



نقش تکنولوژی در بهبود درمان سرطان

ID طب پورفلاح: دانشیار، گروه بیوشیمی بیوفیزیک و ژنتیک، دانشکده پزشکی، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران (*نویسنده مسئول)
tpourfallah@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

سرطان، پیشرفت مبتنی بر
تکنولوژی،
فوتون تراپی،
درمان با ذرات باردار،
نانوهایپرترمی

یک راهبرد بزرگ در درمان سرطان، "پیشرفت مبتنی بر تکنولوژی" به منظور انطباق فیلد درمانی شامل درمان تحت هدایت سیستم تصویربرداری، درمان پیشرفته با ذرات باردار (CPT) و کاربرد نانوذرات در هایپرترمی است که امید زیادی برای درمان سرطان در عصر "پزشکی دقیق" ایجاد کرده است. جدیدترین نوآوری در درمان با فوتون، درمان سه بعدی انطباقی پیشرفته است که در آن از تکنیک‌های "درمان با شدت تعدیل شده (IMRT)"، و با هدایت سیستم‌های تصویربرداری (IGRT) استفاده می‌شود. رادیوتراپی با ذرات باردار پراثرتری به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد توزیع دز عمقی که کاهش قابل ملاحظه دز بافت‌های نرمال اطراف تومور را ممکن می‌سازد، یک انتخاب جالب برای درمان بیماران با انواع مختلف سرطان شده است. با این روش درمانی امکان افزایش دز تومور، بهبود کنترل لوکال تومور و نرخ بقاء، و در عین حال کاهش عوارض جانبی ناشی از تابش اشعه و بهبود کیفیت زندگی فرد وجود دارد. با بکارگیری علم نانو تکنولوژی و اثر تقویتی نانوذرات در هایپرترمی، بازتعریف اصول بیولوژیکی و ابداع ساختار و نرم افزارهای بهتر و دقیق‌تر امیدواری‌های زیادی در به کارگیری این روش در درمان سرطان نیز ایجاد شده است. این مقاله مروری، در مورد پیشرفت‌های مبتنی بر تکنولوژی در فوتون تراپی، پارتکل تراپی و نانوهایپرترمی و امتیازات و معایب و حیطه عمل هر روش در درمان سرطان بحث می‌کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: گزارش نشده است.

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۶

تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۲۶

شیوه استناد به این مقاله:

Pourfallah T. Technology-driven improvement in cancer treatment. Razi J Med Sci.2018;25(8):91-110.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Technology-driven improvement in cancer treatment

Tayyeb Pourfallah, Associate Professor of Medical Physics, Department of Biochemistry and Biophysics, Medical College, Pyambar Azam Academic Complex, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (*Corresponding author) tpourfallah@gmail.com, tpourfallah@mazums.ac.ir

Abstract

One major strategy, technology-driven improvement of treatment conformity in cancer treatment, including advanced image guidance, advanced charged particle therapy (CPT), and application of nanoparticles in hyperthermia, will enable further widening of the therapeutic window of cancer treatment in the era of precision medicine. The state of the art treatment in photon-therapy is advanced 3D conformal treatment, including the use of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques with image guidance (image-guided radiation therapy; IGRT) and stereotactic radiotherapy. Radiotherapy with high-energy charged particles has become an attractive therapeutic option for patients with several tumor types because of their unique depth dose characteristics, which can be exploited to achieve significant reductions in normal tissue doses proximal and distal to the target volume. These may allow escalation of tumor doses, improving local control and survival, while; at the same time, reducing toxicity and improving quality of life. By introducing nanotechnology and biomedical application of nanoparticles and redefining the biological rationale of hyperthermia along with the availability of better hard and software, hyperthermia also permits safer and more effective treatment and holds great promise for combating cancers. This review, describes technology driven improvements in photon-therapy, CPT and nanohyperthermia including merits/drawbacks and the action domains of each method in cancer treatment.

Conflicts of interest: None

Funding: None.

Keywords

Cancer,
Technology-driven
improvement,
Photon-therapy,
Charged particle
therapy (CPT),
Nanohyperthermia

Received: 05/27/2018

Accepted: 09/17/2018

Cite this article as:

Pourfallah T. Technology-driven improvement in cancer treatment. Razi J Med Sci.2018;25(8):91-110.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



مقدمه

جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی روش‌های رایج درمان سرطان می‌باشند. امروزه رادیوتراپی یک بخش مهم از درمان سرطان است. تقریباً بیش از دو سوم بیماران که سرطان دارند با رادیوتراپی درمان می‌شوند که بیش از ۸۰٪ آن‌ها با پرتوهای X و حدود ۰/۸٪ آن‌ها تحت تابش ذرات باردار پرنرژی قرار می‌گیرند، نسبتی که به سرعت در حال افزایش است (۱) و هر چند امکان کنترل بدون عارضه "موضعی-ناحیه‌ای" (Loco-regional) با رادیوتراپی برای بیشتر بیماران حاصل شده است (۲)، اما مراحل متعدد دیگری هست که باید بهبود یابد.

علی‌رغم پیشرفت‌های تکنیکی در روش‌های مختلف رادیوتراپی، به دلیل بعضی نتایج نامیدکننده در مورد تومورهای غیر قابل جراحی، لوکال پیشرفته یا تومورهای جامد عود کرده ناحیه لگن، دیواره قفسه سینه و سر و گردن و سارکومای عمقی بعد از رادیوتراپی رایج، نیاز به روش‌های دیگر برای درمان سرطان نظیر هایپرترمی احساس می‌شود (۳).

امروزه برای از بین بردن تومورهای سرطانی و بهتر شدن نتیجه‌ی درمان، توجه زیادی به هایپرترمی و رژیم‌های درمانی ترکیبی شده است. هایپرترمی، یکی از قدیمی‌ترین روش‌های درمان سرطان می‌باشد که به معنی گرم کردن انتخابی بافت تومور تا دماهای بین ۳۹ تا ۴۵°C است.

در این مقاله مروری یکی از استراتژی‌های مهم درمان سرطان در عصر "پزشکی دقیق" (Precision-medicine)، یعنی بهبود ناشی از ارتقاء تکنولوژی در فوتون تراپی و هم‌چنین در درمان با ذرات باردار "انطباق دز تابشی" (radiation dose conformity) با حجم هدف، بحث خواهد شد. در ادامه نقش علم نانو تکنولوژی در روش‌های مختلف هایپرترمی و درمان ترکیبی با نانوهایپرترمی به‌عنوان درمان جایگزین یا کمکی سرطان مرور می‌شود.

دقت مبتنی بر تکنولوژی در فوتون تراپی

امروزه رادیوتراپی برای درمان حدود ۵۰٪ از بیماران دارای سرطان بکار می‌رود و ۴۰٪ درصد بیماران که درمان می‌شوند، رادیوتراپی دریافت می‌کنند (۴).

مهم‌ترین پیشرفت در فوتون تراپی، درمان پیشرفته سه بعدی است که شامل تکنیک‌های مختلف "رادیوتراپی با شدت تعدیل شده" (Intensity-modulated radiation therapy- IMRT image-guided) از سیستم‌های هدایت تصویری (radiation therapy- IGRT) می‌شود. درمان با این روش با استفاده از شتاب‌دهنده‌های خطی (LINAC) که مجهز به "برگه‌های تنظیم‌کننده میدان تابشی" (Multileaf collimators- MLCs) و سیستم تصویربرداری به‌نگام هستند، انجام می‌گیرد. برای هدف‌های کوچک، از "رادیوتراپی استریوتاکتیک" (stereotactic radiotherapy-SR) استفاده می‌شود که در این روش با بکارگیری میدان‌ها یا زوایای تابشی متعدد، شیب تندی از دز، خارج از حجم تومور ایجاد می‌شود. به این روش می‌توان از دزهای خیلی بالا (تخریب‌کننده) برای از بین بردن تومور استفاده کرد. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی MLCs با بکارگیری برگه‌هایی با پهنای کمتر از ۵mm، شکل دادن به دز را تا حد امکان بهبود داده است (تا حد محدودیت‌های فیزیکی) و پیشرفت‌های کنونی بیشتر بر روی کاهش زمان درمان متمرکز شده است. یک روش موفق در کاهش زمان درمان با IMRT به‌کارگیری تکنیک "درمان چرخشی یا آرک تراپی" (arc therapy) است که در این روش LINAC که بر روی محوری (گانت‌تری) سوار است، در حالت روشن، به دور بیمار می‌چرخد. IMRT چرخشی (arc IMRT) یا توموتراپی (Tomotherapy)، "درمان چرخشی با شدت تعدیل شده" (modulated arc therapy- IMAT Intensity) و تکامل یافته آن یعنی "درمان چرخشی تعدیل حجمی" (modulated arc therapy- VMAT Volumetric) که در این روش میزان و تعداد چرخش‌ها کاهش یافته

است، مثال‌هایی از تکنولوژی IMRT هستند (۵).

امروزه اولین چالش در رادیوتراپی مشخص کردن حجم هدف است. وقتی این حجم تعیین شد، محدودیت‌ها در ارتباط با تحویل صحیح دز از عدم قطعیت‌های ناشی از تنظیم روزانه بیمار و تعیین محل تومور و بافت نرمال اطراف آن که اغلب دارای حرکت نیز هستند، نشأت می‌گیرد. هدف از IGRT بر طرف کردن این مشکلات با تصویربرداری روزانه می‌باشد که بدین منظور، به‌عنوان مثال، از "توموگرافی کامپیوتری با باریکه مخروطی" (Cone beam computed tomography- CBCT) که بر روی کانتری چرخنده نصب شده است، یا CT داخل اطاق درمان که بر روی ریلی قابلیت حرکت دارد، یا حتی ماشین X-ray متعامد استفاده می‌شود (۶). امروزه IMRT و IGRT به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. پیشرفت‌های اخیر در CBCT، هدایت تصویری مرتبط با تنفس یا هدایت تصویری چهار بعدی (4D) را ممکن ساخته که کیفیت تصویر را در اندام‌هایی که دارای حرکت هستند (مثل ریه و کبد)، بهبود می‌بخشد (۷). تکنولوژی‌های جدیدی در حال گسترش هستند که MRI را با LINAC تجمیع کرده و تصویربرداری ممتد در حین رادیوتراپی را بدون نگرانی از تحویل دز اضافی با کیفیتی بهتر از CBCT امکان‌پذیر ساخته است (۸).

محدودیت‌های مربوط به "انطباق دز با حجم هدف" (Dose conformity)

مواردی که می‌تواند بر این انطباق تأثیر داشته باشد، عبارتند از: ۱. عدم اطمینان از تعیین دقیق حجم هدف، ۲. عدم اطمینان حاصل از جابجائی هدف در حین درمان یا بین مقطع‌های مختلف درمان، ۳. عدم اطمینان به دلیل تغییر حجم هدف در طی درمان.

عدم اطمینان در تعیین دقیق حجم هدف

برای ارائه دقیق دز در رادیوتراپی لازم است که تومور و متاستاز موضعی آن به‌صورت دقیق تعیین گردد. از این رو، تصویربرداری قبل از درمان اهمیت کلیدی در رادیوتراپی دارد. بهبود اساسی در تفکیک مکانی در CT و MRI و امکان در هم آمیختن تصاویر این دو سیستم تصویربرداری در سیستم طراحی درمان در رادیوتراپی، تعیین دقیق‌تر "حجم توده تومور" (Gross tumor volume- GTV) را امکان‌پذیر ساخته است. با این حال،

حتی مطالعات اخیر نشان داده است که هنوز تفاوت در بین مشاهده‌کننده‌ها در تعیین حجم هدف وجود دارد، هر چند تصویربرداری عملکردی، به‌ویژه PET با ردیاب‌های مختلف تا اندازه‌ای این عدم اطمینان در تعیین حجم هدف را در انواع متعددی از تومورها کاهش داده است (۹).

