



کنترل بهینه لیزر در درمان حرارتی سرطان

سجاد صمدی، مصطفی نصیری*، مرضیه رضازاده

دانشکده فنی مهندسی گلپایگان، دانشگاه صنعتی اصفهان، ایران.

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲
بازنگری: ۱۴۰۱/۰۷/۱۴
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۵
ارائه آنلاین: ۱۴۰۱/۰۹/۳۰

کلمات کلیدی:

کنترل بهینه
درمان حرارتی
سرطان
آسیب حرارتی
گرادیان مزدوج

خلاصه: درمان حرارتی یکی از روش‌های درمان سرطان است که عملکرد آن به کنترل دقیق توزیع دما درون بافت آسیب دیده بستگی دارد. در روش درمان حرارتی، افزایش دما در بافت سالم مجاور بافت آسیب دیده می‌تواند عوارض ناگواری داشته باشد. در این مقاله، کنترل بهینه لیزر به منظور درمان حرارتی سرطان با به حداقل رساندن آسیب حرارتی انجام می‌شود. با توجه به رفتار غیرفوری‌ای انتقال حرارت در درمان تحت لیزر، توزیع دمای گذرای وابسته به زمان در حالت یک بعدی، به همراه گرمای متابولیسم و پرفیوژن خون با استفاده از معادله انتقال حرارت پنز بررسی می‌گردد. سپس برای به حداقل رساندن آسیب حرارتی درون بافت سالم مجاور بافت آسیب دیده، تابع هدفی شامل اختلاف آسیب حرارتی محاسبه شده با آسیب حرارتی مطلوب در نظر گرفته می‌شود. برای حل مسئله کنترل بهینه، از روش گرادیان مزدوج استفاده شده است. شرایط مرزی بافت مورد نظر در سطح پوست به صورت همرفت و در عمق بافت به صورت دما ثابت و برابر دمای خون در نظر گرفته شده است. نتایج حاصل از حل مسئله کنترل بهینه نشان می‌دهد که آسیب حرارتی با در نظر گرفتن شار حرارتی مثلی با خطای ۲٪ و با شار حرارتی پله‌ای با خطای ۵٪ منطبق با آسیب حرارتی مطلوب است.

۱- مقدمه

در درمان حرارتی، دمای یک بخش یا کل بدن به بیش از دمای طبیعی بدن، برای مدت زمان مشخصی افزایش می‌یابد که میزان افزایش دما در حدود چند درجه بالاتر از دمای طبیعی بدن است. تأثیر این روش درمانی به میزان حرارت تابشی، مدت زمان فرآیند درمان، نوع سلول و نوع بافت تحت درمان بستگی دارد. درمان حرارتی به سه دسته درمان حرارتی موضعی، منطقه‌ای و درمان حرارتی کل بدن تقسیم می‌شود. تفاوت عمده این سه نوع درمان حرارتی در عمق تحت درمان آنها است. درمان حرارتی موضعی برای سرطان‌هایی با عمق چند سانتی‌متر کاربرد دارد. درمان حرارتی منطقه‌ای برای درمان تومورهای عمیق موضعی مانند تومور در لگن یا شکم استفاده می‌شود. درمان حرارتی کل بدن برای درمان تومور در بافت‌هایی نظیر کبد و مغز مورد استفاده قرار می‌گیرد. درمان حرارتی به تنهایی قادر به از بین بردن سلول‌های سرطانی بوده ولی احتمال ابتلای مجدد به سرطان وجود دارد. بنابراین، از ترکیب درمان حرارتی و سایر روش‌های کلاسیک درمان سرطان استفاده می‌کنند. یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی استفاده از درمان حرارتی برای درمان سرطان، آسیب دیدگی بافت سالم مجاور بافت سرطانی است

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در دنیا محسوب می‌شود. عوامل مختلفی از جمله سن، سبک زندگی و رژیم غذایی در ابتلای افراد به سرطان نقش اساسی ایفا می‌کنند. سرطان از سه راه بافت، دستگاه لنفاوی و خون در بدن گسترش می‌یابد. درمان سرطان با دو روش کلاسیک و نوین انجام می‌شود. درمان کلاسیک شامل روش‌های جراحی، شیمی‌درمانی، پرتو درمانی و درمان حرارتی^۱ می‌شود. روش‌های نوین بر اساس خواص ضد سرطانی برخی داروهای کاهش فشار خون، کشف مکانیزم مولکولی جهت کاهش مقاومت سلول‌های تومور در برابر شیمی‌درمانی، خواص ضد سرطانی انگل مالاریا، ساخت نانوذرات کروی شکل حامل داروی ضد سرطان و دارو رسانی به سلول سرطانی از طریق اسپرم، از جمله روش‌های نوین درمان سرطان است. استفاده از هر یک از این روش‌ها، به نوع سرطان، شدت و مکان آن بستگی دارد.

1 Hyperthermia

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: m.nasiri@iut.ac.ir



معادلات دیفرانسیل جزئی را به دست آوردند. برای بدست آوردن مسیر بهینه با استفاده از بهینه‌سازی دینامیکی، شرایط مرزی دیریکله را با شرایط مرزی مناسب نیومن تقریب زده و با استفاده از روش لاگرانژ، شرایط بهینه را به دست آورده‌اند.

برای مدل‌سازی بافت، مدل‌های مختلف یک‌بعدی و سه‌بعدی ارائه شده است. بسته به مدل در نظر گرفته شده برای حل معادله انتقال حرارت، از روش‌های تحلیلی [۸]، نیمه تحلیلی [۹] و همچنین روش‌های عددی تفاضل محدود [۱۰] استفاده شده است. دیپار و سینها [۱۱]، با کنترل دمای هوای خنک‌کننده روی سطح پوست، افزایش دمای مورد نظر در یک قسمت از بدن را که شامل بافت‌های پوست، چربی، عضلات و لایه‌های تومور است، ارائه دادند. آن‌ها همچنین به مطالعه تحلیلی برای دستیابی به دمای مورد نظر در تمام بافت و در حداقل زمان ممکن پرداختند.

معادله حاکم بر انتقال حرارت هدایتی در داخل بافت تاکنون معادله‌های مختلفی چون معادله پنز با قانون هدایت فوریه [۱۲] و همچنین معادله تأخیر فاز دو گانه با قانون هدایت غیر فوریه [۱۳] در نظر گرفته شده است. دیپار و همکاران [۱۴]، با استفاده از معادله حرارتی پنز در یک بافت چند لایه شامل لایه‌های پوست، چربی، عضلات و تومور، میزان تابش حرارتی بهینه وابسته به زمان به منظور دستیابی به درجه حرارت مطلوب در تومور را بدست آوردند. آن‌ها با فرض دمای ثابت برای خنک‌کننده سطح، دمای بافت در موقعیت‌های زمانی و مکانی مختلف را به منظور بررسی افزایش دمای مورد نظر، مورد بررسی و ارزیابی قرار دادند.

در مسئله کنترل بهینه نیاز به تعریف یک تابع هزینه بوده به گونه‌ای که طی فرایند بهینه‌سازی مقدار آن حداقل شود. تابع هزینه تاکنون به شکل‌های مختلفی در نظر گرفته شده است که شامل اختلاف دما در نقطه تومور با دمای مطلوب [۱۵]، اختلاف پروفیل دما در بافت با پروفیل مطلوب [۱۶] و یا اختلاف آسیب حرارتی با آسیب حرارتی مطلوب [۱۷] است. لولو و اسکات [۱۸]، با روش گرادیان مزدوج برای بهینه‌سازی دوز حرارتی در درمان حرارتی استفاده کرده‌اند. در روش ارائه شده شرایط مرزی بافت به صورت دما ثابت فرض شده است. نادسن و هینزل [۱۹] یک روش برای کنترل مشخصات دما در روش درمان حرارتی به دست آوردند. آن‌ها نشان دادند با تغییر دمای آب خنک‌کننده و میزان حرارت منبع گرمایی، می‌توان دمای بافت را در دو نقطه مکانی مشخص، به طور دقیق کنترل کرد. همچنین با انتخاب مناسب این دو نقطه مکانی و مشخصات دمای مناسب، بیشترین مقدار دما نیز قابل محاسبه است.

که در اثر افزایش دما اتفاق می‌افتد. درمان ایده‌آل تومور نیازمند اعمال درجه حرارت بالا به بافت آسیب دیده در کوتاه‌ترین زمان ممکن و عدم افزایش دما در بافت‌های مجاور سالم است. دو استراتژی بالینی شامل رویکرد تهاجمی و رویکرد محافظه‌کارانه برای دستیابی به اهداف درمان حرارتی وجود دارد. در رویکرد تهاجمی، دوز حرارتی لازم به وسیله یک پالس حرارتی به محل آسیب دیده اعمال می‌شود و از تحت درمان قرار گرفتن کامل بافت آسیب دیده اطمینان وجود دارد اما به دلیل کوتاه بودن زمان اعمال حرارت، حرارت اعمال شده بیش از حد لازم است و ممکن است به بافت‌های سالم مجاور آسیب برساند. از طرفی در روش محافظه‌کارانه، مقدار حرارت وارد شده، کمتر از روش تهاجمی بوده ولی زمان اعمال حرارت طولانی می‌شود. برای هر دو روش بالینی، همیشه می‌توان به یک منبع بهینه حرارت برای رسیدن به دوز حرارتی مطلوب در تومور دست یافت که مستقل از سیگنال پالس حرارتی انتخابی یا الگوی رشد تومور باشد. همچنین استفاده از سیگنال با عرض پالس کمتر نسبت به سایر پالس‌ها ترجیح داده می‌شود زیرا به انرژی و زمان درمان کمتری نیاز دارد [۱]. آکاماتسو و گو [۲] به مطالعه انتقال حرارت تشعشی ناشی از پالس‌های مربعی در محیط چند لایه غیرهمگن در راستاهای مختلف پرداخته‌اند. کومار و سریواستاوا [۳] به بررسی عددی اثر جریان خون بر توزیع دمای ناشی از تابش لیزر بر پوست زنده پرداختند و اثر ضربانی جریان خون بر توزیع دمای اطراف بافت را بررسی کردند.

