



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Hypertermický systém pro nádorová onemocnění v oblasti hlavy

Hyperthermia system for tumor diseases in the head region

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Vedoucí práce: Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D.

Matěj Mácha

Kladno 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Mácha** Jméno: **Matěj** Osobní číslo: **492244**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Hypertermický systém pro nádorová onemocnění v oblasti hlavy

Název bakalářské práce anglicky:

Hyperthermia system for tumor diseases in the head region

Pokyny pro vypracování:

Navrhněte hypertermický systém pro léčbu nádorových onemocnění v oblasti hlavy. Pro nejméně šest pacientů/pacientek s gliomem mozku vytvořte ze série CT snímků 3D modely. Okolo těchto 3D modelů vytvořte v simulátoru elektromagnetického pole Sim4Life řadu 6, 12 a 24 dipólových anténních elementů pracujících na frekvenci 434 MHz. Mezi dipólové antény a povrch pacienta/pacientky umístěte vodní bolus vyplněný demineralizovanou vodou. Provedte optimalizaci amplitudy a fáze signálů jednotlivých anténních elementů s ohledem na maximalizaci ohřevu oblasti nádoru. Pro všechny 3D modely a všechny studované anténní konfigurace analyzujte pokrytí oblasti nádoru měrným absorbovaným výkonem (SAR).

Seznam doporučené literatury:

- [1] Margarethus M. Paulides, Development of a clinical head and neck hyperthermia applicator, 2007, ISBN 978-90-8891-009-8
- [2] Richard A. M. Canters, Optimization and control in deep hyperthermia, 2013, ISBN 978-90-8891-607-1
- [3] H. P. Kok, E. N. K. Cressman, W. Ceelen, C. L. Brace, R. Ivkov, H. Grull, G. ter Haar, P. Wust, J. Crezee, Heating technology for malignant tumors: a review, International Journal of Hyperthermia, ročník 37, číslo 1, 2020, 711-741 s.

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

prof. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **18.09.2022**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Hypertermický systém pro nádorová onemocnění v oblasti hlavy“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12.5.2022

.....

Matěj Mácha

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval panu Ing. Tomáši Dřížd'alovi, Ph.D., vedoucímu mé bakalářské práce, za odborné vedení, velkou ochotu a trpělivost, které mi během tvorby této práce věnoval. Také bych chtěl poděkovat své rodině za podporu během studia.

ABSTRAKT

Hypertermický systém pro nádorová onemocnění v oblasti hlavy

Tato bakalářská práce měla za cíl navržení hypertermického systému pro léčbu nádorů mozku. Bylo vytvořeno šest trojrozměrných modelů pacientů s gliomem mozku v programu Sim4Life, kolem těchto modelů byl vytvořen bolus naplněný demineralizovanou vodou a po jeho obvodu řada 6, 12 s 24 dipólových anténních elementů. Byly provedeny simulace pro pracovní frekvenci 434 MHz, optimalizovány amplitudy a fáze signálů jednotlivých anténních elementů a analyzováno pokrytí nádoru měrným absorbovaným výkonem (SAR). Nejlepším výsledkem byla simulace modelů s 6 anténními elementy, aplikátor s 12 dipóly vykazuje nižší pokrytí SAR cílové oblasti. Aplikátor s 24 dipóly je při optimalizaci v programu Sim4Life neúčinný a vyžaduje jiný způsob optimalizace.

Klíčová slova

Hypertermický systém, gliom mozku, SAR, 3D model

ABSTRACT

Hyperthermia system for tumor diseases in the head region

The goal of this Bachelor thesis was designing a hyperthermia system for the therapy of brain tumors. Six 3D models of patients with brain glioma were created in the Sim4Life program, around these models was created a bolus filled with demineralized water and on its circumference a series of 6, 12 and 24 dipole antenna elements. Simulations were carried out for the working frequency of 434 MHz, amplitudes and phases were optimized for each antenna element and coverage of the tumor with specific absorption rate (SAR) was analyzed. The best result was the simulation of models with 6 antenna elements, applicator with 12 dipoles shows lower SAR coverage of the target region. Applicator with 24 dipoles is ineffective when optimized in the Sim4Life program and requires a different optimization method.

Keywords

Hyperthermia system, brain glioma, SAR, 3D model

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	8
Seznam obrázků	9
1 Úvod	11
2 Přehled současného stavu	12
2.1 Princip metody	12
2.2 Simulace hypertermie.....	13
2.2.1 Postup při simulaci	13
2.2.2 Segmentace tkání.....	14
2.2.3 Simulace elektromagnetického pole.....	16
2.2.4 Výpočet teploty	17
2.2.5 Optimalizace.....	18
2.3 Reálné používané hypertermické aplikátory	19
2.3.1 Lucite cone applicator	19
2.3.2 HYPERcollar	20
3 Cíle práce	22
3.1 Vytvoření 3D modelů pacientů ze segmentovaných CT snímků.....	22
3.2 Vytvoření aplikátorů	22
3.3 Optimalizace amplitudy a fáze, analýza pokrytí měrným absorbovaným výkonem.....	22
4 Metody	23
5 Výsledky	28
5.1 Vytvoření 3D modelů pacientů	28
5.2 Aplikátory.....	31
5.3 Optimalizace amplitudy a fáze, analýza pokrytí měrným absorbovaným výkonem.....	33
6 Diskuse	47
7 Závěr	49
Seznam použité literatury	50
Příloha A: Obsah nahraných souborů	53

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
f	Hz	Frekvence
SAR	$W \cdot kg^{-1}$	Měrný absorbovaný výkon („specific absorption rate“)
l	m	Délka
h	m	Výška
σ	S/m	Elektrická vodivost
ϵ_r	-	Relativní permitivita
P	W	Výkon
φ	°	Fáze

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
HTP	Hyperthermia treatment planning
CEM43	Cumulative equivalent minutes at 43 °C
HSP	Heat shock proteins
HSF	Heat shock factor
LCA	Lucite cone applicator
PEC	Perfect electrical conductor

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Schéma pracovního postupu pro elektromagnetickou hypertermii v oblasti hlavy a krku [7, upraveno].....	14
Obrázek 2.2: Příklad manuální segmentace – na obrázku vlevo barevně rozlišené tkáně na řezu hlavou po segmentaci v programu iSeg, vpravo původní CT snímek hlavy	15
Obrázek 2.3: Příklad 3D modelu vytvořeného z nasegmentovaných tkání v programu Sim4Life	16
Obrázek 2.4: Příklad modelu vaskulatury – cévní strom, zobrazená diagonální rovina jej rozděluje na oblast s nízkou a vysokou perfuzí [10, upraveno].....	18
Obrázek 2.5: LCA, vodní bolus a rovinný svalový fantom [12].....	19
Obrázek 2.6: Jednotlivé součásti aplikátoru Hypercollar [13, upraveno].....	20
Obrázek 2.7: Schematické znázornění systému vodního bolusu, šipky ukazují směr toku vody v trubkách [13, upraveno].....	21
Obrázek 4.1: Ukázka segmentace na řezu hlavou v programu iSEG.....	23
Obrázek 4.2: Model pro zjištění vhodné délky ramena anténního elementu, celková délka zobrazené antény včetně zdroje 60,9 mm	25
Obrázek 4.3: Graf závislosti frekvence s nejnižším koeficientem odrazu na délce ramena anténního elementu	26
Obrázek 5.1: 3D model pacienta	28
Obrázek 5.2: Druhý 3D model pacienta.....	28
Obrázek 5.3: Třetí 3D model pacienta	29
Obrázek 5.4: Čtvrtý 3D model pacienta.....	29
Obrázek 5.5: Pátý 3D model pacienta	30
Obrázek 5.6: Šestý 3D model pacienta	30
Obrázek 5.7: Aplikátor s 6 anténními elementy.....	31
Obrázek 5.8: Aplikátor s 12 anténními elementy.....	31
Obrázek 5.9: Aplikátor s 24 anténními elementy.....	32
Obrázek 5.10: Umístění aplikátoru na prvním patientském modelu	32
Obrázek 5.11: Příklad umístění modelu nádoru ve třetím patientském modelu, pohled na mozek seshora.....	33
Obrázek 5.12: Rozložení SAR u prvního patientského modelu s 6 dipóly	34

Obrázek 5.13: Rozložení SAR u prvního patientského modelu s 12 dipóly	34
Obrázek 5.14: Rozložení SAR u prvního patientského modelu s 24 dipóly	35
Obrázek 5.15: Rozložení SAR u druhého patientského modelu s 6 dipóly	35
Obrázek 5.16: Rozložení SAR u druhého patientského modelu s 12 dipóly	36
Obrázek 5.17: Rozložení SAR u druhého patientského modelu s 24 dipóly	36
Obrázek 5.18: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 6 dipóly	37
Obrázek 5.19: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 12 dipóly	37
Obrázek 5.20: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 24 dipóly	38
Obrázek 5.21: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 6 dipóly	38
Obrázek 5.22: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 12 dipóly	39
Obrázek 5.23: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 24 dipóly	39
Obrázek 5.24: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 6 dipóly	40
Obrázek 5.25: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 12 dipóly	40
Obrázek 5.26: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 24 dipóly	41
Obrázek 5.27: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 6 dipóly	41
Obrázek 5.28: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 12 dipóly	42
Obrázek 5.29: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 24 dipóly	42
Obrázek 5.30: Rozložení SAR u prvního modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	44
Obrázek 5.31: Rozložení SAR u druhého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	44
Obrázek 5.32: Rozložení SAR u třetího modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	45
Obrázek 5.33: Rozložení SAR u čtvrtého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	45
Obrázek 5.34: Rozložení SAR u pátého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	46
Obrázek 5.35: Rozložení SAR u šestého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace	46

1 Úvod

Hypertermie je léčebná metoda založená na zvýšení teploty tkáně, což vede ke zvýšení citlivosti dané tkáně na další terapeutické metody, jako je radioterapie nebo chemoterapie. Vývoj terapie vedl ke vzniku množství hypertermických metod založených na rozdílných principech ohřevu (pomocí elektromagnetického pole, ultrazvuku a dalších). Jednotlivé metody se odlišují rozdílnou hloubkou ohřevu, přesností a velikostí ohřívané oblasti, a kvalita aplikované hypertermické léčby se proto velmi liší v závislosti na zdravotnickém zařízení, kde je léčba aplikována. Hypertermie je v onkologii uznávanou metodou pro léčbu mnoha nádorových onemocnění, například pro rekurentní rakovinu prsu, sarkomu měkkých tkání nebo rakoviny děložního hrdla [1, 2, 3].

Měření teploty při terapii pro zajištění optimální léčby je nutno provádět invazivními katetry, což omezuje měření na několik bodů, popřípadě je toto měření zcela vynecháno. Řešením tohoto problému je buď měření teploty pomocí MRI, nebo plánování hypertermické léčby (hypothermia treatment planning, HTP), které umožňuje optimalizaci nastavení jak před hypertermickou léčbou, tak během ní. HTP je také používáno pro studium návrhů anténních elementů a aplikátorů. [2, 3]

Tato práce se zabývá návrhem hypertermického systému pro pacienty s gliomem mozku. Modely pacientů budou vytvořeny z volně dostupných sad CT snímků. Hypertermické aplikátory budou tvořeny vodním bolusem s dipólovými anténními elementy po jeho obvodu, systém bude optimalizován z hlediska amplitudy a fáze a bude analyzováno pokrytí cílové oblasti v hlavě modelu pacienta měrným absorbovaným výkonem.

2 Přehled současného stavu

2.1 Princip metody

Teplota používaná při hypertermii se pohybuje v rozmezí 39–45 °C, ve kterém dochází k poškození proteinů, což je základem metody – v tomto rozmezí dochází k denaturaci proteinů, a to vede k jejich agregaci. Do tohoto teplotního rozmezí spadá i tepelně indukovaná buněčná smrt [4].

Poškození bílkovin hraje centrální úlohu v biologických účincích hypertermie, přesto je známo jen velmi málo o samotném procesu, kterým jsou buňky zabity. Tepelně vyvolaná denaturace bílkovin nastává náhodně všude v buňce, ale bílkoviny v buněčném jádře se jeví k tomuto poškození jako nejcitlivější, anebo jsou v prostředí buněčného jádra nejpriznivější podmínky k agregaci proteinů. I poškození v dalších částech buňky ale může přispívat k buněčné smrti po tepelném šoku [4].

Dalšími známými mechanismy, které napomáhají léčbě, jsou zvýšení průtoku krve, reoxygenace a stimulace imunitní reakce organismu. Tímto se odlišuje od extrémní hypertermie, nebo také termální ablace, která využívá vyšších teplot k přímému ničení nádorových buněk. Terapeutický efekt závisí na teplotě a době zahřívání, a terapie je obvykle aplikována jednou až dvakrát týdně v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií, a to buď současně nebo jen s velmi krátkou časovou prodlevou. Vzhledem k tomu, že běžně používanou cílovou teplotou je 43 °C, je tento efekt často vyjadřován jako ekvivalent doby ohřevu v minutách při této teplotě – CEM43 („cumulative equivalent minutes at 43 °C“) [1, 3, 5].

Zvýšení teploty přechodně zvyšuje expresi genů teplotního šoku, které kódují bílkoviny teplotního šoku – tzv. „heat shock proteins“ (HSP). Mechanismus odpovědi na teplotní šok je kontrolován autoregulační smyčkou – odpovídající transkripční faktor HSF-1 (faktor teplotního šoku, „heat shock factor“) je za normálních okolností inaktivován, ale po zahřátí se HSP začnou s vyšší afinitou vázat k nesloženým proteinům, což spustí uvolňování HSF-1 z HSP a iniciuje transkripci genů teplotního šoku. Po opravě poškození, které teplotní šok způsobil, začnou HSP bez substrátu vázat HSF-1 zpět. HSP se řadí mezi molekulární chaperony. Chaperony obecně pomáhají správnému skládání proteinů tím, že zabraňují jejich agregaci a uplatňují se při běžných fyziologických procesech jako je translace nebo transport přes membránu. Při tepelném stresu se HSP váží na denaturované proteiny a brání jejich nevratné agregaci, čímž kontrolují agregaci a substráty jsou udržovány ve stavu, kdy je po pominutí stresové situace možné je reaktivovat nebo degradovat. Zvýšení HSP před vyvoláním tepelného šoku zvýší tepelnou rezistenci buněk [4].

Zahřívání pomocí elektromagnetického pole funguje na základě aplikace vysokofrekvenčního střídavého sinusového elektromagnetického pole, které je generováno pomocí jednoho nebo více anténních elementů. Protože polární molekuly mají elektrický dipólový moment, neustále se řadí dle střídavého elektromagnetického pole, což způsobuje, že se rotující molekuly pohybují a navzájem sráží, čímž si mezi sebou vyměňují energii a vytvářejí teplo. Techniky zahřívání pomocí elektromagnetického pole lze dále rozdělit dle použitých frekvencí, vlnových délek a hloubky vniku [1].

2.2 Simulace hypertermie

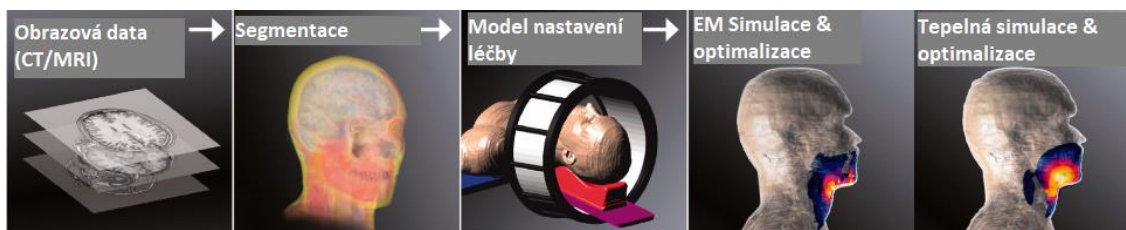
2.2.1 Postup při simulaci

Při plánování hypertermické léčby se využívá počítačových simulací, v nichž byl v posledních letech učiněn značný pokrok. Simulace umožňují asistenci při konfiguraci aplikátorů a designu systému, porovnávají efektivitu jednotlivých přístrojů u konkrétních pacientů, vyhodnocují vliv kovových implantátů na terapii a asistují při optimalizaci fáze a amplitudy signálů jednotlivých anténních elementů přímo během léčby [6].

Při běžném plánování léčby pro regionální radiofrekvenční hypertermii jsou provedeny čtyři hlavní kroky:

- Segmentace tkání pro vytvoření dielektrického a termálního modelu
- Simulace elektromagnetického pole
- Optimalizace fáze a amplitudy
- Výpočet teploty

Pro každý krok jsou používány specializované simulační techniky a je k dispozici řada metod, které se liší přesností, komplexitou modelování, použitelností v klinické praxi z hlediska času simulace a/nebo času předběžného zpracování atd. [6]. Schéma postupu je na obrázku 2.1.

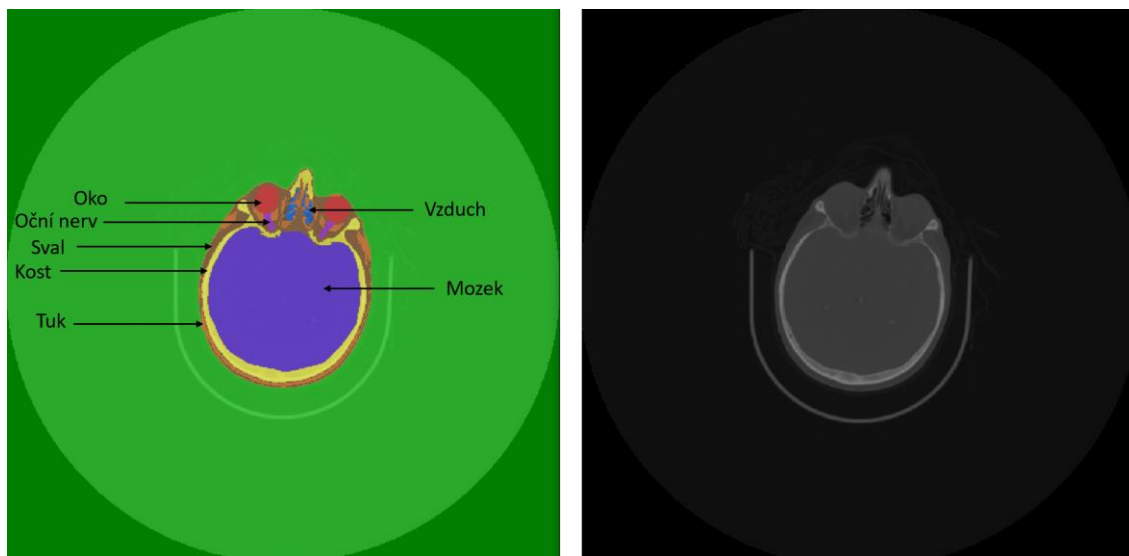


Obrázek 2.1: Schéma pracovního postupu pro elektromagnetickou hypertermii v oblasti hlavy a krku [7, upraveno]

2.2.2 Segmentace tkání

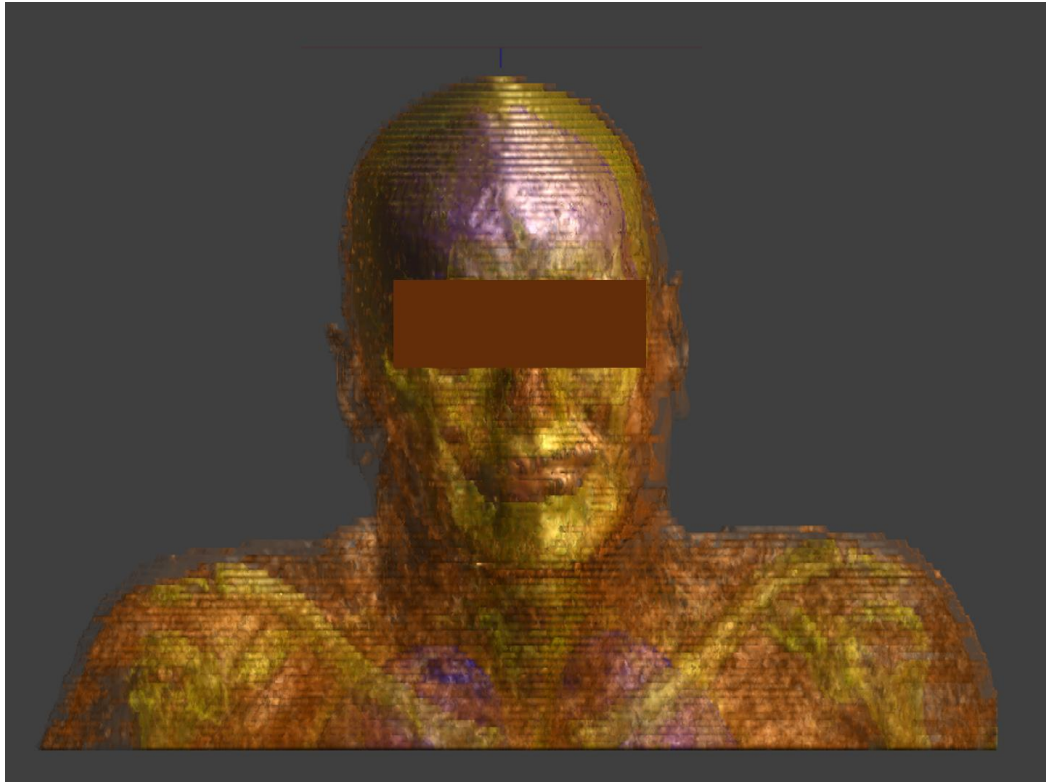
První částí při plánování hypertermické léčby je segmentace tkání. Dielektrické vlastnosti, které určují absorpci energie ve tkáni, se liší u jednotlivých tkání a orgánů v lidském těle, což silně ovlivňuje výsledek simulace. Segmentace je založena na CT nebo MRI skenu ve stejné pozici, ve které bude pacient během vlastní hypertermické léčby. Výhoda MRI skenu oproti CT spočívá v lepším rozlišení měkkých tkání a zároveň neznamená žádnou radiační zátěž pro pacienta. Byla zkoumána možnost (manuální) segmentace na základě kombinovaného CT/MRI skenu pro oblast hlavy a krku, což zpřesňuje predikci rozložení teploty. Tato kombinovaná metoda segmentace je proto nyní vyvíjena [6].