رادیوتراپی در مقایسه با جراحی این امتیاز را دارد که بافت‌های نزدیک تومور یا غدد لنفاوی که در خطر متاستاز هستند نیز تحت تابش قرار می‌گیرند تا گسترش میکروسکوپی تومور که با تکنولوژی‌های کنونی قابل آشکارسازی نیستند نیز ریشه‌کن شود (۱۰). هنگام درمان با رادیوتراپی اولیه، مشکل گسترش میکروسکوپی با افزودن یک حاشیه بر CTV که مقدار آن به‌صورت تجربی به دست می‌آید حل می‌شود. حجمی که با اضافه کردن این حاشیه به دست می‌آید "حجم هدف کلینیکی" (clinical target volume- CTV) نامیده می‌شود. به خاطر عدم قطعیتی که در تعریف CTV وجود دارد، بکارگیری تکنولوژی‌های پیشرفته با دقت بالا برای ایجاد افت شدید دز ماوراء GTV، ممکن است به‌صورت غیرعمدی منجر به عود موضعی یا ناحیه‌ای تومور شود (۱۱). در کل، چون تکنیک‌های خیلی دقیق رادیوتراپی هم اکنون به‌صورت کلینیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (مثل CPT)، ضروری است ارزیابی سیستماتیک از گسترش سلول‌های تومور به‌صورت تابعی از فاصله از GTV به‌صورت سه بعدی انجام گیرد تا CTV به نحو مطلوب‌تری تعریف شده و تابش بافت‌های نرمال کاهش یابد. مادامی‌که اعتبار تعیین تجربی CTV توسط سایر داده‌ها تأیید نگردیده است، در کار آزمائی‌های بالینی مربوط به رادیوتراپی‌های با دقت بالا، آنالیز دقیق موارد عود با در نظر گرفتن مکان (نسبت به CTV) و دز اعمالی برای اعتبار سنجی این مفاهیم باید صورت گیرد.

عدم اطمینان حاصل از جابجائی هدف در حین درمان یا بین مقطع‌های مختلف درمان

جابجائی در محل تومور در حین درمان می‌تواند به دلیل سیکل تنفسی، ضربان قلب و پر شدن ارگان با غذا یا هوا بوده یا به علت تغییر در روند تنظیم روزانه بیمار ایجاد گردد. این جابجائی می‌تواند باعث عدم تابش گیری کافی (Underdosage) قسمتی از تومور در حین

استفاده قرار می‌گیرد که اصلی‌ترین علت عملی آن وقت‌گیر بودن آن است که ممکن است روند جاری درمان را مختل کند. هیچ اتفاق نظری در مورد نوع و زمان انطباق برای نوع خاصی از بیماری وجود ندارد (۱۷).

با ثبت تصویر تغییر شکل‌پذیر، یعنی، آمیختن تصاویری که در زمان‌های متفاوت از یک بیمار گرفته شده است، می‌توان آناتومی متغیر را در روزهای مختلف بر روی یکدیگر ترسیم کرده و دز تجمعی را برای هر وکسل محاسبه کرد. تضمین کیفی برای طرح انطباقی به دست آمده به علت زمان کوتاه نمی‌تواند انجام گیرد ولی می‌توان تغییرات بزرگی را که در تصویربرداری‌های کنترل‌کننده دیده می‌شود بر روی طرح درمان، انطباق داد. همه این مسائل در اصل قابل حل هستند و قبلاً برای آن‌ها در چند موسسه راه‌حل‌هایی ارائه شده است (۱۸). بکارگیری نقشه دز تجمعی برای تومور و بافت نرمال با روش‌های خودکار، برای حصول دقیق‌تر پارامترهای دز-حجم "احتمال کنترل تومور" (Tumor control probability-TCP) و "احتمال عوارض جانبی بافت نرمال" (Normal tissue complication probability-NTCP) یا ارزیابی نتایج کلینیکی رادیوتراپی انطباقی "چند پارامتری" (Multiparameter)، یک حوزه تحقیقات تکنولوژیکی کلیدی برای سال‌های آینده است.

سؤال اساسی دیگر در ارتباط با طراحی درمان انطباقی این است که آیا رشد یا کوچک شدن GTV به معنی تغییرات هم‌ارز در CTV است، به عبارت دیگر، در مقیاس میکروسکوپی چه تغییراتی در تومور ایجاد می‌گردد؟ این سؤال است که منجر به مطرح شدن "طراحی درمان انطباقی بیولوژیکی" (Biologically adaptive planning) می‌شود که علمی نو ظهور در آنکولوژی پرتویی است.

دقت مبتنی بر تکنولوژی در پارتکل تراپی

علاوه بر پیشرفت‌هایی که در ارتباط با فوتون تراپی ذکر شد، تکنولوژی دیگری که در حال گسترش است "درمان با ذرات باردار" (Charged particle therapy-CPT) است. دلیل گرایش برای استفاده از ذرات باردار ویژگی‌های مطلوب فیزیکی این ذرات است (۱۹). ذرات

رادیوتراپی شود. مشکلی که در درمان با "تقطیع پائین" (Hypofractionation) عدم اطمینان بیشتری را ایجاد می‌کند (۱۲). برای کاهش اثرات دزیمتریک حرکت و برای در نظر گرفتن ویژگی‌های فیزیکی باریکه پرتو در لبه‌های میدان، حاشیه‌ای بر CTV افزوده می‌شود. به حجم به دست آمده "حجم هدف طراحی شده" (Planning target volume- PTV) گفته می‌شود. مادامی که CTV داخل این حجم باشد دز تجویز شده را دریافت می‌کند. با این حال، این حاشیه که نوعاً بین ۲ تا ۸ میلی‌متر است، حجم بافت نرمال تحت تابش را افزایش می‌دهد (۱۳). از این رو، بهتر است تا حد امکان اندازه این حاشیه PTV را کوچک‌تر بگیریم. کاهش حرکت، برای مثال، با تکنیک‌های نگه داشتن نفس، گیت گذاری (gating)، کمپرس کردن یا فشرده کردن ناحیه شکم و اخیراً، تهویه کنترل شده با ماشین، می‌تواند خطر جابجایی زیاد حجم هدف را از بین برده و عدم اطمینان در دزگیری صحیح CTV را کاهش دهد (۱۴). هدف از IGRT بهبود دقت در تعیین GTV است. هر چند IGRT توان هدف قرار دادن اجسام با دقت و صحت میلی‌متری را نشان داده است (به‌ویژه در مطالعات با فانتوم)، با این حال، تعیین میزان کاهش حاشیه PTV هنوز یک موضوع چالش‌برانگیز است (۱۵). موضوع دیگری که تحت بررسی می‌باشد این است که آیا حرکت CTV همگام یا همراه با حرکت GTV است یا مستقل از آن، یعنی با حرکت بیمار یا با حرکت ارگان‌های مجاور و داخل CTV ایجاد می‌شود.

عدم اطمینان به دلیل تغییر حجم هدف در طی درمان

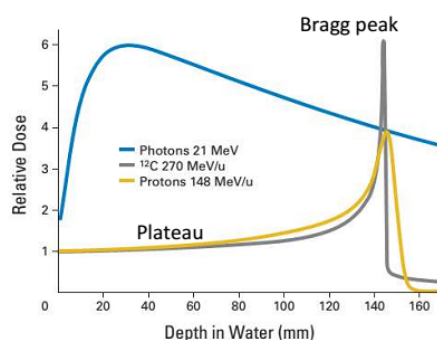
تومورها نه تنها ممکن است در حین درمان حرکت کنند بلکه ممکن است حجمشان کاهش یا افزایش یابد. علاوه بر این، آناتومی بیمار و محل نسبی ارگان‌ها ممکن است به دلیل کاهش وزن، ادم، تجمع سروز، پر شدن ارگان‌های خالی بدن یا باز شدن آتلکتازی ریه تغییر کند. مسئله انطباق درمان با این تغییرات برای سال‌ها مورد بحث و بررسی بوده است (۱۴) و نتایج امیدوارکننده‌ای نیز در بسیاری از موارد (چه از نظر مکان و چه از نظر نوع بیماری) در مطالعات گذشته‌نگر طراحی درمان به دست آمده است (۱۶). با این حال، طراحی درمان انطباقی بندرت امروزه در کلینیک مورد

علاوه بر امتیاز "برگ پیک"، در عمق‌های کم و متوسط پروتون‌ها نیم‌سایه تیزتری نیز ایجاد می‌کنند که نشان‌دهنده افت سریع دز در لبه‌های کناری میدان تابش می‌باشد (۲۲). نیم‌سایه تیزتر تحویل دز بیشتر به هدفی را که نزدیک ساختارهای حساس هستند را امکان‌پذیر می‌سازد که یک فاکتور محدودکننده دز می‌باشد و در عوض می‌تواند منجر به افزایش دز درمانی هدف شود. به منظور پوشش سه بعدی حجم تومور، قله برگ را می‌توان پهن کرد و "قله برگ گسترده شده" (Spread out Bragg peak- SOBP) ایجاد کرد (شکل ۲).

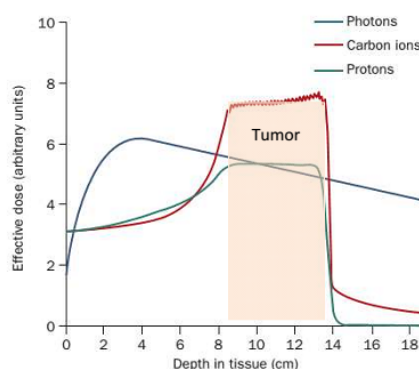
در سال‌های گذشته، SOBP عموماً با استفاده از "پراکندگی غیر فعال" (Passive scattering) باریکه پرتو تک انرژی، به دست می‌آمد، اما امروزه تقریباً همه مراکز رادیوتراپی که تازه تأسیس شده‌اند از "اسکن با باریکه پرتو قلمی" (Pencil beam scanning- PBS) و "پروتون درمانی با شدت تعدیل شده" (Intensity modulated proton therapy- IMPT) استفاده

باردار در طول مسیر خود هنگام عبور از بافت حداقل واگذاری انرژی را تا نزدیک به انتهای مسیر دارند و در ناحیه‌ای نزدیک به انتهای مسیر است که بیشینه تهنشینی و واگذاری انرژی در بافت رخ می‌دهد (شکل ۱).

این پدیده به "برگ پیک" (Bragg peak) معروف است. برخلاف پرتوهای X، با CPT انرژی تهنشینی شده در واحد طول با عمق افزایش یافته و به یک قله یا بیشینه تیز و باریک نزدیک به انتهای مسیر می‌رسد. از این رو، دز تابشی بافت سالم اطراف تومور در تابش با ذرات باردار نسبت به تابش با فوتون پائین تر خواهد بود (با تومور دز یکسان) و "بافت‌های در معرض خطر" (Organ at risk-OAR) صدمه نمی‌بینند (۲۱). اگر دو نقشه طرح درمانی با دز و حجم هدف یکسان که یکی با تابش با فوتون و دیگری با پروتون به دست آمده است با هم نقطه به نقطه مقایسه گردند ملاحظه می‌گردد که در کل، بافت نرمال در تابش پروتونی کمتر تحت تابش قرار می‌گیرد.



شکل ۱- مقایسه توزیع دز با عمق برای فوتون و ذرات پروتون و یونهای کربن (۲۰).



