωτερικό μέρος του όγκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι τα προηγούμενα cases. Στο Case 6 η μέγιστη τιμή θερμοκρασίας που αναπτύσσεται στο δέρμα είναι οι 48.55 °C, ενώ στο Case 7 οι 50.41 °C. Στην ενότητα 5.3, όπου παρουσιάστηκαν τα Case 3 και Case 4, θυμίζουμε πως για 600 mW η μέγιστη θερμοκρασία του δέρματος ήταν 54.82 °C (αύξηση 12%).

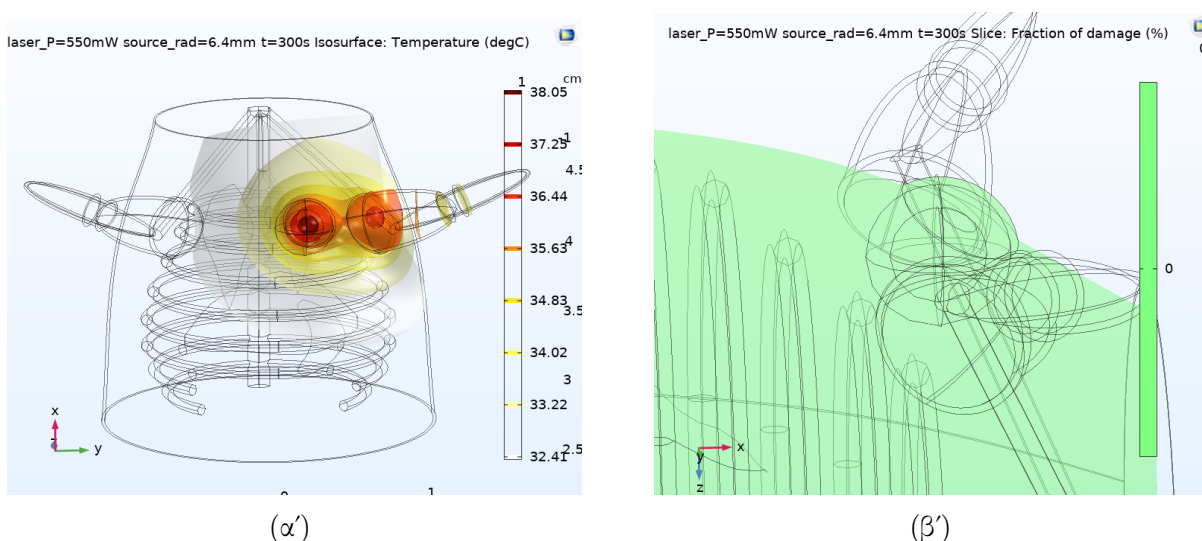


Σχήμα 47: Νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για (α') Case 6: 600 mW & 222 s και (β') Case 7: 650 mW & 170 s.

Συμπερασματικά, η αλλαγή της θέσης της σφαίρας των νανοδομών για ίδιες τιμές ακτινοβολίας σε σχέση με την αρχική τους θέση (ενότητα 5.3) μπορεί να αναπτύσσει μέσες θερμοκρασίες μειωμένες κατά 1-2 °C στην καρκινική περιοχή, ωστόσο οι υγιείς ιστοί και το κοντινότερο στον όγκο πλευρό δεν επηρεάζονται από αυτή την αλλαγή. Το σημαντικό εξαχθέν συμπέρασμα είναι πως προκύπτει καλύτερη και σε μεγαλύτερο ποσοστό προστασία της περιοχής του δέρματος προς τα εξωτερικά του όγκου. Αυτή η ιδιότητα θα μπορούσε να φανεί εξαιρετικά χρήσιμη σε συνδυαστικές θεραπείες, όπου μέσω της φωτοθερμίας θα νεκρωνόταν το εσωτερικό χωρικό μέρος της καρκινικής περιοχής και με τη συνεργιστική δράση άλλων θεραπειών, όπως η φωτοδυναμική θεραπεία, το μέρος του όγκου που βρίσκεται πιο κοντά στην εξωτερική επιφάνεια.

5.6 Στρατηγική αντιμετώπιση μη αναμενόμενων αποτελεσμάτων

Κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ενός προσομοιωτικού μοντέλου πρέπει να ελέγχεται σε κάθε βήμα μία ευρεία γκάμα παραγόντων, ώστε να αποφεύγονται πιθανά σφάλματα και μη αναμενόμενες τιμές. Πρωταρχικό μέλημα είναι οι σωστές συντεταγμένες ακτινοβολίας, ώστε η δέσμη να εναποθέτει την ακτινοβολία στο γεωμετρικό κέντρο του όγκου. Ακόμα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ακτίνα της δέσμης. Στα παραπάνω σενάρια θεραπείας ορίστηκε η τιμή της ακτίνας της δέσμης ως $source_rad = 3.2\text{ mm}$. Κατόπιν διπλασιασμού αυτής το αποτέλεσμα ήταν η μη επαρκής άνοδος της θερμοκρασίας της καρκινικής περιοχής (μέση θερμοκρασία $36.69\text{ }^{\circ}\text{C}$ αντί για $48.42\text{ }^{\circ}\text{C}$), ο λανθασμένος προσανατολισμός της δέσμης και η ένδειξη μηδενικού χωρικού ποσοστού νέκρωσης του όγκου, όπως φαίνεται στο σχήμα 48.