Segmentace může být prováděna manuálně nebo poloautomaticky. Poloautomatická segmentace je výhodná z hlediska času, nicméně některé orgány s podobnou hustotou jsou segmentovány jako svalová tkáň, přestože mají zcela odlišné dielektrické vlastnosti. Naproti tomu manuální segmentace je sice přesnější, avšak časově náročná. Cílová oblast by měla být manuálně zvýrazněna, aby bylo možné porovnat jednotlivé plány léčby z hlediska pokrytí této oblasti. Požadovaná úroveň detailů záleží na požadované přesnosti, přičemž typicky je mnohem vyšší než například u radioterapie, neboť je nutné rozlišit mnohem více druhů tkání, vzhledem k jejich výrazně odlišným dielektrickým vlastnostem [6,7]. Ukázka segmentace je na obrázku 2.2.



Obrázek 2.2: Příklad manuální segmentace – na obrázku vlevo barevně rozlišené tkáně na řezu hlavou po segmentaci v programu iSeg, vpravo původní CT snímek hlavy

Po segmentaci některým z výše uvedených způsobů následuje přiřazení dielektrických vlastností jednotlivým tkáním dle dostupné literatury. Získané hodnoty bohužel vykazují velké rozpětí (~50 %), což způsobuje nepřesnost kolem 20 %, a to jak z hlediska specifického absorbovaného výkonu („specific absorption rate“, SAR), tak i predikce teploty. To je způsobeno tím, že tkáně jsou nehomogenní a zároveň se jejich vlastnosti liší pacient od pacienta, přičemž největší rozdíly vykazují tkáně prsu a mozku, získané z MRI. Z takto specifikovaných segmentovaných tkání je vytvořen 3D model pacienta [6,7]. Příklad 3D modelu je na obrázku 2.3.



Obrázek 2.3: Příklad 3D modelu vytvořeného z nasegmentovaných tkání v programu Sim4Life

2.2.3 Simulace elektromagnetického pole

Po vytvoření patientského modelu je vytvořen model aplikátoru, zkombinován s modelem pacienta a následuje výpočet rozložení elektromagnetického pole řešením Maxwellových rovnic. Aby byla simulace klinicky reprezentativní, je nutné, aby se poloha pacienta v simulaci shodovala s polohou pacienta během klinické léčby. Při frekvenci kolem 70 MHz je přípustná odchylka polohy méně než 1-2 cm, při vyšších frekvencích musí být polohování ještě přesnější z důvodů menší vlnové délky EM pole [6].

Při simulaci se používá metoda konečných diferencí v časové doméně („finite difference time domain method“, FDTD). Tato metoda využívá diskretizace výpočetní domény do obdélníkových voxelů. Standardní FDTD metoda je založena na tzv. Yeeho buňce, kde jsou části elektrického pole umístěny na hranách voxelů a magnetické vlastnosti na jejich stěnách, nebo obráceně. Šíření elektromagnetického pole je vypočítáváno v jednotlivých postupných časových krocích, dokud není dosaženo rovnovážného stavu. Metoda je velmi efektivní z hlediska paměti a výpočetního času, ale vytváří schodovité artefakty na nepravidelných a geometricky podrobných částech povrchu tkání [6].

Další metodou založenou na diferenčních rovnicích je metoda konečných prvků (finite element method, FE). Její výhodou při srovnání s FDTD metodou je vyšší přesnost u nepravidelných povrchů tkání. Avšak je spojena s komplikovanějším tvořením výpočetní mřížky a vyžaduje komplikovaný a specializovaný software, neboť je nutné výpočetní doménu rozdělit do čtyřstěnných nebo šestistěnných prvků. Dalšími možnostmi jsou metody založené na integrálních rovnicích [6].

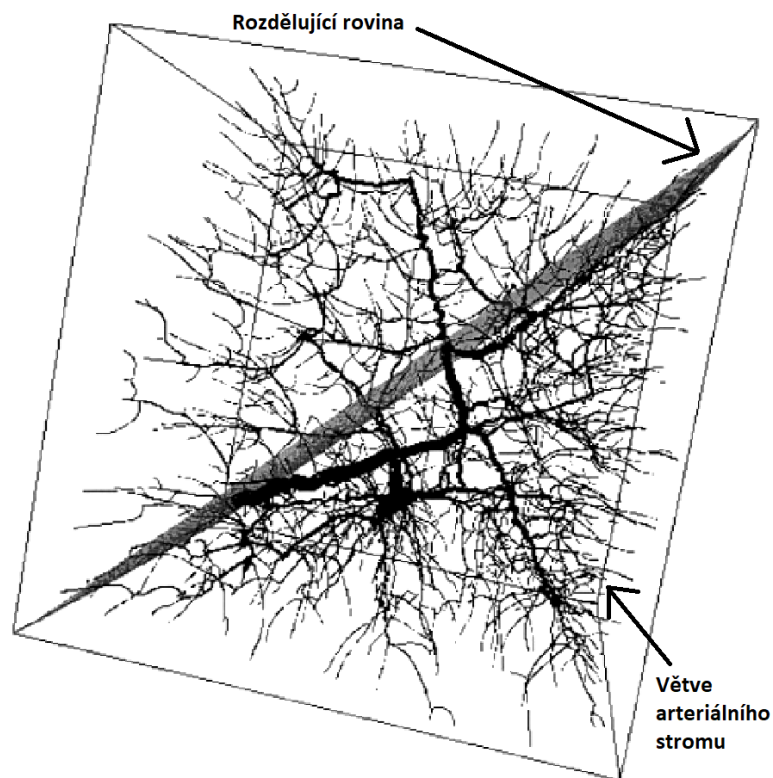
Hypertermická léčba je obvykle limitována tvorbou tzv. horkých míst („hot spots“), kde lokálně ve zdravé tkáni dochází k nárůstu teploty, přičemž příčinou jsou lokální maxima elektromagnetického pole v místech vysokého dielektrického kontrastu (např. rozhraní sval-kost). Pro předcházení těmto problémům se využívá optimalizace parametrů antén, konkrétně fáze a amplitud vstupního signálu. [7]

2.2.4 Výpočet teploty

Modelování teploty se využívá pro získání vzhledu do trojrozměrného rozložení teploty, které je dáno rozložením specifického absorbovaného výkonu (SAR) a chladicími mechanismy – vedením tepla, perfuzí a chlazením vodního bolusu. Nejvýznamnějším z těchto mechanismů je perfuze, která je v současnosti modelována za pomoci předpověditelných hodnot pocházejících z lékařské literatury, což zároveň znamená určitou úroveň nepřesnosti, neboť trojrozměrná měření perfuze během hypertermické léčby jsou velmi obtížně proveditelná [6].

Průtok krve se výrazně liší mezi jednotlivými typy nádorů, ale je velmi heterogenní i v rámci jediného nádoru. Perfuze se obvykle snižuje se zvyšující se velikostí nádoru, částečně z důvodu úpadku krevního řečiště a částečně z důvodu rychlého růstu nádorových buněk (v porovnání s krevním řečištěm). V malých nádorech je obvykle průtok krve za normální teploty vyšší než u běžné tkáně, u velkých nádorů je tomu naopak. Nádorová tkáň však vykazuje (v porovnání s běžnou tkání) omezenou schopnost zvýšení průtoku krve při zahřátí, což má za následek pomalejší rozptýlení tepla, avšak relativní perfuze u některých nádorů i tak zůstává vyšší než u okolních tkání i přes toto zvýšení teploty. [9].

Byla vyvinuta řada termálních modelů s různou složitostí, a tyto modely je možné obecně rozdělit do dvou kategorií – modely kontinua, kde je efekt perfuze modelován jako izotropní chladič, a modely diskrétní vaskulatury, kde jsou diskrétně modelovány teplotně významné cévy, aby bylo možné predikovat lokální teplotní nehomogenity, vytvoření takového modelu je ovšem velmi náročné na čas [6, 7]. Příklad diskrétního modelu vaskulatury je na obrázku 2.4.



Obrázek 2.4: Příklad modelu vaskulatury – cévní strom, zobrazená diagonální rovina jej rozděľuje na oblast s nízkou a vysokou perfúzí [10, upraveno]

2.2.5 Optimalizace

Optimalizace hypertermické léčby je poměrně složitá, neboť moderní hypertermické systémy obsahují velké množství antén, pro které je třeba najít nejefektivnější nastavení fází a amplitud signálu. Obecně lze usilovat o dosažení jednoho nebo více následujících cílů: dosažení určitého rozložení teploty, optimalizace ohřevu nádoru v porovnání se zdravou tkání, zamezení tvorby horkých míst (hot spots) a maximální SAR pokrytí nádoru. Optimalizační metody lze rozdělit na metody zakládající se na SAR a na metody na základě teploty. [6,7]

Optimalizace na základě SAR se používá s ohledem na korelaci mezi SAR a teplotou, její nevýhodou je, že je obtížné přesně zahrnout relevantní chladicí mechanismy, jako je perfuze, tepelná vodivost a chlazení bolusu. Efektivním způsobem optimalizace SAR je maximalizace koeficientu absorbovaného výkonu v nádoru a vážené energetické normy mimo nádor pomocí metody vlastních čísel („eigenvalue technique“). Dále se používají genetické algoritmy nebo optimalizace roje částic („particle swarm optimization“). Kvalita výsledné optimalizace je závislá na cíli nebo cílové funkci optimalizace [6].

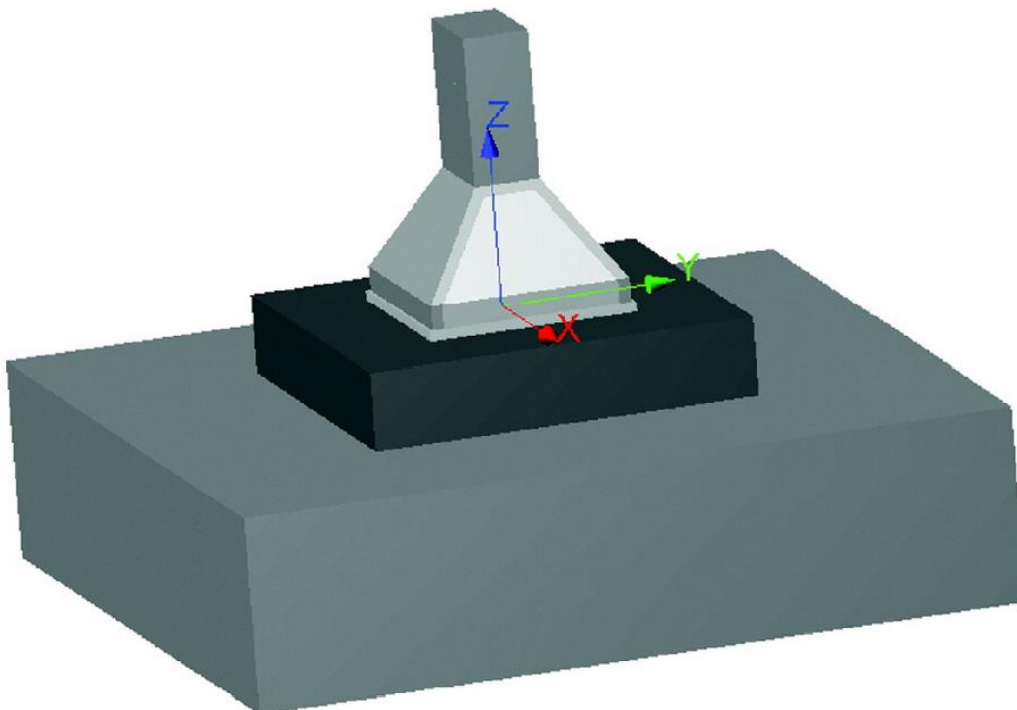
Optimalizace na základě teploty maximalizuje teplotu nádoru s omezeními pro teplotu normálních tkání. Tento proces vyžaduje značné množství výpočtů, a protože

výpočty odpovídajících diferenciálních rovnic jsou výpočetně velmi náročné, byly vyvinuty efektivnější metody – metoda výpočtu rozložení teploty pomocí superpozice předem vypočítaných rozložení, nebo metoda virtuálního zdroje, která kombinuje výběr předem vypočítaných nastavení fází a amplitud (tzv. virtuálních zdrojů), které nejpravděpodobněji zahřejí nádor, a kde je předpokládáno, že optimální nastavení amplitudy a fáze může být reprezentováno jako vážené kombinace těchto virtuálních zdrojů [6].

2.3 Reálné používané hypertermické aplikátory

2.3.1 Lucite cone applicator

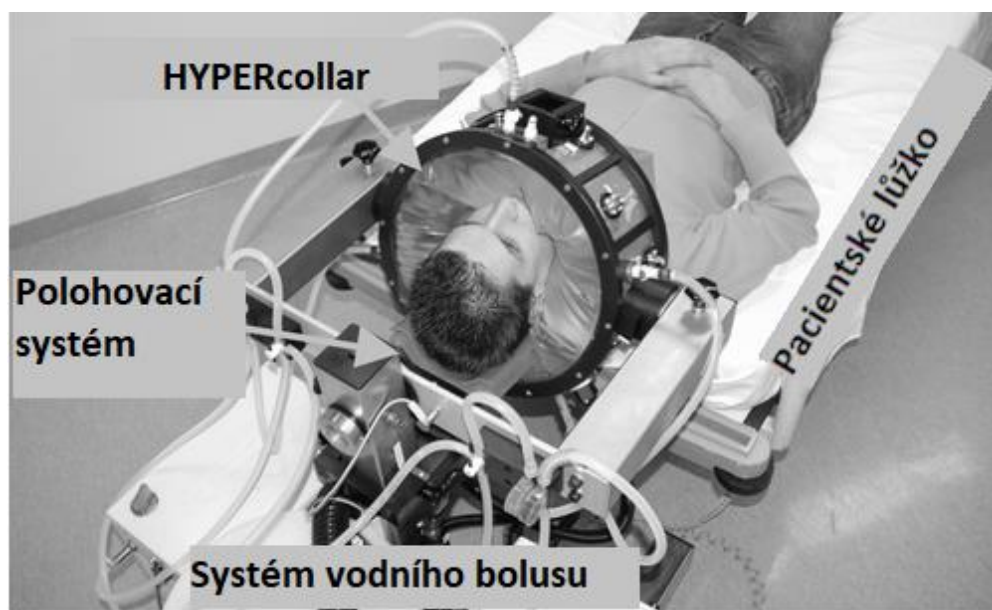
Lucite cone applicator (LCA, kuželový aplikátor z lucitu (plexiskla)) je vlnovodný aplikátor vyplněný vodou a pracující na frekvenci 433 MHz. Jedná se o vývoj konvenčního vlnovodného aplikátoru. Velikost rohového otvoru je $10 \times 10 \text{ cm}^2$. LCA využívá cirkulující vodní bolus a může být kombinován s až pěti dalšími aplikátory pro pokrytí většího pole léčby [11]. Systém je zobrazen na obrázku 2.5.



Obrázek 2.5: LCA, vodní bolus a rovinný svalový fantom [12]

2.3.2 HYPERcollar

HYPERcollar je systém aplikátoru hypertermického systému pro oblast hlavy a krku – byl použit například pro léčbu nádorů v ústní dutině, nosohltanu, hltanu, štítné žláze nebo vedlejších nosních dutin. Systém se skládá z prstence antén, vodního bolusu a polohovacího systému [13,14]. Systém je zobrazen na obrázku 2.6.

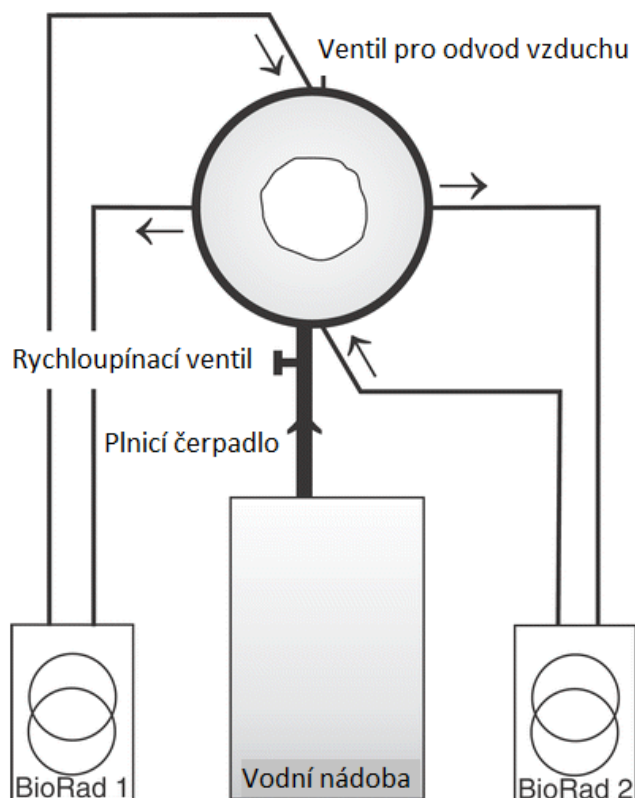


Obrázek 2.6: Jednotlivé součásti aplikátoru Hypercollar [13, upraveno]

Napájecí systém zajišťuje dodávání výkonných radiofrekvenčních pulzů aplikátoru, s přesností napájení v rozmezí 5 % a přesností fáze v rozmezí 2°. Systém přímé digitální syntézy nejprve vyše dvanáct koherentních signálů o frekvenci 433,92 MHz s nezávislým fázovým posunem, které jsou poté zesíleny až na 150 W. Přírůstky výkonu a fáze jsou měřeny dvanácti detektory, které používají k porovnání signály systému přímé digitální syntézy. Signál je přenášen ze zesilovačů na C-konektory antén pomocí nízkoztrátových koaxiálních kabelů [13].