شکل ۲- در درمان تومورهای بزرگ، قله برگ باید با استفاده از باریکه‌های متعدد با انرژی‌های مختلف پهن شود. SOBP منتهج در داخل تومور دز موثر بیولوژیکی ثابتی را ایجاد می‌کند. پروفایل دز فیزیکی مطابق با RBE پرتوها تصحیح می‌گردد تا یک SOBP صاف ایجاد گردد. در مورد پروتون‌ها برای تبدیل دز فیزیکی به دز موثر بیولوژیکی از RBE ثابت ۱/۱ استفاده می‌شود در حالیکه برای یونهای کربن با افزایش عمق RBE افزایش می‌یابد (۲۳).

تغییر در ترکیب بافت‌ها (مثل تغییر در محل بافت‌ها مثل استخوان در طی درمان روزانه، انبساط ریه، تغییر حجم تومور در طول دوره درمان) باعث اثر مشخص در پوشش هدف و دز بافت‌های اطراف خواهد شد. حرکت اعضاء بدن، بین جلسات (Fractions) درمان (معمولاً رادیوتراپی در چندین جلسه یا مقطع انجام می‌گیرد) در انواع متعددی از تومورها به خوبی توضیح داده شده است (۲۷، ۲۸) و مختص درمان با ذرات باردار نیست. به هر حال به دلیل نقش مهم ناهمگنی در CPT، حرکت ارگان‌ها در تحویل صحیح دز تأثیر بیشتری دارد. افزودن حاشیه عدم اطمینان که به صورت معمول در درمان با پروتون مورد استفاده قرار می‌گیرد منجر به تابش حجم قابل توجهی از بافت سالم اطراف تومور می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش عوارض جانبی شود. روش‌های ارزیابی آماری و سیستم‌های طراحی درمان جدیدتر در حال برطرف کردن این محدودیت‌ها هستند (۲۹).

تفاوت پروتون با یون‌های کربن

یون‌های کربن امتیازات بالقوه‌ای نسبت به پروتون‌ها دارند (۳۰). این ذرات به دلیل پراکندگی کمتر، توزیع دز فیزیکی بهتر (۳۰)، RBE بالاتر و "کسر تقویت اکسیژن" (OER) پائین تر دارند که این ویژگی برای از بین بردن تومورهای هایپوکسیک مقاوم در برابر تابش مطلوب می‌باشد (۳۱). ذره‌ای که به صورت متراکم محیط را یونیزه می‌کند در مقایسه با ذره‌ای که به صورت ضعیف و غیر متراکم یونیزاسیون ایجاد می‌کند. امتیازات بالقوه بیولوژیک بیشتری دارد. از این امتیازات می‌توان به توانایی کمتر برای ترمیم، وابستگی کمتر به سیکل سلولی و احتمالاً پاسخ ایمنولوژیک قوی‌تر اشاره کرد (۳۲).

البته بعضی از محققین معتقدند که پروتون‌ها به دلیل بهبود تکنیکی بیشتر در ارائه درمان انطباقی بهتر عمل می‌کنند و یون‌های کربن بهتر است برای درمان تومورهای مقاوم به اشعه بکار گرفته شود (۳۳). ولی شواهد قوی برای اثبات این فرضیه وجود ندارد (۳۳).

مقایسه CPT با پروتون تراپی در کار آزمائی‌های بالینی

طراحی کار آزمائی بالینی فاز ۳ تصادفی که تأثیر عوامل درمانی را با درمان مرجع یا پلاسیبو مقایسه

می‌کنند که در آن تومورها با باریکه‌ای قلمی پرتو با برش‌هایی اسکن می‌شوند و در این برش‌ها دسترسی به عمق مورد نظر با تغییر فعال انرژی باریکه امکان‌پذیر می‌گردد (۲۴).

به دلیل همین ویژگی‌های فیزیکی ذرات باردار، در CPT در مقایسه با تابش پرتوهای X دز معینی از تومور (که "احتمال کنترل تومور" را تعیین می‌کند) با دز مجموع (Integral dose) پائین تر بافت‌های نرمال و ارگان‌های در معرض خطر (OAR) حاصل می‌شود، بنابراین "احتمال عوارض جانبی بافت نرمال" کاهش پیدا می‌کند و یا می‌توان گفت، در CPT با NTCP یکسان، TCP بالاتری در مقایسه با پرتوهای X به دست می‌آید (۲۵). موفقیت رادیوتراپی به افزایش فاصله بین TCP و NTCP بستگی دارد، از این رو، به دلیل اصول فیزیکی که بر توزیع دز حاکم است، CPT اساساً همیشه بهتر از پرتوهای X است. هم‌چنین، امتیازات بیولوژیکی نیز باید در نظر گرفته شود، درمان با ذرات باردار به‌ویژه در انرژی‌های پائین (در ناحیه SOBP) به نحو مؤثرتری نسبت به پرتوهای X سلول‌ها را از بین می‌برد. اثر بیولوژیکی نسبی (RBE) برای پروتون تنها کمی از یک بیشتر است ولی در ذرات سنگین‌تر افزایش می‌یابد (۲۳).

علی‌رغم امتیازات که برای CPT ذکر شد، فاکتورهای دیگری نیز وجود دارند که باید در نظر گرفته شوند؛ که عدم توجه به این فاکتورها می‌تواند امتیازات فیزیکی درمان با پروتون را کم رنگ کند. لزوم دارا بودن دانش و تجربه کافی در درمان با پروتون برای جلوگیری از به خطر افتادن نتیجه درمان امری ضروری می‌باشد.

اساسی‌ترین موضوع چالش برانگیز در ارتباط با CPT "توان توقف" (Stopping Power) برای ذرات باردار در فانتوم آب است که توسط دزیمتریستها هنگام طراحی درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد که اگر طراحی با در نظر گرفتن "توان توقف" برای همه بافت‌های بیمار باشد موضوع چالش برانگیزتر خواهد شد.

هنگامی که باریکه پرتو خارجی، فوتون یا پروتون، از میان بدن بیمار عبور می‌کند تا به هدف برسد، آن‌ها از میان بافت‌هایی با دانسیته‌های متفاوت عبور می‌کنند. تابش فوتونی با انرژی بالا کمتر توسط ناهمگنی بافتی نسبت به تابش پروتونی متأثر می‌شود (۲۶). هرگونه

می‌کنند، افراد دارای سرطان پروستات هستند (۴۰). حفظ روده و مثانه در تابش با ذرات باردار نسبت به تابش با فوتون می‌تواند فراوانی عوارض مربوط به اشعه را کاهش دهد، به این دلیل تعداد نسبتاً زیادی از بیماران با سرطان پروستات با فوتون درمان می‌شوند. در این ارتباط نتایج مطالعات پروتون تراپی دانشگاه فلوریدا بسیار عالی بوده است. در این مطالعه ۱۳۲۷ بیمار با پیگیری ۵/۵ ساله و ارزیابی آهنگ "رهائی از پیشرفت بیوشیمیایی بیماری" شرکت داشتند که این آهنگ به ترتیب برای بیماران کم‌خطر، با خطر متوسط و با خطر بالا ۰/۹۴٪، ۰/۷۴٪ بود و فراوانی عوارض دیررس دستگاه‌های معده روده و ادراری تناسلی به ترتیب به ۰/۰۶٪ و ۰/۲۹٪ رسیده بود (۴۱).

سرطان کبد

مطالعات مروری سیستماتیک و تجزیه تحلیل تطبیقی در ارتباط با اثر رادیوتراپی در کنترل تومور و عوارض احتمالی آن روشن ساخته است که پروتون تراپی در بیماران با کارسینومای هپاتوسلولار در مقایسه با سایر روش‌های درمانی موجود بسیار مؤثر بوده و به خوبی تحمل می‌شود (۴۲). در حال حاضر کار آزمائی‌های بالینی فاز ۳ متعددی توسط محققین دانشگاه لوما لیندا کالیفرنیا انجام می‌گیرد که در آن تأثیر پروتون تراپی در مقایسه با تخریب از طریق امواج رادیوفرکانس و آمبولیزاسیون شیمیایی داخل وریدی در درمان بیماری کارسینومای هپاتوسلولار مورد مطالعه قرار گرفته است. کاهش آشکار بیماری‌های تابشی کبد که در مقالات به آن اشاره شده است (۴۲) باید با کار آزمائی‌های بالینی بیشتر مورد تأیید قرار گیرد. نتایج عالی در کار آزمائی بالینی فاز ۲ در پروتون تراپی کم تقطیع و دز بالا برای بیماران با کارسینومای هپاتوسلولار غیر قابل جراحی به دست آمده است که در آن آهنگ کنترل لوکال ۰/۹۵٪ در ۲ سال به دست آمد (۴۳) و همین موضوع مشوقی برای شروع کار آزمائی‌های بالینی دیگر شده است (۴۴).

تومورهای مغزی

پروتون تراپی در درمان تومورهای مغزی نیز نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است. امتیازات بالقوه پروتون تراپی در درمان تومورهای مغزی بیشتر مربوط به کاهش اثرات زیان‌بار جانبی مخصوصاً اختلال شناختی

می‌کند چالش برانگیز نیست. مقایسه پیچیده و بحث برانگیز، مقایسه اثرات درمانی پرتوهای X با ذرات باردار یا مقایسه پروتون با یون‌های کربن است که علت آن تعداد زیاد پارامترهائی (مثل تقطیع، زمان کل درمان، RBE، توزیع دز فیزیکی) است که باید مقایسه گردند. علاوه بر این، در انجام آزمایشات تصادفی با CPT موانع دیگری نیز وجود دارد که اولین آن اولویت بیمار است یعنی انتخاب روشی برای درمان بیمار که ارجحیت دارد. انتخاب تصادفی بیماران برای درمان با CPT یا درمان با پرتوهای X مشکل است، چون مدارک دزیمتریکی وجود دارد که ارجح بودن درمان با CPT را تأیید می‌کند و این موضوع به‌ویژه در مورد کودکان با ملاحظات اخلاقی مواجه است. مانع دوم پوشش بیمه در بعضی از کشورهاست. بسیاری از بیمارانی که شرایط وارد شدن در آزمایش را دارند به دلیل نداشتن پوشش بیمه از آزمایش کنار گذاشته می‌شوند (۳۴). مانع سوم، تعداد کم مراکز است که از CPT بهره‌مند هستند. اغلب بیماران ناچارند برای شرکت دادن در این آزمایش مسافت‌های طولانی سفر کنند. در نهایت وجود تکنولوژی‌های متفاوت در ارائه CPT می‌باشد. بیشتر مراکز CPT از روش غیرفعال پراکنده‌سازی استفاده می‌کنند که از روش PBS ارزان‌تر است.

در ادامه مواردی از کار آزمائی‌های بالینی با به‌کارگیری CPT در تعدادی از سرطان‌های ارگان‌های مختلف مرور می‌شود.

سرطان پستان

این بدخیمی که بالاترین فراوانی را بین همه سرطان‌ها در زنان دارد (۳۵) به‌صورت روتین با استفاده از جراحی و متعاقب آن با رادیوتراپی درمان می‌شود. بیماری‌های قلبی عروقی بزرگ‌ترین عارضه دیررس بعد از رادیوتراپی در این بیماران است (۳۶). استفاده از پروتون می‌تواند از پرتوگیری قلب جلوگیری کرده و عوارض جانبی را کاهش دهد (۳۷). از این رو، پروتون تراپی در مورد بیمار آن که ریسک فاکتورهای قلبی دارند مقرون‌به‌صرفه خواهد بود (۳۸). پروتون تراپی به‌طور فزاینده‌ای در تابش دیواره قفسه سینه در زنان با تومور پستان با نود مثبت بکار می‌رود (۳۹).