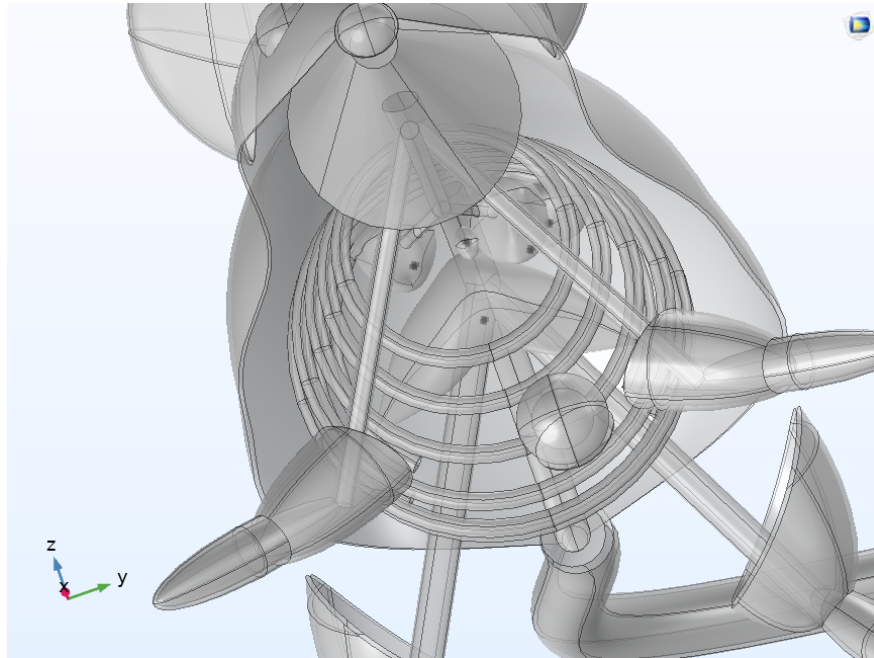


Σχήμα 48: (α') Θερμοκρασιακή κατανομή μύος και (β') νέκρωση καρκινικής περιοχής στο επίπεδο x-z για 550 mW και διπλασιασμένη ακτίνα δέσμης.

Ο χρήστης, σε αυτό το σενάριο, επηρεασμένος από τις χαμηλές θερμοκρασιακές τιμές, δεν πρέπει, εσφαλμένα, να αυξήσει την προσπίπτουσα ακτινοβολία ώστε να προκαλέσει νέκρωση της καρκινικής περιοχής, αλλά να διορθώσει τις συντεταγμένες της δέσμης. Στην προκειμένη περίπτωση, η υπέρβαση του κατώφλιου άμεσου κυτταρικού θανάτου θα επιτυγχανόταν με πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας στα 1900 mW/cm^2 . Προφανώς πρόκειται για μη ρεαλιστική τιμή. Επιπρόσθετα, για το ποσοστό νέκρωσης κομβικής σημασίας κρίνεται το θερμοκρασιακό κατώφλι από το οποίο και μετά αρχίζουν οι μηχανισμοί καταστροφής των καρκινικών ιστών. Για να γίνει αυτό πιο κατανοητό, αρκεί να επανεξετάσουμε ένα υπάρχον σενάριο θεραπείας, αλλάζοντας την αντίστοιχη τιμή θερμοκρασίας. Για πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας $E = 550\text{ mW/cm}^2$, χρόνο ακτινοβολίας $t = 300\text{ s}$ και $T_dam = 43\text{ }^{\circ}\text{C}$ το ποσοστό χωρικής νέκρωσης ήταν 62.16%. Στην προκειμένη, για $T_dam = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ το ποσοστό νέκρωσης μειώνεται στο 56.81% (διαφορά 9%). Προφανώς η ίδια λογική εφαρμόζεται και στο κατώφλι άμεσου κυτταρικού θανάτου ($T_inst = 48\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Εκτός από τα σφάλματα, που ανέκυψαν εξαιτίας μη ορθών τιμών παραμέτρων, κατά τη διάρκεια

εκπόνησης της εργασίας, έγινε και ένα λογικής ασυνέχειας. Οι μέσες, μέγιστες και ελάχιστες θερμοκρασίες, καθώς και το ποσοστό χωρικής νέκρωσης, που υπολογίστηκαν σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις προσομοιώσεων έγιναν μέσω του υπο-προγράμματος Derived Values. Αρχικά, όμως, είχε εσφαλμένα δημιουργηθεί, περίπου στο γεωμετρικό κέντρο κάθε εσωτερικής δομής οργάνου, ένα σημείο (Cut Point) και όλοι οι υπολογισμοί, αντί να αφορούσαν συνολικά την επιφάνεια, έπαιρναν ως πηγή δεδομένων τις συντεταγμένες αυτού του σημείου (βλ. σχήμα 49). Προφανώς, αυτό δεν θα μπορούσε να οδηγήσει σε ορθά αποτελέσματα, καθώς με αυτό το συλλογισμό δεν υφίσταται η έννοια της μέσης θερμοκρασίας κάθε υγιούς ιστού, αλλά και η μέγιστη και ελάχιστη θερμοκρασία δεν αναπτύσσονται πάντα στο γεωμετρικό κέντρο. Ευτυχώς, το λάθος εντοπίστηκε και όλες οι προσομοιώσεις υλοποιήθηκαν εκ νέου.



Σχήμα 49: Cut Points στις δομές οργάνων.

Τέλος, όπως ήδη έχει αναφερθεί, κρίσιμη κρίνεται η κατάλληλη επιλογή του βήματος της προσομοίωσης, καθώς και η ανανέωση των γραφημάτων για τη κάθε νέα χρονική στιγμή. Σε περίπτωση που η προσομοίωση δεν βγάζει κάποιο αποτέλεσμα, ο χρήστης πρέπει να επανεξετάσει το μέγεθος του πλέγματος, καθώς κάθε φορά που προστίθεται νέος παράγοντας ή νέο "module" ενδέχεται να χρειάζεται μικρότερη πυκνότητα πλέγματος.

6 Επίλογος

6.1 Συμπεράσματα

Η επιστράτευση υπολογιστικών προσομοιώσεων για την εύρεση πιθανών συνδυασμών και σεναρίων θεραπείας κατά του καρκίνου αποτελεί έναν πολύ ασφαλή τρόπο έρευνας για τον ασθενή, ευέλικτο, απαλλαγμένο από οικονομικούς περιορισμούς και ανάγκες εξοπλισμού. Εντούτοις,

οι μοντελοποιήσεις χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, καθώς εμπεριέχουν πλήθος παραγόντων και παραμέτρων που πρέπει να ελέγχονται σε κάθε βήμα, ώστε να προκύπτουν έγκυρα εξαχθέντα συμπεράσματα.