Samotný HYPERcollar se skládá průhledného válce z plexiskla o průměru 40 cm a výšce 15 cm pokrytého vodivou gázou, která tvoří vodivé základní desky nutné k připojení antén. Dvanáct antén je namontováno ve dvou prstencích na válec, samotné antény se skládají z mosazných kousků orientovaných ve směru osy z pacienta. Mezi základní desku a mosaz je umístěna nízká dielektrická podpora pro zvýšení robustnosti systému. Celý aplikátor je připevněn k pohyblivému vozíku a může být otáčen podél os z a x. K válci z plexiskla je připevněn vodní bolus pro chlazení kůže a efektivní přenos elektromagnetických vln z antén na pacienta [13].

System vodního bolusu používá demineralizovanou vodu, která je cirkulována za pomoci dvou chlazených recirkulátorů Bio-Rad (viz schéma na obrázku 2.7). Body přítoku a odtoku jsou umístěny v každém druhém kvadrantu, aby bylo dosaženo maximální homogenity ve vodním bolusu. System využívá speciální pumpy, která dokáže naplnit bolus za přibližně 30 sekund a vypouštěcím ventilem je možné jej vyprázdnit za méně než 5 sekund. Na aplikátoru je umístěn malý ventil, který slouží k odstranění vzduchu během plnění. Recirkulátory umožňují zahřátí nebo ochlazení vody na požadovanou teplotu před zahájením léčby [13].



Obrázek 2.7: Schematické znázornění systému vodního bolusu, šipky ukazují směr toku vody v trubkách [13, upraveno]

Před léčbou je pacient polohován hlavou přes okraj postele a aplikátor je umístěn tak daleko, jak je možné, přes pacientovu hlavu (ponechávajíc asi 1 cm místa mezi rameny a aplikátorem). Poté je pacient umístěn do správně výšky nastavením postele a podpory krku. Pro ověření souhlasu polohy pacienta s plánovanou polohou při léčbě jsou ověřovány souřadnice nosu a jugulárního zářezu za pomoci speciálně zkonstruovaného měřicího zařízení.

3 Cíle práce

Cílem této práce je navržení hypertermického systému pro léčbu nádorových onemocnění v oblasti hlavy.

3.1 Vytvoření 3D modelů pacientů ze segmentovaných CT snímků

Prvním krokem při vytváření modelů pro systém je zpracování CT snímků. Bude použito šest sad snímků zahrnujících hlavu, krk a ramena pacientů. Tyto snímky budou segmentovány v programu iSEG, čímž bude docíleno rozlišení jednotlivých tkání.

Po segmentaci budou snímky importovány do programu Sim4Life. Zde bude z každé sady vytvořen trojrozměrný model pacienta, přičemž jednotlivé voxely modelu již budou rozřazeny do skupin dle jmen tkání použitých při segmentaci. V tomto programu budou také probíhat všechny následující výpočty a optimalizace.

3.2 Vytvoření aplikátorů

Druhým krokem bude vytvoření samotných hypertermických aplikátorů. Dle zadání se bude skládat z bolusu vyplněného demineralizovanou vodou a sady anténních elementů – první aplikátor bude mít po svém obvodu těchto dipólů 6, druhý 12 a třetí 24. Pracovní frekvence anténních elementů je 434 MHz, jejich konkrétní podoba v programu bude úsečka skládající se ze dvou ramen a zdroje mezi nimi. Poslední částí tohoto kroku bude vytvoření gliomu, který na volně dostupných snímcích není a nelze jej zahrnout při vytváření specifických 3D modelů pacientů. Nádor bude představován koulí o průměru 30 mm manuálně umístěné do mozku modelů.

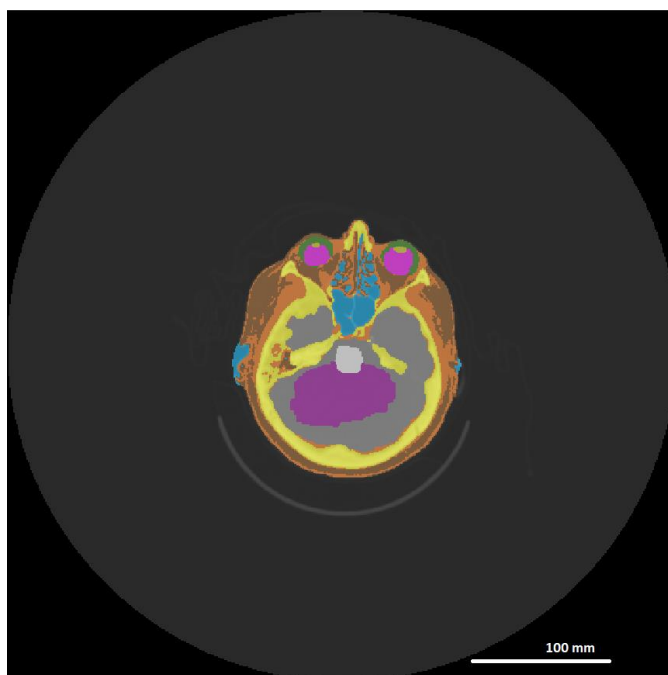
3.3 Optimalizace amplitudy a fáze, analýza pokrytí měrným absorbovaným výkonem

Dalším cílem bude optimalizace fáze a amplitudy anténních elementů aplikátoru. Pro tuto část bude využita funkce programu Sim4Life *HyperT Optimizer*, která poskytne požadované fáze a amplitudy signálů pro jednotlivé dipólové antény u každého modelu. Poslední částí zadání je analýza funkčnosti navrženého aplikátoru pomocí pokrytí léčené oblasti měrným absorbovaným výkonem (SAR). Tato část bude zpracována grafickým zobrazením rozložení SAR v řezu hlavou ve výšce odpovídající umístění nádoru.

4 Metody

Návrh hypertermického systému byl realizován ve dvou programech – prvním byl volně dostupný program pro segmentaci tkání iSEG (v3.10.57.98, Zürich MedTech, Curych, Švýcarsko), který byl použit pro segmentaci tkání ze šesti sad volně dostupných CT snímků, druhým byl simulační program Sim4Life (V 7.0.1.8169), částečně v plně placené verzi a částečně ve volně dostupné studentské verzi Sim4Life-Light, který byl použit pro vytvoření 3D modelů, simulaci elektromagnetického pole, optimalizaci fáze a amplitudy signálů anténních elementů a analýzu pokrytí cílové oblasti SAR.

Prvním krokem ve zpracování byla segmentace tkání na CT snímcích, které pak mohly být dále použity pro modely. Bylo staženo šest sad CT snímků pacientů z webu The Cancer Imaging Archive [15, 16, 17]. Získané snímky jsou anonymizované a vybrány byly sady, které pokrývají oblast od vrcholku hlavy po ramena. Sady obsahovaly vždy 119 snímků. Tyto snímky byly dále zpracovány v segmentačním programu iSEG. Segmentace do jednotlivých tkání probíhala především za využití masky poloautomatické segmentace, využívající multiatlasové metody segmentace [18, 19]. Dále byly využity funkce „Threshold“ a „Brush“, pomocí kterých byla tato prvotní segmentace manuálně upravena. Úpravy zahrnovaly například přidání vzduchu kolem nosu, uší a v paranasálních dutinách nebo opravu artefaktů, které vznikly při snímání ústní dutiny z důvodu plomb. Ukázka segmentace hlavy je na obrázku 4.1. Mírná asymetrie, kterou je na obrázku možné pozorovat, je způsobena ne zcela rovným původním CT skenem, avšak na výsledný model nemá vliv.



Obrázek 4.1: Ukázka segmentace na řezu hlavou v programu iSEG

Druhým krokem bylo samotné vytvoření geometrie trojrozměrných modelů v programu Sim4Life Light. Byly importovány nasegmentované snímky, z nichž vznikl trojrozměrný model člověka od ramen výše s barevně rozlišenými tkáněmi (pomocí funkce „Generate Surfaces“).

Poté byl do levé části čelního laloku [20] umístěn „nádor“ – jedná se o kouli o poloměru 15 mm [21], která reprezentuje gliom mozku, neboť samotný nádor na CT snímcích není a nebyl tedy segmentován. Kolem celého modelu byl poté namodelován hypertermický aplikátor.

Model aplikátoru se skládá ze dvou částí – vodního bolusu a sady anténních elementů. Vodní bolus byl modelován jako válec o poloměru 150 mm a výšce 160 mm. Anténní elementy byly modelovány jako úsečky – dvě anténní ramena a mezi nimi zdroj. Vlnová délka určuje délku antény, a lze ji spočítat dle vztahu:

$$\lambda = \frac{c}{f} = \frac{300\,000\,000\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}}{434\,000\,000\text{ Hz}} = 0,691\text{ m} \quad (4.1)$$

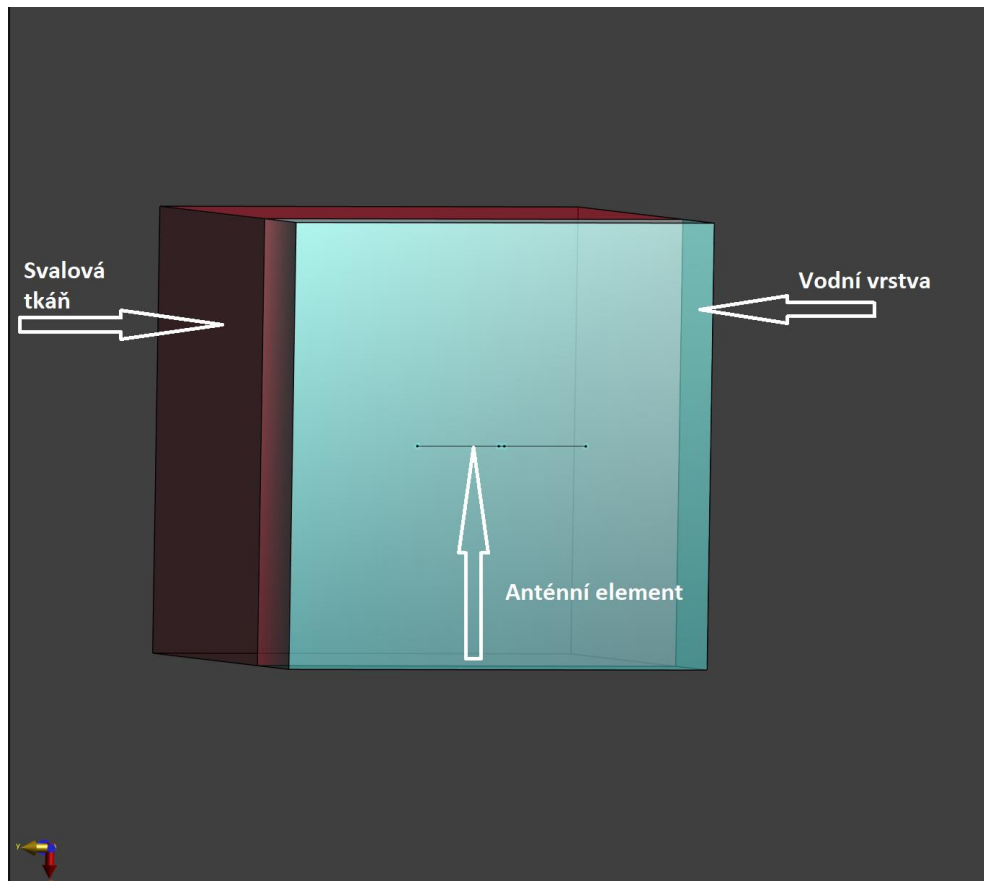
kde λ (m) je vlnová délka, c ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$) je rychlost světla ve vakuu a f (Hz) je zvolená frekvence, na které budou fungovat anténní elementy. Výše spočítaná vlnová délka je pro vakuum, aplikátor však bude pracovat na rozmezí vzduchu a vodního bolusu, je tedy třeba zohlednit relativní permitivitu těchto prostředí:

$$\lambda_v = \frac{\lambda}{\sqrt{\varepsilon_r}} = \frac{0,691\text{ m}}{\sqrt{\frac{80+1}{2}}} = 0,109\text{ m} \quad (4.2)$$

kde λ_v je vlnová délka na rozmezí vody a vzduchu a ε_r je relativní permitivita na tomto rozmezí. Výsledná hodnota udává vlnovou délku záření, délka půlvlnného dipólu tedy bude poloviční a délka jednoho ze dvou ramen dipólu bude čtvrtinová, což znamená teoretickou hodnotu ramena antény 27,25 mm. Tato teoretická hodnota byla následně použita jako základ jednoduché optimalizační simulace, aby bylo dosaženo ideální délky.

Byl vytvořen model sestávající se z jednoho anténního elementu, vrstvy vody (představující vodní bolus) a vrstvy svalové tkáně. Svalová vrstva byla vysoká 10 cm, pro vodní vrstvu byly použity tři různé výšky. Šířka vodního bolusu v konečném modelu je kolem hlavy pacienta přibližně 5 cm, zde byly použity hodnoty 3, 5 a 7 cm pro zohlednění možné variability – aplikátor bude dokonalý válec, hlava pacienta nikoli. Pro každou z možných hodnot výšky vodní vrstvy bylo provedeno 5 simulací pro 5 různých délek ramen anténního elementu, které se pohybovaly kolem vypočtené teoretické hodnoty. Délka zdroje mezi nimi byla 2,5 mm. Byla zjišťována frekvence s nejnižší hodnotou koeficientu odrazu pro danou délku, použit byl excitační signál Gaussova typu s šířkou pásma 400 MHz kolem centrální frekvence 434 MHz. Výsledky této simulace byly vyneseny do grafu v programu Matlab a interpolovány pro požadovanou frekvenci

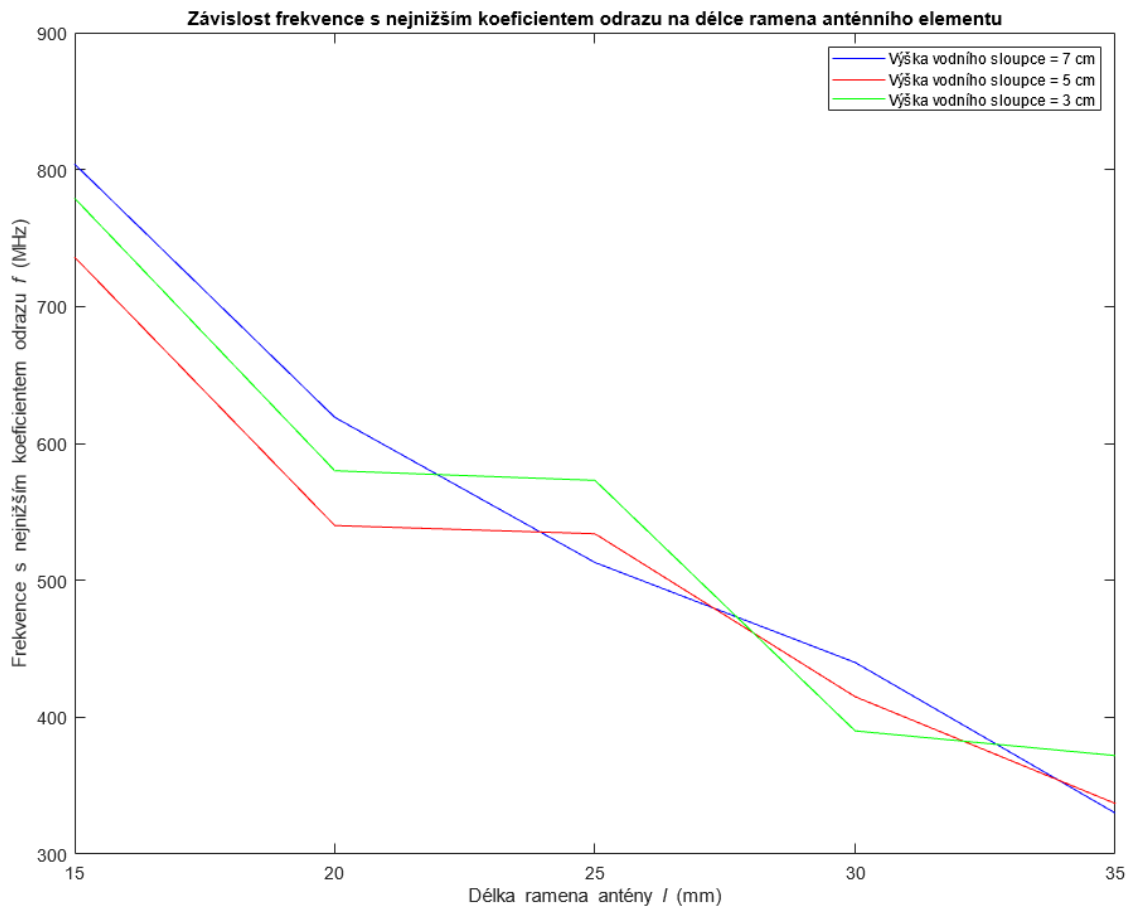
434 MHz. Zjištěná ideální délka pro tuto frekvenci byla 29,2 mm pro jedno rameno anténního elementu – vzhledem k podobnosti průběhu křivek pro všechny tři výšky vodní vrstvy byla vybrána hodnota odpovídající frekvenci 434 MHz pro výšku vodní vrstvy 5 cm. Model je uveden na obrázku 4.2, zjištěné frekvence v tabulce 4.1. a interpolace v grafu na obrázku 4.3.



Obrázek 4.2: Model pro zjištění vhodné délky ramena anténního elementu, celková délka zobrazené antény včetně zdroje 60,9 mm

Tabulka 4.1: Frekvence f s nejnižším koeficientem odrazu při dané délce ramena anténního elementu l a výšce vodní vrstvy h

h (mm)	f (MHz)				
	$l = 15$	$l = 20$ mm	$l = 25$ mm	$l = 30$ mm	$l = 35$ mm
30	804	619	513	440	330
50	736	540	534	415	337
70	779	580	573	390	372



Obrázek 4.3: Graf závislosti frekvence s nejnižším koeficientem odrazu na délce ramena anténního elementu

Anténní elementy byly v souladu se zadáním rozmístěny po obvodu vodního bolusu pro každý model v jiném počtu, první model má 6 anténních elementů, druhý model má 12 anténních elementů a třetí model má 24 anténních elementů. Dipóly jsou rozloženy po obvodu bolusu, s výjimkou oblasti obličejové a zátylku – první jmenovaná oblast obsahuje prostor pro dýchání pacienta, druhá opěrku pro hlavu, která by ve skutečnosti byla z paměťové pěny. Jak prostor pro dýchání, tak paměťová pěna jsou z hlediska materiálu označeny jako vzduch, anténní elementy jsou v těchto oblastech vynechány, neboť koeficient odrazu by byl v těchto prostorech výrazně odlišný. Vodní bolus je z vnější strany obklopen vrstvou plexiskla.

Samotná simulace byla nastavena jako „EM-FDTD Multiport“, čili výpočet elektromagnetického pole pro větší množství anténních elementů pomocí metody konečných diferencí v časové doméně. Jednotlivým tkáním byly přiřazeny materiálové dielektrické vlastnosti přímo v programu Sim4Life, pocházející od IT'IS Foundation, výjimku tvořily dva materiály: nádorová tkáň s vodivostí $0,89 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ a relativní

permitivitou 59 [22], ramena antén, která jsou brána jako perfektní vodič (PEC), a pak kov (zubní plomby, nejsou u každého modelu), s vodivostí $10 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ a relativní permitivitou 1. Excitační signál byl nastaven jako harmonický o frekvenci 434 MHz, vytvořená mřížka o kroku 5 mm pro většinu tkání a 1,25 mm pro anténní elementy a nádor.