پوست انسان از یک ساختار غیرهمگن با سه لایه بیرونی، میانی و درونی تشکیل شده است. برای بهینه‌سازی شار حرارتی در درمان حرارتی، مدل‌های تک لایه با ساختار همگن [۴] و مدل‌های با ساختار غیرهمگن سه لایه [۵] استفاده شده است. در مدل‌های تک لایه همگن از خواص معادل سه لایه استفاده شده است. وانگ و همکاران [۶] با استفاده از روش حداقل مربعات که در آن حرارت به وسیله الکترومغناطیس ایجاد شده است برای به دست آوردن توزیع دمای مطلوب در ساختار پوست سه لایه با رگ‌های خونی استفاده کرده‌اند. انتقال حرارت در بافت با چهار فرایند هدایت، جابجایی، تبخیر و تابش از سطح پوست صورت می‌گیرد. در مدل‌های متعارف، انتقال حرارت در بافت با فرایند هدایت مدل شده است و اثر جریان خون تنها به صورت یک منبع تولید حرارت به معادله افزوده می‌شود. شرایط مرزی در عمق پوست عموماً به صورت دما ثابت و شرایط مرزی روی سطح پوست عموماً در دو حالت دما ثابت و یا همرفت در نظر گرفته می‌شود. راین و همکاران [۷] به حل مسئله کنترل بهینه در درمان حرارتی با استفاده از فرکانس رادیویی و مایکروویو پرداختند. آن‌ها ابتدا با مدل‌سازی دقیق فرایند،

۲- معادلات حاکم

به منظور دستیابی به توزیع دما در بافت، مدل‌های انتقال حرارت مختلفی وجود دارد که مدل انتقال حرارت پنز، یکی از معروف‌ترین این مدل‌ها است [۱]. معادله انتقال حرارت پنز، به صورت گسترده، برای تعیین توزیع دما درون بافت‌های بیولوژیکی زنده استفاده می‌شود. این مدل از قانون کلاسیک فوریه مشتق شده است که سرعت انتشار حرارت با سرعت بی‌نهایت فرض می‌شود و هر اختلال دمایی محلی باعث ایجاد اختلال لحظه‌ای دما در هر نقطه از محیط می‌شود. از دلایل مهم استفاده از معادله پنز می‌توان به سادگی و توانایی پیش‌بینی صحیح درجه حرارت اشاره نمود [۲]. همچنین معادله پنز شامل یک جمله خاص است که تبادل حرارتی بین جریان خون و بافت جامد را توصیف می‌کند. معادله انتقال حرارت پنز یک بعدی به صورت زیر است.

$$\rho c \frac{\partial T(x,t)}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial x^2} + \rho_b c_b \omega_b [T_b - T(x,t)] + Q(t) + Q_m \quad (1)$$

در این معادله، ρ چگالی بافت، c گرمای ویژه بافت، $T(x,t)$ دمای بافت در هر نقطه و زمان، k ضریب انتقال حرارت هدایتی بافت، ρ_b چگالی خون، c_b گرمای ویژه خون، ω_b دبی حجمی خون عبوری از مویرگ‌های درون بافت، T_b دمای خون، $Q(t)$ شار حرارتی ناشی از تابش لیزر و Q_m نرخ تولید حرارت ناشی از سوخت و ساز سلول‌ها هستند. همچنین شرایط مرزی شامل شار حرارتی و دمایی ثابت خون به ترتیب توسط معادله (۲) و (۳) بیان می‌شوند.

$$k \frac{\partial T(x=0,t)}{\partial x} = h [T(x=0,t) - T_\infty] \quad (2)$$

$$T(x=L,t) = T_\infty \quad (3)$$

شرایط اولیه نیز به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود.

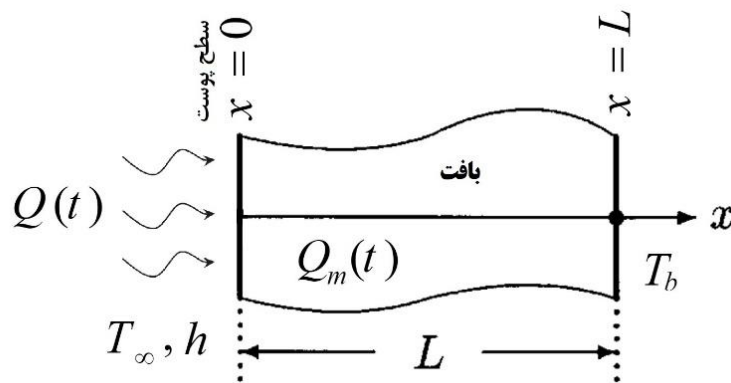
$$T(x,t=0) = T_0 \quad (4)$$

در لیزرهای حرارتی، چندین پالس در مدت زمان کوتاه اعمال می‌شود. توان ورودی، تعداد منابع حرارتی و شکل پالس‌ها بیانگر متغیرهای مسئله برای رسیدن به هدف هستند. بنابراین پروسه محاسباتی پیچیده‌ای می‌تواند به علت ترکیب حالت‌های ممکن برای انتخاب متغیرها وجود داشته باشد که حل مسئله واقعی را پیچیده‌تر می‌کند. چنگ و همکاران [۲۰] نشان دادند که با استفاده از اصل پوتنریاگین و به کارگیری چند منبع حرارتی از پیش تعریف شده می‌توان توزیع درجه حرارت مطلوب را به دست آورد. توزیع دما و دوز حرارتی در بافت در لحظات مختلف زمان، به صورت عددی محاسبه می‌شود و تأثیر خنک‌کاری سطح بر دوز حرارتی، مورد بررسی قرار می‌گیرد. راپاپورت و مورگنتالر [۲۱]، درمان حرارتی غیرتهاجمی با استفاده از الکترومغناطیس در یک بافت کروی را بررسی نمودند و محدودیت‌های نفوذ حرارت به مرکز بافت مورد نظر را ارزیابی کردند. با استفاده از روش هارمونیک کروی و ترکیبی از هارمونیک‌های فرد، توانستند میزان تابش بهینه و توزیع حرارت در کره را به دست آورند.

هدف از مسئله کنترل بهینه، به حداقل رساندن تعداد سلول‌های تومور تا انتهای درمان است ولی غلظت نامطلوب داروها ممکن است بر سلامت بیماران تأثیر گذارد. لوباتو و همکاران [۲۲]، به دست آوردن یک پروتکل مطلوب برای تزریق دارو به بیماران مبتلا به سرطان، از طریق به حداقل رساندن غلظت سلول سرطان و غلظت داروی تجویز شده را مورد بررسی قرار دادند. حل این مسئله چند هدفه، از طریق الگوریتم تکاملی و بهینه‌سازی چند منظوره انجام می‌شود. کوفتانیک و همکاران [۲۳]، به مسئله کنترل بهینه برای انتقال حرارت پایایی غیرخطی با در نظر گرفتن انتقال حرارت تشعشعی پرداخته‌اند. با کنترل شرایط مرزی، توزیع دمایی مطلوب از پیش تعیین شده بدست آمده است.

در این مقاله با در نظر گرفتن شرایط مرزی نیومن در سطح پوست، شار حرارتی بهینه لیزر به گونه‌ای بدست می‌آید که میزان آسیب حرارتی ناشی از افزایش دما در محل تومور به بافت سالم مجاور به حداقل میزان خود برسد. در پژوهش‌های گذشته از شرایط مرزی دریکله برای کنترل بهینه شار حرارتی لیزر استفاده شده است. برای مدل‌سازی انتقال حرارت درون بافت از معادله انتقال حرارت پنز یک بعدی استفاده شده است و تابع هدف به صورت اختلاف آسیب حرارتی واقعی با مقدار مطلوب در نظر گرفته شده است. برای حل مسئله کنترل بهینه از روش عددی گرادیان مزدوج استفاده شده است. همچنین بافت تومور در مقیاس بسیار کوچک، به صورت نقطه‌ای و در فاصله ۲ میلی‌متری از سطح پوست فرض می‌شود.

- 1 Pennes
- 2 Blood perfusion
- 3 Metabolic heat generation



شکل ۱. هندسه پوست در معرض تابش لیزر

Fig. 1. Geometry of the skin subjected to laser radiation

پارامتر R در تعریف آسیب حرارتی به کار می‌رود و به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$R = \begin{cases} 0.5 & T > T_r \\ 0.25 & T < T_r \end{cases} \quad (7)$$

مطابق شکل ۲، تغییرات پارامتر R در بازه بسیار کوچک حول دمای مرجع، به علت کوچک بودن بازه تغییرات، به صورت خطی فرض می‌شود. هدف از کنترل بهینه، بدست آوردن شار حرارتی لیزر حرارتی به گونه‌ای است که آسیب حرارتی در بافت سالم مجاور بافت تومور به حداقل برسد. با توجه به اینکه از دیدگاه کنترل بهینه، مسئله بهینه‌سازی مقید^۴ است بنابراین، تابع هدف افزوده^۵ به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$J = \int_0^L [D(x) - D_d(x)]^2 dx + \int_0^L \int_0^{t_f} \left\{ k \frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial x^2} + \rho_b c_b \omega_b [T_b - T(x,t)] + Q(t) + Q_m - \rho c \frac{\partial T(x,t)}{\partial t} \right\} \varphi(x,t) dt dx \quad (8)$$

که h ضریب انتقال حرارت همرفتی بین پوست و محیط، T_∞ دمای محیط و T_b دمای اولیه بافت است. هندسه بافت به همراه دستگاه مختصات در شکل ۱ نشان داده شده است.

میزان آسیب حرارتی^۱ ناشی از تابش لیزر به سطح پوست را می‌توان با استفاده از مدل‌های مختلفی بیان نمود. از جمله مدل‌های معروف برای بیان آسیب حرارتی می‌توان به مدل هنریکس^۲ [۲۴] و مدل دوز حرارتی^۳ [۲۵] اشاره کرد. در این مقاله از مدل دوز حرارتی برای بررسی آسیب حرارتی استفاده شده است. مدل دوز حرارتی به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$D(x) = \int_0^{t_f} R(T) \bar{T}(x,t) dt \quad (5)$$

که D بیانگر آسیب حرارتی، \bar{T} بیانگر اختلاف دمای هر نقطه و دمای مرجع (T_r) بوده و از رابطه زیر به دست می‌آید.

$$\bar{T}(x,t) = T(x,t) - T_r \quad (6)$$

در مدل دوز حرارتی از دمای مرجع $T_r = 43^\circ\text{C}$ استفاده می‌شود.