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας μελετήθηκε η δράση της φωτοθερμικής θεραπείας μέσω προσομοιώσεων σε μυ με καρκίνο του μαστού. Αφού πρώτα σχεδιάστηκε στο περιβάλλον του COMSOL η γεωμετρία του μύος και των υπό εξέταση εσωτερικών οργάνων, εισήχθησαν όλες οι οπτικές, φυσικές και θερμικές παράμετροι των δομών. Επιλέχθηκε η δέσμη ακτινοβολήσης, το μήκος κύματος αυτής και εκτελέστηκαν οι προσομοιώσεις για τα διαφορετικά πλάνα θεραπείας. Αρχικά εξετάστηκε η τοπική άνοδος της θερμοκρασίας της καρκινικής περιοχής ως συνάρτηση του χρόνου ακτινοβολήσης και της πυκνότητας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Συνολικά παρατηρήθηκε πως για χρόνο ακτινοβολήσης άνω των 600 s οι γραφικές της μέσης θερμοκρασίας παρουσιάζουν πλατό, επομένως η διάθεση υπολογιστικών πόρων για τη διερεύνηση αντίστοιχων συνδυασμών κρίθηκε ατελέσφορη. Επομένως, στα πλάνα θεραπείας, όσον αφορά την τοπική άνοδο της θερμοκρασίας, ο παράγοντας χρόνος δεν διαδραμάτισε καταλυτικό ρόλο. Η μεγάλη διαφορά, ως προς το χρόνο ακτινοβολήσης, παρατηρήθηκε στην αύξηση του ποσοστού νέκρωσης της καρκινικής περιοχής. Για πλάνα θεραπείας με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα προσομοίωσης το ποσοστό νέκρωσης παρουσίασε αισθητή άνοδο, εντούτοις η ανάπτυξη πολύ υψηλών θερμοκρασιών τοπικά στην περιοχή του δέρματος όπου εισέρχεται η δέσμη αποτέλεσε δεσμευτικό παράγοντα. Το ποσοστό χωρικής καρκινικής νέκρωσης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της προσομοίωσης, καθώς εκτός από τη βλάβη που προκαλείται στην καρκινική περιοχή, εξετάζει και το ποσοστό αυτής που αποκτά ανοχή στη θεραπεία.

Σχετικά με τη πυκνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, αρχικά για σταθερή συγκέντρωση νανοσωματιδίων χρυσού, παρατηρήθηκε πως για τιμές έως 500 mW δεν αναπτύχθηκε επαρκής άνοδος της μέσης θερμοκρασίας μεταξύ 48-49 °C. Επομένως το ποσοστό βλάβης παρέμεινε πολύ μικρό, στις περιπτώσεις όπου ξεπεράστηκαν έστω οι 43 °C. Από τα παραπάνω σενάρια θεραπείας, τα πιο χρήσιμα εξαχθέντα συμπεράσματα τα έδωσε το Case 1: 550 mW & 194 s, όπου συνδύαζε καλή μέση θερμοκρασία, μικρή ανοχή στη θεραπεία, ικανοποιητικό ποσοστό χωρικής νέκρωσης, αποτροπή διάχυσης θερμότητας εκτός των ορίων του όγκου και αποφυγή βλάβης εσωτερικών δομών οργάνων. Για τιμές άνω των 600 mW η μέση θερμοκρασία της καρκινικής περιοχής ήταν εκτός των ορίων που τέθηκαν στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Όσον αφορά τη συγκέντρωση των νανοδομών στην περιοχή του όγκου, όταν αυτή αυξήθηκε, σημειώθηκε άνοδος της θερμοκρασίας της καρκινικής περιοχής. Αυτό έχει ως λογικό επακόλουθο να απαιτείται μικρότερη τιμή πυκνότητας προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Η δυσκολία που παρουσιάστηκε στην αλλαγή αυτής της παραμέτρου ήταν στο ότι η μέση θερμοκρασία του όγκου και το ποσοστό χωρικής νέκρωσης δεν αυξανόντουσαν με ανάλογο ρυθμό. Έτσι, αν και οι 48 °C ξεπερνιούνται για 500 & 550 mW σε διάστημα κάτω των 80 δευτερολέπτων, χρειάζοταν ο διπλάσιος, τουλάχιστον, χρόνος ώστε το ποσοστό νέκρωσης να φτάσει το 50 %.

Δύσκολο σημείο κατά τη διάρκεια των προσομοιώσεων αποτέλεσε η ανάπτυξη υψηλών θερμοκρασιών τοπικά στην περιοχή του δέρματος εξωτερικά του όγκου. Αν και, όπως έχει αναφερθεί πολλές φορές στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας, στόχος είναι η νέκρωση των καρκινικών κυττάρων, εγχείρημα το οποίο εξ ορισμού επιφέρει παράπλευρες απώλειες, αυτός ο παράγοντας

δεν παραγκωνίστηκε, αλλά αντιθέτως λήφθηκε σοβαρά υπόψη. Για αυτό το λόγο, οι συντεταγμένες της θέσης της σφαίρας των νανοσωματιδίων άλλαξαν, με επανατοποθέτησή της σε σημείο πιο εσωτερικά του όγκου. Αυτό, εκτός της διαφοράς των 1-2 °C μέσης θερμοκρασίας του όγκου που προκάλεσε, προστάτευσε την ανάπτυξη πολύ υψηλών τιμών θερμοκρασίας στο δέρμα για μεγαλύτερο χρόνο προσομοίωσης και άνοιξε το δρόμο για σκέψεις και προσπάθειες υλοποίησης σεναρίων συνεργιστικής δράσης θεραπειών κατά του καρκίνου.