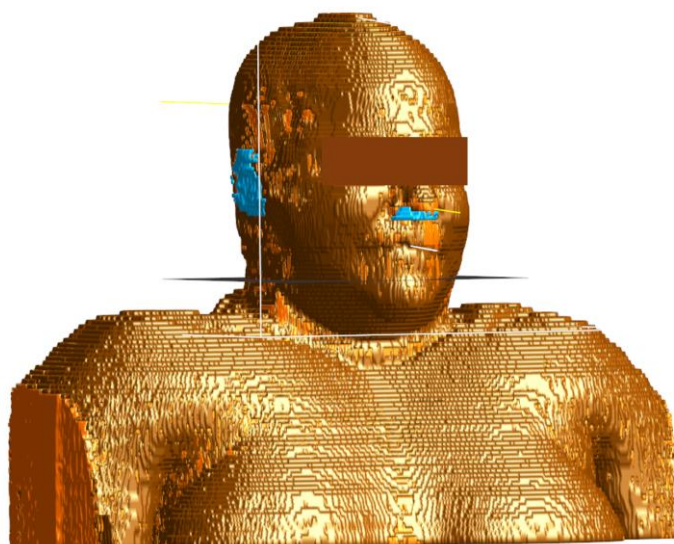
Předposledním krokem byla optimalizace amplitudy a fáze signálů jednotlivých anténních elementů. Tato část byla provedena v plné verzi programu Sim4Life pomocí funkce „HyperT Optimizer“, která automaticky optimalizuje tyto hodnoty s ohledem na dosažení nejlepšího pokrytí SAR pro požadovanou oblast. V tomto případě byla nastavena maximalizace pokrytí u nádoru v mozku a minimalizace v očích a míšní tkáni.

Pokrytí měrným absorbovaným výkonem pak bylo zjištěno jednak z tabulek funkce HyperT Optimizer (využívající eigenvalue technique), kde lze získat nejvyšší hodnotu SAR v cílové oblasti, a pak pomocí funkce „Simulation Combiner“, kde byly přiřazeny optimalizované amplitudy a fáze jednotlivým dipólům a zjištěno grafické zobrazení rozložení SAR v řezech hlavou při zadaném celkovém výkonu aplikátoru 100 W. Protože modely s 24 anténními elementy po obvodu aplikátoru měly minimální pokrytí SAR, byla provedena ještě druhá optimalizace pomocí programu VEDO, který používá metodu optimalizace pomocí roje částic (particle swarm optimization). Optimalizované hodnoty pak byly vepsány zpět do funkce Simulation Combiner programu Sim4Life a grafické zobrazení rozložení SAR bylo znovu zaznamenáno ve stejném řezu.

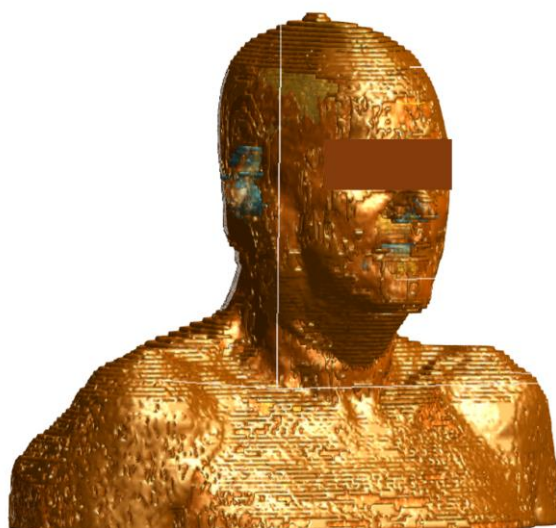
5 Výsledky

5.1 Vytvoření 3D modelů pacientů

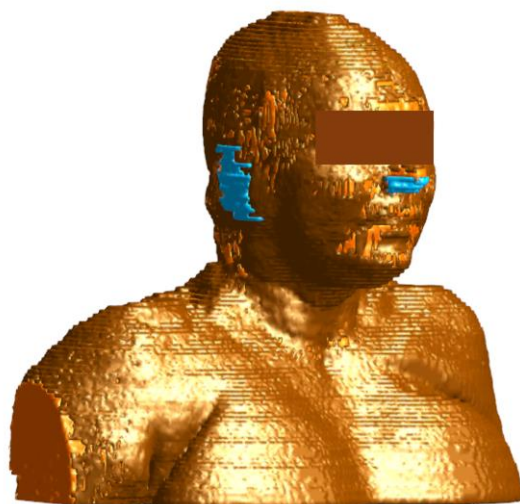
Bylo vytvořeno šest trojrozměrných modelů pacientů z volně dostupných CT snímků. Snímky mají předchozí segmentaci rozlišené tkáně. Výsledné modely jsou na obrázcích 5.1 až 5.6. Přes oči jsou z důvodu zajištění anonymity modelů umístěny pruhy.



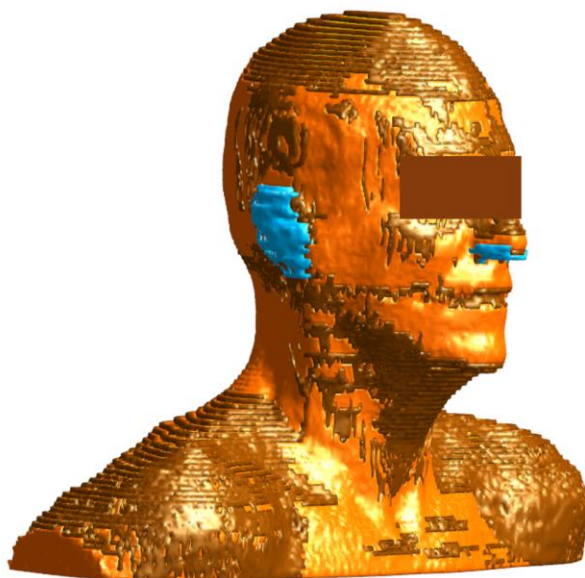
Obrázek 5.1: 3D model pacienta



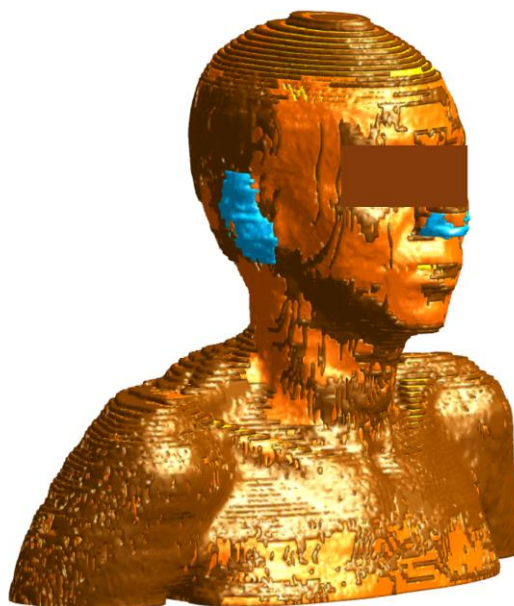
Obrázek 5.2: Druhý 3D model pacienta



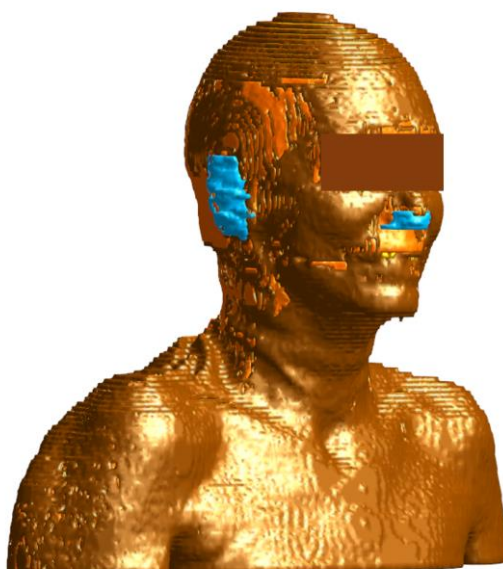
Obrázek 5.3: Třetí 3D model pacienta



Obrázek 5.4: Čtvrtý 3D model pacienta



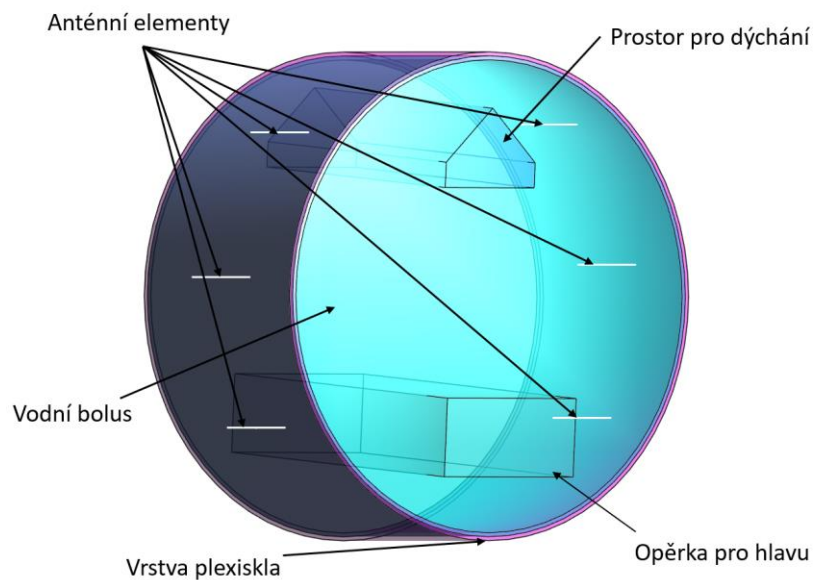
Obrázek 5.5: Pátý 3D model pacienta



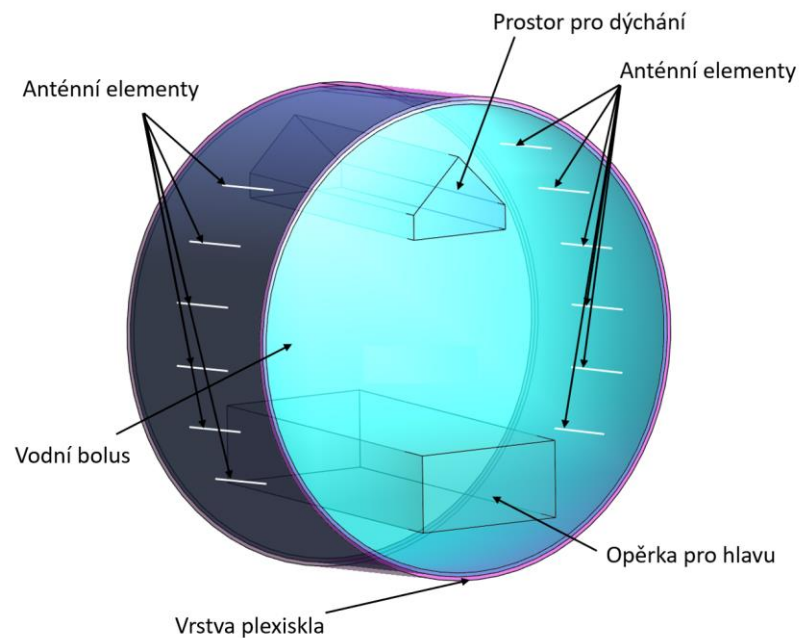
Obrázek 5.6: Šestý 3D model pacienta

5.2 Aplikátory

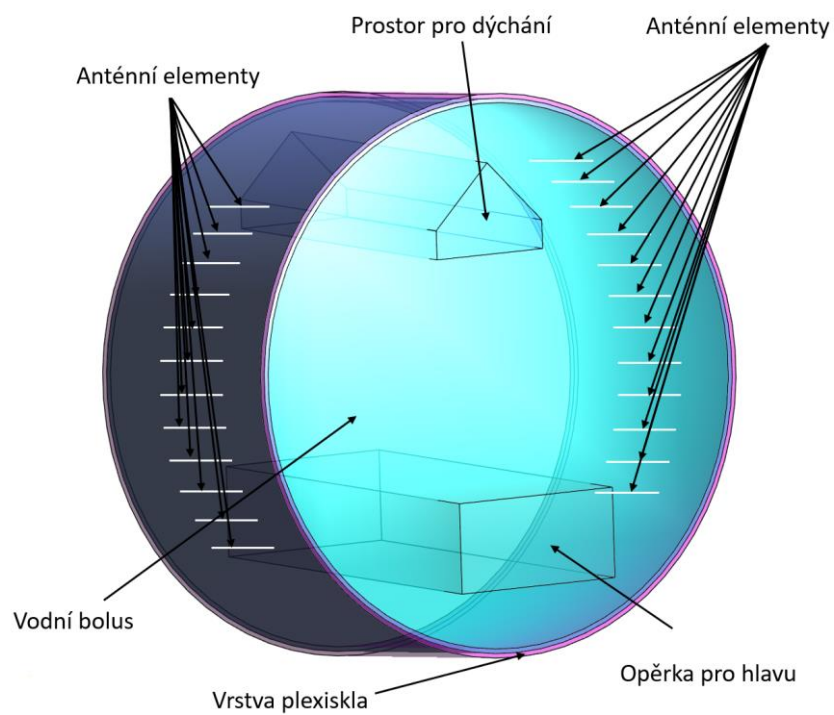
Byly vytvořeny modely aplikátorů s 6, 12 a 24 anténními elementy. Každý dipólový anténní element má dvě ramena, z nichž jedno je dlouhé 29,2 mm, a mezi nimi zdroj dlouhý 2,5 mm. Aplikátory též obsahují opěrku pro hlavu pacienta a prostor pro dýchání. Aplikátory jsou na obrázcích 5.7 až 5.9. Umístění aplikátoru kolem hlavy je na obrázku 5.10.



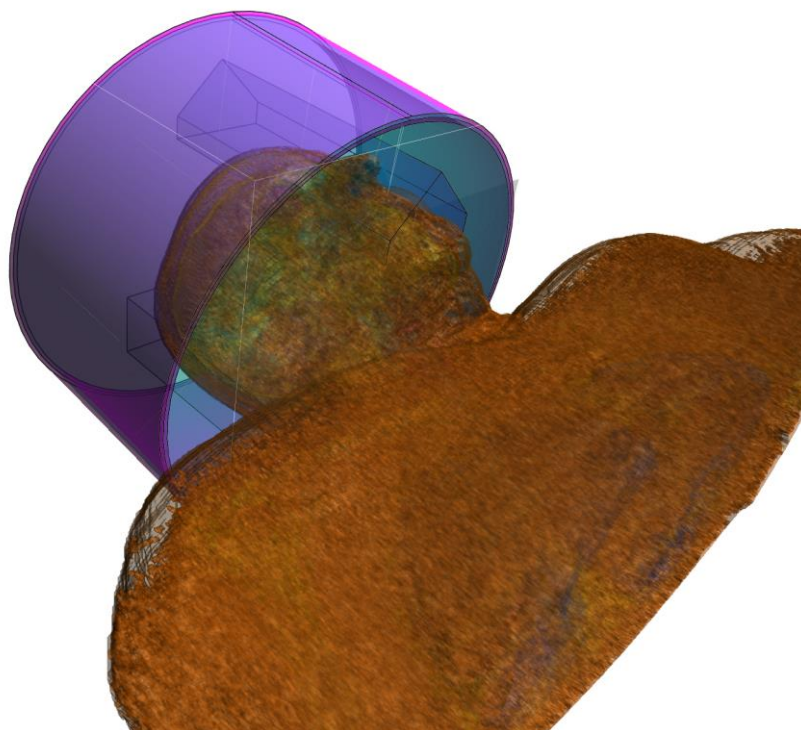
Obrázek 5.7: Aplikátor s 6 anténními elementy



Obrázek 5.8: Aplikátor s 12 anténními elementy

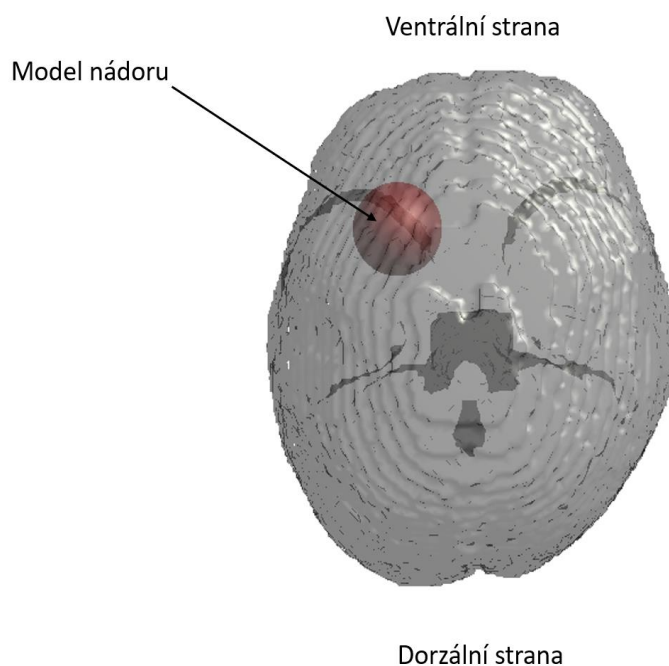


Obrázek 5.9: Aplikátor s 24 anténními elementy



Obrázek 5.10: Umístění aplikátoru na prvním pacientském modelu

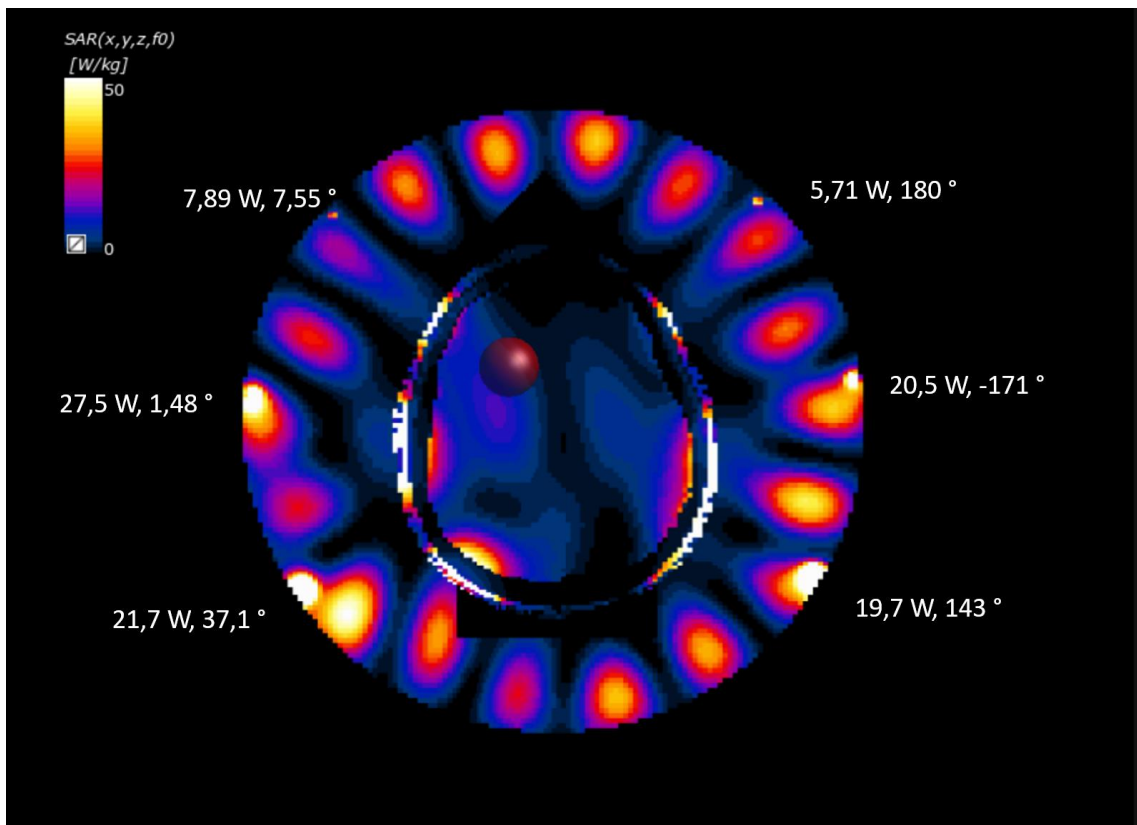
Byl také vytvořen model nádoru ve formě koule o průměru 3 cm. Model nádoru je vždy umístěn v levé části frontálního laloku a je na obrázku 5.11.



