

考虑冷热刀刀头温度响应对制定肿瘤 治疗计划的影响

邓中山 刘 静 周一欣

(中国科学院理化技术研究所, 北京 100080)

摘 要 本文对冷热联合治疗肿瘤过程中在体生物组织的温度响应进行了深入的数值研究。组织被当作非理想材料, 在一定的温度范围内冷冻和融化, 并且考虑了未冻结组织和未损伤组织区域的血液灌注及代谢产热的影响。对比考虑和不考虑冷热刀刀头温度响应两种情形的计算结果表明, 拟定治疗计划中若不考虑刀头温度响应, 则有可能会造成冷热剂量的不足, 从而无法彻底杀灭肿瘤。

关键词 低温手术; 热疗; 治疗计划; 肿瘤; 生物传热

中图分类号: TK124 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-231X(2006)Suppl.2-0041-04

THE EFFECT OF CONSIDERING TEMPERATURE RESPONSE OF CRYOPROBE ON TREATMENT PLANNING FOR TUMOR

DENG Zhong-Shan LIU Jing ZHOU Yi-Xin

(Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract In this article, the temperature responses of *in vivo* biological tissues during the combined cryosurgery and hyperthermia treatments for tumor were studied through extensive numerical simulations. The tissues were treated as nonideal materials, freezing/thawing over a temperature range, and the effects of blood perfusion and metabolic heat generation in the unfrozen and undamaged tissues were also taken into account. It was indicated through comparing the computational results for the cases of considering and without considering the temperature response of cryoprobe that, inadequate cooling/heating dosages may be resulted if without considering the temperature response of cryoprobe in treatment planning, and then contributing to incomplete tumor-killing.

Key words cryosurgery; hyperthermia; treatment planning; tumor; bioheat transfer

1 引 言

冷冻治疗和热疗作为两种常用的肿瘤物理治疗方式, 已广泛应用于许多医疗领域。最新的研究^[1,2]表明, 对靶区组织冷冻后迅速采用高强度加热可以显著提高治疗效果。国际上首套具有加热功能的商业化肿瘤冷冻治疗设备为美国 Endocare 公司的氩氦刀^[1]。然而, 用这一设备加热所能达到的最高温度约为 20°C, 远远达不到热疗杀伤肿瘤的要求。Liu 等^[2]发明的复合型冷热刀微创治疗系统, 具有优良的冷冻和加热性能, 其冷冻时最低温度可达到 -180°C 以下, 加热时最高温度则可升至 80°C 以上, 系国际上首次实现的真正集深低温冷冻治疗与

高温热疗功能于一体的肿瘤微创治疗设备。为表述方便, 类似于低温手术中的冷刀, 我们将该系统中实现冷冻和加热的介入式探针称之为冷热刀。

冷热(低温手术和热疗)联合治疗肿瘤在临床中属于一种新的治疗手段。目前, 在体组织受冷冻和加热后的冷冻及解冻过程的研究还未引起足够的注意。随着这种联合系统的越来越多的应用, 很明显, 如果对肿瘤和周围正常组织内的瞬态温度分布没有很好的了解, 那么判断靶区组织是否已经被冷冻或加热到足够的杀伤温度是十分困难的, 这样也很难在术前制定优化的治疗计划。由于组织内传热的复杂性, 其瞬态温度分布的求解通常借助于数值方法。以往研究中, 刀头表面一般简化为等温边界。考虑

收稿日期: 2006-01-24; 修订日期: 2006-06-12

基金项目: 国家自然科学基金(No.50576104); 中国科学院院长奖获得者科研启动专项资金资助项目

作者简介: 邓中山(1975-), 男, 湖北钟祥人, 博士, 主要从事生物传热的研究。

到治疗过程中刀头温度从常温改变到治疗温度 (或在高低温间切换) 会有一个响应过程, 该简化无疑会对组织温度响应带来一定程度的影响。本文采用我们前期发展的算法^[3] 对这个问题进行了深入的数值研究, 并指出了拟定治疗计划时考虑冷热刀刀头温度响应的重要性。