Ένα ακόμα καίριο πόρισμα της μελέτης είναι η αντοχή του περιβάλλοντος υγιούς ιστού και των προς μελέτη εσωτερικών οργάνων. Σχετικά με τις εσωτερικές δομές οργάνων, σε κάθε περίπτωση και σενάριο θεραπείας το ποσοστό νέκρωσης έμεινε μηδενικό, καθώς η μέγιστη θερμοκρασία οποιασδήποτε δομής δεν ξεπέρασε τους 41 °C (κοντινότερο στον όγκο πλευρό), με αρχική θερμοκρασία μυός τους 32 °C. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως ο γεωμετρικός παράγοντας της απόστασης είναι καίριας σημασίας. Επιπροσθέτως, ο περιβάλλον υγιής ιστός, όπως φάνηκε από τις ισοθερμικές καμπύλες που παρουσιάστηκαν, έφτασε μέχρι και τους 40-43°C για πυκνότητα προσπίπτουσας ακτινοβολίας έως και 650 mW/cm² και χρόνο ακτινοβολήσης 300 s. Η αύξηση της θερμοκρασίας είναι, προφανώς, αισθητή σε σχέση με τις εσωτερικές δομές οργάνων, αλλά δεν ξεπερνάει το κατώφλι των 43°C. Διάχυση θερμότητας εκτός των ορίων του όγκου είχαμε μόνο στις περιπτώσεις όπου το χρονικό διάστημα προσομοίωσης έφτασε τα 600 δευτερόλεπτα, αλλά δεν επιλέχθηκε κάποιο σχετικό σενάριο θεραπείας.

Οι απόλυτες τιμές της επιδιωκόμενης θερμοκρασίας στην καρκινική περιοχή δεν μπορούν, σε καμία των περιπτώσεων, να οριστούν με ακρίβεια, ούτε αυτό αποτελούσε σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας, καθώς εξαρτώνται από πλήθος παραμέτρων. Παρόλα αυτά, ως γενικό σχόλιο ανοιχτό προς κάθε διάλογο, τιμές, κατά μέσο όρο, της τάξης των 40-46°C τολμούν να χαρακτηριστούν ανεπαρκείς, καθώς το ποσοστό νέκρωσης δεν θα καλύπτει μεγάλο μέρος της περιοχής, δημιουργώντας πρόσφορο έδαφος για ανοχή στο πλάνο θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, τα φαινόμενα διάχυσης και συναγωγής της θερμότητας, σε συνδυασμό με τη μη εντοπισμένη δράση της φωτοθερμικής θεραπείας, αποτρέπουν την επιδίωξη ανάπτυξης τιμών μεταξύ 50-52°C. Τέτοιες τιμές αναμένεται να οδηγήσουν στην πρόκληση βλαβών στους περίξ υγιείς ιστούς καθώς και σε μετουσίωση των πρωτεϊνών [97, 98].

Τέλος, στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, σε συνεργασία με τον κ. Καρελιώτη Γιώργο και την κα. Μακροπούλου - Λουκογιαννάκη Μυρσίνη, δημοσιεύθηκε το άρθρο «In Silico, Combined Plasmonic Photothermal and Photodynamic Therapy in Mice» [99].

6.2 Μελλοντικοί Στόχοι

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο 1, ο καρκίνος είναι μία πολυδιάστατη και πολύπλοκη ασθένεια, η οποία για την αποτελεσματική αντιμετώπισή της απαιτεί την ανάπτυξη στοχευμένων μεθόδων, καθώς και τη διάνθιση του πεδίου έρευνας. Όσο αποτελεσματική και αν είναι μία προσομοιωτική διαδικασία με το πλήθος των πλεονεκτημάτων της, πάντα υστερεί σε σύγκριση με την εφαρμογή *in vivo*, αφού δεν υπάρχει η ρεαλιστική ακρίβεια και τιμές κοντά στις αναμενόμενες μπορεί να είναι παραπλανητικές. Με γνώμονα αυτή την τοποθέτηση, ένας μελλοντικός στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η επαλήθευση των ανωτέρω αποτελεσμάτων μέσω πειράματος δια ζώσης.

Εξετάζοντας τη φωτοθερμία με έγχυση νανοσωματιδίων στην περιοχή του όγκου από μία ευρύτερη οπτική γωνία, πολύ αποτελεσματικός θα μπορούσε να κριθεί ο συνδυασμός της με προηγμένες τεχνικές, όπως η μαγνητική θερμοκρασιακή τομογραφία συντονισμού (magnetic resonance temperature imaging - MRTI) [100, 101]. Αυτό θα έδινε τη δυνατότητα στη μέθοδο να εμπλουτιστεί με τη θερμοκρασιακή μεταβολή τόσο του πέριξ υγιούς ιστού, όσο και των εσωτερικών δομών των οργάνων, σε πραγματικό χρόνο. Με αυτόν τον τρόπο, προβληματισμοί που προέκυψαν σχετικά με τις βέλτιστες τιμές των παραμέτρων που επηρεάζουν την τοπική θερμοκρασιακή άνοδο της καρκινικής περιοχής, θα μπορούν πλέον να παρακαμφθούν. Βέβαια, θα πρέπει κανείς να αναλογιστεί την αύξηση του οικονομικού προϋπολογισμού για την παροχή τέτοιου εξοπλισμού.

Μία από τις κύριες ιδιότητες του καρκίνου είναι η προσαρμοστικότητα του και οι στρατηγικές επιβίωσής του. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο καρκίνος είναι σε θέση να βρει εναλλακτικές οδούς για την αναστολή του κυτταρικού θανάτου. Σε πρώιμα στάδια η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να αφαιρέσει πρωτογενείς όγκους, αλλά τα μη ανιχνεύσιμα, υπολειμματικά καρκινικά κύτταρα εξελίσσονται σε μία απειλητική για τη ζωή υποτροπή. Αυτή η ευελιξία είναι ένα από τα κύρια εμπόδια στη βελτίωση των ποσοστών θνησιμότητας. Επιταχτική κρίνεται, λοιπόν, η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών που θα δύνανται να προσφέρουν πρόσθετα οφέλη και λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τις υφιστάμενες. Για το λόγο αυτό η εύρεση εναλλακτικών θεραπειών και το πέρασμα από μονοθεραπείας σε συνδυαστικές θεραπείες αποτελεί το κλειδί για τις μελλοντικές θεραπείες για τον καρκίνο. Καίρια κρίνεται η πιθανά συνεργιστική δράση της φωτοθερμίας με άλλες μεθόδους θεραπείας, όπως για παράδειγμα η φωτοδυναμική θεραπεία ή η ακτινοθεραπεία. Συχνά ακτινοθεραπεία και φωτοθερμία συγχέονται ως έννοιες, ενώ διαφέρουν σε πολύ βασικά σημεία του τρόπου δράσης τους. Στην ακτινοθεραπεία γίνεται χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ενώ στη φωτοθερμία δέσμες φωτός laser. Ιοντίζουσες είναι οι ακτινοβολίες οι οποίες μεταφέρουν ενέργεια ικανή για να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό [102]. Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου είναι η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορτισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου. Οι γνωστότερες ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες X που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, καθώς και οι ακτινοβολίες α , β , και γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων. Η φωτοθερμία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έχει πολύ περιορισμένο βάθος διείσδυσης, ενώ η ακτινοθεραπεία, σαν μέθοδος, είναι ιδιαίτερος διεισδυτική και αρκετά εντοπισμένη. Βέβαια, για τη θωράκιση ενός χώρου από μια δέσμη ακτινών-X απαιτούνται αρκετές δεκάδες εκατοστά σκυροδέματος, ενώ μία δέσμη laser εξασθενεί μετά από μερικά εκατοστά μαλακού ιστού. Ακόμα στην πρώτη περίπτωση απαιτείται ένας γραμμικός επιταχυντής, ενώ στη δεύτερη μία διάταξη laser.