4 Constrained
5 Augmented Cost functional

1 Thermal Damage
2 Henriques Model
3 Thermal Dose

و شرایط مرزی و اولیه مطابق پیوست ب به صورت زیر خواهند بود.

$$k \frac{\partial \varphi(0,t)}{\partial x} = h\varphi(0,t) \quad (12)$$

$$\varphi(L,t) = 0 \quad (13)$$

$$\varphi(x, t_f) = 0 \quad (14)$$

برای استفاده از روش گرادیان مزدوج، لازم است ابتدا معادله حساسیت بدست آید. بدین منظور ابتدا دو تغییر متغیر روی دما و شار حرارتی به صورت زیر اعمال می‌شود.

$$T(x,t) = T(x,t) + \varepsilon \Delta T(x,t) \quad (15)$$

$$Q(t) = Q(t) + \varepsilon \Delta Q(t) \quad (16)$$

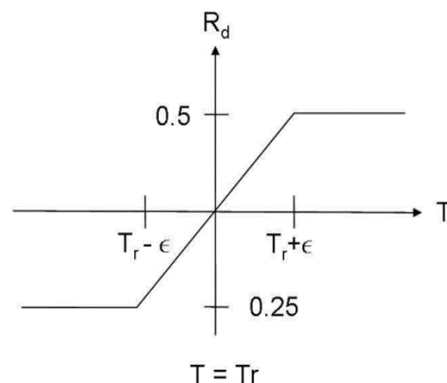
و معادله حساسیت مطابق پیوست ج به صورت زیر به دست می‌آید.

$$\rho c \frac{\partial \Delta T(x,t)}{\partial t} = k \frac{\partial^2 \Delta T(x,t)}{\partial x^2} + \rho_b c_b \omega_b \Delta T + \Delta Q(t) \quad (17)$$

و شرایط مرزی و اولیه معادله حساسیت مطابق پیوست ج به صورت زیر خواهند بود.

$$k \frac{\partial \Delta T(0,t)}{\partial x} = h \Delta T(0,t) \quad (18)$$

$$\Delta T(L,t) = 0 \quad (19)$$



شکل ۲. تغییرات خطی پارامتر R حول دمای مرجع

Fig. 2. Linearized form of thermal dose around reference temperature

در رابطه (۸)، عبارت اول بیانگر مجذور اختلاف آسیب حرارتی محاسبه شده و آسیب حرارتی مطلوب است و عبارت دوم مربوط به معادله مستقیم است که با ضریب $\varphi(x,t)$ به تابع هزینه اضافه شده است. در مسئله کنترل بهینه مقید، معادلات حاکم بر سیستم با ضرایب لاگرانژ^۱ به تابع هزینه اضافه می‌شوند [۲۶]. تغییرات تابع هدف مطابق پیوست الف به صورت زیر به دست می‌آید.

$$\begin{aligned} \delta J = & \int_0^L \int_0^{t_f} \left[k \frac{\partial^2 \varphi(x,t)}{\partial x^2} + \rho_b c_b \omega_b \varphi(x,t) + \rho c \frac{\partial \varphi(x,t)}{\partial t} \right] \delta T(x,t) dt dx \\ & + 2 \int_0^L \int_0^{t_f} \left[R^{T(x,t)} dt - D_d(x) \right] \left[R^{T(x,t)} \left(T(x,t) \frac{\partial R}{\partial T(x,t)} + LnR \right) \right] \delta T(x,t) dt dx \quad (9) \\ & + \int_0^{t_f} \left(k \frac{\partial \varphi(0,t)}{\partial x} - h \varphi(0,t) \right) \delta T(0,t) dt - \int_0^L \rho c \varphi(x,t_f) \delta T(x,t_f) dx \\ & + \int_0^L \int_0^{t_f} \varphi(x,t) \delta Q(t) dt dx \end{aligned}$$

و معادله کمکی مطابق پیوست ب به صورت زیر خواهد بود.

$$-\rho c \frac{\partial \varphi(x,t)}{\partial t} = k \frac{\partial^2 \varphi(x,t)}{\partial x^2} - \rho_b c_b \omega_b \varphi(x,t) + S(x,t) \quad (10)$$

که در آن $S(x,t)$ به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$S(x,t) = 2R^{T(x,t)} \left(\int_0^{t_f} R^{T(x,t)} dt - D_d(x) \right) \left(T(x,t) \frac{\partial R}{\partial T} + LnR \right) \quad (11)$$

۲- حل معادله انتقال حرارت زیستی (۱) با شرایط مرزی و اولیه (۲) تا (۴)

$$\Delta T(0, t) = 0 \quad (20)$$

۳- حل معادله کمکی (۱۰) با شرایط مرزی و اولیه (۱۲) تا (۱۴)

۴- محاسبه $J^{(i)}$ از رابطه (۲۴)

۵- محاسبه $\gamma^{(i)}$ از رابطه (۲۵)

۶- محاسبه $M^{(i)}$ از رابطه (۲۳)

۷- حل معادله حساسیت (۱۷) با شرایط مرزی و اولیه (۱۸) تا (۲۰)

۸- محاسبه $\beta^{(i)}$ از رابطه (۲۲)

۹- محاسبه $Q^{(i+1)}$ از رابطه (۲۱)

۱۰- بررسی شرط همگرایی

۱۱- بازگشت به مرحله دوم و تکرار مراحل در صورت عدم ارضای شرط

همگرایی

به منظور حل مسئله کنترل بهینه از روش گرادیان مزدوج، با یک حدس اولیه، شار حرارتی جدید به صورت زیر بدست می‌آید.

$$Q^{(j+1)}(t) = Q^{(j)}(t) + \beta^{(j)} M^{(j)}, \quad \beta^{(0)} = 1 \quad (21)$$

مقادیر $\beta^{(i)}$ و $M^{(i)}$ مطابق روابط زیر بدست می‌آیند [۱۸].

$$\beta^{(i)} = \frac{\int_0^L \int_0^{t_f} \left[R^{T(x,t)} dt - D_\theta(x) \left[R^{T(x,t)} \left(T(x,t) \frac{1}{R} \frac{\partial R}{\partial T(x,t)} - LnR \right) \Delta T(x,t) dt \right] \right] dx}{\int_0^L \left[\int_0^{t_f} \left(R^{T(x,t)} \left(T(x,t) \frac{1}{R} \frac{\partial R}{\partial T} - LnR \right) \Delta T(x,t) dt \right)^2 dx \right]} \quad (22)$$

۳- نتایج

مقادیر مربوط به پارامترهای شبیه‌سازی مدل ریاضی و عددی به ترتیب

در جدول ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.

نتایج در دو بخش و با دو شار حرارتی مختلف نشان داده می‌شوند. نتایج در بخش اول با شار حرارتی به صورت پالس حرارتی مربعی و در بخش دوم با پالس حرارتی مثلثی بررسی می‌شود. برای آسیب حرارتی مطلوب، از شارهای حرارتی مربعی و مثلثی استفاده شده است. شار حرارتی، ورودی کنترلی است و از روش گرادیان مزدوج محاسبه می‌شود ولی در اینجا از این دو نوع پالس، فقط برای محاسبه آسیب حرارتی مطلوب و ارزیابی الگوریتم حل استفاده شده است.

۳-۱- اعتبارسنجی مدل

برای اعتبارسنجی مدل پنز در بیان رفتار انتقال حرارت زیستی، بافت پوست در معرض تابش لیزر به مدت ۲۰ ثانیه با شدت ۵۰۰۰ وات بر مترمربع قرار گرفته است. نتایج حاصل از این مدل در سطح پوست با مدل‌های تأخیر فاز دو گانه^۱ در دو حالت تقدم شیب^۲ و تقدم شار^۳ در شکل ۳ مقایسه شده است. نتایج نشان دهنده عملکرد مناسب مدل پنز در تخمین دما در بافت زنده است.

$$M^{(j)} = -J^{(j)} + \gamma^{(j)} M^{(j-1)} \quad (23)$$

مقادیر $J^{(i)}$ و $\gamma^{(i)}$ در رابطه (۲۳) به صورت زیر به دست می‌آیند.

$$J^{(j)} = -\varphi(0, t) \quad (24)$$

$$\gamma^{(j)} = \frac{\int_0^{t_f} [J^{(j)}(t)]^2 dt}{\int_0^{t_f} [J^{(j-1)}(t)]^2 dt}, \quad \gamma^{(0)} = 0 \quad (25)$$

برای توقف حل عددی، شرط همگرایی به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$\left| \frac{Q^{(j+1)} - Q^{(j)}}{Q^{(j)}} \right| \leq \varepsilon \quad (26)$$

بر اساس روابط بدست آمده، الگوریتم روش گرادیان مزدوج به شرح

زیر خلاصه می‌شود.