سرطان پروستات

سهم عمده‌ای از اشخاصی که در دنیا CPT دریافت

مورد هم بیشترین مطالعات از محققین MGH است که نمونه هائی از کنترل بیماری و نرخ قابل قبول سمیت و عوارض جانبی منتشر کرده‌اند (۵۳).

مطالعات مقایسه‌ای که با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری (In silico) صورت گرفته، نیز نشان داده است که دز OARs می‌تواند به‌طور اساسی با استفاده از CPT در مقایسه با تابش با پرتوهای X کاهش داده شود (۵۴). علاوه بر این، مقایسه نتایج کلینیکی که از مراکز مختلف به دست آمده است این فرضیه را تأیید می‌کند که با TCP یکسان، CPT دارای سمیت کمتری نسبت به پرتوهای X است (۵۵). در مطالعه‌ای پیشرفت در درمان سرطان‌های حفره بینی و سینوس‌های پاراناژال به‌صورت نرخ بقاء ۵ ساله گزارش شده است (۵۶). نتایج به دست آمده از انستیتو NIRS نیز مدارکی از مؤثر بودن درمان با یون‌های کربن برای بیماران با تومورهای مقاوم در برابر اشعه ناحیه سر و گردن ارائه داده‌اند (۵۱).

سرطان ریه

به چند دلیل استفاده از CPT برای درمان سرطان ریه امروزه از موضوعات مطرح می‌باشد. اولاً سرطان ریه هنوز از دلایل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان‌های بدخیم در دنیا است. دوماً، رادیوتراپی سرطان ریه از نوع non-small cell (NSCLC) اخیراً به دلیل استفاده از رادیوتراپی استریوتاکتیک بدن (SBRT) (۵۷) به‌سرعت در حال بهبود و پیشرفت است و جایگزین خوبی برای جراحی در مراحل اولیه NSCLC شده است (۵۸)؛ و نهایتاً اینکه، کار آزمائی‌های بالینی زیادی با CPT در مورد بیماران با سرطان ریه در حال انجام است (۵۹).

مدارک به دست آمده از مطالعه بیماران با NSCLC نشان می‌دهد که CPT تنها در موارد خاص بر فوتون تراپی ارجحیت دارد. حرکت تنفسی در مورد بیماران با سرطان ریه هنگام CPT مخصوصاً IMPT یک مشکل بزرگ به حساب می‌آید (۲۴). در درمان با پرتو X، روش معمول برای لحاظ کردن حرکت ارگان هدف، استفاده از "حجم داخلی هدف" (Internal target volume-ITV)، است، بدین صورت که CTV بسط داده می‌شود تا حرکت را نیز شامل شود؛ یعنی حجم ITV، به‌صورت ساده، از مجموع هندسی کل فازهای حرکت در توموگرافی کامپیوتری چهار بعدی (4D) به دست

است. پروتون تراپی هم‌چنین در درمان تومورهای مقاوم نظیر گلیوبلاستوما عملکرد خوبی داشته است. در مطالعه‌ای (۴۵) ۴۶ بیمار با مننژیومای خوش‌خیم قاعده مغز را با ترکیبی از فوتون و پروتون درمان شدند، عدم عود ۱۰۰٪ و ۸۸٪ به ترتیب برای ۵ و ۱۰ سال گزارش شد. در مطالعه‌ای دیگر (۴۶) ۵۱ بیمار با مننژیومای قاعده مغز با ترکیبی از پروتون و فوتون درمان شدند و کنترل لوکال ۴ ساله ۹۸٪ و نرخ بقاء ۱۰۰٪ گزارش شد.

سرطان پانکراس

آدنوکارسینومای پانکراس تنها توموری است که نرخ مرگ در آن در اروپا افزایش یافته است (۴۷). نتایج به دست آمده از ترکیب شیمی‌درمانی با CPT در این سرطان در نوع لوکال پیشرفته در کل بهتر از ترکیب شیمی‌درمانی با پرتو X بوده است (۴۸). برای مثال، در یک آزمایش مرکز پرتو پزشکی یونی‌هایوگو (HIBMC) ژاپن، نرخ بقاء ۲ ساله ۵۰٪ با استفاده از پروتکل افزایش دز پروتون تا ۶۷/۵ Gy(RBE) به دست آمد (۴۹). نتایج مشابهی نیز در "انستیتو ملی علوم رادیولوژی" در چیبای ژاپن (NIRS) با دزهای زیر ۵۳Gy(RBE) یون‌های کربن به دست آمده است (۵۰). برای سرطانی با این تاریخچه بالا از مرگ و میر، این میزان بهبود در نرخ بقاء قابل توجه بوده و یکی از مهیج‌ترین نتایجی است که در NIRS به دست آمده است (۵۱).

سرطان سر و گردن و بدخیمی‌های قاعده مغز

محل دیگری که پروتون تراپی نقش و حضورش را تثبیت کرده است، بدخیمی‌های قاعده مغز و ناحیه بینی و سینوس‌ها می‌باشد. بیماران با سرطان سر و گردن به دلیل هندسه پیچیده این تومورها و فراوانی بالای عوارض جانبی که با افزایش دز در درمان با پرتوهای X دیده می‌شود، به‌صورت بالقوه می‌توانند از CPT بهره‌مند شوند (۵۲).

برای درمان این تومورها، دز بالائی از تابش مورد نیاز است. با این وجود، نزدیک بودن بافت‌های نرمال حیاتی، برای مثال ساقه مغز و ساختارهای نوری، حتی با بکارگیری تکنیک‌های پیشرفته در فوتون تراپی، اغلب مانع از تحویل دزهای بالا می‌شوند. ویژگی‌های فیزیکی پروتون تراپی به‌صورت منحصربه‌فردی برای درمان این نوع از تومورهای چالش‌برانگیز مناسب می‌باشد. در این

می‌آید؛ اما در ارتباط با CPT، تصحیح این گونه حرکت، به دلیل تفاوت فاکتور "طول مسیر معادل در آب" (Water equivalent path lengths-WEPLs) و حساس بودن CPT به این تفاوت، پیچیده است (۲۵). برای مثال، در NSCLC مقدار WEPL در حجم تومور از مقدار این پارامتر در بافت غیربدخیم متفاوت است (مخصوصاً هوا) و تصحیح مربوط به فاصله باید انجام گیرد (۶۰).

مقایسه جنبه‌های رادیوبیولوژیکی CPT با فوتون تراپی

علاوه بر امتیازات فیزیکی در ارتباط با ته‌نشینی دز در درمان با CPT، این روش درمان دارای امتیازات بیولوژیکی نیز می‌باشد که می‌تواند در کلینیک مورد بهره‌برداری قرار گیرد. ویژگی‌های بیولوژیکی هر نوع پرتویی از روی الگوی واگذاری انرژی توسط آن ذره تعیین می‌گردد. دانسیته بالای یونیزاسیون در طول مسیر حرکت ذره منجر به آسیب در DNA می‌شود که ترمیم آن مشکل است. در ۳۰ سال گذشته تلاش زیادی برای تعیین RBE لازم برای مرگ سلول صورت گرفته است. امروزه مشخص کردن ویژگی‌های اثر تابش بر روی اجزاء میکرو محیط‌های تومور یک حوزه جالب مطالعاتی می‌باشد (۶۱).

با انرژی‌های در محدوده درمانی فوتون‌ها، الکترون‌ها و پروتون‌ها همگی خصوصیات مشابهی از نظر چگالی رخدادهای یونیزاسیون یا همان "انتقال انرژی خطی" (LET) دارند (LET با واحد $\text{keV}/\mu\text{m}$ بیان می‌شود و با مجذور بار الکتریکی ذره نسبت مستقیم و با مجذور سرعت ذره نسبت معکوس دارد ($\text{LET} \propto \frac{z^2}{v^2}$))، یعنی ذرات سنگین‌تر با انرژی کمتر LET بالاتری دارند و پروتون‌ها تقریباً ویژگی‌های رادیوبیولوژیکی مشابه با باریک‌های الکترونی و فوتونی دارند. سایر ذرات سنگینی که دارای LET بالا هستند می‌توانند موجب برهمکنش‌های اساساً متفاوت با بافت‌های نرمال و تومور شوند. از این رو، دانش و تجربه مربوط به مسئله دز و تقطیع در درمان با روش معمول درمان با فوتون‌ها را به آسانی می‌توان به درمان با پروتون تعمیم داد که در مورد سایر ذرات سنگین صدق نمی‌کند (۶۲). پروتون‌ها ذرات نسبتاً سبکی هستند و RBE آن‌ها به

غیر از انتهای مسیر پائین است. LET پروتون‌ها در ابتدای مسیر آن در بافت شبیه پرتوهای X تقریباً $1 \text{keV}/\mu\text{m}$ است و در ناحیه SOBP به ۲ تا $6 \text{keV}/\mu\text{m}$ می‌رسد. در کلینیک در عمل RBE برابر ۱/۱ در نظر گرفته می‌شود (۶۲)، انتخابی که یقیناً صحیح نمی‌باشد چون RBE در طول منحنی برگ تغییر می‌کند. در طول دهه گذشته محققین استراتژی‌های متفاوتی را برای به دست آوردن RBE ایده آل در درمان با پروتون مورد بحث قرار داده‌اند (۶۳). در چند مطالعه RBE بالا در قسمت انتهائی SOBP عامل بالقوه نکروز مغز (۶۴) و یا تغییرات زیاد در تصاویر MRI در بیماران خردسال (۶۵) گزارش شده است. عدم پاسخ صحیح به درمان در چند کودک دارای مدولوبلاستوما نیز مشاهده شده که هیچ انطباقی با RBE نداشت (۶۶). در بعضی کودکان با اپن‌دیوما نیز مشاهده شد که اگر LET بالاتر باشد تغییرات در MRI در دزهای پائین تر اتفاق می‌افتد (۶۷).

با بهینه‌سازی بعضی از پارامترهای طرح درمان از جمله RBE می‌توان پتانسیل حفظ بافت‌های نرمال را بهبود داد. افزایش قابل ملاحظه در RBE و سایر اثرات تابش با LET بالا در ناحیه SOBP و حجم تومور می‌تواند در پرتودرمانی با یون‌های سنگین‌تر به دست آید، چون در این گونه یون‌ها LET به "سطح بیشینه تأثیر" نزدیک است (۶۸). به این دلیل، یون‌های کربن بهترین تابش یونیزه کننده برای درمان تومورهای مقاوم در برابر تابش در نظر گرفته شده‌اند. توزیع دز حاصل از یون‌های کربن نیز به دلیل پراکندگی جانبی کمتر، کمی بهتر از پروتون است (۱۹). علاوه بر این، یون‌های کربنی که تا انرژی‌های درمانی (۲۰۰ تا 400KeV/n) شتاب داده شده‌اند در لحظه ورود دارای LET بین ۱۱ تا $13 \text{keV}/\mu\text{m}$ و در ناحیه SOBP دارای LET نسبتاً بیشتر (۴۰ تا $90 \text{keV}/\mu\text{m}$) هستند. این چنین LET هائی خواص درمانی یون‌های کربن را از پرتوهای X یا پروتون‌ها متمایز می‌کند (همانند تفاوت‌هایی که بین داروها وجود دارد). نتایج خیلی خوبی که در ژاپن از درمان با یون‌های کربن به دست آمده است (۵۱) باعث تشویق اروپا و چین برای استفاده از این ذرات شده است. برای تومورهای مقاوم در برابر پرتو، مثل کوردوما و

(LET) بالا می‌دانند و نشان داده‌اند که اثر ترکیبی این روش با "پروتون درمانی" امتیازات رادیوبیولوژیکی مشابه با تابش ذرات ^{12}C را دارد (۷۶).