Εν κατακλείδι, γίνεται εύκολα αντιληπτό πως η θεραπεία του καρκίνου, και πιο συγκεκριμένα μέσω της φωτοθερμίας σε συνδυασμό με έγχυση νανοσωματιδίων χρυσού στην καρκινική περιοχή, προσφέρει ένα εξαιρετικά γόνιμο έδαφος για εφαρμοσμένη έρευνα και μελλοντική εξέλιξη.

Αναφορές

- [1] X. Huang and M. A. El-Sayed. Plasmonic photo-thermal therapy (pplt). *Alexandria Journal of Medicine*, 47(1):1–9, 2011. ISSN 2090-5068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2011.01.001>.
- [2] D. M. Hausman. What is cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4):778–784, 2019. doi: 10.1353/pbm.2019.0046.
- [3] Cancer: A Historic Perspective. <https://training.seer.cancer.gov/disease/history/>. Online; accessed 26 July 2021.
- [4] Understanding What Cancer Is: Ancient Times to Present. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>. Online; accessed 26 July 2021.
- [5] B. M. Rothschild, D. H. Tanke, M. Helbling, and L. D. Martin. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften*, 90(11):495–500, Nov 2003.
- [6] Earliest hominin cancer: 1.7 million year old osteosarcoma. <https://www.cancerquest.org/node/6507>. Online; accessed 26 July 2021.
- [7] Γ. Καρελιώτης. Ανάπτυξη μεθόδων / τεχνικών για τη δοσιμετρία στη στοχευμένη φωτοδυναμική θεραπεία. *Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ)*, Αθήνα, 2021. Διδακτορική Διατριβή. URL <http://hdl.handle.net/10442/hedi/49560>.
- [8] J. C. Walsh, A. Lebedev, E. Aten, K. Madsen, L. Marciano, and H. C. Kolb. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 21(10):1516–1554, Oct 2014.
- [9] History of Cancer Treatments: Surgery. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-surgery.html>. Online; accessed 27 July 2021.
- [10] S. Paget and S. Paget. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*, 8(2):98–101, Aug 1989.
- [11] M. Akhtar, A. Haider, S. Rashid, and A. D. M. H. Al-Nabet. Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Adv Anat Pathol*, 26(1):69–74, Jan 2019.
- [12] C. Wormser and J. J. Runge. Advances in laparoscopic surgery. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(1):63–84, 2016. ISSN 0195-5616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.08.001>. Endoscopy.
- [13] A. A. Gage and J. G. Baust. Cryosurgery for tumors - a clinical overview. *Technol Cancer Res Treat*, 3(2):187–199, Apr 2004.
- [14] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K. W. Yeoh. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*, 9(3):193–199, 2012.

- [15] R. Baskar. Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. *Genome Integr*, 1(1):13, Sep 2010.
- [16] G. Kareliotis, I. Tremi, M. Kaitatzi, E. Drakaki, A. A. Serafetinides, M. Makropoulou, and A. G. Georgakilas. Combined radiation strategies for novel and enhanced cancer treatment. *Int J Radiat Biol*, 96(9):1087–1103, 09 2020.
- [17] R. r. wilson (1914–2000): the first scientist to propose particle therapy—use of particle beam for cancer treatment. <https://doi.org/10.1007/s12194-017-0428-z>. Online; accessed 28 July 2021.
- [18] R. Mohan and D. Grosshans. Proton therapy - Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*, 109:26–44, 01 2017.
- [19] A. Moreno, S. Frank, A. Garden, D. Rosenthal, C. Fuller, G. Gunn, J. Reddy, W. Morrison, T. Williamson, E. Holliday, J. Phan, and P. Blanchard. Intensity modulated proton therapy (impt) – the future of imrt for head and neck cancer. *Oral Oncology*, 88:66–74, 01 2019. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.
- [20] B. Thürlimann. Hormonal treatment of breast cancer: new developments. *Oncology*, 55(6):501–507, 1998.
- [21] D. G. Mcleod. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*, 61(2 Suppl 1):3–7, Feb 2003.
- [22] Y. Yang. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*, 125(9):3335–3337, Sep 2015.
- [23] S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kędzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlińska, O. Michel, K. Kotowski, and J. Kulbacka. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*, 106:1098–1107, Oct 2018.
- [24] J. F. Algorri, M. Ochoa, P. Roldán-Varona, L. Rodríguez-Cobo, and J. M. López-Higuera. Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review. *Cancers (Basel)*, 13(14), Jul 2021.
- [25] R. R. Allison, C. Sibata, and R. Patel. Future radiation therapy: photons, protons and particles. *Future Oncol*, 9(4):493–504, Apr 2013.
- [26] L. Jiang and H. Iwahashi. The roles of radio-functional natural chemicals for the development of cancer radiation therapy. *Rev Environ Health*, 34(1):5–12, Mar 2019.
- [27] A. Deshmukh, K. Deshpande, F. Arfuso, P. Newsholme, and A. Dharmarajan. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer*, 15(1):69, 11 2016.
- [28] E. Pérez-Herrero and A. Fernández-Medarde. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*, 93:52–79, Jun 2015.