2 模型及算法

为避免相变移动边界上复杂的迭代运算, 本文采用等效比热法将未冻结组织区域、冻结组织区域及部分冻结组织区域的控制方程合并为一个统一的能量方程。数学模型中还作了如下规定和假设: (1) 生物组织的冻结发生在一个温度范围内, 此温度范围记为 $[T_{ml}, T_{mu}]$, 其中 T_{mu} 和 T_{ml} 分别为组织的上下相变温度点; (2) 认为组织的密度 ρ 为常数, 且在冻结前后不发生变化; (3) 组织内动脉血的温度恒定在 37°C ; (4) 在血液灌注区 (即未冻结组织内) 代谢率恒定, 而在冻结组织和部分冻结组织中认为代谢率为零。

描述生物组织传热规律的控制方程 (即生物传热方程) 采用 Pennes 方程^[4], 该方程中包括血液灌注项和代谢产热项, 其一般形式为:

$$C \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T(X, t) - \omega_b C_b T(X, t) + Q_m + C_b \omega_b T_a \quad (1)$$

其中 C, C_b 分别为组织和血液的热容; X 包含直角坐标系的三个分量 x, y 和 z ; k 为组织的热导率; ω_b 为血液灌注率; T_a 为动脉血温度; T 为组织的温度; Q_m 为代谢产热。

上述方程通常用于描述有血液灌注和代谢产热的未冻结组织内的传热过程。对冻结组织和部分冻结组织, 由于无血液灌注且代谢产热为零, 该方程需作相应修改。通过引入等效参数后 (参见文献^[3]), 未冻结、冻结及部分冻结区域的统一的能量方程可写为:

$$\tilde{C} \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} = \nabla \cdot \tilde{k} \nabla T(X, t) - \tilde{\omega}_b C_b T(X, t) + Q, \quad X \in \Omega \quad (2)$$

其中, $Q = \tilde{Q}_m + \tilde{\omega}_b C_b T_a$, Ω 为整个计算区域, \tilde{C} 为等效比热, \tilde{k} 为等效热导率, \tilde{Q}_m 为等效代谢产热, $\tilde{\omega}_b$ 为等效血液灌注率。为避免上述方程的三维情形的强非线性, 等效热导率 \tilde{k} 被简化为分段阶跃函数, 即当 $T < T_{ml}$ 、 $T_{ml} \leq T \leq T_{mu}$ 及 $T > T_{mu}$ 时 \tilde{k} 均为常数。这样, 原本复杂的非线性问题就被

简化为线性的非均匀问题, 其数值解可以在整个求解过程中采用固定网格求得。各等效量的定义及求解上述相变传热问题的数值算法可参见文献^[3], 此处不赘。

3 结果及讨论

本文采用的三维计算区域如图 1 所示, 其中 x 轴的方向为沿组织深度方向, y 轴和 z 轴沿体表方向。长方体计算区域沿 x, y, z 三个方向的几何尺寸为 $5 \times 10 \times 10 \text{ cm}$ 。为简便起见, 圆柱形冷热刀被简化为方形。各边界条件分别定义如下:

$$-\tilde{k} \frac{\partial T}{\partial x} = h_f [T_f - T], x = 0 \quad (3)$$

$$T = T_c, x = 0.05 \text{ m} \quad (4)$$

$$-\tilde{k} \frac{\partial T}{\partial y} = 0, y = 0 \quad (5)$$

$$-\tilde{k} \frac{\partial T}{\partial y} = 0, y = 0.1 \text{ m} \quad (6)$$

$$-\tilde{k} \frac{\partial T}{\partial z} = 0, z = 0 \quad (7)$$

$$-\tilde{k} \frac{\partial T}{\partial z} = 0, z = 0.1 \text{ m} \quad (8)$$

其中, h_f 为环境和皮肤间的对流换热系数, T_c 与 T_f 分别为体核温度和环境空气温度。 y, z 两个方向上的边界处采用绝热条件的原因是其位置远离计算区域中心, 其温度几乎不受中心区域冷冻的影响。组织的初始温度场简化为 $T_0(x, y, z) = 37^\circ\text{C}$ 。