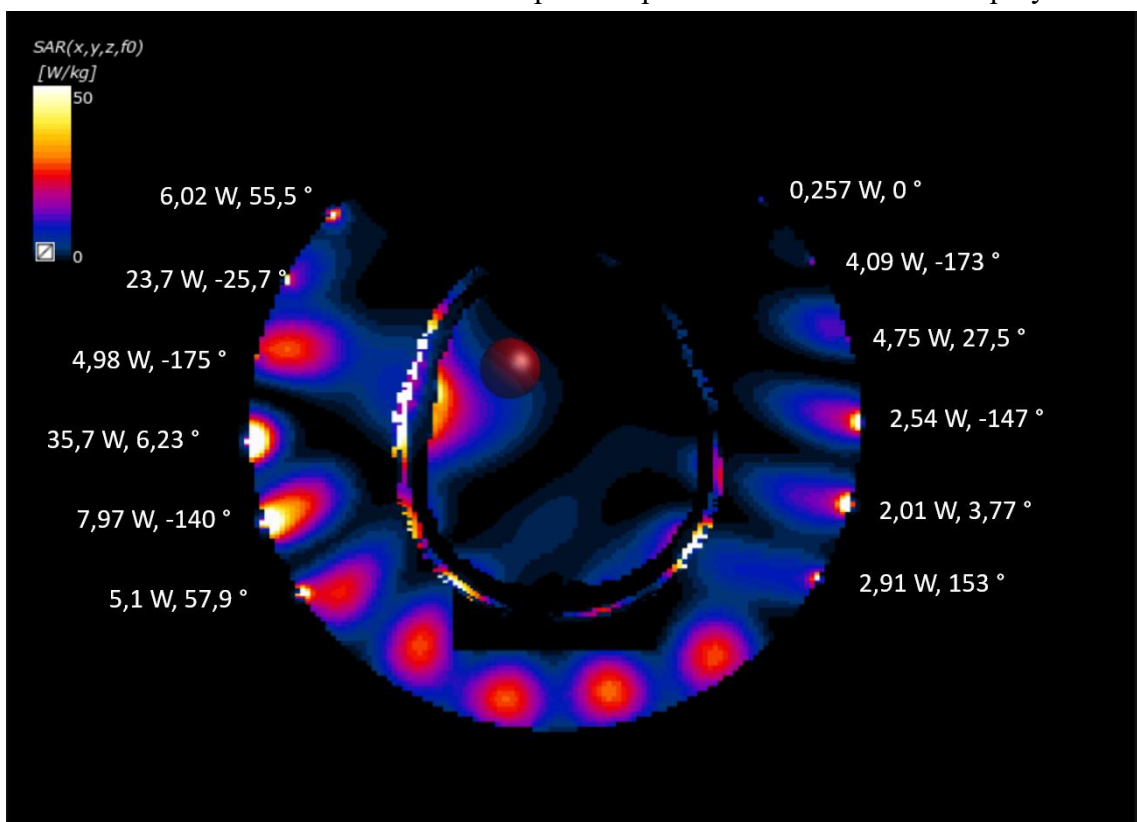
Obrázek 5.11: Příklad umístění modelu nádoru ve třetím patientském modelu, pohled na mozek seshora

5.3 Optimalizace amplitudy a fáze, analýza pokrytí měrným absorbovaným výkonem

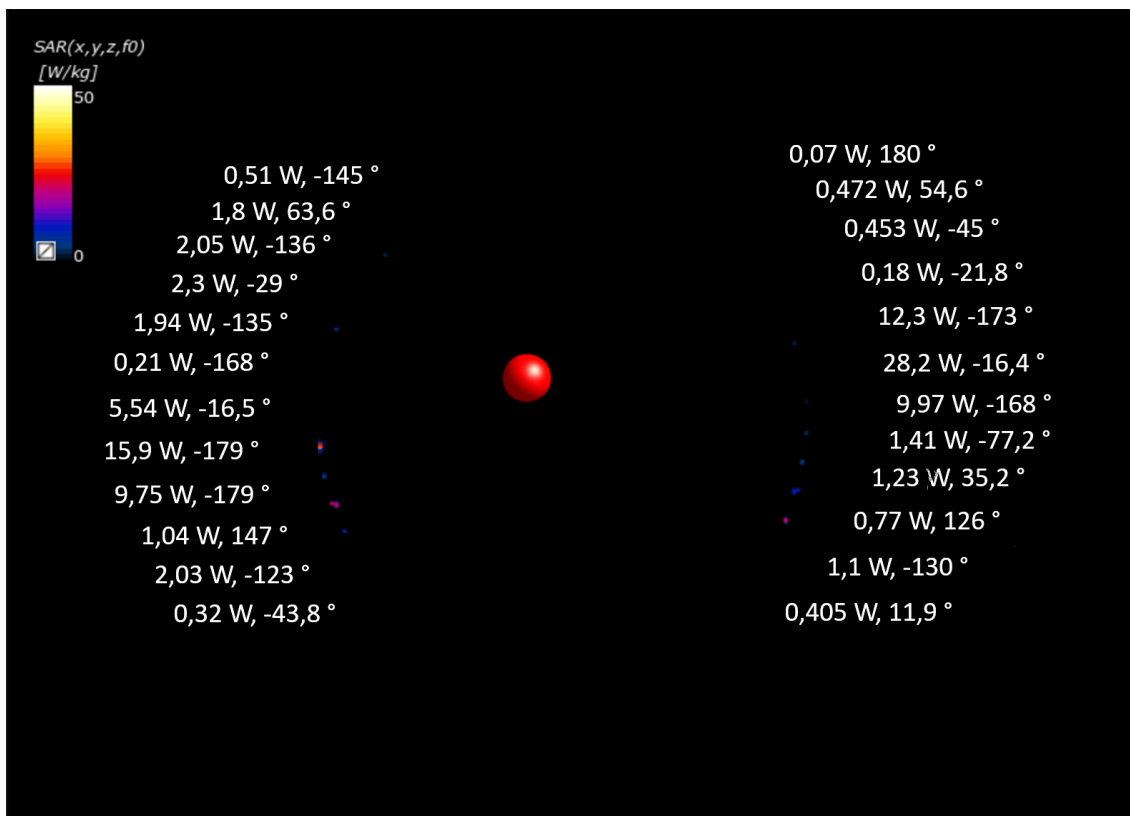
Byla provedena optimalizace fáze a amplitudy pomocí funkce HyperT Optimizer a optimalizované hodnoty výkonu a fáze pro jednotlivé anténní elementy zadány do parametrů funkce Simulation combiner, s jejíž pomocí bylo zjištěno rozložení SAR graficky, v řezu ve výšce odpovídající umístění nádoru. Tyto řezy jsou na obrázcích 5.12 až 5.30 společně se zaznamenanými hodnotami optimalizovaného výkonu a fází signálů jednotlivých anténních elementů. Dále byly zjištěny maximální hodnoty SAR v cílové oblasti, tyto hodnoty jsou zaznamenány v tabulkách 5.1 až 5.3.



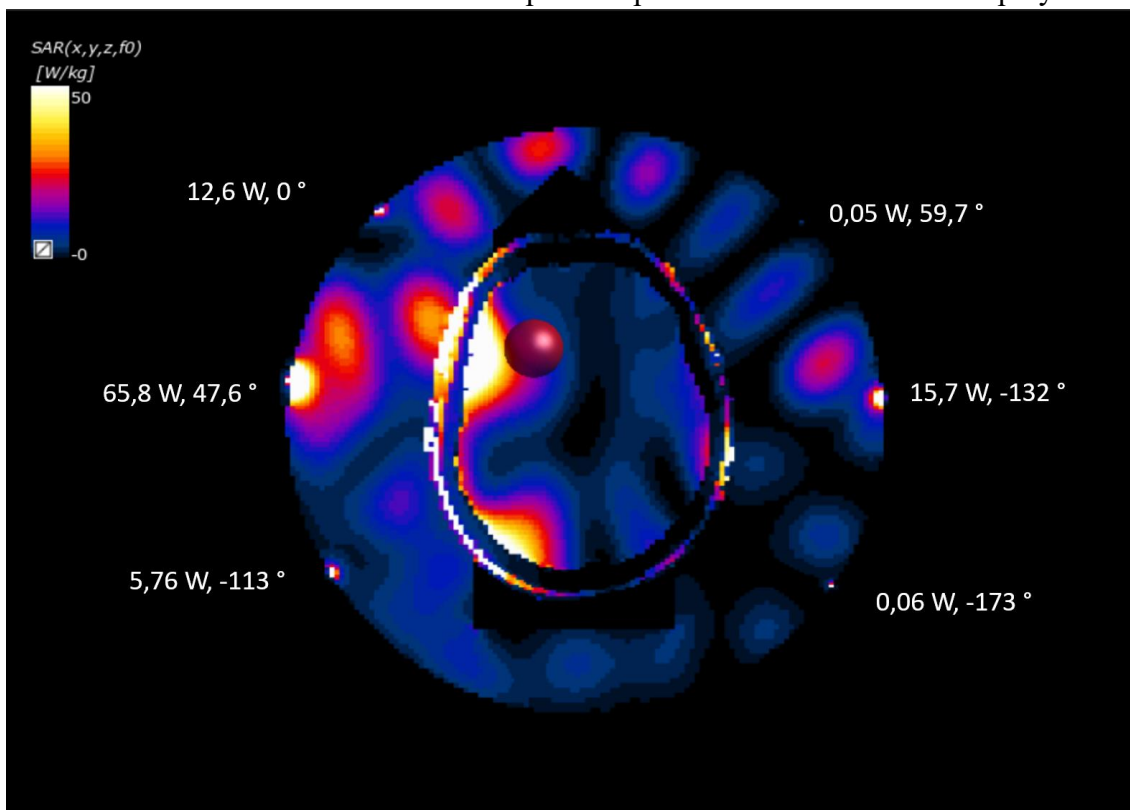
Obrázek 5.12: Rozložení SAR u prvního patientského modelu s 6 dipóly



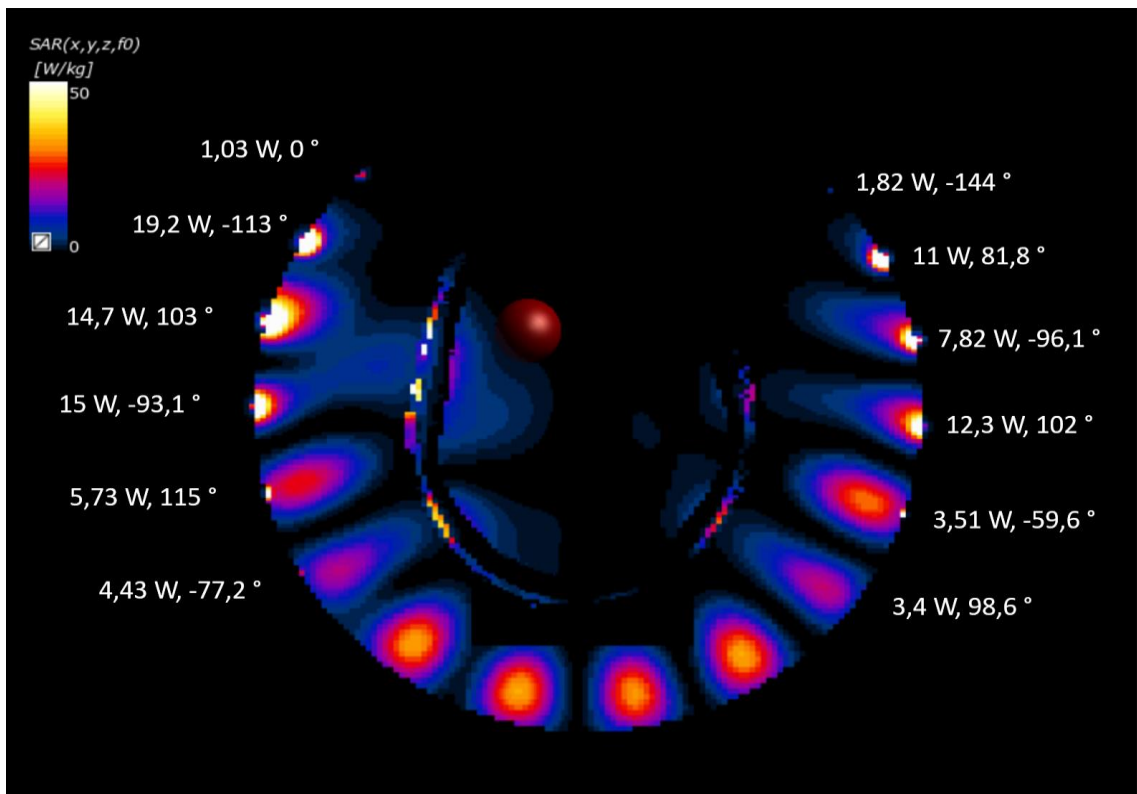
Obrázek 5.13: Rozložení SAR u prvního patientského modelu s 12 dipóly



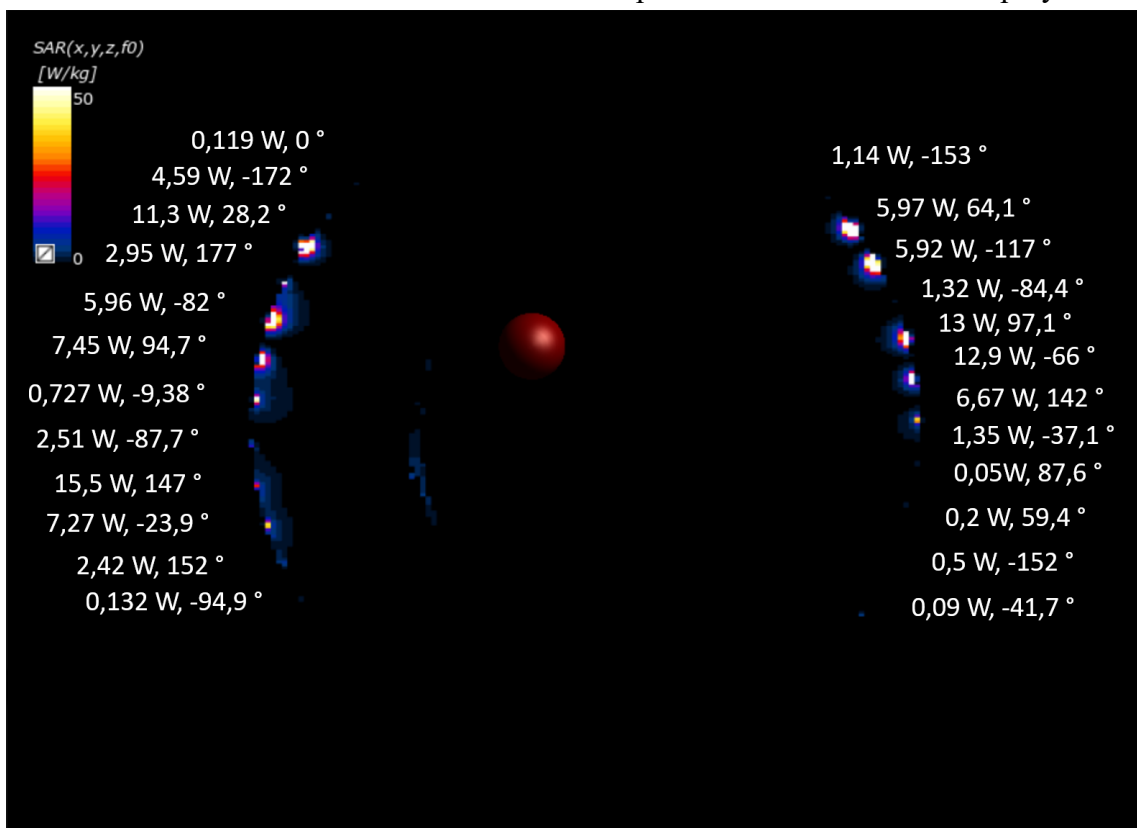
Obrázek 5.14: Rozložení SAR u prvního pacientského modelu s 24 dipóly



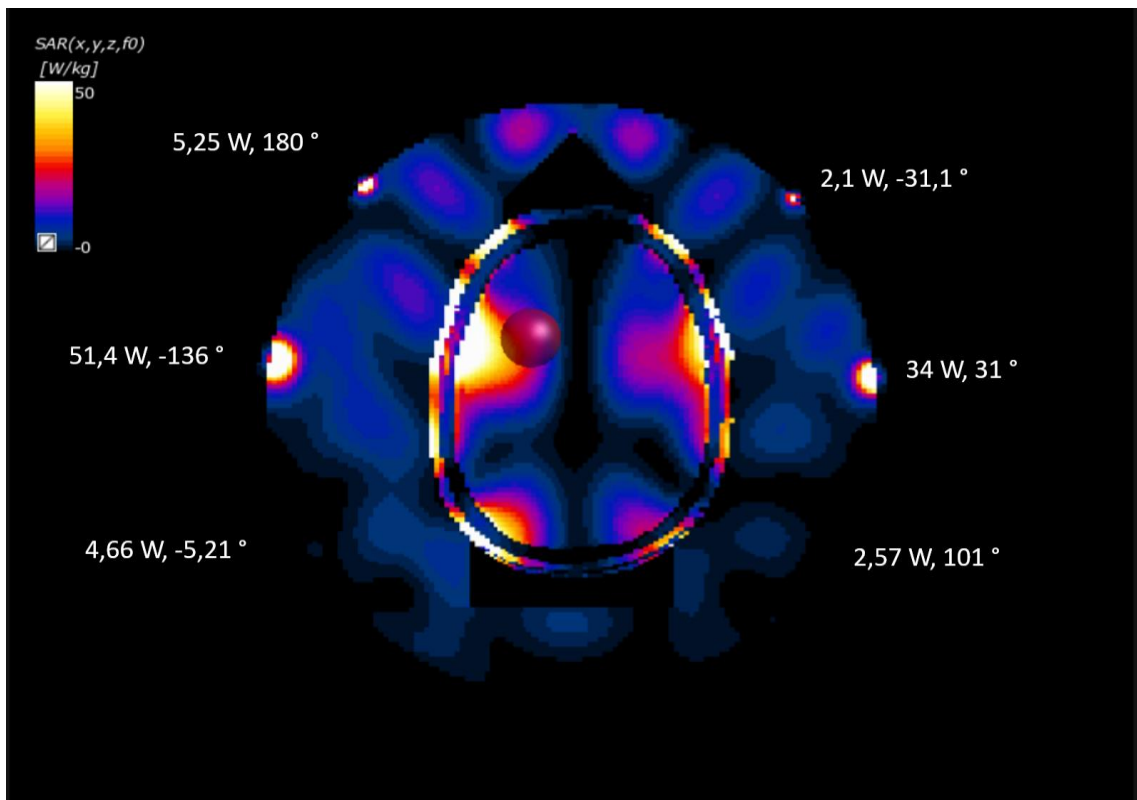
Obrázek 5.15: Rozložení SAR u druhého pacientského modelu s 6 dipóly