۱- حدس اولیه برای مقدار شار حرارتی $Q(t)$

- 1 Dual Phase Lag (DPL)
- 2 Gradient Precedence (GP)
- 3 Flux Precedence (FP)

جدول ۱. مقادیر عددی پارامترهای مدل ریاضی

Table 1. Parameters of the mathematical model

پارامتر	توضیحات	مقدار	واحد
Q_m	نرخ تولید حرارت متابولیک	۳۶۸	W/m^3
ρ_b	چگالی خون	۱۰۶۰	kg/m^3
c_b	گرمای ویژه خون	۳۷۷۰	$J/kg^{\circ}C$
ω_b	دبی حجمی خون عبوری از مویرگ‌های بافت	۰/۰۰۰۴۷۲	lit/sec
k	ضریب هدایت حرارتی بافت	۰/۲۳۵	$W/m^{\circ}C$
ρ	چگالی بافت	۱۱۹۰	kg/m^3
c	گرمای ویژه بافت	۳۶۰۰	$J/kg^{\circ}C$
h	ضریب انتقال حرارت همرفت بین پوست و محیط	۶	$W/m^2^{\circ}C$
T_b	دمای خون	۳۷	$^{\circ}C$
T_{∞}	دمای محیط	۲۰	$^{\circ}C$
T_i	دمای اولیه	۳۷	$^{\circ}C$
T_r	دمای مرجع	۴۳	$^{\circ}C$

جدول ۲. مقدار عددی پارامترهای شبیه‌سازی عددی

Table 2. Parameters of the numerical simulation

پارامتر	توضیحات	مقدار	واحد
t_f	زمان شبیه‌سازی	۶۰۰	s
N_t	تعداد گام‌های زمانی	6×10^4	-
X_f	ضخامت بافت	۰/۰۱	m
N_x	تعداد گام‌های مکانی	۱۰۰	-

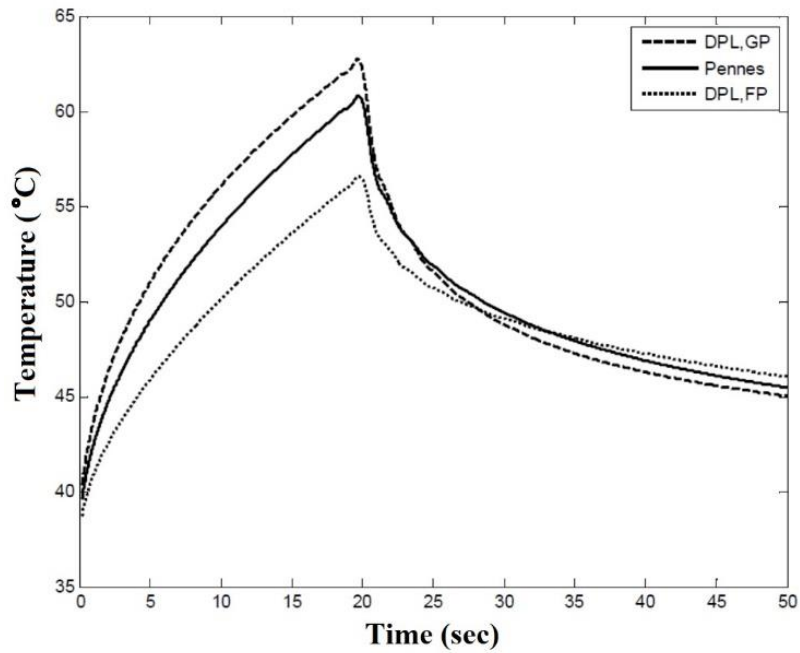
۳-۲- شار حرارتی پالس مربعی

با داشتن شار حرارتی محاسبه شده می‌توان توزیع دمای مطلوب و آسیب حرارتی محاسبه شده را به دست آورد. شکل ۵ تغییرات شار حرارتی محاسبه شده بر حسب زمان فرآیند را برای تکرارهای مختلف نشان می‌دهد. همان‌گونه که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، برای تکرارهای مختلف، شار حرارتی ابتدا روند کاهشی داشته و با رسیدن به مقدار مینیمم، شروع به افزایش کرده و در انتها به یک مقدار ثابت همگرا می‌شود.

در این بخش، برای محاسبه آسیب حرارتی مطلوب از شار حرارتی پالس مربعی استفاده شده است. شار حرارتی از رابطه (۳۰) به صورت یک پالس حرارتی مطابق شکل ۴ با مقدار اولیه ۱۵۰ کیلووات در مدت ۳۰۰ ثانیه، از ۱۵۰ کیلووات بر متر مربع به صفر کاهش پیدا کرده و تا زمان نهایی ۶۰۰ ثانیه با همین مقدار صفر ادامه می‌یابد.

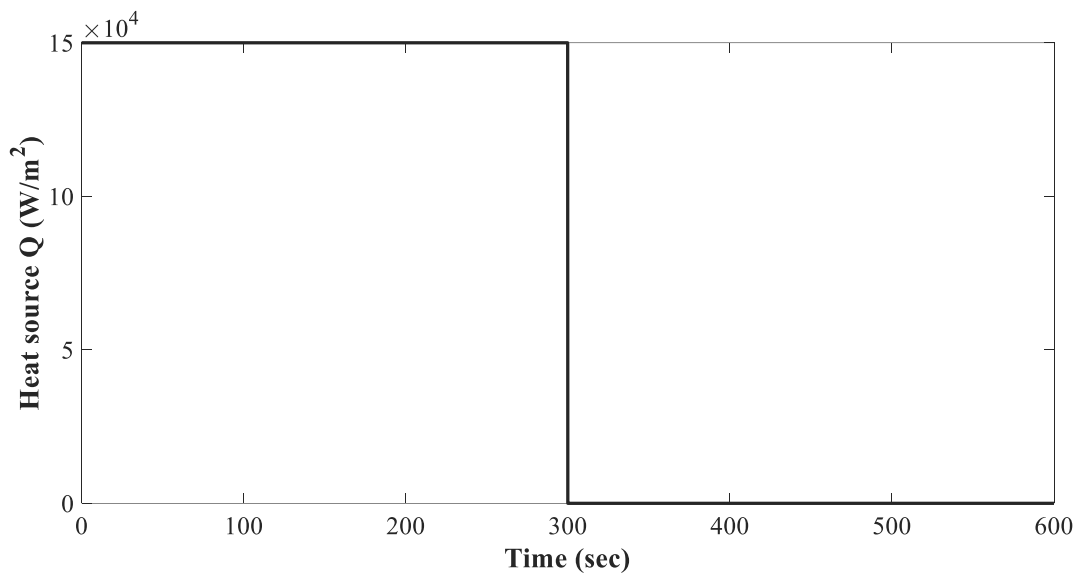
شکل ۶ آسیب حرارتی مطلوب و محاسبه شده در تکرارهای مختلف را نشان می‌دهد. با توجه به شکل ۶، آسیب حرارتی از سطح پوست تا عمق ۲ میلی‌متری افزایش یافته و در عمق ۲ میلی‌متری از سطح پوست بیشترین آسیب حرارتی را دارد. پس از آن تا عمق ۱۰ میلی‌متری، آسیب حرارتی

$$Q_d = \begin{cases} 150000 & t \leq \frac{t_f}{2} \\ 0 & t > \frac{t_f}{2} \end{cases} \quad (27)$$



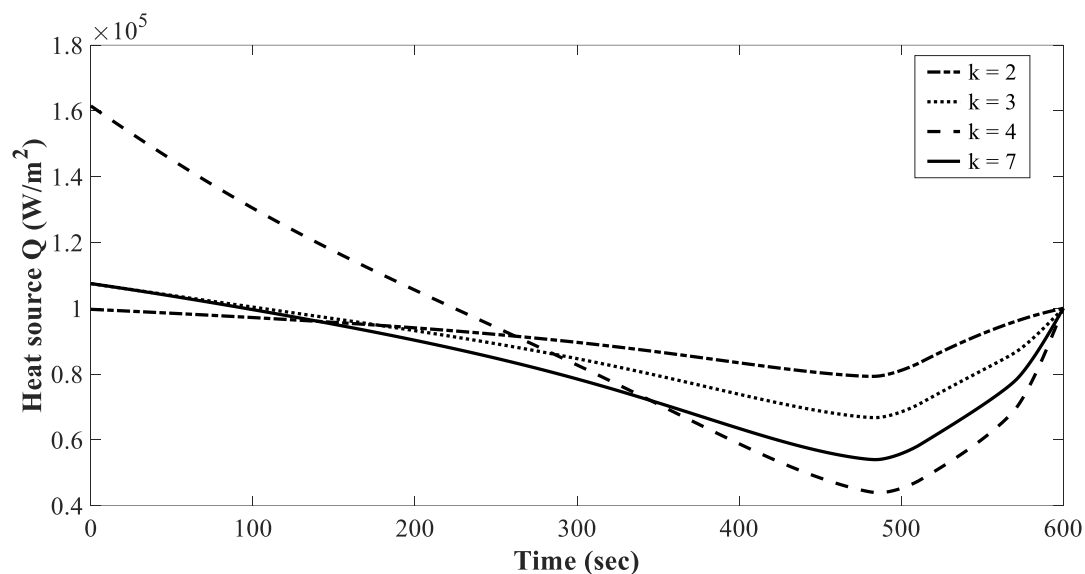
شکل ۳. مقایسه نتایج مدل انتقال حرارت زیستی پنز در پژوهش حاضر با مدل‌های تأخیر فاز دو گانه ارائه شده توسط وانگ و همکاران [۲۷] در سطح پوست

Fig. 3. Comparison of Pennes bio-heat transfer model in the present study and double phase lag model by Wang et al. [27] in the surface of the skin



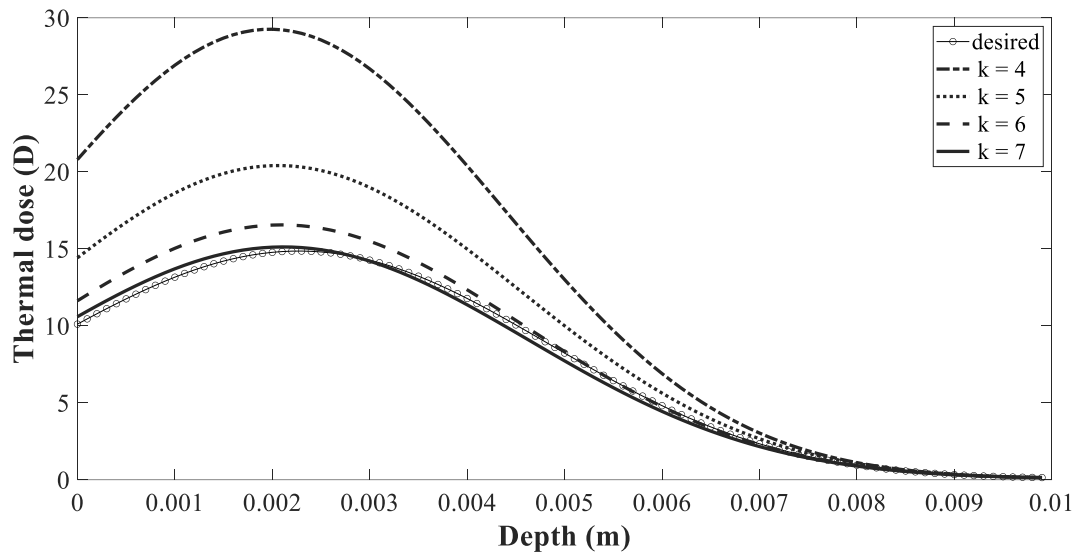
شکل ۴. شار حرارتی با پالس مربعی برای بدست آوردن آسیب حرارتی مطلوب