- [29] S. M. Magrini, N. Pasinetti, L. Belgioia, L. Triggiani, M. Levis, U. Ricardi, and R. Corvò. Applying radiation protection and safety in radiotherapy. *Radiol Med*, 124(8):777–782, Aug 2019.
- [30] V. Schirrmacher. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*, 54(2): 407–419, Feb 2019.
- [31] E. J. Devlin, L. A. Denson, and H. S. Whitford. Cancer Treatment Side Effects: A Meta-analysis of the Relationship Between Response Expectancies and Experience. *J Pain Symptom Manage*, 54(2):245–258, 08 2017.
- [32] Side Effects of Cancer Treatment. URL <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>. Online; accessed 19 August 2021.
- [33] F. Rossi. Laser activated gold nanorods for the photothermal treatment of cancer. 10 2012.
- [34] D. J. Griffiths. Introduction to Electrodynamics, Fourth Edition. pages 466–486.
- [35] J. Wilsonn and J. Hawkes. Οπτοηλεκτρονική: μία εισαγωγή, τρίτη αγγλική έκδοση. *ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Ε.Μ.Π.*, pages 185–187, 2007.
- [36] P. Gananathan, A. Prakasa Rao, S. Ganesan, and A. Manickan. Review of laser in nanophotonics – a literature study for cellular mechanism. *Journal of Cancer Biology and Research*, 01 2017.
- [37] Δ. Ζευγώλης. ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΟΠΤΙΚΗ με θέματα Οπτικών Ινών & laser, 3η έκδοση. *ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΖΙΟΛΑ*, pages 524–526, 2018.
- [38] Δ. Ζευγώλης. ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΟΠΤΙΚΗ με θέματα Οπτικών Ινών & laser, 3η έκδοση. *ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΖΙΟΛΑ*, pages 554–558, 2018.
- [39] S. Pittman, B. Costa, and L. Wedding. *LiDAR Applications*, pages 145–174. 04 2013. doi: 10.1007/978-90-481-9292-2_6.
- [40] T. Shiina. LED Mini Lidar for Atmospheric Application. *Sensors (Basel)*, 19(3), Jan 2019.
- [41] A. Almahwasi. Does hadron therapy offer enough effectiveness in treating cancer to be worth the cost?, 12 2016.
- [42] H. S. Han and K. Y. Choi. Advances in Nanomaterial-Mediated Photothermal Cancer Therapies: Toward Clinical Applications. *Biomedicines*, 9(3), Mar 2021.
- [43] A. Shahidian, M. Ghassemi, J. Mohammadi, and M. Hashemi. Engineering Approaches to Cancer Diagnosis and Treatment., 2020.
- [44] D. R. Cooper, D. Bekah, and J. L. Nadeau. Gold nanoparticles and their alternatives for radiation therapy enhancement. *Front Chem*, 2:86, 2014.

- [45] E. Spyratou, M. Makropoulou, E. P. Efstathopoulos, A. G. Georgakilas, and L. Sihver. Recent Advances in Cancer Therapy Based on Dual Mode Gold Nanoparticles. *Cancers (Basel)*, 9(12), Dec 2017.
- [46] H. Chen, L. Shao, T. Ming, Z. Sun, C. Zhao, B. Yang, and J. Wang. Understanding the photothermal conversion efficiency of gold nanocrystals. *Small*, 6(20):2272–2280, Oct 2010.
- [47] Z. Bao, X. Liu, Y. Liu, H. Liu, and K. Zhao. Near-infrared light-responsive inorganic nanomaterials for photothermal therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(3):349–364, 2016. ISSN 1818-0876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.11.123>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087616000039>.
- [48] F. Yingjie, Q. Feng, Y. Shen, C. Mengwei, C. Xu, Y. Cheng, and X. Zhou. A feasible strategy for self-assembly of gold nanoparticles: Via dithiol-peg for photothermal therapy of cancers. *RSC Advances*, 8:6120–6124, 02 2018. doi: 10.1039/C7RA12735A.
- [49] A. Doughty, A. Hoover, E. Layton, C. Murray, E. Howard, and W. Chen. Nanomaterial applications in photothermal therapy for cancer. *Materials*, 12:779, 03 2019. doi: 10.3390/ma12050779.
- [50] J. Pérez-Juste, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, and P. Mulvaney. Gold nanorods: Synthesis, characterization and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 249(17):1870–1901, 2005. ISSN 0010-8545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.030>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854505000287>. 36th International Conference on Coordination Chemistry, Merida, Mexico, July 2004.
- [51] M. Ali, M. Rahman, Y. Wu, T. Han, X. Peng, M. Mackey, D. Wang, H. Shin, G. Chen, H. Xiao, R. Wu, Y. Tang, D. Shin, and M. El-Sayed. Efficacy, long-term toxicity, and mechanistic studies of gold nanorods photothermal therapy of cancer in xenograft mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 03 2017. doi: 10.1073/pnas.1619302114.
- [52] C. Yao, L. Zhang, Y. He, J. Xin, S. Wang, H. Xu, and Z. Zhang. Gold nanoparticle mediated phototherapy for cancer. *Journal of Nanomaterials*, 2016:1–29, 01 2016. doi: 10.1155/2016/5497136.
- [53] I. Maksimova, G. Akchurin, B. Khlebtsov, G. Terentyuk, G. Akchurin, I. Ermolaev, A. Skaptsov, E. Soboleva, and V. Tuchin. Near-infrared laser photothermal therapy of cancer by using gold nanoparticles: Computer simulations and experiment. *Medical Laser Application*, 22:199–206, 12 2007. doi: 10.1016/j.mla.2007.09.004.
- [54] X. Huang, I. El-Sayed, W. Qian, and M. El-Sayed. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods. *Journal of the American Chemical Society*, 128:2115–20, 03 2006. doi: 10.1021/ja057254a.