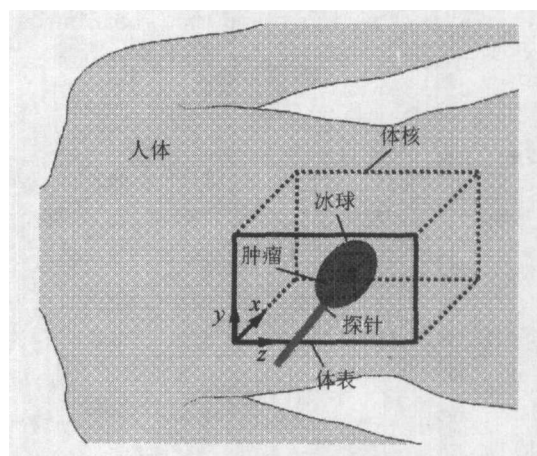


图 1 三维计算区域示意图

冷热刀内部的工作机理非常复杂, 为简便起见, 一般将冷热刀刀头 (工作段) 表面设定为第一类边界条件, 而刀杆 (非工作段) 由于采用真空隔热可当作绝热边界, 即:

$$T = T_w, \text{ 在工作段} \quad (9)$$

$$\partial T / \partial n = 0, \quad \text{在非工作段} \quad (10)$$

其中, T_w 为冷热刀刀头壁面温度。如前所述, 由于缺乏相关数据, 以往研究中刀头表面一般简化为等温边界条件。这无疑会对组织温度响应造成一定程度的影响。本文将依据实验中积累的冷热刀降温及升温性能数据, 通过拟合得到冷热刀刀头在生物组织内的温度响应曲线。图 2 即为冷热刀在生物组织内典型的温度响应情况。从图中可看出, 冷热刀从常温降至稳定温度 (约 -183°C) 大约需 300 秒, 而从低温状态切换至高温状态 (约 88°C) 并保持稳定大约需 120 秒。本文研究中, 冷热刀的动态温度响应由图 2 中曲线 AB 及曲线 CD 的三次多项式拟合给出, 刀头的高、低温稳定温度分别为 88°C 及 -183°C 。

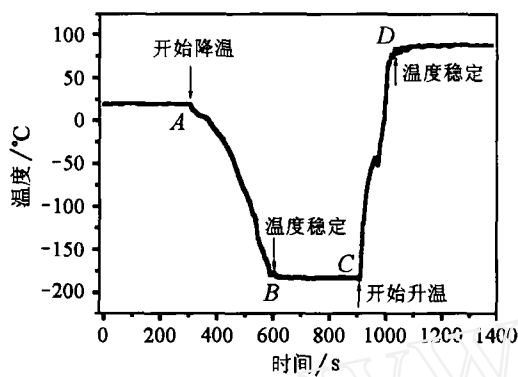


图 2 冷热刀刀头在生物组织内的温度响应

生物组织的物性参数取其典型值, 限于篇幅, 这里不一一给出, 具体可参见文献 [3]。以下各算例, 均为先冷冻后加热模式, 其中冷冻和加热时间各为 1200 秒。冷热刀和肿瘤的位置参数参见表 1。

表 1 计算中冷热刀和肿瘤的位置参数

冷热刀刀柄位置	冷热刀刀头位置	肿瘤位置
$x < 0.012 \text{ m}$	$0.012 \text{ m} \leq x \leq 0.018 \text{ m}$	$0.01 \text{ m} \leq x \leq 0.02 \text{ m}$
$0.048 \text{ m} \leq y \leq 0.052 \text{ m}$	$0.048 \text{ m} \leq y \leq 0.052 \text{ m}$	$0.045 \text{ m} \leq y \leq 0.055 \text{ m}$
$0.048 \text{ m} \leq z \leq 0.052 \text{ m}$	$0.048 \text{ m} \leq z \leq 0.052 \text{ m}$	$0.045 \text{ m} \leq z \leq 0.055 \text{ m}$

图 3~5 分别为距刀头 1 mm、2 mm 及 5 mm 位置处组织的温度响应。其中, case 1 为考虑冷热刀刀头温度响应情形, case 2 为不考虑冷热刀刀头温度响应情形, 即冷冻时刀头一直维持最低温度 -183°C , 加热时刀头一直维持最高温度 88°C (下同)。比较图 3~5 中考虑与不考虑刀头温度响应的两种情形不难看出, 考虑刀头温度响应会对组织温度产生明显的