Fig. 4. Heat flux used for calculating desired thermal dose



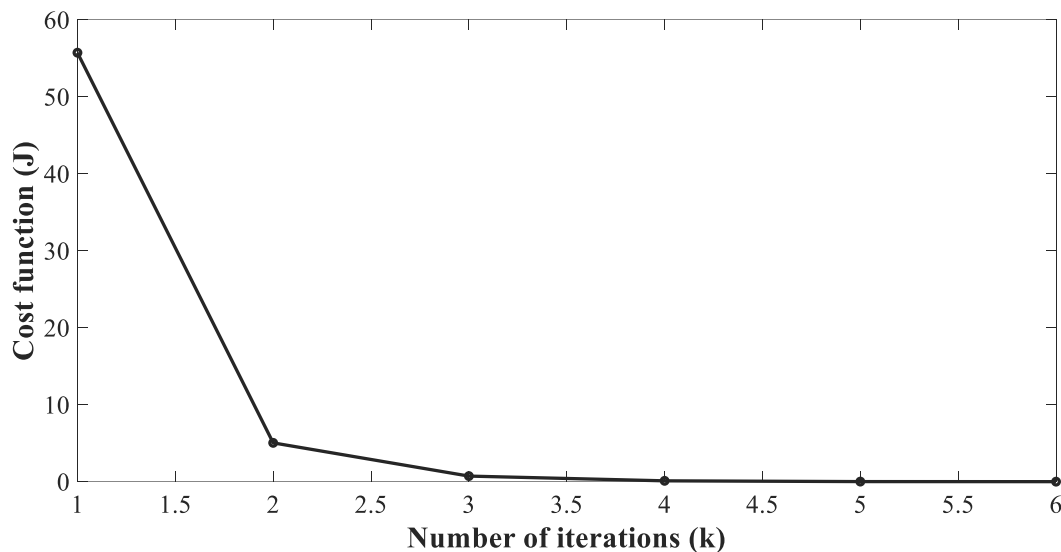
شکل ۵. توزیع شار حرارتی بر حسب زمان در تکرارهای مختلف

Fig. 5. Distribution of heat flux versus time in various iterations



شکل ۶. توزیع آسیب حرارتی مطلوب ناشی از پالس حرارتی و آسیب حرارتی محاسبه شده بر حسب موقعیت‌های مکانی مختلف

Fig. 6. Calculated thermal dose from iterative numerical process in various locations



شکل ۷. تغییرات تابع عملکرد بر حسب تعداد تکرار

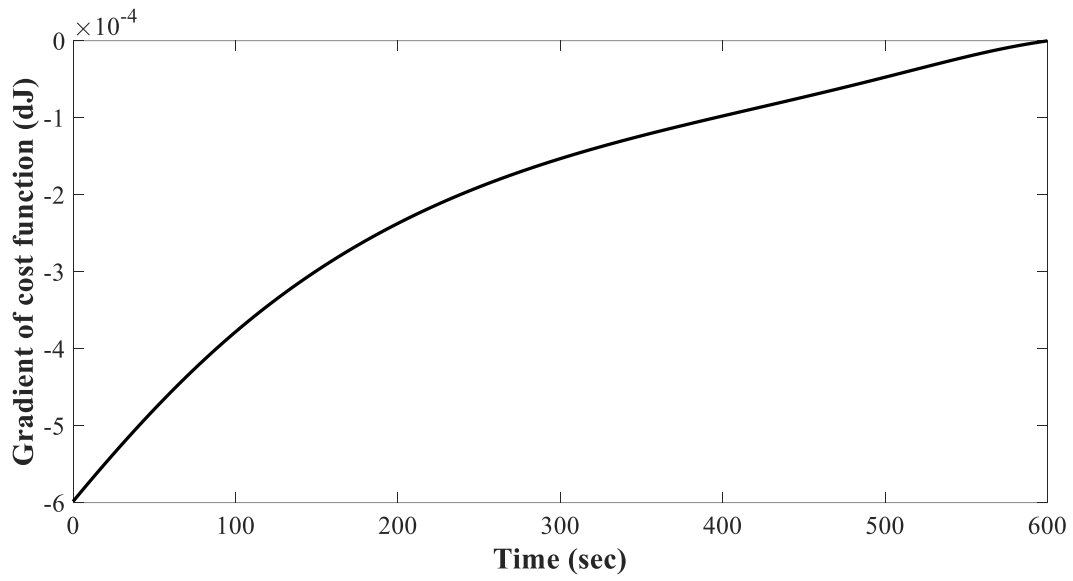
Fig. 7. Variation of performance function in various iterations

این تغییرات دما در وسط فاصله از سطح پوست، شیب بیشتری داشته و در انتها نیز دمایی مشابه دمای لحظه آخر در سطح پوست دارد. به عبارت دیگر، دما در لحظات اولیه با سرعت بیشتری افزایش یافته و در انتها نیز دمایی کمتر از دماهای دو نمودار دارد. همچنین در عمق ۱۰ میلی‌متری از سطح پوست، دما به مقدار ثابت $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ یعنی همان دمای خون می‌رسد.

شکل ۱۰ توزیع دما در فرآیند درمان حرارتی بر حسب مکان و در بازه‌های زمانی مختلف را نشان می‌دهد. طبق شکل ۱۰، می‌توان نتیجه گرفت که در بازه‌های زمانی مختلف، مقدار اولیه دما به دلیل وجود شرط مرزی انتقال حرارت جابجایی در سطح پوست، متفاوت بوده ولی با افزایش زمان، دما افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، هر چه زمان اعمال شار حرارتی افزایش یابد، دمای بالاتری به دست می‌آید. به عنوان مثال برای مدت ۱۰ ثانیه، دما تا نزدیک عمق ۵ میلی‌متری از سطح پوست ثابت و برابر $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ بوده، سپس افزایش یافته و در انتها به مقدار $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ می‌رسد. حال اگر بازه زمانی اعمال شار حرارتی افزایش یابد، مقدار دما در مکان اولیه افزایش یافته با شیب ملایم‌تری نسبت به حالت قبل به دمای خون یعنی $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ می‌رسد. در صورتی که مدت زمان اعمال شار حرارتی تا مقدار ۶۰۰ ثانیه افزایش یابد، دما از حدود $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ افزایش ناچیزی داشته، سپس کاهش یافته و به دمای خون می‌رسد.

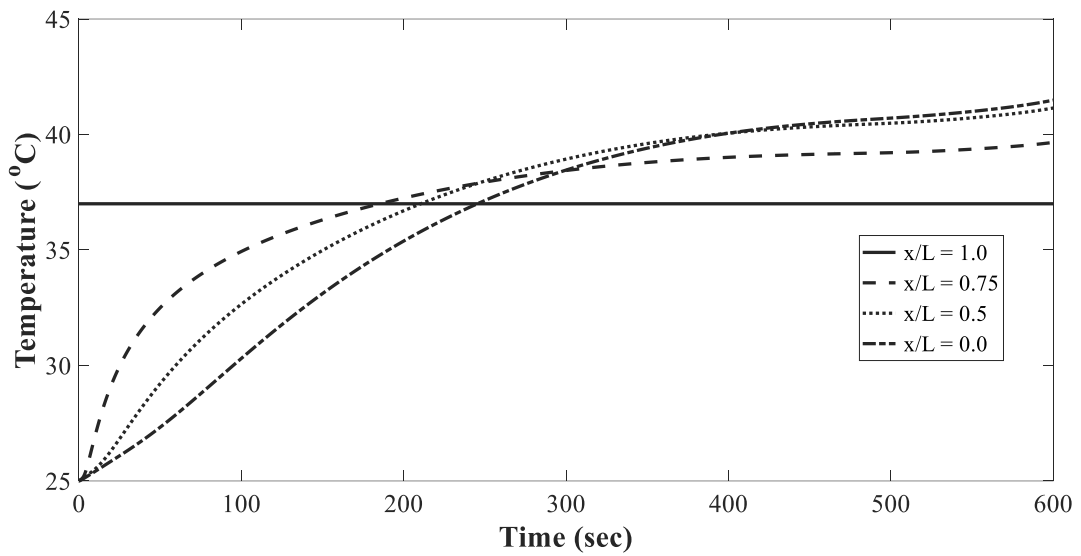
کاهش یافته، در عمق ۱۰ میلی‌متری از سطح پوست کمترین مقدار آسیب حرارتی مشاهده می‌شود که مقدار آن نزدیک به صفر است. همچنین با افزایش تعداد تکرار در $k=7$ ، اختلاف بین آسیب حرارتی محاسبه شده و مطلوب به کمترین مقدار خود می‌رسد. با توجه به شکل ۶ مشاهده می‌شود که مقدار آسیب حرارتی در عمق ۸ میلی‌متری از سطح پوست برای همه نمودارها یکسان بوده و با اختلاف ناچیزی تا عمق ۱۰ میلی‌متری از سطح پوست ادامه دارد. به عبارت دیگر، در عمق ۱۰ میلی‌متری از سطح پوست، به دلیل حرارت زیاد ایجاد شده، به سلول‌ها و بافت‌های سالم آسیب می‌رسد. شکل‌های ۷ و ۸ به ترتیب تابع عملکرد و گرادینان تابع عملکرد را نشان می‌دهند. همانگونه که در شکل ۷ مشاهده می‌شود، پس از دو بار تکرار، تابع عملکرد کاهش قابل توجهی داشته، خطا از مقداری بیش از ۵۰٪ به کمتر از ۱۰٪ رسیده و با یک مرتبه تکرار بیشتر، میزان خطا به کمتر از ۵٪ می‌رسد. در نهایت با چهار مرتبه تکرار حل، مقدار تابع عملکرد به صفر رسیده و با افزایش تعداد تکرار، تغییر محسوسی نخواهد داشت.