- [55] P. Jain, K. S. Lee, I. El-Sayed, and M. El-Sayed. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: Applications in biological imaging and biomedicine. *The journal of physical chemistry. B*, 110: 7238–48, 05 2006. doi: 10.1021/jp057170o.
- [56] M. Kim, J. H. Lee, and J. M. Nam. Plasmonic Photothermal Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh)*, 6(17):1900471, Sep 2019.
- [57] Δ. Κοτσιφάκη. Οπτική παγίδα και μικροχειρισμός διηλεκτρικών σωματιδίων και βιολογικών δειγμάτων χρησιμοποιώντας δέσμες laser. *Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (EMΠ)*, Αθήνα, 2012. Διδακτορική Διατριβή. URL <http://dspace.lib.ntua.gr/xmlui/handle/123456789/5831>.
- [58] C. J. Powell and J. B. Swan. Origin of the characteristic electron energy losses in magnesium. *Phys. Rev.*, 116:81–83, Oct 1959. doi: 10.1103/PhysRev.116.81. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.116.81>.
- [59] C. J. Powell and J. B. Swan. Origin of the characteristic electron energy losses in aluminum. *Phys. Rev.*, 115:869–875, Aug 1959. doi: 10.1103/PhysRev.115.869. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.115.869>.
- [60] C. J. Powell and J. B. Swan. Effect of oxidation on the characteristic loss spectra of aluminum and magnesium. *Phys. Rev.*, 118:640–643, May 1960. doi: 10.1103/PhysRev.118.640. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.118.640>.
- [61] Δ. Βουγιούκας. Πεδία και Κεραίες. *Εκδόσεις Κάλλιπος*, 2015. URL <http://hdl.handle.net/11419/2716>.
- [62] R. H. Ritchie. Plasma losses by fast electrons in thin films. *Phys. Rev.*, 106:874–881, Jun 1957. doi: 10.1103/PhysRev.106.874. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.106.874>.
- [63] N. Dimitriou, A. Pavlopoulou, I. Tremi, V. Kouloulis, G. Tsigaridas, and A. Georgakilas. Prediction of gold nanoparticle and microwave-induced hyperthermia effects on tumor control via a simulation approach. *Nanomaterials*, 9, 01 2019. doi: 10.3390/nano9020167.
- [64] X. Huang, B. Kang, W. Qian, M. Mackey, P.C. Chen, A. Oyelere, I. El-Sayed, and M. El-Sayed. Comparative study of photothermolysis of cancer cells with nuclear-targeted or cytoplasm-targeted gold nanospheres: Continuous wave or pulsed lasers. *Journal of biomedical optics*, 15:058002, 09 2010. doi: 10.1117/1.3486538.
- [65] W. Yang, H. Liang, S. Ma, D. Wang, and J. Huang. Gold nanoparticle based photothermal therapy: Development and application for effective cancer treatment. *Sustainable Materials and Technologies*, 22:e00109, 04 2019. doi: 10.1016/j.susmat.2019.e00109.
- [66] D. E. Christofferson and J. Yuan. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. *Curr Opin Cell Biol*, 22(2):263–268, Apr 2010.

- [67] L. Galluzzi and G. Kroemer. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell*, 135(7):1161–1163, Dec 2008.
- [68] S. M. Thompson, M. R. Callstrom, K. A. Butters, B. Knudsen, J. P. Grande, L. R. Roberts, and D. A. Woodrum. Heat stress induced cell death mechanisms in hepatocytes and hepatocellular carcinoma: in vitro and in vivo study. *Lasers Surg Med*, 46(4):290–301, Apr 2014.
- [69] P. X. Mouratidis, I. Rivens, and G. Ter Haar. A study of thermal dose-induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells. *Int J Hyperthermia*, 31(5):476–488, 2015.
- [70] Magdalena Jedrzejczak-Silicka and Ewa Mijowska. *General Cytotoxicity and Its Application in Nanomaterial Analysis*. 07 2018. ISBN 978-1-78923-430-5. doi: 10.5772/intechopen.72578.
- [71] E. B. Dickerson, E. C. Dreaden, X. Huang, I. H. El-Sayed, H. Chu, S. Pushpanketh, J. F. McDonald, and M. A. El-Sayed. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (phtt) of squamous cell carcinoma in mice. *Cancer Letters*, 269(1):57–66, 2008. ISSN 0304-3835. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.04.026>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030438350800325X>.
- [72] J. F. Hillyer and R. M. Albrecht. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci*, 90(12):1927–1936, Dec 2001.
- [73] S. Asadi, L. Bianchi, M. De Landro, S. Korganbayev, E. Schena, and P. Saccomandi. Laser-induced optothermal response of gold nanoparticles: From a physical viewpoint to cancer treatment application. *J Biophotonics*, 14(2):e202000161, 02 2021.
- [74] G. Hansen and A. Sundset. Transbronchial laser ablation of benign and malignant tumors. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 15(1):4–8, 2006.
- [75] V. Arienti, S. Pretolani, C. M. Pacella, F. Magnolfi, B. Caspani, G. Francica, A. S. Megna, R. Regine, M. Sponza, E. Antico, and F. M. Di Lascio. Complications of laser ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Radiology*, 246(3):947–955, Mar 2008.
- [76] T. J. Vogl, R. Straub, K. Eichler, O. Söllner, and M. G. Mack. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy—local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 230(2):450–458, Feb 2004.
- [77] T. J. Vogl, P. K. Müller, R. Hammerstingl, N. Weinhold, M. G. Mack, C. Philipp, M. Deimling, J. Beuthan, W. Pegios, and H. Riess. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology*, 196(1):257–265, Jul 1995.