هایپرترمی از واژه‌های یونانی "Hyper" به معنی "بالا" و "Therm" به معنی "گرم" اخذ شده است. هایپرترمی، یکی از قدیمی‌ترین اشکال درمان سرطان شناخته شده است (۷۷). هایپرترمی به معنی افزایش کم دما تا حدود 39°C تا 45°C است. به دماهای بالاتر از این "تخریب گرمائی" (Thermal ablation) گفته می‌شود (۷۸). در نیمه دوم قرن گذشته به دلیل مشاهده شواهد سیستماتیک ارتباط مرگ سلول با گرما و نقش تقویتی آن در رادیوتراپی اشتیاق زیادی برای استفاده از این روش ایجاد شده بود و مطالعات *in vivo* و *in vitro* زیادی نیز صورت گرفته است (۷۹).

از اثرات هایپرترمی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱. افزایش حساسیت سلول‌های هایپوکسیک و سلول‌هایی که خوب تغذیه نمی‌شوند و pH پائین دارند، ۲. ممانعت از ترمیم آسیب‌القائه شده توسط تابش، ۳. حساس کردن سلول‌های واقع شده در فاز S، ۴. حساسیت ذاتی بعضی از تومورها به هایپرترمی مثل سارکوما و ملانوما (۸۰).

در اواخر قرن گذشته اشتیاق به استفاده از این روش در کلینیک کم شد که علت آن عدم وجود وسیله‌ای برای گرم کردن صحیح و همچنین پایش دما در ناحیه موردنظر بود؛ که این عامل باعث شد که گزارشات ضد و نقیضی در ارتباط با تأثیرات و عوارض جانبی این روش درمانی گزارش شود (۸۱). از آغاز قرن حاضر، اشتیاق دوباره‌ای برای استفاده از هایپرترمی ایجاد شده است و علت آن بازتعریف اصول بیولوژیکی و تغییرات ایمنولوژیکی در هایپرترمی، ابداع سخت‌افزار و نرم‌افزارهای بهتر و دقیق‌تر برای هایپرترمی و همچنین بکارگیری علم نانو تکنولوژی و اثر تقویتی نانوذرات در هایپرترمی می‌باشد. به کارگیری نانوذرات در هایپرترمی تغییر مهمی در مکانیسم عمل هایپرترمی ایجاد می‌کند و اثر تقویتی بر گرمای جذب شده از منبع انرژی دارد و همچنین اثر حفاظتی بر روی بافت‌های سالمی که در اطراف ضایعه مورد درمان قرار گرفته است، دارد (۸۲).

مکانیسم عمل هایپرترمی با استفاده از نانوذرات برای حل مشکل ایجاد تمایز بین بافت هدف و بافت

کوندروسارکومای قاعده مغز، RBE بالای یون‌های کربن "کسر قله به کفه" دز بیولوژیکی را افزایش می‌دهد و در نتیجه "احتمال عوارض بافت نرمال" (NTCP) با "احتمال کنترل تومور" (TCP) یکسان را در مقایسه با پروتون پائین می‌آورد (۶۹).

هایپوکسی (hypoxia) مقاومت تومورها به درمان با دارو یا تشعشع را افزایش می‌دهد (۷۰) و انتظار می‌رود یون‌های سنگین به‌طور ویژه در درمان تومورهای هایپوکسیک مؤثر باشند (که اغلب تومورها را می‌توان در این دسته قرار داد). در واقع هایپوکسی یکی از نشانگرهای مهم پیش‌آگهی در نتیجه درمان، مخصوصاً در بیماری‌هایی که رادیوتراپی می‌شوند، است (۷۱). استراتژی تقطیع دز می‌تواند در رادیوتراپی برای غلبه بر هایپوکسی تومور بکار رود تا از اکسیژن‌گیری مجدد تومور در بین مقطع‌های درمان بهره‌برداری کرد. با این حال این امتیاز با بکارگیری رژیم تقطیع کم (Hypofractionatio) تضعیف می‌شود، چون اکسیژن‌گیری مجدد بین مقطع‌های درمانی اتفاق نمی‌افتد و همین موضوع است که هایپوکسی را یک مشکل بزرگ در SBRT ساخته است (۷۲). OER برای پرتوهای X در حدود ۳ است که این میزان آن‌چنان بالا است که در کلینیک به این میزان از دز حتی با دز تقویتی در ناحیه کم اکسیژن نمی‌توان دست پیدا کرد (۷۳). OER با به‌کارگیری پرتوهای با LET بالا کاهش می‌یابد (۷۴) چون برای ذراتی که به‌صورت متراکم یونیزاسیون ایجاد می‌کنند، آسیب سلولی از طریق اثر مستقیم بر روی مولکول DNA ایجاد می‌گردد نه از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد. در مطالعات انجام گرفته با سلول‌های کشت داده شده نشان داده شده است که در LET‌های بالای $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ در فشار اکسیژن بین صفر تا ۲۰٪، OER به یک کاهش می‌یابد (۷۵). از این رو، یون‌های سنگین کاندیدهای ایده‌آل برای کارآزمایی بالینی رادیوتراپی بیماران با تومورهای هایپوکسیک با رژیم تقطیع کم هستند.

دقت مبتنی بر تکنولوژی در هایپرترمی

امروزه با توجه به پیشرفت‌هایی که در زمینه نانو تکنولوژی صورت گرفته است، محققین هایپرترمی را معادل تابش‌دهی با ذرات با "انتقال انرژی خطی"

هایپرترمی نانو مغناطیسی (Nano-magnetohyperthermia-NMH)

بزرگ‌ترین مشکل در هایپرترمی سنتی ناهمگنی در پروفایل توزیع گرما می‌باشد که ممکن است نقاط داغ در بافت اطراف ایجاد کرده و سلول‌های نرمال را از بین ببرد. علاوه بر این، این ناهمگنی می‌تواند در داخل تومور نواحی را ایجاد کند که در نهایت عود کند (۹۰). از اینرو، برای به دست آوردن بالاترین نسبت درمانی، افتراق دمایی باید بین تومور و بافت‌های اطراف ایجاد گردد. به دلیل اثرات هایپرترمی نانوذرات مغناطیسی (MNPs)، هایپرترمی نانو مغناطیسی (NMH) به‌عنوان روشی نوین برای از بین بردن تومورهای بدخیم توسعه پیدا کرد. مهم‌ترین امتیاز NMH مربوط به توانایی MNPs در انتشار به نواحی کوچک برای ایجاد افتراق بین پروفایل‌های دمایی تومور و بافت‌های سالم می‌باشد (۹۱). NMH یکی از نخستین کاربردهای نانوتکنولوژی در پزشکی زیستی است که در کلینیک بکار گرفته شد. انتشارات زیادی در مورد مطالعات آزمایشگاهی مختلف با NMH برای درمان گلیوبلاستوما، سرطان‌های پروستات، مری و کبد گزارش شده است (۹۲). علاوه بر این، بهبود آشکار در درمان و تطویل بقاء برای بیماران با گلیوبلاستوما عود کرده در درمان هم‌زمان با رادیوتراپی و NMH دیده شده است (۹۳).

تخریب با نانورادیوفرکانسی (Nano-Radio-Frequency Ablation-NaRFA)

استفاده از امواج غیر یونیزان رادیوفرکانسی (RF) یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان با گرما در کلینیک‌های انکولوژی می‌باشد. تابش غیر یونیزان می‌تواند به‌عنوان درمان کمکی برای تقویت اثرات سمی شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بر روی سلول‌های سرطانی باشد. علاوه بر این، تخریب گرمایی تومورهای غیرقابل برش، مثل کارسینومای هیپاتوسلولار و متاستاز کولورکتال، از طریق تابش امواج RF امکان‌پذیر است (۹۴).

همان‌گونه که قبلاً گفته شد، امواج مادون قرمز نزدیک (NIR) می‌تواند برای گرم کردن سلول‌های سرطانی بکار گرفته شود، اما آن تنها برای تومورهای بدخیم سطحی کاربرد دارد. برخلاف امواج NIR، امواج RF می‌تواند به‌طور مؤثری به داخل بدن نفوذ کند که نقطه مثبت در درمان تومورهای عمقی می‌باشد (۹۵).

نرمال در جذب گرما باید راه‌کاری پیدا می‌شد تا هایپرترمی به‌صورت کارآمد و مؤثر انجام می‌گرفت. تلاش زیاد و مداوم برای یافتن یک راه حل منجر به استفاده از ذرات نانو به‌عنوان عامل اصلی هایپرترمی شد.

کاربرد نانوتکنولوژی انقلابی در علم بیومدیکال و تکنیک‌های تشخیصی و درمانی ایجاد کرد (۸۳). ذرات نانو می‌توانند انرژی را از یک منبع جذب کرده و اثرات هایپرترمی را تقویت کنند.

درواقع، نانوذرات نقش منبع اولیه گرما را بازی می‌کنند و مسیر از دست رفتن گرما را عوض می‌کنند ("هایپرترمی از داخل به خارج"). در این نوع از هایپرترمی، نانوذرات با متمرکز انرژی از منبع خارجی بر روی تومور، تخریب لوکالیزه شده گرمایی را القاء می‌کنند و این در حالی است که این اثرات در بافت‌های اطراف به حداقل می‌رسد (۸۲).

علاوه بر توانایی‌های نانوذرات در فعالیت‌های درمانی، آن‌ها توانایی بکارگیری به‌عنوان مواد کنتراست را در تجهیزات تصویربرداری را نیز دارا هستند (۸۴). از این‌رو، هایپرترمی با نانوذرات به‌طور هم‌زمان می‌تواند هم درمان و هم تشخیص را تحقق بخشد. علاوه بر این، شیمی‌درمانی نیز می‌تواند با اتصال دادن این ذرات به داروهای ضد سرطان تسهیل گردد (۸۵).

هایپرترمی نانو فوتوترمال (Nano-photo-thermal therapy)

در روش نانو فوتوترمال تراپی (NPTT)، از بین بردن تومور به‌صورت انتخابی با هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی حساس شده با نانو ذرات حساس به نور لیزر و تابش توأمان نور لیزر انجام می‌گیرد.

با ابداع نانوذراتی مثل نانوذرات طلا (AuNPs) و تغییر یافتن خواص فوتوترمال مواد با وارد شدن این‌گونه نانوذرات در آن‌ها، تبدیل انرژی نور لیزر به گرما افزایش یافته و موجب توسعه هایپرترمی لوکال گردید (۸۶). علاوه بر AuNPs، نانوساختارهای ویژه دیگری که به نور لیزر پاسخ می‌دهند نیز برای فوتوترمال تراپی هدفمند توسعه یافتند. برای مثال، اخیراً نانو مواد کربنی مثل نانو تیوب‌های کربن (۸۷)، فولرین (Fullerene) (۸۸) و گرافین (Graphene) (۸۹) در زمینه NPTT پتانسیل زیادی را ایجاد کرده‌اند.

اینکه توانائی تهیه اطلاعات بهنگام آنانومیکی و فیزیولوژیکی را دارند، میتوانند نقشه برداری دینامیک گرما را انجام داده و داده‌های مکانی-زمانی از دما که برای پایش درمان لازم است را در اختیار پزشک قرار دهند (۹۸).