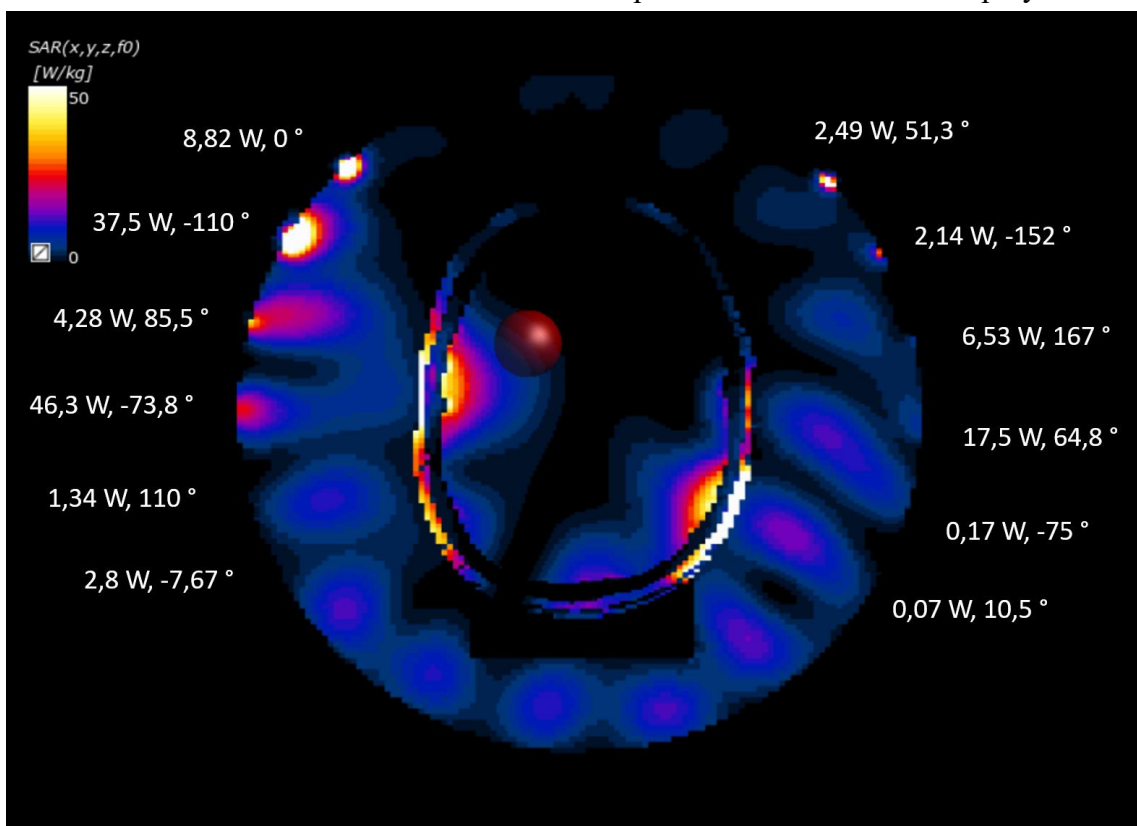
Obrázek 5.16: Rozložení SAR u druhého patientského modelu s 12 dipóly



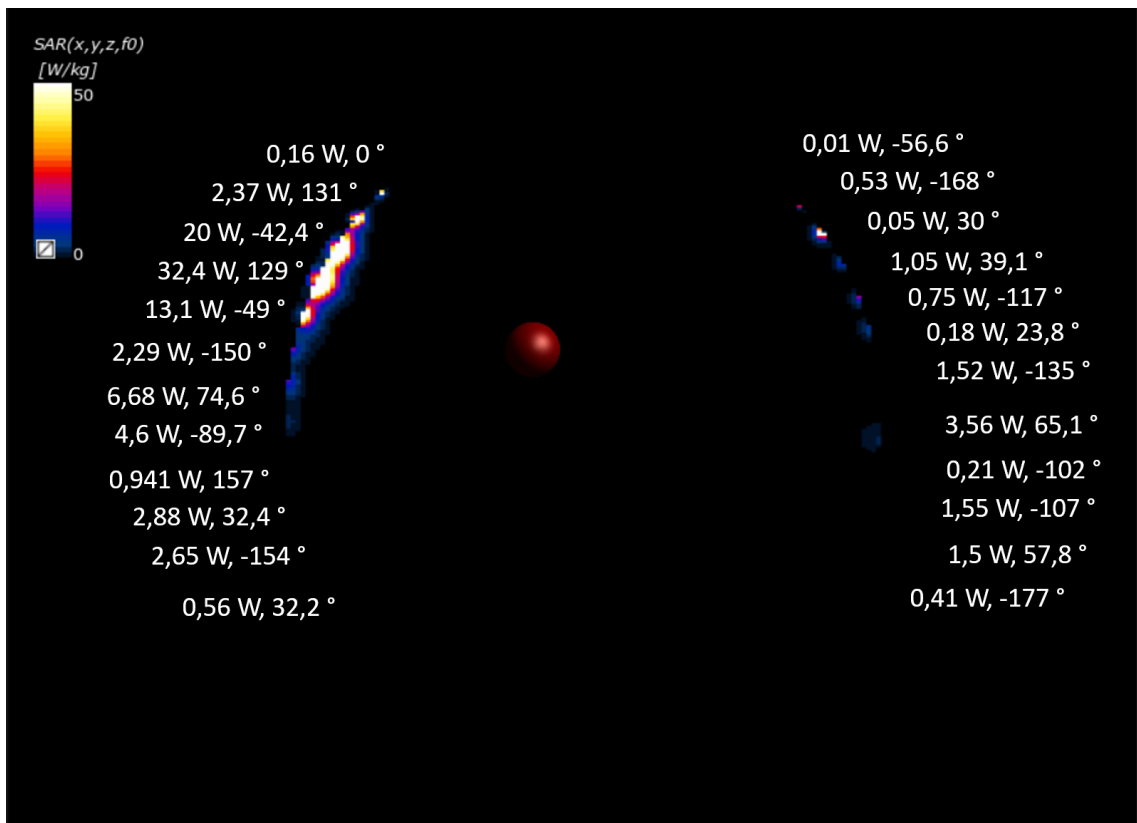
Obrázek 5.17: Rozložení SAR u druhého patientského modelu s 24 dipóly



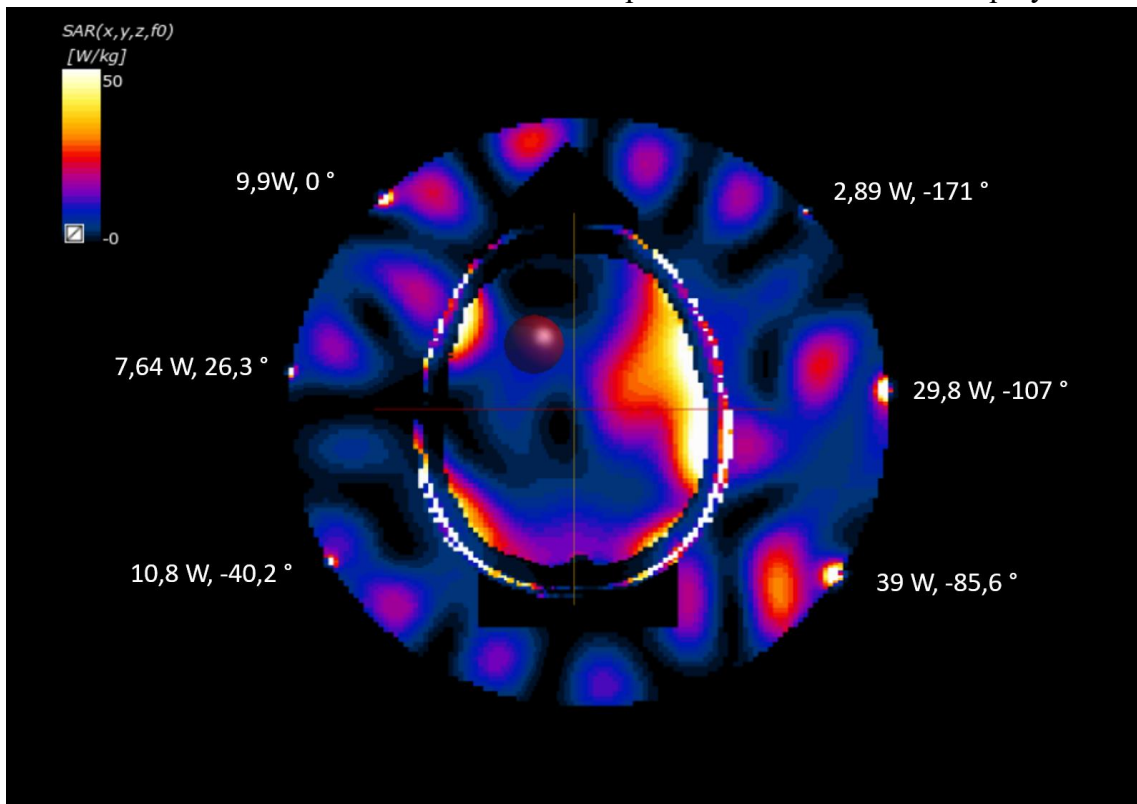
Obrázek 5.18: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 6 dipóly



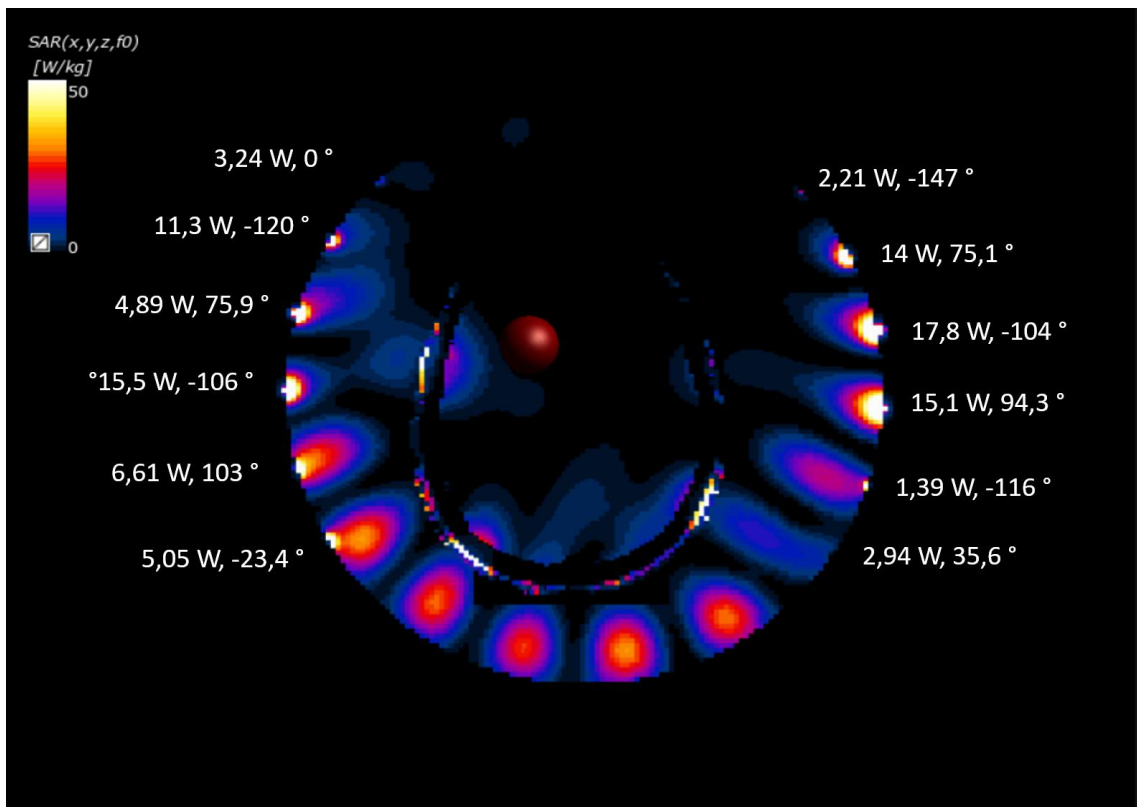
Obrázek 5.19: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 12 dipóly



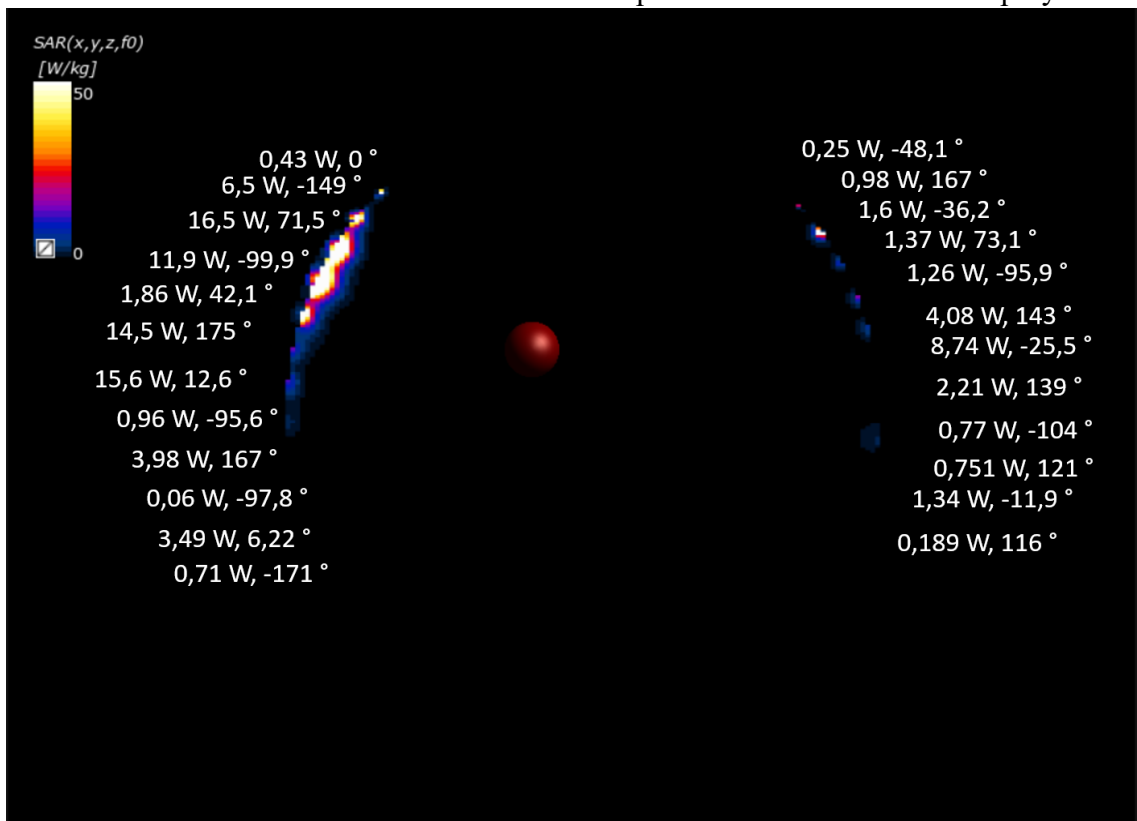
Obrázek 5.20: Rozložení SAR u třetího patientského modelu s 24 dipóly



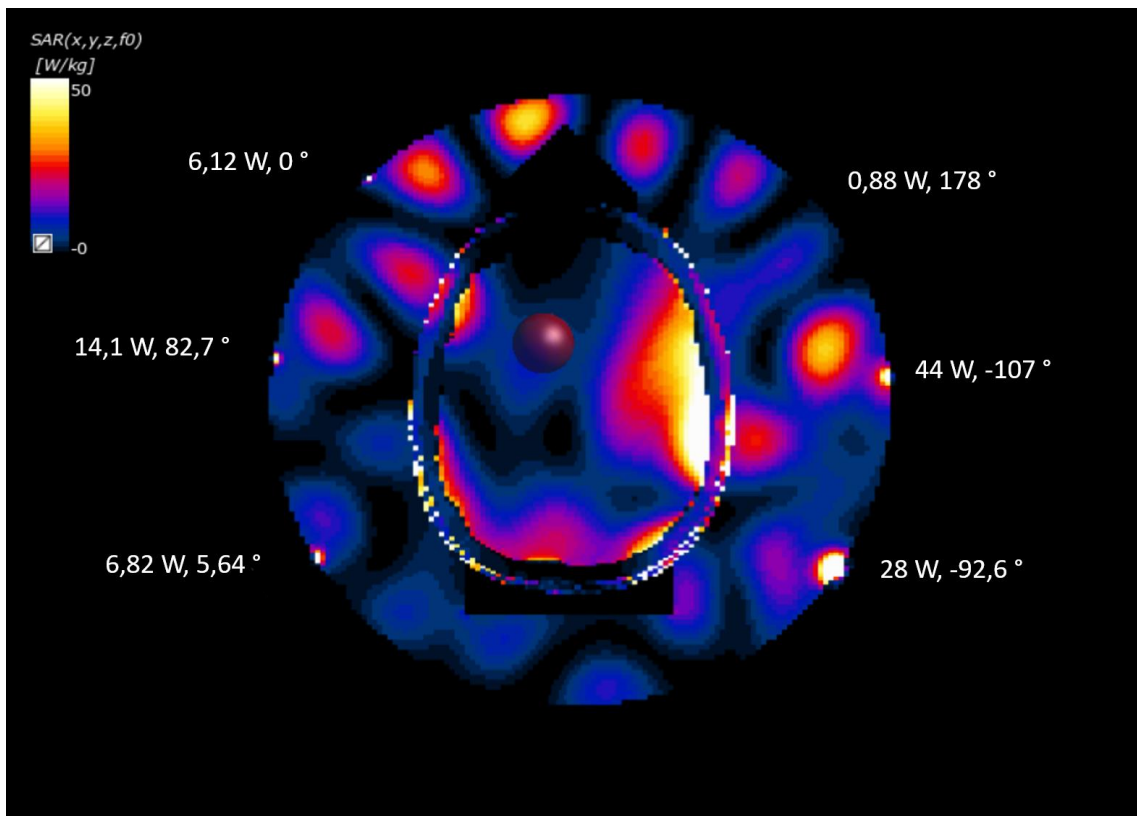
Obrázek 5.21: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 6 dipóly



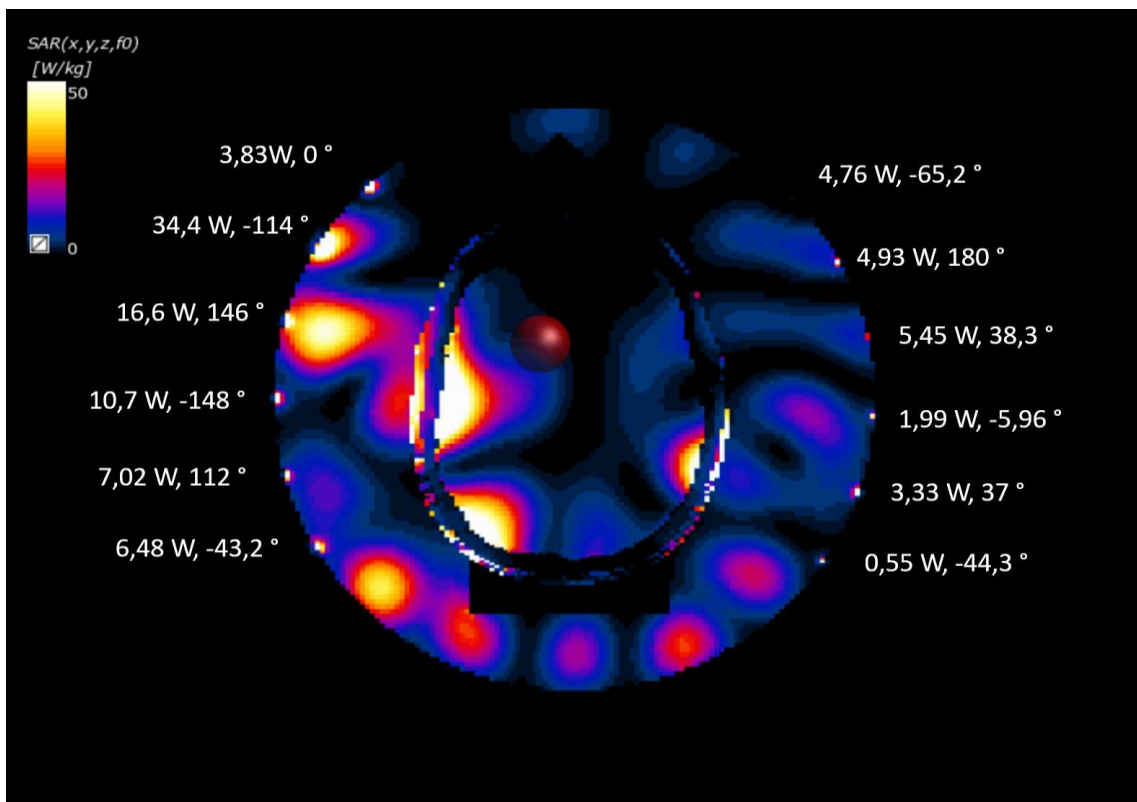
Obrázek 5.22: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 12 dipóly