شکل ۹ توزیع دما در فرآیند درمان حرارتی بر حسب زمان فرآیند را در فواصل مکانی مختلف با شار حرارتی محاسبه شده نشان می‌دهد. بر اساس شکل ۹، دما در لحظه اول در تمام چهار نقطه مورد نظر ثابت و برابر C^0 در ۲۵ نظر گرفته می‌شود. در سطح پوست، دما در لحظات مختلف، با شیب ملایمی افزایش یافته و در لحظه آخر دمای آن به بیشتر از $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ می‌رسد.



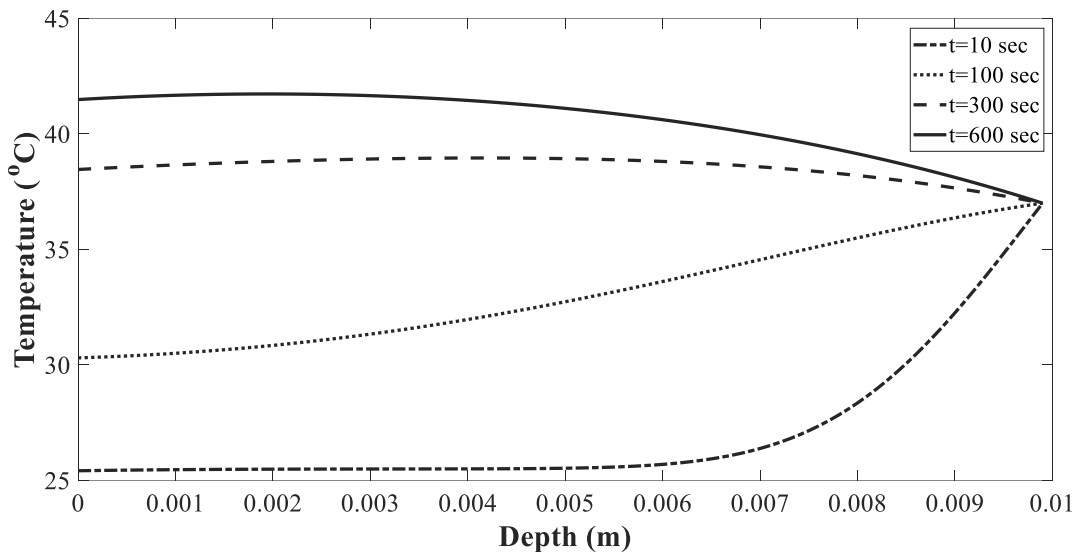
شکل ۸. گرادیان تابع عملکرد بر حسب تعداد تکرار

Fig. 8. Gradient of performance function versus iterations



شکل ۹. توزیع دما بر حسب زمان و در موقعیت‌های مکانی مختلف

Fig. 9. Temperature versus time in different locations



شکل ۱۰. توزیع دما بر حسب مکان و در موقعیت‌های زمانی مختلف

Fig. 10. Temperature versus location at different times

نتیجه حاصل می‌شود که آسیب حرارتی از سطح پوست تا عمق کمتر از ۲ میلی‌متر، روند افزایشی داشته و پس از آن تا عمق ۱۰ میلی‌متر، کاهش می‌یابد. در عمق ۱۰ میلی‌متر از سطح پوست کمترین مقدار آسیب حرارتی مشاهده می‌شود که مقدار آن به صفر میل می‌کند. همچنین با افزایش تکرار، مقدار بیشینه آسیب حرارتی محاسبه شده به مقدار بیشینه آسیب حرارتی مطلوب نزدیک‌تر می‌شود. بیشترین مقدار اولیه آسیب حرارتی و بیشترین مقدار اختلاف با آسیب حرارتی مطلوب پس از ۲۱ بار تکرار به دست می‌آید. با افزایش تعداد تکرار، مقدار اولیه آسیب حرارتی و اختلاف آسیب حرارتی محاسبه شده و آسیب حرارتی مطلوب کاهش می‌یابد. پس از ۲۶ بار تکرار، اختلاف آسیب حرارتی محاسبه شده و آسیب حرارتی مطلوب دارای خطایی کمتر از ۲٪ خواهد شد. در تمام حالت‌ها مقدار آسیب حرارتی در عمق ۷ میلی‌متر از سطح پوست تقریباً یکسان بوده و اختلاف اندکی دارد.

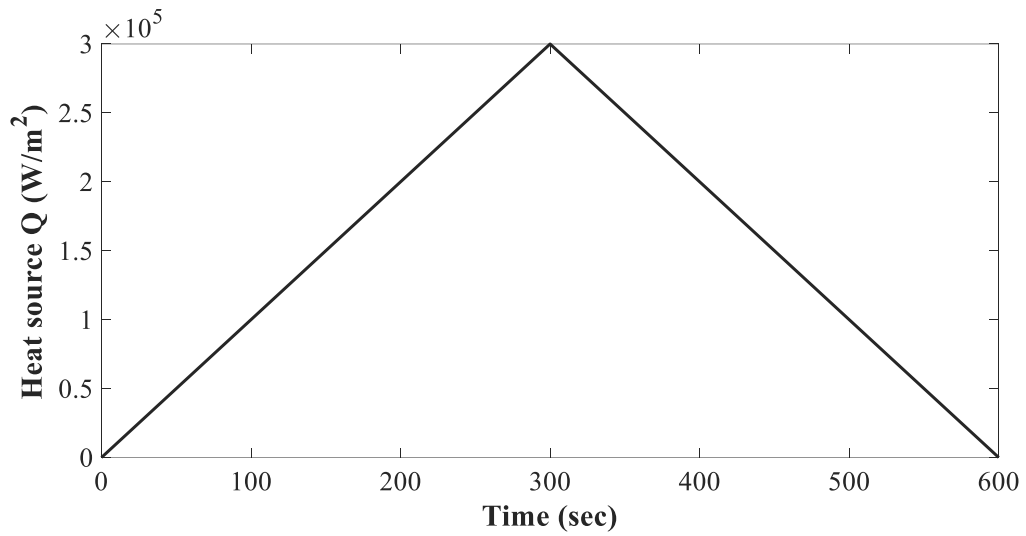
شکل ۱۴ و ۱۵ به ترتیب نشان‌دهنده تابع عملکرد و گرادیان تابع عملکرد هستند. در این بخش، با ۲۵ تکرار می‌توان به حداقل مقدار برای تابع عملکرد دست یافت.

۳-۳- شار حرارتی پالس مثلثی

در این بخش نیز مشابه بخش قبلی، از شار حرارتی مثلثی مطابق رابطه (۳۱) و شکل ۱۱، برای محاسبه آسیب حرارتی مطلوب استفاده شده است.

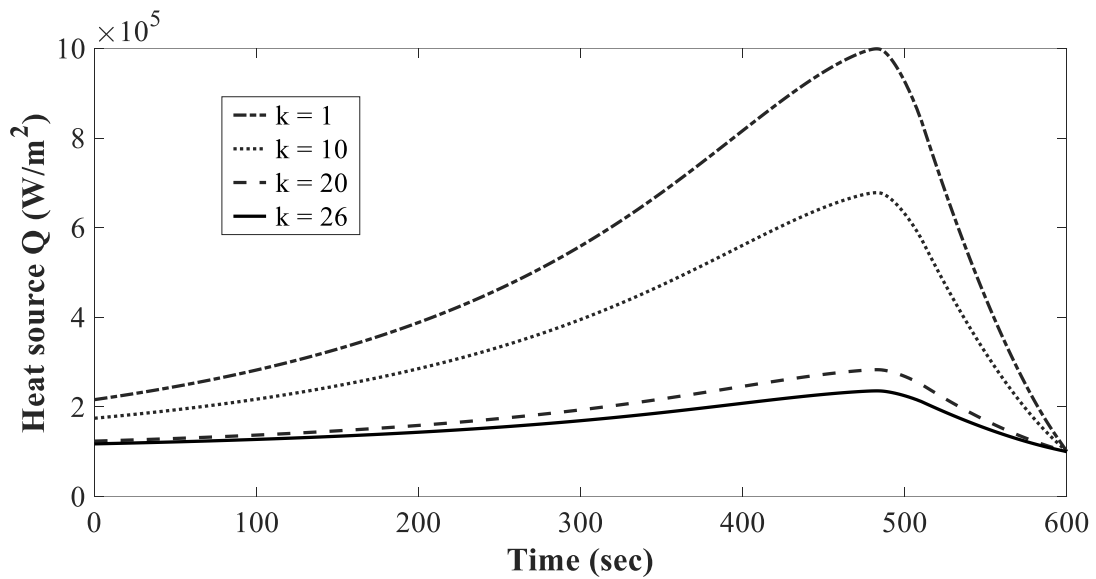
$$Q_d = \begin{cases} 1000t & t \leq \frac{t_f}{2} \\ -1000t + 600000 & t > \frac{t_f}{2} \end{cases} \quad (28)$$

توزیع شار حرارتی محاسبه شده در تکرارهای مختلف در شکل ۱۲ ارائه می‌شود. در ابتدا مقدار شار حرارتی به دست آمده روند افزایشی داشته، در زمان حدود ۵۰۰ ثانیه به بیشترین مقدار خود رسیده و پس از آن با یک روند کاهشی، به یک مقدار ثابت همگرا می‌شود. همچنین مشاهده می‌شود که با افزایش تعداد تکرار شیب افزایش و کاهش شار حرارتی کاهش می‌یابد. شکل ۱۳ آسیب حرارتی مطلوب و آسیب حرارتی به دست آمده در تکرارهای مختلف را نشان می‌دهد. با مقایسه نمودارهای این شکل این