مطالعات *in vivo* و *in vitro* با نانوها پیرترمی

مطالعات متعددی با روش‌های مختلف نانوها پیرترمی به صورت‌های *in vivo* و *in vitro* صورت گرفته است (۹۹). در ارتباط با کاربرد NPTT، مطالعات *in vivo* زیادی توقف رشد تومور تا ۱۰۰٪ را نشان داده‌اند. در دو مطالعه *in vivo* جداگانه (۱۰۰) با بکارگیری دو نانوذره متفاوت بر روی سرطان پستان در موش تأثیر بالای درمانی NPTT مشاهده شده و جذب بالای نانوذره PEDOT:PSS-PEG توسط تومور و تأثیر درمانی عالی تابش نور لیزر بعد از تزریق نانوذرات دیده شد (۱۰۰).

مطالعات *in vitro* نیز نتایج خوبی از درمان با NPTT نشان داده‌اند. در یک مطالعه (۱۰۱) نانوذرات اکسید مولیبدن پوشش داده شده با لایه کربن (PEGylated C-MoO₂) جذب نوری بالائی در ناحیه NIR نشان داد و تخریب عالی فوتوترومال سلول‌های سرطانی پستان (تا ۸۰٪) دیده شد. در مطالعه‌ای دیگر (۱۰۲) سلول‌های سرطانی یوروتلیال را با بکارگیری نانوذرات طلا ملحق شده به آنتی بادی Mucin 7 و نور لیزر سبز رنگ تا بالای ۹۰٪ از بین برده شد.

در مطالعه‌ای *in vivo* (۱۰۳) با استفاده از NMH بر روی متاستاز غدد لنفاوی خرگوش (Pyriform sinus Carcinoma) با بکارگیری نانوذرات فوق کوچک سوپرپارامگناطیس اکسید آهن (USPIO) و میدان مغناطیسی متغیر صورت گرفت، با از بین رفتن ۱۰۰٪ سلول‌های سرطانی تنها ۲۰٪ سلول‌های گروه کنترل از بین رفت (آپوپتوز ۵ برابر سلول‌های سرطانی). در مطالعه‌ای دیگر (۱۰۴) به صورت *in vitro* با روش NMH بر روی سلول‌های سرطان دهانه رحم صورت گرفت، مرگ سلولی بالای ۷۵٪ دیده شد. در این مطالعه از نانوذرات اکسید آهن در پوشش کربن (CEIO-NPs) استفاده شد.

در ارتباط با بکارگیری روش NaRFA نیز مطالعاتی متعددی صورت گرفته است. در این مورد می‌توان به مطالعه‌ای که در آن با به‌کارگیری نانوذرات

علی‌رغم امتیازات فراوان، روش‌های تخریب با RF دارای محدودیت‌های فراوانی هستند. هایپرترمی با RF یک روش تهاجمی به حساب می‌آید، چون در این روش لازم است که سوزن مستقیماً به داخل تومور فرو برده شود.

هایپرترمی با نانوالتراساند (Nano-ultrasound hyperthermia)

US یا امواج مکانیکی ماوراء صوت یک منبع خارجی انرژی می‌باشد که می‌تواند برای گرم کردن سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد. این روش دارای امتیازات ذاتی بسیاری نسبت به سایر روش‌ها هست. گرمای تولید شده با US می‌تواند از راه دور بر روی هر نقطه از داخل بدن متمرکز گردد. در نتیجه، گرم کردن محدود تومور با حداقل آسیب به بافت‌های نرمال اطراف تومور با این روش قابل حصول است (۹۶).

US کانونی با شدت بالا یا HIFU (۱-۱۰ kW/cm²)، یک مدولاسیون درمانی غیرتهاجمی است که هم برای درمان تومورهای بدخیم و هم تومورهای خوش‌خیم بکار می‌رود. HIFU در درمان فیبروئید رحم، هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات، سرطان پروستات، سرطان پستان، تومور مغز و بدخیمی‌های کبد و کلیه نقش درمانی حیاتی بازی می‌کند (۹۷).

هرچند HIFU دارای امتیازاتی نظیر صحت مکانی بالا است و برای درمان هدفمند با گرما بکار می‌رود، ولی دارای معایبی نیز می‌باشد. ناحیه کانونی باریکه US تنها یک حجم کوچک بیضوی از بافت تخریب شده را ایجاد می‌کند. در نتیجه، زمان تابش در ناحیه موردنظر ممکن است در درمان تومورهای بزرگ به طول انجامد. این افزایش زمان درمان ممکن است منجر به صدمات جدی گرمائی به بافت‌های اطراف شده و صحت درمان به دلیل حرکت عضو مختل گردد. محدودیت در انتخاب HIFU، مخصوصاً در مورد تومورهای بزرگ و نیاز به تجهیزات گرانبه‌تر، بزرگ‌ترین نکته ضعف روش HIFU مرسوم است (۹۷).

مشابه سایر روش‌های هایپرترمی بر اساس نانوتکنولوژی، نانوذرات نقش حساسگر را بازی می‌کنند و باعث می‌شود که بافت انرژی امواج US را جذب کرده و در نهایت تومور را گرم کند. سیستم‌های HIFU که با سیستم تصویربرداری MRI ترکیب شده‌اند علاوه بر

است. برای مثال، AuNPs در تبدیل انرژی نوری به گرما دارای کارایی بالایی هستند. در هایپرترمی مغناطیسی، نانوذرات اکسید آهن آهنک جذب ویژه (SAR) پائینی دارند (تقریباً 1 kW/g)، از اینرو، تمرکز بالایی از نانوذرات اکسید آهن برای هایپرترمی مؤثر مورد نیاز است که معقول نمی‌باشد. نشان داده شده است که اگر NaRFA بکار رود، آهنک جذب در واحد گرم AuNPs بالاتر از 400 kw/g است. از اینرو، راندمان تولید گرما توسط AuNPs در NaRFA بشدت بالاتر از سایر روش‌های هایپرترمی می‌باشد (۱۰۸).

ترکیب هایپرترمی با سایر روش‌های درمان سرطان

نشان داده شده است که ترکیب هایپرترمی با شیمی‌درمانی دارای اثرات هم‌افزایی بسیار بالا در درمان سرطان است (۱۰۹). نانوذرات می‌توانند به‌عنوان حاملین عامل‌های شیمی‌درمانی که به‌صورت انتخابی این داروها را به محل تومور می‌رسانند، بکار روند. علاوه بر این، اگر داروی بارگذاری شده با منبع انرژی هایپرترمی تحت تابش قرار بگیرد، ممکن است شیمی‌درمانی توام با ترموتراپی، تسهیل گردد. گرمایش با روش‌های هایپرترمی بر پایه نانوتکنولوژی می‌تواند به‌طور هم‌زمان، سلول‌های بدخیم را مستقیماً از بین ببرد، اثر سایتوتوکسیک داروهای بارگذاری شده را تشدید کند (حساس‌سازی ترمو-شیمیایی) و یا در موارد خاص ممکن است موجب شروع رهاسازی دارو گردد. برای مثال، به‌عنوان یک روش هایپرترمی مدرن، NaRFA باعث می‌شود که سلول‌های سرطانی به عامل‌های شیمی‌درمانی حساس‌تر شوند. بدین ترتیب که لیگاند مورد هدف، به‌گیرنده تحت تابش موجود در غشاء سلول سرطانی متصل شده و به‌صورت واسطه اندوسایتوز نانوذرات عمل می‌کند (اندوسایتوز با واسطه شدن گیرنده). فعال شده بعدی AuNP (نانوذرات طلا) با امواج RF باعث گرمای لوکال شده و اثر سایتوتوکسیک داروی ضد سرطان را تشدید می‌کند (حساس‌شدن ترمو-شیمیایی).

همچنین مطالعات کلینیکی زیادی که اثرات ترکیبی هایپرترمی و رادیوتراپی را نشان می‌دهند نیز وجود دارند (۱۱۰). به دلیل عدد اتمی بالا، AuNP دز جذبی

سوپرپارامغناطیس $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2\text{-QDs}$ سلول‌های کشت داده شده سرطان پانکراس با میدان مغناطیسی با فرکانس، شدت و زمان به ترتیب 350 MHz ، 500 W و 120 ثانیه گرما داده شدند، اشاره کرد که در آن اغلب سلول‌های سرطانی (تقریباً $99/2\%$) از بین رفتند (۱۰۵).

در زمینه هایپرترمی با روش USH نیز می‌توان به مطالعه‌ای اشاره کرد (۹۹) که نانوذرات Si-Dextran به‌صورت داخل وریدی به موش تزریق شد و تابش امواج ماوراء صوت با فرکانس و زمان به ترتیب $2/64\text{ MHz}$ و 6 دقیقه باعث شد که از رشد تومور حدوداً 60% جلوگیری شود.

مقایسه روش‌های مختلف نانوهایپرترمی

هرکدام از این منابع انرژی در تولید گرما در نانوهایپرترمی ویژگی‌های اساسی خود را دارند و هر کدام دارای مزایا و معایبی نیز می‌باشند.

اکنون به خوبی معلوم است که عمق نفوذ امواج الکترومغناطیس به‌صورت معکوس به فرکانس بستگی دارد. براین اساس، امواج RF با فرکانس کمتر از 30 MHz بالاترین عمق نفوذ را امواج RF مورد استفاده در هایپرترمی دارد. در مولدهای RF، سیستم خازنی امکان دسترسی اپراتور به هر عمقی از بدن را می‌دهد. در هایپرترمی با لیزر، امواج IR با طول موج بین 780 nm تا 1 mm و با نور مرئی طول موجهای بین 380 nm – 780 nm مورد استفاده قرار می‌گیرد و فرکانسهای بالاتر این امواج درمان فوتوترمال را به یک وسیله درمان سطحی سرطان تبدیل می‌کند (۱۰۶). برخلاف امواج الکترومغناطیس، هایپرترمی با US از امواج مکانیکی با فرکانس بین 5 MHz – $0/5$ استفاده می‌کند. در این مورد، باید خاطر نشان کرد که امواج با فرکانس 1 MHz بیشتر از سایر فرکانسها مورد استفاده است. US با فرکانس بالا عموماً برای درمان تومورهای سطحی بکار می‌رود، در حالیکه برای جلوگیری از گرم شدن سطح، تومورهای عمقی با فرکانسهای پائین US درمان می‌شوند (۱۰۷). در هایپرترمی تقویت شده با نانوذرات (NEH)، سمیت، سازگاری زیستی و راندمان گرمایش نانوذرات باید به دقت در نظر گرفته شود. علاوه بر این، کارایی نانوذرات در تبدیل انرژی دارای اهمیت بالایی

با این حال، برای بهبود کنترل حرکت و تصویربرداری در رادیوتراپی هنوز باید اقداماتی صورت گیرد. تعیین دقیق پخش میکروسکوپییک تومور برای مشخص کردن منطقی حاشیه CTV و انطباق دز با حرکت و تغییرات آناتومیکی در تومورها و بافت‌های نرمال در طی دوره درمان هنوز جزء موضوعاتی هستند که باید مطالعه و تحقیق شوند.

CPT دارای امتیازاتی نظیر امکان کاهش میزان حجم بافت نرمال تحت تابش و اثر بیشتر بر روی تومورهای مقاوم به پرتو است که به ترتیب می‌تواند باعث کاهش عوارض دیررس (جلوگیری از ایجاد تومور ثانویه) و کنترل موضعی بهتر تومور شود.

اغلب کار آزمائی‌های بالینی که امروزه با استفاده از پروتون تراپی انجام می‌گیرد، از تکنولوژی PBS استفاده می‌کنند. همانند IMRT که یک تکنولوژی پیشرفته در فوتون تراپی بود و امکان افزایش دز و کاهش سمیت را داد، پیشرفت هم‌ارز آن در پروتون تراپی تکنولوژی PBS است که IMPT را امکان‌پذیر می‌سازد. این تکنولوژی توزیع دز در پروتون تراپی را بهبود داده است و در بعضی از مراکز پیشگام مورد استفاده قرار گرفته است. همان گونه که IMRT، فاصله بین فوتون تراپی با پروتون تراپی را کم کرد، به همان صورت IMPT فاصله بین این دو روش درمان را دوباره افزایش خواهد داد.