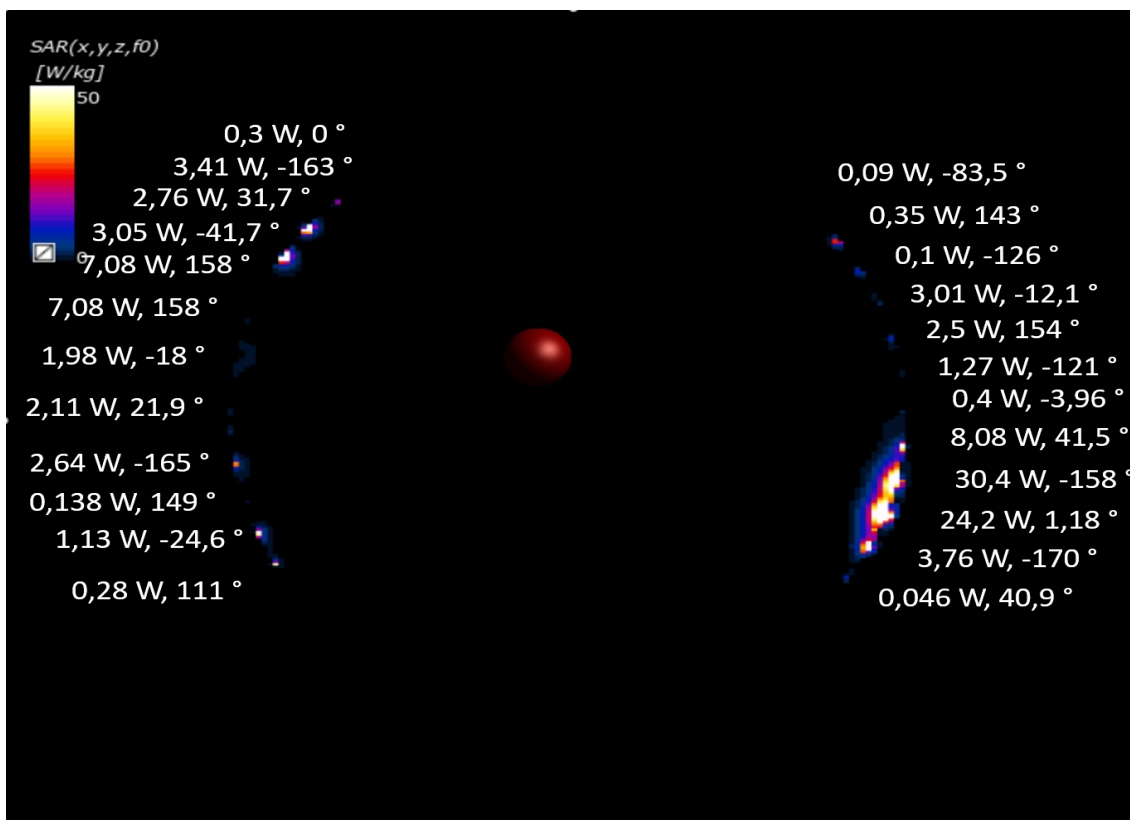
Obrázek 5.23: Rozložení SAR u čtvrtého patientského modelu s 24 dipóly



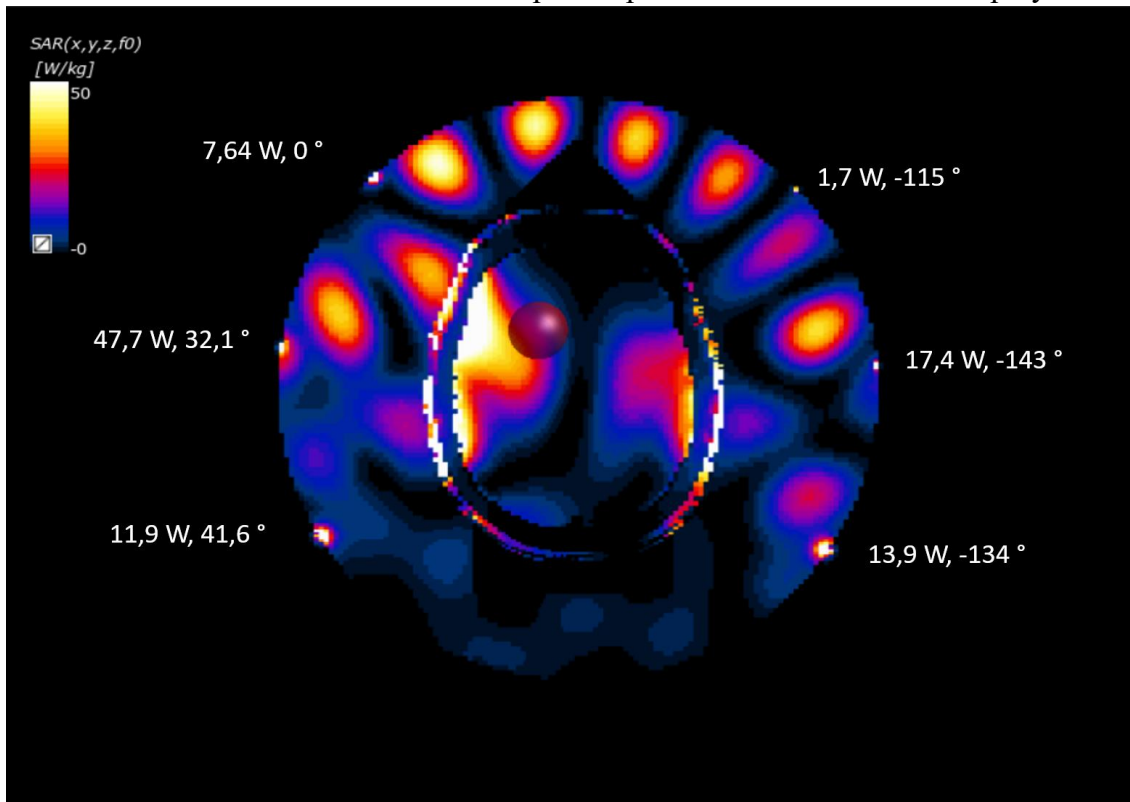
Obrázek 5.24: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 6 dipóly



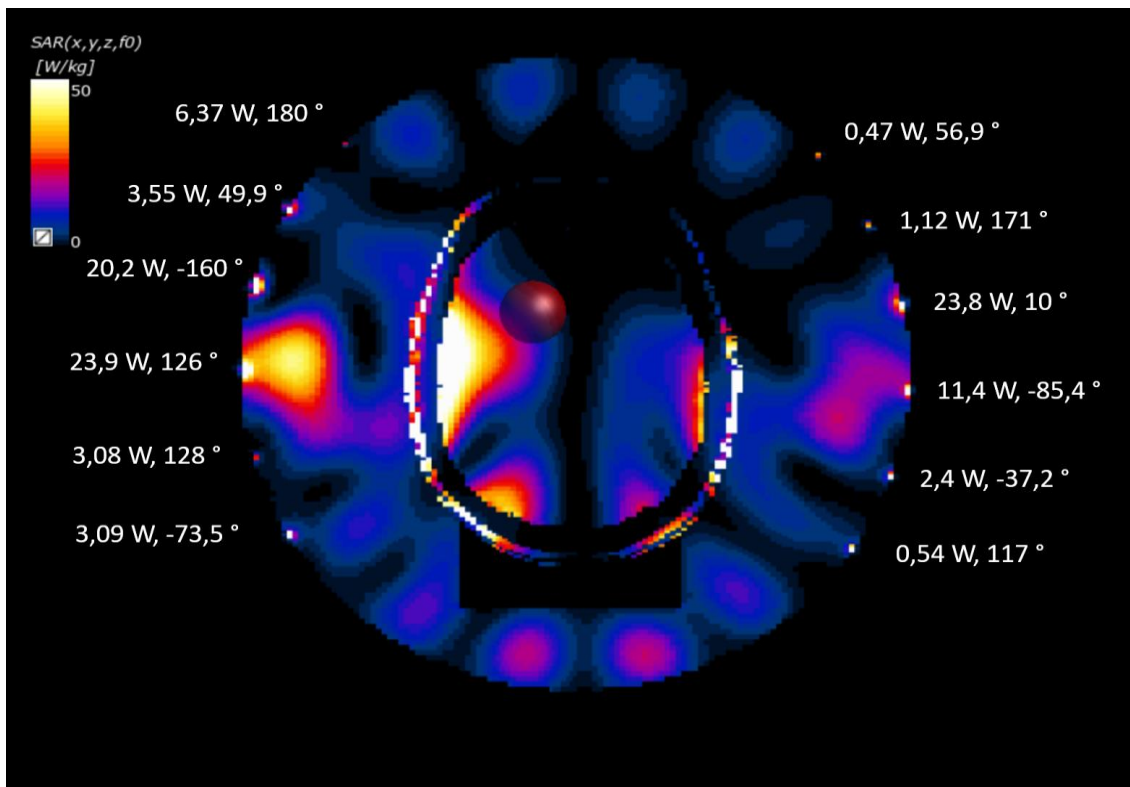
Obrázek 5.25: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 12 dipóly



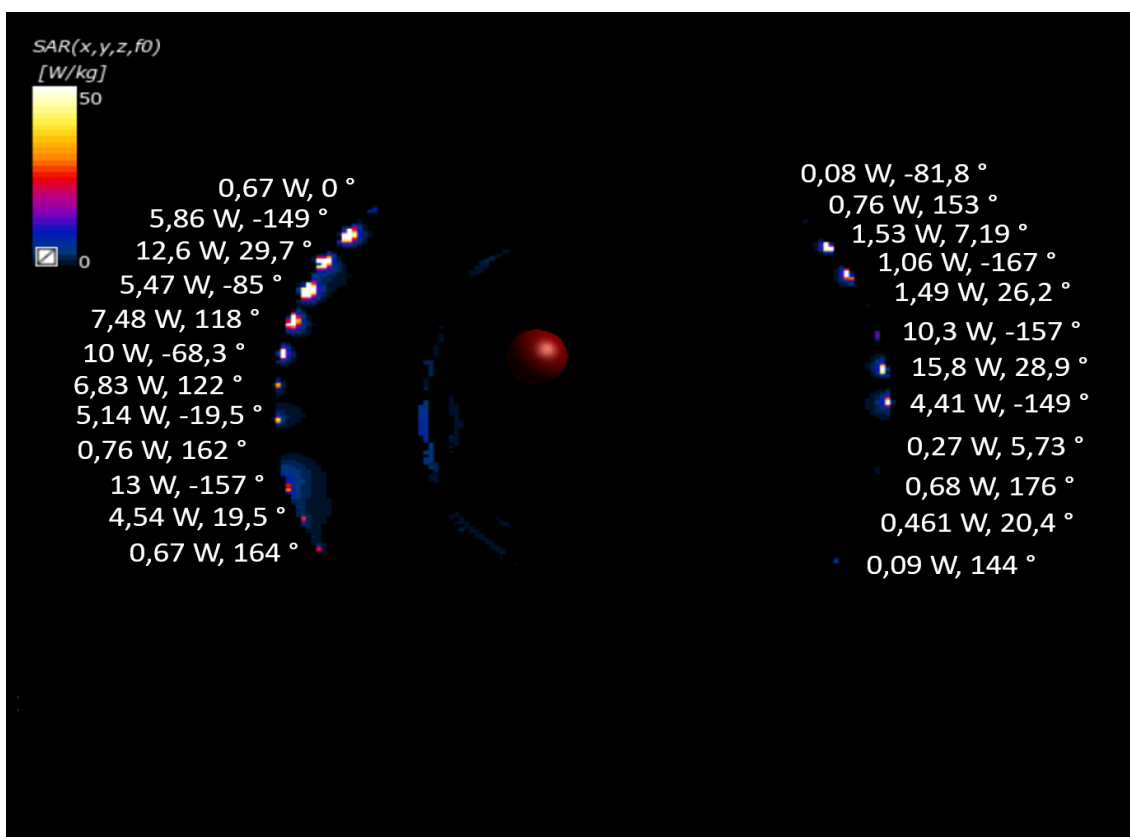
Obrázek 5.26: Rozložení SAR u pátého patientského modelu s 24 dipóly



Obrázek 5.27: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 6 dipóly



Obrázek 5.28: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 12 dipóly



Obrázek 5.29: Rozložení SAR u šestého patientského modelu s 24 dipóly

Tabulka 5.1: Maximální SAR v cílové oblasti, modely s 6 anténními elementy

Pacientský model č.	Max SAR (W/kg)
1	12,24
2	31,06
3	32,32
4	10,41
5	10,27
6	30,22

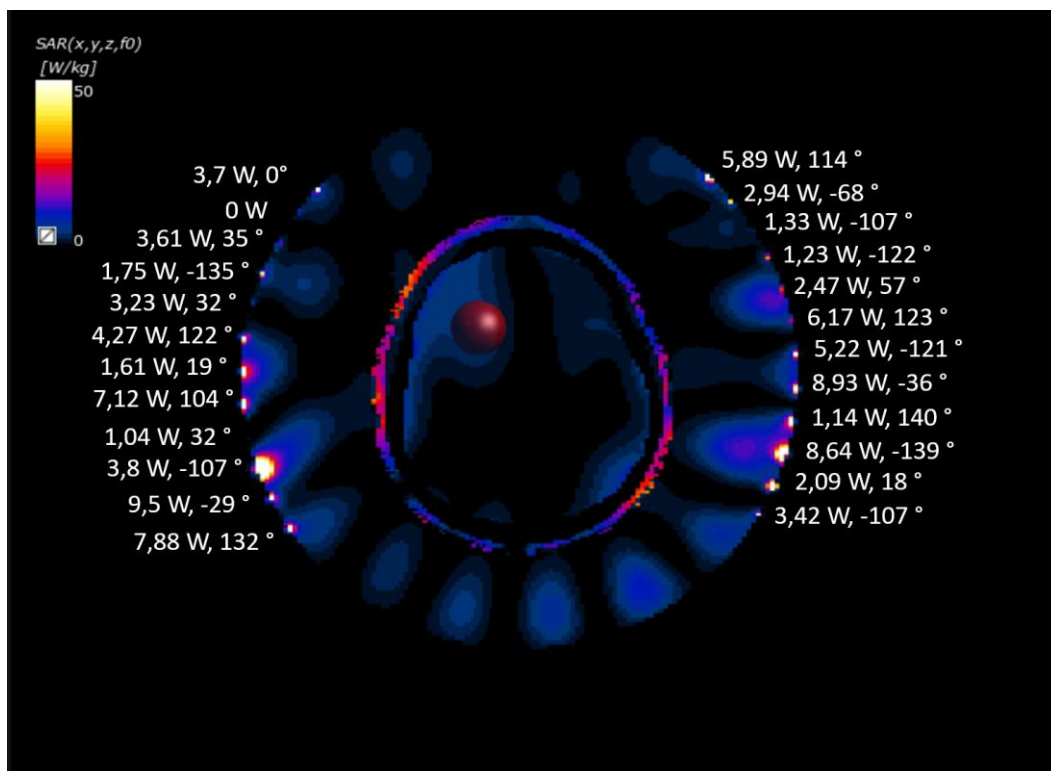
Tabulka 5.2: Maximální SAR v cílové oblasti, modely s 12 anténními elementy

Pacientský model č.	Max SAR (W/kg)
1	9,74
2	2,00
3	8,26
4	1,45
5	9,40
6	19,40

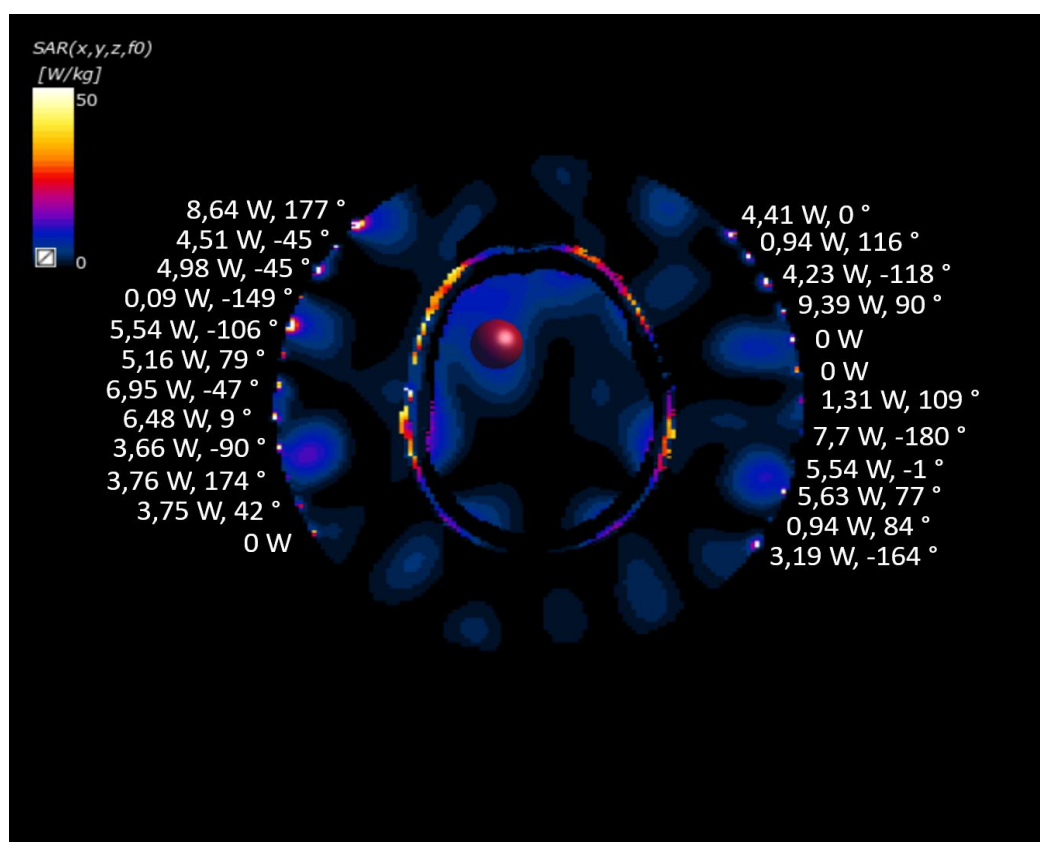
Tabulka 5.3: Maximální SAR v cílové oblasti, modely s 24 anténními elementy

Pacientský model č.	Max SAR (W/kg)
1	0,03
2	0,03
3	0,03
4	0,01
5	0,01
6	0,04

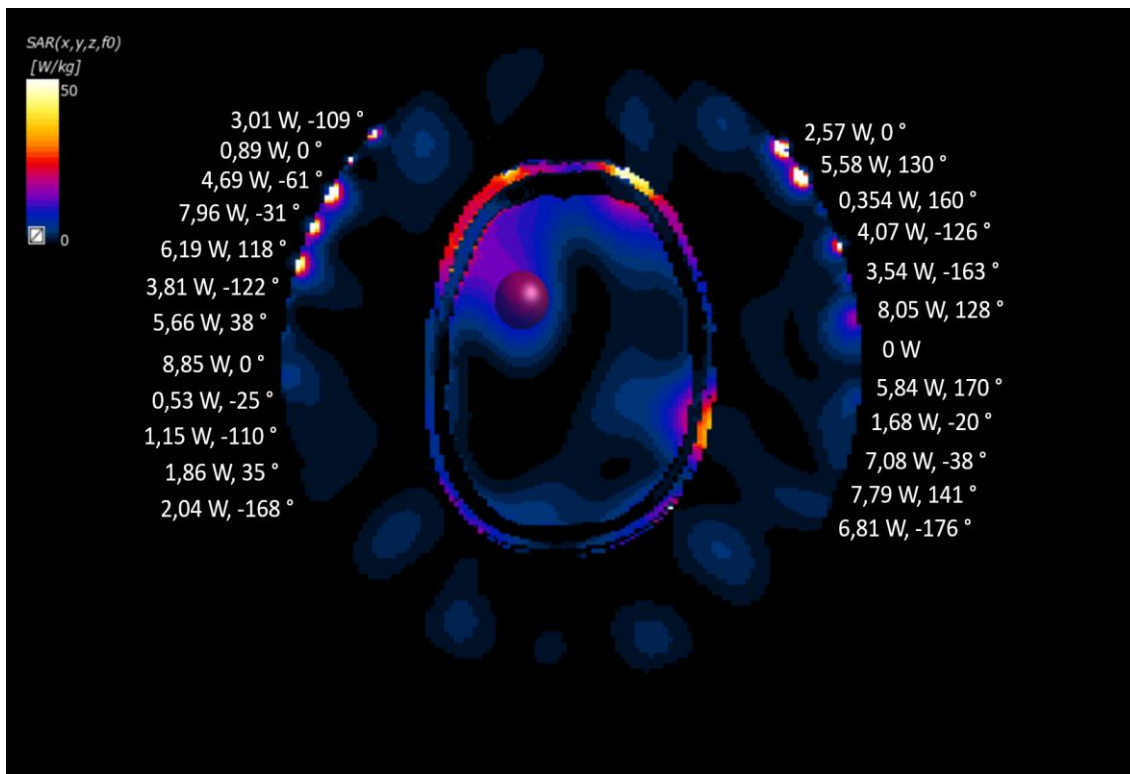
Vzhledem k nefunkčnosti modelu s 24 anténními elementy při optimalizaci funkcí HyperT Optimizer byla pro tuto konfiguraci provedena ještě jedna optimalizace pomocí externího programu VEDO. Optimalizované hodnoty byly poté zadány zpět do programu Sim4Life do funkce Simulation Combiner. Poté bylo, ve stejných řezech jako výše, graficky zjištěno pokrytí SAR, uvedené na obrázcích 5.30 až 5.35.