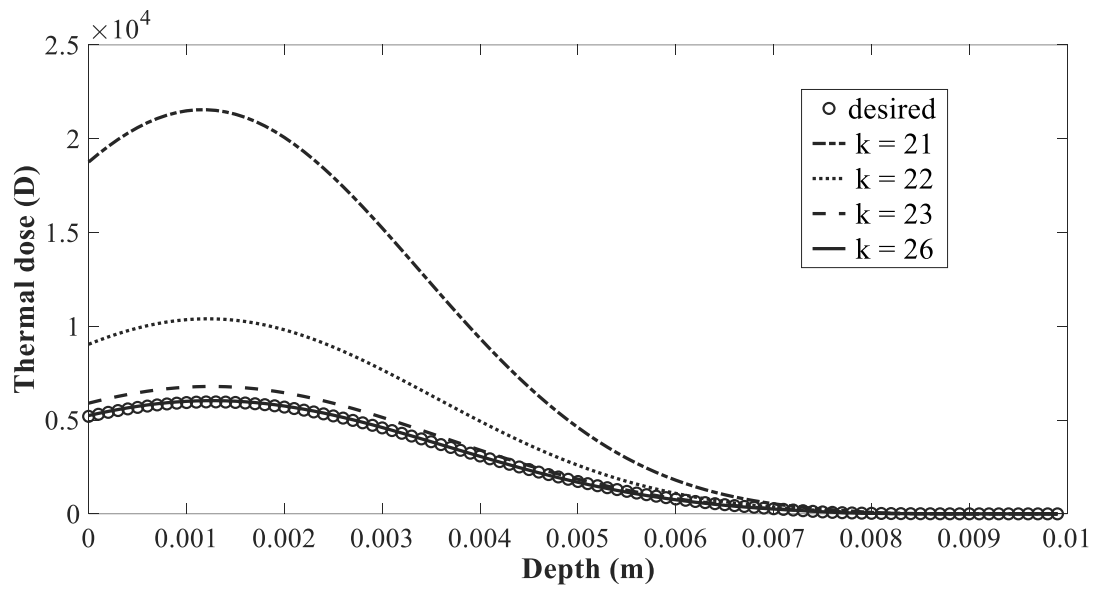
شکل ۱۱. شار حرارتی با پالس مثلثی برای محاسبه آسیب حرارتی مطلوب

Fig. 11. Heat flux with triangular pulse used for calculating desired thermal dose



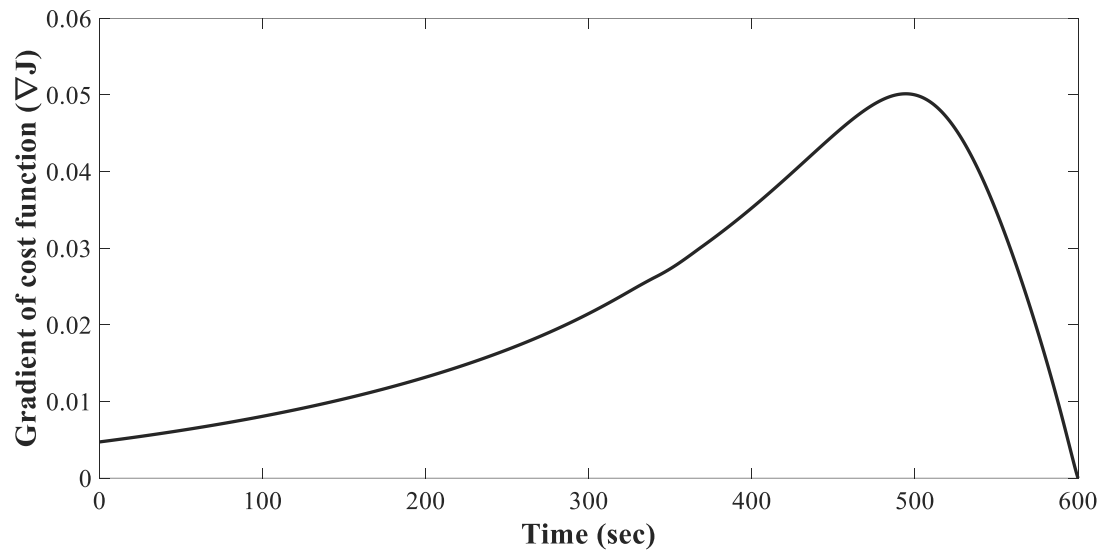
شکل ۱۲. توزیع شار حرارتی مثلثی بر حسب زمان

Fig. 12. Distribution of triangular heat flux versus time



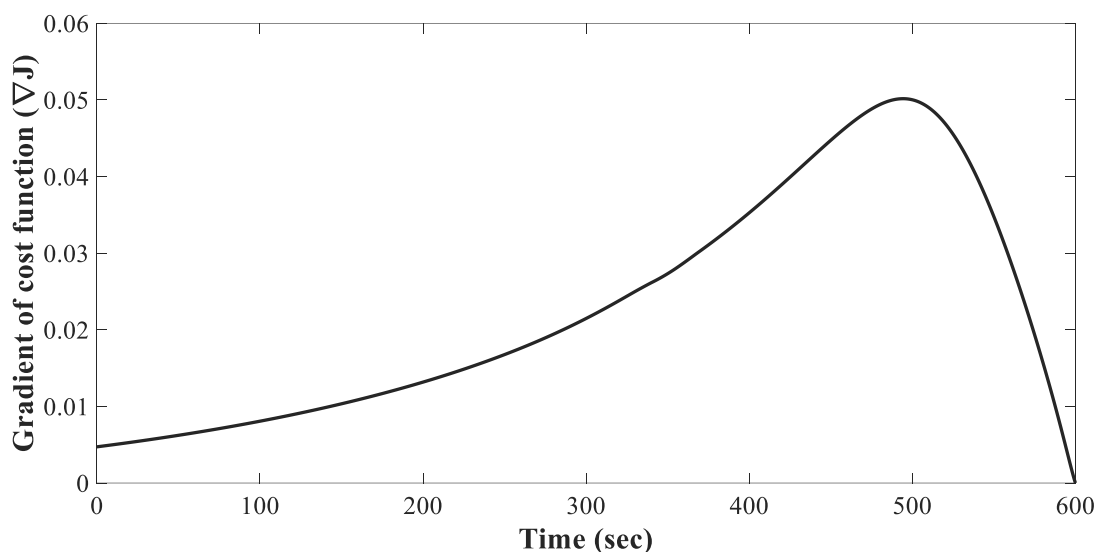
شکل ۱۳. توزیع آسیب حرارتی مطلوب ناشی از شار حرارتی خطی و آسیب حرارتی محاسبه شده بر حسب موقعیت‌های مکانی مختلف

Fig. 13. Calculated thermal dosed in iterative numerical process in various locations



شکل ۱۴. تغییرات تابع عملکرد بر حسب تعداد تکرار

Fig. 14. Variation of performance function in various iterations



شکل ۱۵. گرادیان تابع عملکرد بر حسب تعداد تکرار

Fig. 15. Gradient of performance function in various iterations

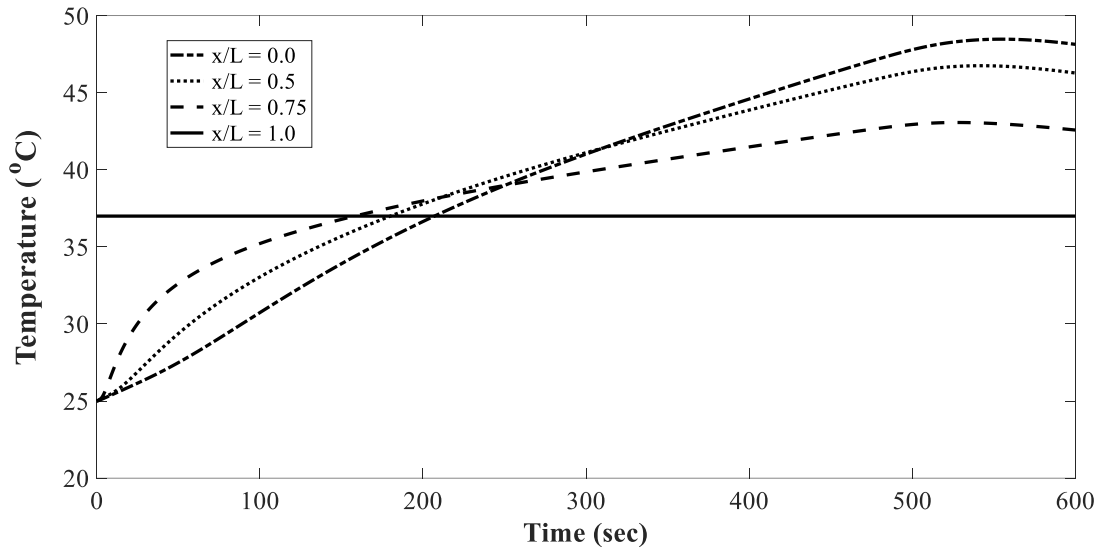
۴۸ شروع شده، ابتدا افزایش بسیار جزئی داشته و سپس سیر نزولی داشته و در انتها به 37°C می‌رسد.

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش کاربرد روش معادله الحاقی در حل مسئله کنترل بهینه لیزر با شرایط مرزی نیومن مورد استفاده قرار گرفته است. معادلات الحاقی با استفاده از معادلات گرادیان توسعه داده شده است. از روش گرادیان مزدوج برای بدست آوردن شار حرارتی لیزر با حداقل آسیب حرارتی به سلول‌های سالم در مسئله انتقال حرارت زیستی یک بعدی استفاده شده است. مینیمم‌سازی تابع هدف با استفاده از روش گرادیان مزدوج و با حل معادلات مستقیم و معادلات الحاقی و همچنین حل مسئله تغییرات انجام شده است. توزیع دما و آسیب حرارتی مطلوب بر اساس شار حرارتی با پالس مربعی و مثلثی، محاسبه شده است. اگر بازه زمانی اعمال شار حرارتی افزایش یابد آنگاه تغییرات دما در بافت نیز کاهش می‌یابد. نتایج حاصل از حل مسئله کنترل بهینه نشان می‌دهد که آسیب حرارتی با در نظر گرفتن شار حرارتی مثلثی با خطای ۲٪ و با شار حرارتی پله‌ای با خطای ۵٪ منطبق با آسیب حرارتی مطلوب است.