سیستم‌های طراحی درمان که طراحی سریع تر و تجدید طراحی با خطای کمتر را ممکن می‌سازند و قابلیت طراحی درمان با ایجاد بالانس بین جمیع اهداف طراحی درمان (مثل پوشش حجم هدف، جلوگیری از ایجاد نقاط داغ در هدف و در عین حال کاهش حجم بافت نرمال تحت تابش و جلوگیری از افزایش پیچیدگی درمان و زمان تحویل دز) و مقایسه طرحهای درمان با یکدیگر را دارند، در حال توسعه هستند.

گسترده‌گی منابع تابشی امکان تولید گرما برای هایپرترمی و نابودی سلول‌های سرطانی را ایجاد کرده است. امواج RF، میکروویو، مادون قرمز و امواج صوتی مثال‌هایی برای منابع انرژی می‌باشند که در حال حاضر برای هایپرترمی مورد استفاده قرار می‌گیرند. حصول دمای موردنظر و پروفایل گرمائی یکنواخت قویا به توزیع همگن نانوذرات در داخل تومور و چگونگی تجویز نانوذرات بستگی دارد. ناهمگنی در توزیع گرما ممکن

پرتو X را تقویت می‌کند که می‌تواند راندمان رادیوتراپی را بهبود بخشد. از طرف دیگر، AuNP به صورت گسترده ای به عنوان یک عامل حساسگر گرمائی (thermo-sensitizing) در روش‌های گوناگون هایپرترمی بر اساس نانوتکنولوژی در نظر گرفته می‌شود و اگر AuNPs هم در رادیوتراپی و هم در هایپرترمی بکار روند، روش ترکیبی تازه تحت عنوان ترمو-رادیوتراپی امکان‌پذیر خواهد بود (۱۱۳-۱۱۱).

هم‌چنین ترکیب هایپرترمی با رادیوتراپی باعث افزایش آزاد شدن گروه پروتئینهای با تحرک زیاد (High mobility group) و پروتئینهای حساس به گرما (Heat shock proteins-HSPs) و فعالیت سلول‌های دندردیتی میشود (۱۱۴). علاوه بر این اشکال ایمنولوژیک مرگ سلولی مثل نکروپتوز (شکلی از نکروز برنامه ریزی شده) ممکن است القاء گردد (۱۱۵).

با بهره‌برداری از ویژگی‌های چندوجهی نانوذرات، ترکیب سه گانه ترمو-رادیو-شیمی درمانی امکان‌پذیر شده است. با در نظر گرفتن خصوصیات منحصربفرد نوری و مورفولوژیکی نانوذرات طلای توخالی (HAuNPs)، این نانوذرات به‌طور بالقوه راندمان بالائی در درمان ترکیبی نشان داده‌اند. به دلیل جذب اشعه X و نور توسط طلا، HAuNPs هم رادیوتراپی تقویت شده و هم تخریب از طریق فوتوترمال تومور را میسر ساخته است. علاوه بر این، وجود حفره خالی در HAuNP، امکان بارگذاری عامل‌های شیمی‌درمانی در حد عالی را امکان‌پذیر ساخته است (۱۱۶).

نتیجه‌گیری

یک راهبرد اصلی در مسیر درمان سرطان در عصر "پزشکی دقیق" پیشرفت‌هایی است که با تکنولوژی‌های جدید حاصل می‌گردد؛ که در آن هدف بهبود انطباق دز تابشی (و گرما در هایپرترمی) با هدف است. راهبرد دیگر که در این مقاله به آن اشاره ای نشد تحقیقاتی است که در مسیر "شخصی کردن درمان" (Personalized treatment) با بکار گیری بیومارکرها و آزمایشات مربوط به پیش بینی نتیجه درمان در حال انجام است. تکنیک‌های مدرن فوتون تراپی نظیر IGRT، IMRT و SBRT به محدودیت‌های فیزیکی شکل دادن دزهای بالا به حجم هدف نزدیک می‌شوند.

Blaauwgeers JL, Stroom J, Sonke JJ. Microscopic disease extensions as a risk factor for loco-regional recurrence of NSCLC after SBRT. *Radiother Oncol*; 2013. 109(1):26-31.

12. Schätti A, Zakova M, Meer D, Lomax A. The effectiveness of combined gating and re-scanning for treating mobile targets with proton spot scanning. An experimental and simulation-based investigation. *Phys Med Biol*; 2014. 59(14):3813.

13. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Rev Cancer*; 2007. 7(12):949-60.

14. Péguret N, Ozsahin M, Zeverino M, Belmondo B, Durham A-D, Lovis A, et al. Apnea-like suppression of respiratory motion: First evaluation in radiotherapy. *Radiother Oncol*; 2016. 118(2):220-6.

15. Engels B, Soete G, Gevaert T, Storme G, Michiels D, De Ridder M. Impact of planning target volume margins and rectal distention on biochemical failure in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol*; 2014. 111(1):106-9.

16. Yan D, editor Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice. *Seminars in Radiation Oncology*; 2010: Elsevier.

17. Chen AM, Daly ME, Cui J, Mathai M, Benedict S, Purdy JA. Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck*. 2014;36(11):1541-6.

18. Palta J, Mackie T. Uncertainties in External Beam Radiation Therapy. *Med Phys Pub*; 2011.

19. Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Rep Progress Phys*; 2016. 79(9):096702.

20. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*; 2007. 25(8):953-64.

21. Goitein M. Radiation oncology: a physicist's-eye view: Springer Science & Business Media; 2007.

22. Urie M, Sisterson J, Koehler A, Goitein M, Zoesman J. Proton beam penumbra: effects of separation between patient and beam modifying devices. *Med Phys*; 1986. 13(5):734-41.

23. Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nature Rev Clin Oncol*; 2010. 7(1):37-43.

24. Bert C, Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. *Phys Med Biol*; 2011. 56(16):R113.

25. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Dartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Rev Cancer*; 2016. 16(4):234-49.

26. Khan FM. The physics of radiation therapy: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

27. Garibaldi C, Piperno G, Ferrari A, Surgo A, Muto M, Ronchi S, et al. Translational and rotational

است موجب تولید نقاط داغ در بافت‌های اطراف و صدمه آن‌ها یا ایجاد نواحی گرم نشده در داخل تومور و عود بیماری گردد. از اینرو، گسترش روش کارآمدی که به صورت انتخابی و یکنواخت نانوذرات را به تومور برساند و همچنین تجهیزات طراحی درمان در روش نانوهاپیرترمی موضوعات مهم مطالعاتی در زمینه روش‌های هایپرترمی بر اساس نانوتکنولوژی می‌باشد.

References

1. Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J Particle Ther*; 2015. 2(1):50-4.

2. Enwerem-Bromson N, Abdel-Wahab M. Expanding global access to radiotherapy: the IAEA perspective. *Lancet Oncol*; 2015. 16(10):1151-2.

3. Beik J, Abed Z, Ghoreishi FS, Hosseini-Nami S, Mehrzadi S, Shakeri-Zadeh A, et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. *J Control Rel*; 2016. 235:205-21.

4. Harrington K, Billingham L, Brunner T, Burnet N, Chan C, Hoskin P, et al. Guidelines for preclinical and early phase clinical assessment of novel radiosensitisers. *Bri J Cancer*; 2011. 105(5):628-39.

5. Allahverdi Pourfallah T, Allahverdi M, Riahi Alam N, Ay MR, Zahmatkesh MH. Differential dose volume histograms of Gamma Knife in the presence of inhomogeneities using MRI-polymer gel dosimetry and MC simulation. *Med Phys*. 2009. 36(7):3002-12.

6. Cheng CW, Wong J, Grimm L, Chow M, Uematsu M, Fung A. Commissioning and clinical implementation of a sliding gantry CT scanner installed in an existing treatment room and early clinical experience for precise tumor localization. *Am J Clin Oncol*; 2003. 26(3):e28-e36.

7. Zhang H, Kruijs M, Sonke JJ. Directional sinogram interpolation for motion weighted 4D cone-beam CT reconstruction. *Phys Med Biol*; 2017. 62(6):2254.

8. Olsen J, Green O, Kashani R. World's First Application of MR-Guidance for Radiotherapy. *Missouri Med*. 2015. 2(5):358-60

9. Jensen NK, Mulder D, Lock M, Fisher B, Zener R, Beech B, et al. Dynamic contrast enhanced CT aiding gross tumor volume delineation of liver tumors: an interobserver variability study. *Radiother Oncol*; 2014. 111(1):153-7.

10. Moghaddasi L, Bezak E, Marcu LG. Current challenges in clinical target volume definition: tumour margins and microscopic extensions. *Acta Oncol*; 2012. 51(8):984-95.

11. Salguero FJ, Belderbos JS, Rossi MM,

- localization errors in cone-beam CT based image-guided lung stereotactic radiotherapy. *Phys Med*; 2016. 32(7):859-65.
28. Bertholet J, Worm ES, Fledelius W, Høyer M, Poulsen PR. Time-resolved intrafraction target translations and rotations during stereotactic liver radiation therapy: implications for marker-based localization accuracy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2016. 95(2):802-9.
29. Li H, Zhang X, Park P, Liu W, Chang J, Liao Z, et al. Robust optimization in intensity-modulated proton therapy to account for anatomy changes in lung cancer patients. *Radiother Oncol*; 2015. 114(3):367-72.
30. Amaldi U, Kraft G. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Rep Progress Phys*; 2005. 68(8):1861.
31. Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions. *Nature Rev Clin Oncol*; 2013. 10(7):411-24.
32. Durante M, Reppingen N, Held KD. Immunologically augmented cancer treatment using modern radiotherapy. *Trends Mol Med*; 2013. 19(9):565-82.
33. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Int Med*; 2009. 151(8):556-65.
34. Loeffler JS. Technology assessment in radiation oncology: time for reassessment? *Nature Publishing Group*; 2008.
35. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*; 2015. 136(5).
36. Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. *Nature Rev Clin Oncol*; 2016. 13(3):172-84.
37. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Eng J Med*; 2013. 368(11):987-98.
38. Vega RBM, Ishaq O, Raldow A, Perez CA, Jimenez R, Scherrer-Crosbie M, et al. Establishing cost-effective allocation of proton therapy for breast irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2016. 95(1):11-8.
39. Bradley JA, Dagan R, Ho MW, Rutenberg MS, Li Z, Mendenhall NP. Two-year outcomes of a prospective study of proton therapy for breast cancer regional nodal irradiation. *Am Soc Clin Oncol*; 2015.
40. Martin NE, D'Amico AV. Progress and controversies: radiation therapy for prostate cancer. *Cancer J clin*; 2014. 64(6):389-407.
41. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Five-year biochemical results, toxicity, and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2016. 95(1):422-34.
42. Granovetter M. Proton radiotherapy for primary liver cancers. *Lancet Oncol*; 2016. 17(2):e49.
43. Durante M. Charged particles for liver cancer. *Ann Translat Med*; 2015. 3(22).
44. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*; 2015. 34(5):460-8.
45. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2000. 48(5):1363-70.
46. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammari H, Haie-Méder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol*; 2005. 44(7):700-8.
47. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol*; 2016. 27(4):725-31.
48. Durante M, Tommasino F, Yamada S. Modeling combined chemotherapy and particle therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Frontiers Oncol*; 2015. 5.
49. Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol*; 2012. 103(1):25-31.
50. Shinoto M, Yamada S, Terashima K, Yasuda S, Shioyama Y, Honda H, et al. Carbon ion radiation therapy with concurrent gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2016. 95(1):498-504.
51. Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, Debus J, De Neve W, Durante M, et al. Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol*; 2015. 16(2):e93-e100.
52. Wang X, Hu C, Eisbruch A. Organ-sparing radiation therapy for head and neck cancer. *Nature Rev Clin Oncol*; 2011. 8(11):639-48.
53. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, McAleer MF, De Groot JF, Puduvalli VK, et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2013. 86(2):277-84.
54. Lukens JN, Lin A, Hahn SM. Proton therapy for