- [78] C. Desantis, J. Ma, M. Gaudet, L. Newman, K. Miller, A. Goding Sauer, A. Jemal, and R. Siegel. Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, 10 2019. doi: 10.3322/caac.21583.
- [79] Emiliano Schena, Paola Saccomandi, and Yuman Fong. Laser ablation for cancer: Past, present and future. *Journal of Functional Biomaterials*, 8:19, 06 2017. doi: 10.3390/jfb8020019.
- [80] Radiative Beam in Absorbing Media Theory. URL https://doc.comsol.com/5.5/doc/com.comsol.help.heat/heat_ug_theory.07.52.html. Online; accessed 19 August 2021.
- [81] H. H. Penne. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 1 no.2:pp. 93–122, August 1948.
- [82] Theory for Bioheat Transfer. URL https://doc.comsol.com/5.5/doc/com.comsol.help.heat/heat_ug_theory.07.10.html. Online; accessed 19 August 2021.
- [83] K. Shurrab, N. Kochaji, and W. Bachir. Development of temperature distribution and light propagation model in biological tissue irradiated by 980 nm laser diode and using comsol simulation. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 8:118–122, 06 2017. doi: 10.15171/jlms.2017.21.
- [84] Ξ. Κακάτσιος. Αρχές Μεταφοράς Θερμότητας και Μάζης. *Εκδόσεις Συμείων*, Αθήνα, 2006.
- [85] K. Giering, I. Lamprecht, and Olaf Minet. Specific heat capacities of human and animal tissues. In Guy P. Delacretaz, Rudolf W. Steiner, Lars Othar Svaasand, Hansjoerg Albrecht, and Thomas H. Meier, editors, *Laser-Tissue Interaction and Tissue Optics*, volume 2624, pages 188 – 197. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 1996. URL <https://doi.org/10.1117/12.229547>.
- [86] X. Zhang, X. Xie, D. Qu, J. Ning, H. Zhou, J. Pan, and G. Yang. Determining organ dose conversion coefficients for external neutron irradiation by using a voxel mouse model. *J Radiat Res*, 57(2):182–188, Mar 2016.
- [87] Foundation for Research on Information Technologies in Society (IT’IS) Thermal Conductivity. URL <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/thermal-conductivity/>. Online; accessed 11 August 2021.
- [88] A. N. Bashkatov, K. V. Berezin, K. N. Dvoretzkiy, M. L. Chernavina, E. A. Genina, V. D. Genin, V. I. Kochubey, E. N. Lazareva, A. B. Pravdin, M. E. Shvachkina, P. A. Timoshina, D. K. Tuchina, D. D. Yakovlev, D. A. Yakovlev, I. Yu Yanina, O. S. Zhernovaya, and V. V. Tuchin. Measurement of tissue optical properties in the context of tissue optical clearing. *Journal of Biomedical Optics*, 23(9):1 – 31, 2018. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091416. URL <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.9.091416>.

- [89] B. C. Wilson. *Measurement of Tissue Optical Properties: Methods and Theories*, pages 233–303. Springer US, Boston, MA, 1995. ISBN 978-1-4757-6092-7. doi: 10.1007/978-1-4757-6092-7_8. URL https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6092-7_8.
- [90] Madeleine S Durkee, Fatemeh Nooshabadi, Jeffrey D Cirillo, and Kristen C Maitland. Optical model of the murine lung to optimize pulmonary illumination. *Journal of biomedical optics*, 23(7):1–12, March 2018. ISSN 1083-3668. doi: 10.1117/1.jbo.23.7.071208. URL <https://europepmc.org/articles/PMC8355613>.
- [91] P. Parsa, S. L. Jacques, and N. S. Nishioka. Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm. *Appl Opt*, 28(12):2325–2330, Jun 1989.
- [92] K. Liu, Y. Lu, J. Tian, C. Qin, X. Yang, S. Zhu, X. Yang, Q. Gao, and D. Han. Evaluation of the simplified spherical harmonics approximation in bioluminescence tomography through heterogeneous mouse models. *Opt. Express*, 18(20):20988–21002, Sep 2010. doi: 10.1364/OE.18.020988. URL <http://www.osapublishing.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-18-20-20988>.
- [93] J. F. Hainfeld, M. J. O’Connor, P. Lin, L. Qian, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz. Infrared-transparent gold nanoparticles converted by tumors to infrared absorbers cure tumors in mice by photothermal therapy. *PLoS One*, 9(2):e88414, 2014.
- [94] M. Dewhurst, B.L. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson, and P.J. Hoopes. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 19:267–94, 07 2009. doi: 10.1080/0265673031000119006.
- [95] V. P. Pattani and J. W. Tunnell. Nanoparticle-mediated photothermal therapy: a comparative study of heating for different particle types. *Lasers Surg Med*, 44(8):675–684, Oct 2012.
- [96] A. Rastinehad, H. Anastos, E. Wajswol, J. Winoker, J. Sfakianos, S. Doppalapudi, M. Carrick, C. Knauer, B. Taouli, S. Lewis, A. Tewari, J. Schwartz, S. Canfield, Arvin George, J. West, and N. Halas. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116:18590–18596, 09 2019. doi: 10.1073/pnas.1906929116.
- [97] O. Bensaude, S. Bellier, M. F. Dubois, F. Giannoni, and V. T. Nguyen. Heat-shock induced protein modifications and modulation of enzyme activities. *EXS*, 77:199–219, 1996.
- [98] R. Vazquez and D. F. Larson. Plasma protein denaturation with graded heat exposure. *Perfusion*, 28(6):557–559, Nov 2013.
- [99] Georgios Kareliotis, Eleni Chronopoulou, and Mersini Makropoulou. In silico, combined plasmonic photothermal and photodynamic therapy in mice. *Journal of Nanotheranostics*, 3(1):39–54, 2022. ISSN 2624-845X. doi: 10.3390/jnt3010004. URL <https://www.mdpi.com/2624-845X/3/1/4>.

- [100] L. Winter, E. Oberacker, K. Paul, Y. Ji, C. Oezerdem, P. Ghadjar, A. Thieme, V. Budach, P. Wust, and T. Niendorf. Magnetic resonance thermometry: Methodology, pitfalls and practical solutions. *Int J Hyperthermia*, 32(1):63–75, 2016.
- [101] H. Odéen and D. L. Parker. Improved MR thermometry for laser interstitial thermotherapy. *Lasers Surg Med*, 51(3):286–300, 03 2019.
- [102] Η ιοντίζουσα ακτινοβολία. *EEAE, Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας, Greek Atomic energy Commission*. URL <https://eeae.gr/%CE%BC%CE%B5-%CE%BC%CE%B9%CE%B1-%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%AC/%CE%BC%CE%B1%CE%B8%CE%B1%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%85%CE%BC%CE%B5-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B9%CF%82-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B9%CE%BF%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%B6%CE%BF%CF%85%CF%83%CE%B1-%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CE%B1>. Online; accessed 9 August July 2021.