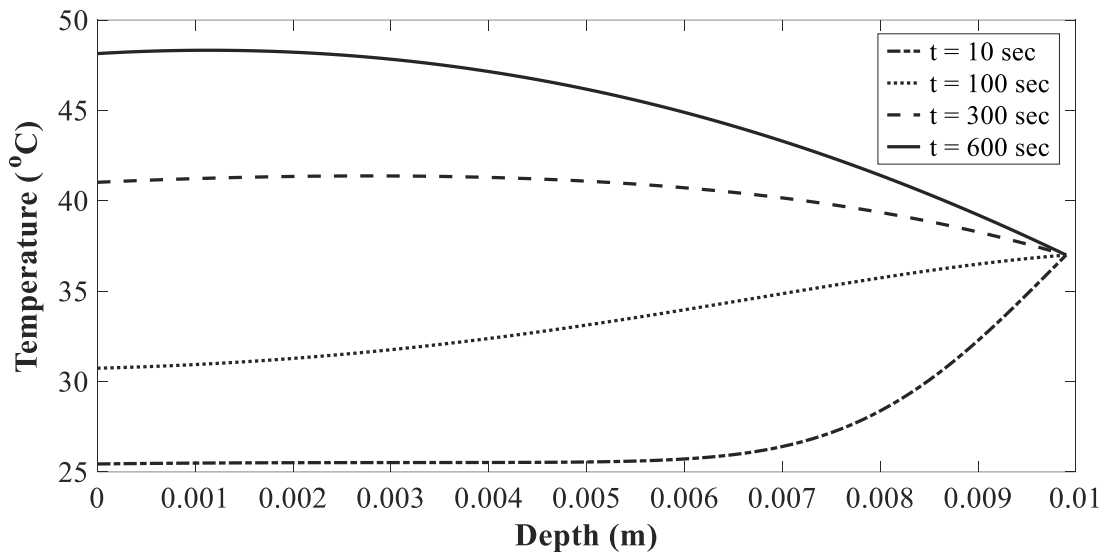
شکل ۱۶ توزیع دما در فرآیند درمان حرارتی را بر حسب زمان فرآیند در فواصل مکانی مختلف و با شار حرارتی محاسبه شده نشان می‌دهد. در این حالت، دما در لحظه اول 25°C فرض می‌شود. در سطح پوست، دما با گذشت زمان با شیب ملایمی افزایش یافته و در انتها مقدار آن به 50°C نزدیک می‌شود. این تغییرات دما در وسط فاصله از سطح پوست با شیب بیشتری آغاز شده، مقدار آن در انتها به حدود 46°C می‌رسد. با افزایش فاصله از سطح پوست، شیب نمودار توزیع دما در شروع فرآیند افزایش یافته است ولی در انتها مقدار نهایی دما کاهش می‌یابد. همچنین دما در عمق ۱۰ میلی‌متر از سطح پوست به دمای خون یعنی دمای 37°C می‌رسد.

شکل ۱۷ توزیع دما در فرآیند درمان حرارتی درون پوست و در بازه‌های زمانی مختلف را نشان می‌دهد. مقدار اولیه دما در بازه‌های زمانی مختلف، به دلیل وجود شرط مرزی انتقال حرارت جابجایی در سطح پوست، متفاوت بوده و با گذشت زمان افزایش می‌یابد. اگر بازه زمانی اعمال شار حرارتی ۱۰ ثانیه فرض شود، دما از 25°C شروع شده و تا فاصله ۵ میلی‌متری از سطح پوست ثابت بوده و سپس افزایش یافته و در انتها به 37°C می‌رسد. با افزایش بازه زمانی اعمال شار حرارتی تا ۱۰۰ ثانیه مشاهده می‌شود که دما با شیب کمتری نسبت به قبل، افزایش یافته و در انتها به 37°C می‌رسد. حال اگر بازه زمانی اعمال شار حرارتی تا ۶۰۰ ثانیه افزایش یابد، دما از 50°C



شکل ۱۶. توزیع دما بر حسب زمان و در موقعیت‌های مختلف مکانی

Fig. 16. Temperature versus time in different locations



شکل ۱۷. توزیع دما بر حسب مکان و در موقعیت‌های زمانی مختلف

Fig. 17. Temperature versus location in different times

- and Mathematical Methods, 3(6) (2021) e1183.
- [11] P.K. DHAR, D. Sinha, Temperature control of tissue by transient-induced-microwaves, International journal of systems science, 19(10) (1988) 2051-2055.
- [12] A. Malek, G. Abbasi, Optimal control for Pennes' bioheat equation, Asian Journal of Control, 18(2) (2016) 674-685.
- [13] E. Majchrzak, M. Stryczyński, Dual-phase lag model of heat transfer between blood vessel and biological tissue, Mathematical Biosciences and Engineering, 18(2) (2021) 1573-1589.
- [14] P. Dhar, R. Dhar, R. Dhar, Analytical study on optimal distribution of heating power in hyperthermia, International communications in heat and mass transfer, 39(3) (2012) 419-423.
- [15] A. Kuznetsov, Optimization problems for bioheat equation, International Communications in Heat and Mass Transfer, 33(5) (2006) 537-543.
- [16] H.-L. Lee, T.-H. Lai, W.-L. Chen, Y.-C. Yang, An inverse hyperbolic heat conduction problem in estimating surface heat flux of a living skin tissue, Applied Mathematical Modelling, 37(5) (2013) 2630-2643.
- [17] M.C. Calzada, E. Fernández-Cara, M. Marín, Optimal control oriented to therapy for a free-boundary tumor growth model, Journal of theoretical biology, 325 (2013) 1-11.
- [18] T. Loulou, E.P. Scott, Thermal dose optimization in hyperthermia treatments by using the conjugate gradient method, Numerical Heat Transfer: Part A: Applications, 42(7) (2002) 661-683.
- [19] M. Knudsen, L. Heinzl, Two-point control of temperature profile in tissue, International journal of hyperthermia, 2(1) (1986) 21-38.
- [20] K.-S. Cheng, V. Stakhursky, O.I. Craciunescu, P. Stauffer, M. Dewhirst, S.K. Das, Fast temperature optimization of multi-source hyperthermia applicators with reduced-order modeling of 'virtual sources', Physics in Medicine & Biology, 53(6) (2008) 1619.
- [21] C. Rappaport, F. Morgenthaler, Optimal source distribution for hyperthermia at the center of a sphere of
- [1] K.-S. Cheng, R. Roemer, Optimal power deposition patterns for ideal high temperature therapy/hyperthermia treatments, International journal of hyperthermia, 20(1) (2004) 57-72.
- [2] M. Akamatsu, Z. Guo, Ultrafast Laser Pulse Train Radiation Transfer in a Scattering-Absorbing 3D Medium with an Inhomogeneity, Heat Transfer Research, 46(9) (2015)
- [3] S. Kumar, A. Srivastava, Numerical investigation of the influence of pulsatile blood flow on temperature distribution within the body of laser-irradiated biological tissue phantoms, International Journal of Heat and Mass Transfer, 95 (2016) 662-677.
- [4] G. Abbasi, A. Malek, Pointwise optimal control for cancer treatment by hyperthermia with thermal wave bioheat transfer, Automatica, 111 (2020) 108579.
- [5] K.-C. Liu, P.-J. Cheng, Y.-N. Wang, Analysis of non-Fourier thermal behavior for multi-layer skin model, Thermal Science, 15(suppl. 1) (2011) 61-67.
- [6] H. Wang, W. Dai, A. Bejan, Optimal temperature distribution in a 3D triple-layered skin structure embedded with artery and vein vasculature and induced by electromagnetic radiation, International Journal of Heat and Mass Transfer, 50(9-10) (2007) 1843-1854.
- [7] S. Rhein, C. Oesterle, K. Graichen, Optimal trajectory planning for interstitial hyperthermia processes, IFAC-PapersOnLine, 49(8) (2016) 136-141.
- [8] H. Askarizadeh, H. Ahmadikia, Analytical analysis of the dual-phase-lag model of bioheat transfer equation during transient heating of skin tissue, Heat and Mass Transfer, 50(12) (2014) 1673-1684.
- [9] J. Lin, Y. Zhang, S. Reutskiy, A semi-analytical method for 1D, 2D and 3D time fractional second order dual-phase-lag model of the heat transfer, Alexandria Engineering Journal, 60(6) (2021) 5879-5896.
- [10] N. Sharma, S. Singh, D. Kumar, Numerical solution of nonlinear dual-phase-lag model for analyzing heat transfer in tissue during thermal therapy, Computational

- [25] R. Roohi, M. Heydari, Z. Avazzadeh, Optimal control of hyperthermia thermal damage based on tumor configuration, *Results in Physics*, 23 (2021) 103992.
- [26] X. Liu, M. Almekkawy, An optimized control approach for hifu tissue ablation using pde constrained optimization method, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 68(5) (2020) 1555-1568.
- [27] Y.Z. Wang, M.J. Li, D. Liu, Analytical analysis of the dual-phase-lag model of bio-heat transfer with pulse boundary heat flux on skin tissue, *Waves in Random and Complex Media*, (2020) 1-14.
- [28] G. Abbasi, A. Malek, Pointwise optimal control for cancer treatment by hyperthermia with thermal wave bioheat transfer, *Automatica*, 111 (2020) 108579.
- muscle tissue, *IEEE transactions on microwave theory and techniques*, 35(12) (1987) 1322-1327.
- [22] F.S. Lobato, V.S. Machado, V. Steffen Jr, Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution, *Computer methods and programs in biomedicine*, 131 (2016) 51-61.
- [23] A.E. Kovtanyuk, A.Y. Chebotarev, N.D. Botkin, K.-H. Hoffmann, Optimal boundary control of a steady-state heat transfer model accounting for radiative effects, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 439(2) (2016) 678-689.
- [24] K.-C. Liu, T.-M. Chen, Comparative study of heat transfer and thermal damage assessment models for hyperthermia treatment, *Journal of Thermal Biology*, 98 (2021) 102907.

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

S. Samadi, M. Nasiri, M. Rezazadeh, *Optimal laser control for cancer thermal therapy*, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(10) (2023)2333-2350.

DOI: [10.22060/mej.2022.20946.7344](https://doi.org/10.22060/mej.2022.20946.7344)