- head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*; 2015. 27(3):165-71.
55. Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol*; 2015. 33(29):3277-84.
56. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*; 2014. 15(9):1027-38.
57. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nature Rev Clin Oncol*; 2010. 7(1):44-54.
58. Maquilan G, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer. *Cancer J*; 2016. 22(4):274-9.
59. Berman AT, James SS, Rengan R. Proton beam therapy for non-small cell lung cancer: current clinical evidence and future directions. *Cancers*; 2015. 7(3):1178-90.
60. Graeff C, Lüchtenborg R, Eley JG, Durante M, Bert C. A 4D-optimization concept for scanned ion beam therapy. *Radiother Oncol*; 2013. 109(3):419-24.
61. Schae D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature Rev Clin Oncol*; 2015. 12(9):527-40.
62. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol*; 2014. 59(22):R419.
63. Wedenberg M, Toma-Dasu I. Disregarding RBE variation in treatment plan comparison may lead to bias in favor of proton plans. *Med phys*; 2014. 41(9).
64. Sabin ND, Merchant TE, Harreld JH, Patay Z, Klimo P, Qaddoumi I, et al. Imaging changes in very young children with brain tumors treated with proton therapy and chemotherapy. *Am J Neuroradiol*; 2013. 34(2):446-50.
65. Gunther JR, Sato M, Chintagumpala M, Ketonen L, Jones JY, Allen PK, et al. Imaging changes in pediatric intracranial ependymoma patients treated with proton beam radiation therapy compared to intensity modulated radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2015. 93(1):54-63.
66. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*; 2016. 17(3):287-98.
67. Peeler CR, Mirkovic D, Titt U, Blanchard P, Gunther JR, Mahajan A, et al. Clinical evidence of variable proton biological effectiveness in pediatric patients treated for ependymoma. *Radiother Oncol*; 2016. 121(3):395-401.
68. Durante M. New challenges in high-energy particle radiobiology. *Bri J Radiol*; 2014. 87(1035):20130626.
69. Grün R, Friedrich T, Elsässer T, Krämer M, Zink K, Karger C, et al. Impact of enhancements in the local effect model (LEM) on the predicted RBE-weighted target dose distribution in carbon ion therapy. *Phys Med Biol*; 2012. 57(22):7261.
70. Barker HE, Paget JT, Khan AA, Harrington KJ. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature Rev Cancer*; 2015. 15(7):409-25.
71. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Rev Cancer*; 2004. 4(6):437-47.
72. Strigari L, Benassi M, Sarnelli A, Polico R, D'Andrea M. A modified hypoxia-based TCP model to investigate the clinical outcome of stereotactic hypofractionated regimes for early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Med phys*; 2012. 39(7):4502-14.
73. McKeown S. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours—implications for treatment response. *Br J Radiol*; 2014. 87(1035):20130676.
74. Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ³He, ¹²C- and ²⁰Ne-ion beams. *Rad Res*; 2000. 154(5):485-96.
75. Tinganelli W, Durante M, Hirayama R, Krämer M, Maier A, Kraft-Weyrather W, et al. Kill-painting of hypoxic tumours in charged particle therapy. *Sci Rep*; 2015. 5.
76. Datta NR, Ordonez SG, Gaipl US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev*; 2015. 41(9):742-53.
77. Singh B. Hyperthermia: an ancient science in India. *Int J Hyperther*; 1991. 7(1):1-6.
78. van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. The Kadota fund international forum 2004—Clinical group consensus. *Int J Hyperther*; 2008. 24(2):111-22.
79. Hurwitz M, Stauffer P, editors. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. *Seminars in oncology*; 2014: Elsevier.
80. Datta NR, Puric E, Schneider R, Weber DC, Rogers S, Bodis S. Could hyperthermia with proton therapy mimic carbon ion therapy? Exploring a thermo-radiobiological rationale. *Int J Hyperther*; 2014. 30(7):524-30.
81. Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami D, Rubin P. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 1989.

- 16(3):551-8.
82. Di Corato R, Espinosa A, Lartigue L, Tharaud M, Chat S, Pellegrino T, et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs. *Biomaterials*; 2014. 35(24):6400-11.
83. Hartung G, Mansoori G. In vivo General Trends, Filtration and Toxicity of Nanoparticles. *J Nanomater Mol Nanotechnol*; 2013. 21:17-22.
84. Moussaron A, Vibhute S, Bianchi A, Gündüz S, Kotb S, Sancey L, et al. Ultrasmall Nanoplatfoms as Calcium-Responsive Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Small*; 2015. 11(37):4900-9.
85. Shakeri-Zadeh A, Khoei S, Shiran M-B, Sharifi AM, Khoei S. Synergistic effects of magnetic drug targeting using a newly developed nanocapsule and tumor irradiation by ultrasound on CT26 tumors in BALB/c mice. *J Mat Chem B*; 2015. 3(9):1879-87.
86. Schwartz JA, Price RE, Gill-Sharp KL, Sang KL, Khorchani J, Goodwin BS, et al. Selective nanoparticle-directed ablation of the canine prostate. *Lasers Surg Med*; 2011. 43(3):213-20.
87. Zhou F, Xing D, Ou Z, Wu B, Resasco DE, Chen WR. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes. *J Biomed Optics*; 2009. 14(2):021009-7.
88. Chen Z, Ma L, Liu Y, Chen C. Applications of functionalized fullerenes in tumor theranostics. *Theranostics*; 2012. 2(3):238.
89. Yang K, Feng L, Shi X, Liu Z. Nano-graphene in biomedicine: theranostic applications. *Chem Soc Rev*; 2013. 42(2):530-47.
90. Dutz S, Hergt R. Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy? *Nanotechnology*; 2014. 25(45):452.
91. Bañobre-López M, Teijeiro A, Rivas J. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. *Rep Pract Oncol Radiother*; 2013. 18(6):397-400.
92. Kang T, Li F, Baik S, Shao W, Ling D, Hyeon T. Surface design of magnetic nanoparticles for stimuli-responsive cancer imaging and therapy. *Biomaterials*; 2017. 136:98-114.
93. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neuro-oncol*; 2011. 103(2):317-24.
94. Glazer ES, Curley SA. Non-invasive radiofrequency ablation of malignancies mediated by quantum dots, gold nanoparticles and carbon nanotubes. 2011.
95. Raouf M, Cisneros BT, Corr SJ, Palalon F, Curley SA, Koshkina NV. Tumor selective hyperthermia induced by short-wave capacitively-coupled RF electric-fields. *PloS One*; 2013. 8(7):e68506.
96. Jafarian Dehkordi F, Shakeri-Zadeh A, Khoei S, Ghadiri H, Shiran M-B. Thermal distribution of ultrasound waves in prostate tumor: comparison of computational modeling with in vivo experiments. *ISRN Biomathemat*; 2013. 2013.
97. Wen D. Nanoparticle-related heat transfer phenomenon and its application in biomedical fields. *Heat Trans Eng*; 2013. 34(14):1171-9.
98. Wijlemans J, Bartels L, Deckers R, Ries M, Mali WTM, Moonen C, et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) ablation of liver tumours. *Cancer Imag*; 2012. 12(2):387.
99. Osminkina L, Nikolaev A, Sviridov A, Andronova N, Tamarov K, Gongalsky M, et al. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer. *Micropor Mesopor Mater*; 2015. 210:169-75.
100. Cheng L, Yang K, Chen Q, Liu Z. Organic stealth nanoparticles for highly effective in vivo near-infrared photothermal therapy of cancer. *ACS Nano*; 2012. 6(6):5605-13.
101. Liu Q, Sun C, He Q, Liu D, Khalil A, Xiang T, et al. Ultrathin carbon layer coated MoO₂ nanoparticles for high-performance near-infrared photothermal cancer therapy. *Chem Commun*; 2015. 51(49):10054-7.
102. Chen CH, Wu YJ, Chen JJ. Gold nanotheranostics: photothermal therapy and imaging of Mucin 7 conjugated antibody nanoparticles for urothelial cancer. *BioMed Res Int*; 2015. 2015.
103. Wang P, Xie X, Wang J, Shi Y, Shen N, Huang X. Ultra-small superparamagnetic iron oxide mediated magnetic hyperthermia in treatment of neck lymph node metastasis in rabbit pyriform sinus VX2 carcinoma. *Tumor Biol*; 2015. 36(10):8035-40.
104. Sahu NK, Gupta J, Bahadur D. PEGylated FePt-Fe₃O₄ composite nanoassemblies (CNAs): in vitro hyperthermia, drug delivery and generation of reactive oxygen species (ROS). *Dalton Transact*; 2015. 44(19):9103-13.
105. Xu Y, Karmakar A, Wang D, Mahmood MW, Watanabe F, Zhang Y, et al. Multifunctional Fe₃O₄ cored magnetic-quantum dot fluorescent nanocomposites for RF nanohyperthermia of cancer cells. *J Physic Chem C*; 2010. 114(11):5020-6.
106. Moros E. Physics of thermal therapy: fundamentals and clinical applications: CRC Press; 2012.
107. Wang Q, Liu J. Nanoparticles Enhanced Hyperthermia. *Intracellular Delivery*: Springer; 2011. 567-98.
108. San BH, Moh SH, Kim KK. Investigation of the heating properties of platinum nanoparticles under a radiofrequency current. *Int J Hyperther*; 2013. 29(2):99-105.
109. Raouf M, Corr SJ, Zhu C, Cisneros BT, Kaluarachchi WD, Phounsavath S, et al. Gold

nanoparticles and radiofrequency in experimental models for hepatocellular carcinoma. *Nanomedicine: Nanotechnol Biol Med*; 2014. 10(6):1121-30.

110. Chu W, Staruch RM, Pichardo S, Tillander M, Köhler MO, Huang Y, et al. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Hyperthermia for Recurrent Rectal Cancer: MR Thermometry Evaluation and Preclinical Validation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2016. 95(4):1259-67.

111. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev*; 2017. 109:84-101.

112. Wahl DR, Lawrence TS. Integrating chemoradiation and molecularly targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*; 2017. 109:74-83.

113. Stapleton S, Jaffray D, Milosevic M. Radiation effects on the tumor microenvironment: Implications for nanomedicine delivery. *Adv Drug Deliv Rev*; 2017. 109:119-30.

114. Schildkopf P, Frey B, Mantel F, Ott OJ, Weiss E-M, Sieber R, et al. Application of hyperthermia in addition to ionizing irradiation fosters necrotic cell death and HMGB1 release of colorectal tumor cells. *Biochem biophys Res Commun*; 2010. 391(1):1014-20.

115. Mantel F, Frey B, Haslinger S, Schildkopf P, Sieber R, Ott OJ, et al. Combination of ionising irradiation and hyperthermia activates programmed apoptotic and necrotic cell death pathways in human colorectal carcinoma cells. *Strahlenther Onkol*; 2010. 186(11):587-99.

116. Park J, Park J, Ju EJ, Park SS, Choi J, Lee JH, et al. Multifunctional hollow gold nanoparticles designed for triple combination therapy and CT imaging. *J Control Rel*; 2015. 207:77-85.