变化。制定治疗计划时若不考虑刀头温度响应, 冷冻过程中组织温度预测值可能会低于实际值, 而加热过程中则可能高于实际值。用这种预测结果拟定治疗计划有可能会产生冷剂量不足, 从而不能彻底杀灭肿瘤。

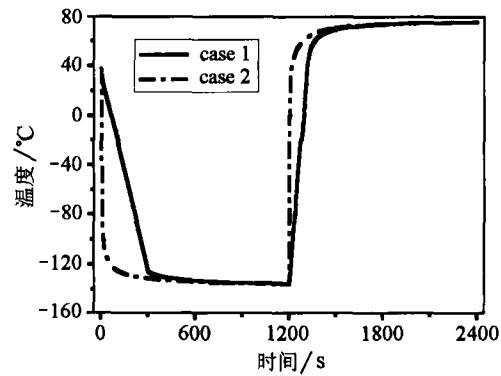


图 3 距刀头 1 mm 处组织的温度响应

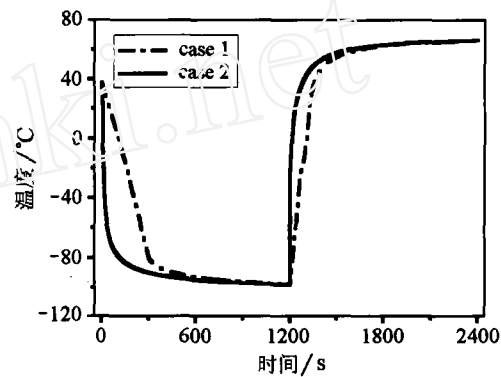


图 4 距刀头 2 mm 处组织的温度响应

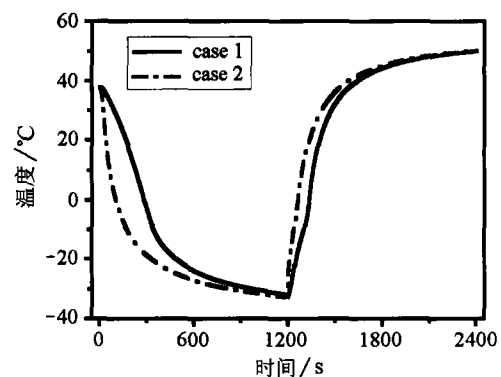


图 5 距刀头 5 mm 处组织的温度响应

图 6 给出了 $t = 1200 \text{ s}$ 时组织内形成的冰球的位置和大小, 其中冰球和未冻结组织的界面由等温面 $T_{mu} = -1^\circ\text{C}$ 确定。在临床中, 某一给定冷热刀配置条件下所能产生的冰球的大小和位置十分重要,

因为它的确定可以让手术医师充分了解给定冷热刀配置条件下的冷冻杀伤范围。图中可以看出,冰球近似成椭球形状。进一步的分析表明其它等温面也有类似的椭球形状。这样冰球的体积可以近似由下式确定:

$$V = 4\pi abc/3 \quad (11)$$

其中 a, b, c 分别为椭球在三个坐标方向上的半轴。

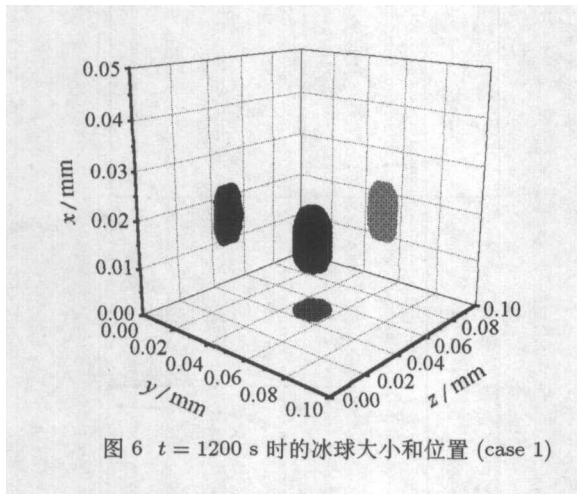


图 6 $t = 1200$ s 时的冰球大小和位置 (case 1)

图 7 给出了两种情形下不同时间的冰球体积。从图中可以看出,一开始冰球体积相差最为明显,此后这种差别逐渐缩小,直到 1200 秒时两种不同情形的冰球体积变为相同,这是由于此时组织内温度分布基本达到稳态。类似地,也可以给出加热过程中组织内热杀伤体积,相应结果绘于图 8 中(这里假设热杀伤边界可由 43°C 等温面确定)。与图 7 一致,一开始热杀伤体积相差最为明显,此后这种差别也逐渐缩小。上述结果表明,若冷热联合治疗过程中冷冻或加热时间较短,则制定治疗计划时必须考虑

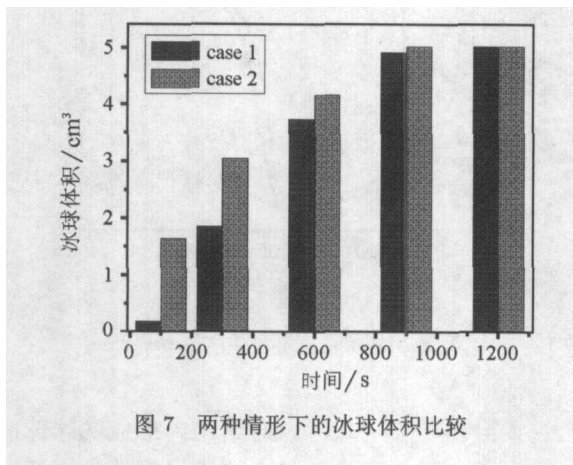


图 7 两种情形下的冰球体积比较

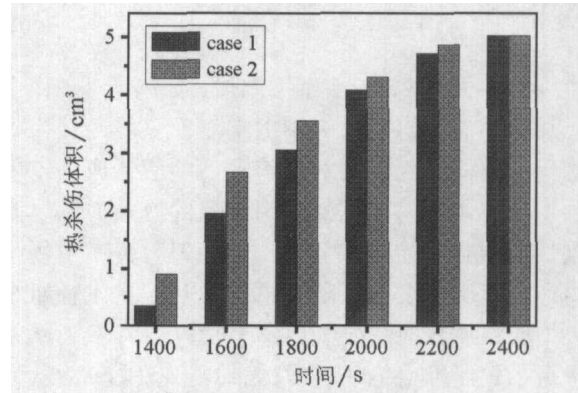


图 8 两种情形下的热杀伤体积比较

刀头温度响应的影响;只有当一个治疗循环中冷冻和加热时间都足够大时(本文所取参数条件下应大于 1200 秒),刀头温度响应的影响才可忽略。

需要指出的是,上面的研究中冷热刀刀头温度响应仅采用了时间依赖型形式,对于既依赖于时间又依赖于空间的刀头温度响应形式,本文算法也是适用的。限于篇幅及刀头温度空间分布数据的缺乏,在这里不做详细讨论。

4 结 论

本文对冷热联合治疗肿瘤过程中在体生物组织传热过程研究的结果表明:若冷冻或加热时间较短,则制定治疗计划时必须考虑刀头温度响应的影响,否则,有可能会造成冷冻或加热剂量的不足,从而无法彻底杀灭肿瘤;只有当一个治疗循环中冷冻和加热时间都足够大时,才可以不考虑冷热刀刀头温度响应的影响。

参 考 文 献

- [1] 于天骅,王洪武,周一欣,等. Endocare 型氩氦冷刀冻结与复温性能的研究. 航天医学与医学工程, 2003, 16(1): 60-63
- [2] Liu J, Zhou Y X, Yu T H, et al. Minimally Invasive System Capable of Performing Both Cryosurgery and Hyperthermia Treatment. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies, 2004, 13(1): 47-57
- [3] Deng Z S, Liu J. Numerical Simulation on 3-D Freezing and Heating Problems for the Combined Cryosurgery and Hyperthermia Therapy. Numerical Heat Transfer, Part A: Applications, 2004, 46(6): 587-611
- [4] Pennes H H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. Journal of Applied Physiology, 1948, 1(2): 93-122