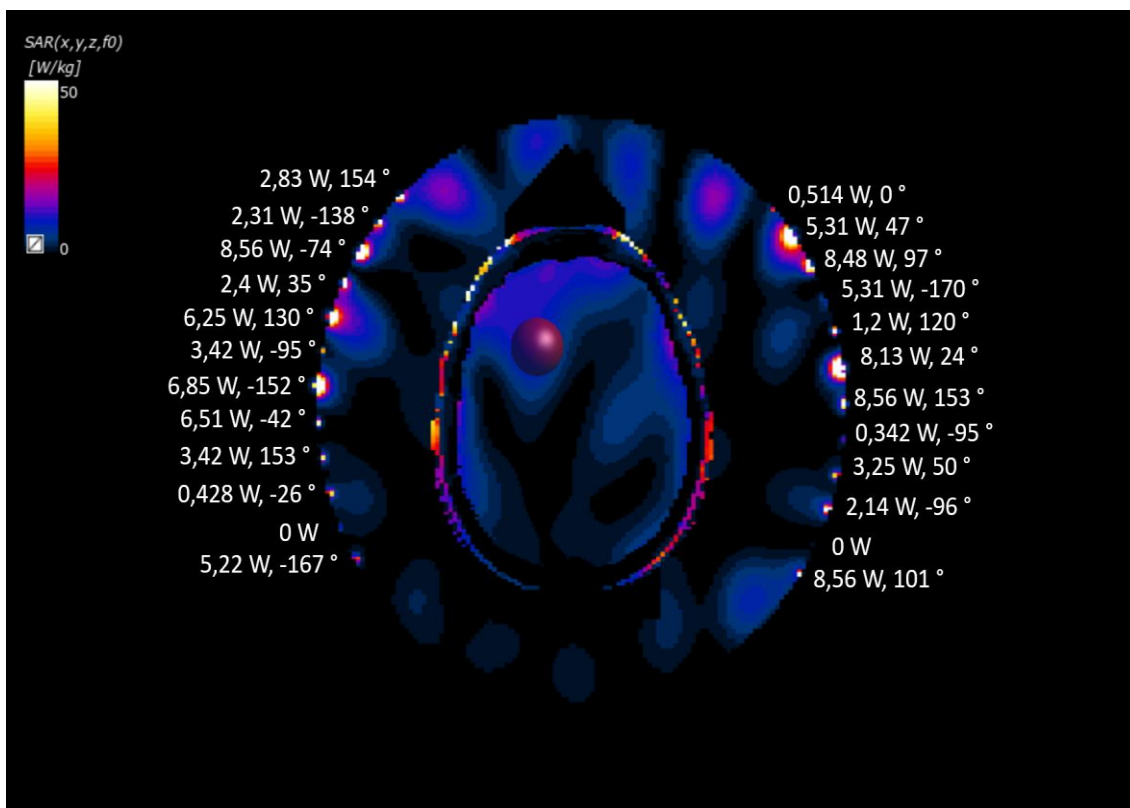
Obrázek 5.30: Rozložení SAR u prvního modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace



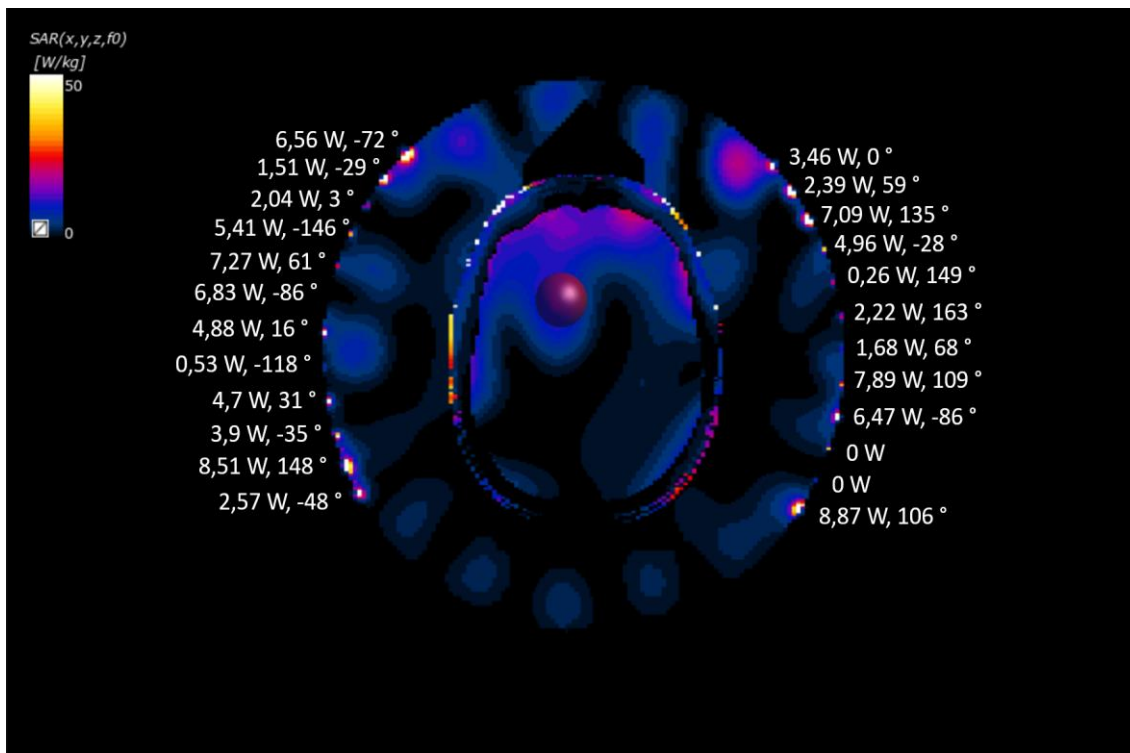
Obrázek 5.31: Rozložení SAR u druhého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace



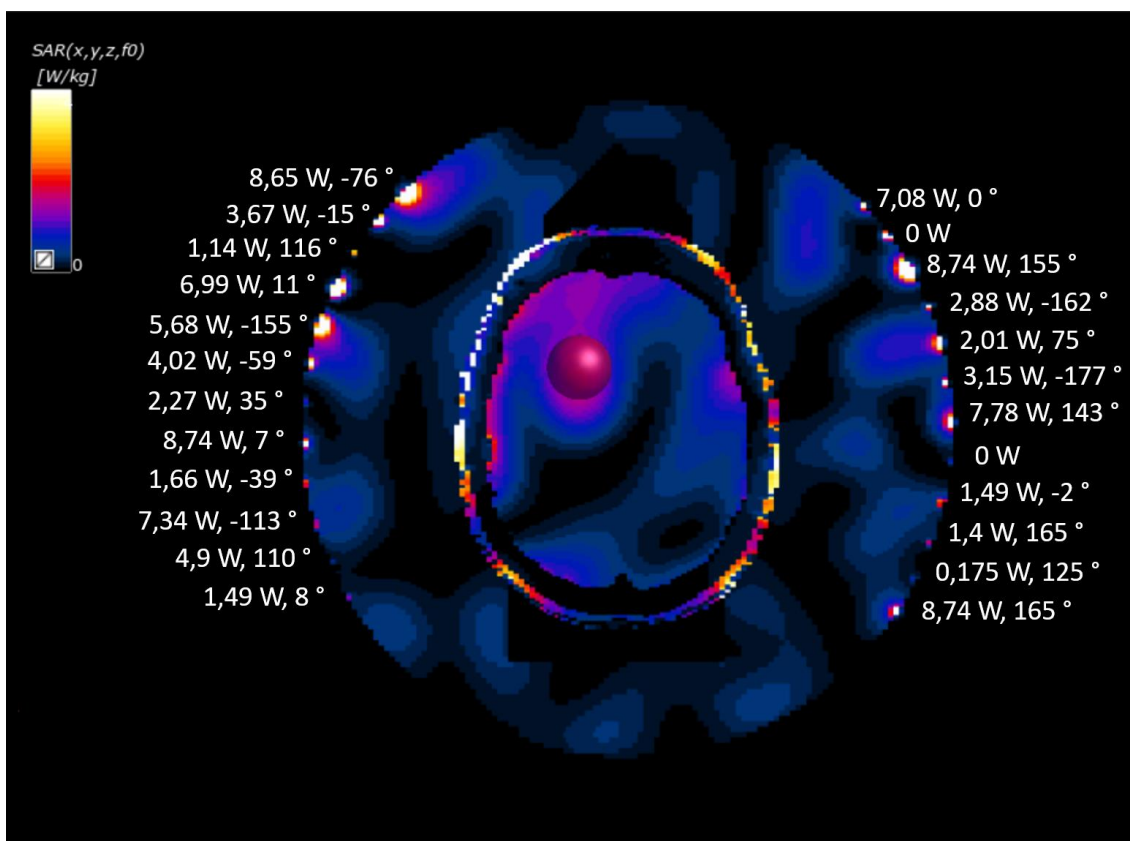
Obrázek 5.32: Rozložení SAR u třetího modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace



Obrázek 5.33: Rozložení SAR u čtvrtého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace



Obrázek 5.34: Rozložení SAR u pátého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace



Obrázek 5.35: Rozložení SAR u šestého modelu s 24 dipóly, alternativní optimalizace

6 Diskuse

Byl vytvořen systém pro hypertermickou léčbu nádorových onemocnění v oblasti hlavy sestávající se z aplikátoru s 6, 12 nebo 24 anténními elementy, optimalizován z hlediska amplitudy a fáze signálu jednotlivých antén a bylo zobrazeno pokrytí měrným absorbovaným výkonem v oblasti nádoru, to vše pro 6 patientských modelů.

Jednotlivé patientské modely se liší nejen množstvím a umístěním tkáně, ale každý pacient byl také snímán v lehce jiné poloze. To způsobuje rozdíly v poloze modelu nádoru mezi pacienty, přestože nádor byl vždy umístěn do levé části čelního laloku a má vždy stejnou velikost. Umístění gliomu je vždy shodné pro jednoho pacienta bez ohledu na zkoumaný aplikátor a barevná škála, která je použita u grafického zobrazení pokrytí měrným absorbovaným výkonem, má vždy rozsah od 0 do 50 W/kg.

První zadaný aplikátor využíval 6 dipólových anténních elementů s celkovým výkonem 100 W, rozmístěných obvodu bolusu s demineralizovanou vodou. V bolusu se nachází pro realističtější návrh také prostor vyhrazený pro dýchání pacienta a opěrka pro hlavu, obě části jsou v simulaci vyplněny vzduchem. Anténní elementy jsou rozmístěny tak, aby do simulovaného gliomu mozku nezářily skrze tyto části kvůli odlišnému koeficientu odrazu. To lze pozorovat na obrázcích s rozložením SAR, kde oba tyto prostory zůstávají zcela nepokryty. Oproti očekávání pak modely s šesti dipóly vykazují celkově nejlepší pokrytí SAR, přestože také výrazně pokrývají okolí. To je však nežádoucí pouze u hlubších tkání, protože vodní bolus je během hypertermické léčby chlazen, takže voda uvnitř a povrchové tkáně se nijak významně zahřát nestihnou.

Druhý aplikátor rozděloval celkový výkon 100 W mezi 12 anténních elementů. Maximální pokrytí SAR je v polovině případů (2., 3. a 4. model) výrazně nižší než u aplikátoru se 6 anténními elementy, u 1., 5. a 6. modelu je pokrytí maximálním SAR srovnatelnější, i když stále o jednotky W/kg nižší.

Poslední typ aplikátoru využíval 24 dipólových anténních elementů. Toto množství se ukázalo jako zcela neefektivní v případě optimalizace pomocí funkce HyperT Optimizer, obsažené v programu Sim4Life, neboť na žádném z modelů nelze pozorovat žádné významné pokrytí SAR, stejně tak maximální SAR v nádoru se pohybuje v hodnotách pouhých setin W/kg. O příliš nízký výkon se nejedná, bylo provedeno několik experimentů s jiným celkovým výkonem (např. desetkrát větším), a jediná část modelu, která vykazovala lepší pokrytí SAR, byla demineralizovaná voda v bolusu. Při použití hodnot získaných v programu VEDO však bylo získáno mnohem lepší rozložení SAR. Optimalizace je sice lehce odlišná, je například vidět pokrytí SAR i v oblasti zbytku čelního laloku (a tedy jsou pokryty i oči), a ostatní aplikátory stále vykazují vyšší pokrytí cílové oblasti, avšak na rozdíl od předchozí optimalizace přímo v programu Sim4Life je

aplikátor zjevně funkční. Pro větší množství antén je tedy pravděpodobně HyperT Optimizer nevhodný a je lepší použít jiný program.

Je možné, že tento počet dipólů by lépe fungoval s jiným aplikátorem, který by měl například jiný tvar nebo více vrstev. Také by bylo možné zvážit, zda by antény v takto velkých množstvích lépe nepracovaly na jiné frekvenci.

Za celkově nejlepší výsledek považuji aplikátor se šesti dipóly, dosahuje nejlepšího maximálního SAR v oblasti gliomu. Dvanáct anténních elementů na aplikátoru je stále ještě funkční konfigurace, 24 anténních elementů již nelze optimalizovat funkcí HyperT Optimizer, je nutno zvolit jinou optimalizační metodu. Zacílení oblasti není nijak ideální, všechny modely ukazují vysoké pokrytí SAR mimo gliom. Toto přisuzuji samotnému simulačnímu programu, konkrétně funkci HyperT Optimizer, neboť jsem při práci s ní narazil i na několik uživatelských problémů. Je možné, že by šlo lepšího zacílení dosáhnout v jiném simulačním programu, nebo při použití jiného optimalizačního nástroje. V neposlední řadě je třeba zmínit, že byla při optimalizaci zadána minimalizace pokrytí očí a míchy, bylo by určitě možné dosáhnout vyššího pokrytí nádoru, pokud by pokrytí těchto citlivých oblastí bylo ignorováno.

7 Závěr

Cílem práce bylo vytvoření hypertermického systému pro léčbu nádorových onemocnění v oblasti mozku. Bylo vytvořeno 6 trojrozměrných modelů pacientů z volně dostupných CT snímků, které byly předtím segmentovány na jednotlivé tkáně v programu iSEG. V těchto modelech byl vytvořen model nádoru, představovaný koulí o poloměru 15 mm, umístěný v levé části čelního laloku. Všem tkáním modelu byly přiřazeny odpovídající dielektrické vlastnosti. V programu Sim4Life byl navržen systém skládající se z vodního bolusu s 6, 12 a 24 dipólovými anténními elementy po obvodu. Tyto elementy pracují na frekvenci 434 MHz. Pro každý patientský model byla propočítána simulace zvláště pro systém s 6, 12 i 24 anténními elementy po obvodu. Každá tato konfigurace pak byla přímo v programu Sim4Life optimalizována z hlediska fází a amplitud signálů jednotlivých dipólových antén, přičemž jako cíl optimalizace byla nastavena maximalizace pokrytí oblasti modelu nádoru a minimalizace pokrytí oblasti očí a míchy. Všechny cíle práce byly splněny. Nejvyššího pokrytí SAR dosahuje aplikátor s 6 anténními elementy po obvodu. Aplikátor s 12 anténními elementy vykazuje nižší pokrytí cílové oblasti. Aplikátor s 24 anténními elementy je při optimalizaci v programu Sim4Life z hlediska pokrytí cílové oblasti SAR zcela neefektivní, je nutné použít jiný optimalizační program.

Seznam použité literatury

- [1] KOK, H. Petra, Erik N. K. CRESSMAN, Wim CEELLEN, et al. Heating technology for malignant tumors: a review. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2020, 37(1), 711-741 [cit. 2021-10-17]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2020.1779357
- [2] BELLIZZI, Gennaro G., Kemal SUMSER, Iva VILASBOAS-RIBEIRO, Sergio CURTO, Tomas DRIZDAL, Gerard C. VAN RHOON, Martine FRANCKENA a Margarethus M. PAULIDES. Standardization of patient modeling in hyperthermia simulation studies: introducing the Erasmus Virtual Patient Repository. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2020, 37(1), 608-616 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2020.1772996
- [3] SKANDALAKIS, Georgios P., Daniel R. RIVERA, Caroline D. RIZEA, Alexandros BOURAS, Joe Gerald JESU RAJ, Dominique BOZEC a Constantinos G. HADJIPANAYIS. Hyperthermia treatment advances for brain tumors. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2020, 37(2), 3-19 [cit. 2021-10-18]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2020.1772512
- [4] KAMPINGA, Harm H. Cell biological effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: A short introduction to newcomers in the field. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, 22(3), 191-196 [cit. 2021-10-18]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730500532028
- [5] PAULIDES, Margarethus M., Gerda M. VERDUIJN a Netteke VAN HOLTHE. Status quo and directions in deep head and neck hyperthermia. *Radiation Oncology* [online]. 2016, 11(1) [cit. 2021-10-18]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-016-0588-8
- [6] KOK, HP, P. WUST, PR STAUFFER, F BARDATI, GC VAN RHOON a J. CREZEE. Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review. *Radiation Oncology* [online]. 2015, 10(1) [cit. 2021-10-18]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-015-0503-8
- [7] PAULIDES, Margarethus M., Paul R. STAUFFER, Esra NEUFELD, et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2013, 29(4), 346-357 [cit. 2021-12-27]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2013.790092
- [8] FORTUNATI, Valerio, René F. VERHAART, Fedde VAN DER LIJN, Wiro J. NIESSEN, Jifke F. VEENLAND, Margarethus M. PAULIDES a Theo VAN WALSUM. Tissue segmentation of head and neck CT images for treatment planning: A multiatlas approach combined with intensity modeling. *Medical*

- Physics* [online]. 2013, **40**(7) [cit. 2022-01-01]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.4810971
- [9] Song CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review [online]. *Cancer Res.* 1984 Oct;44(10 Suppl):4721s-4730s [cit. 2021-12-27]. PMID: 6467226.
- [10] KOTTE, A N T J, G M J van LEEUWEN a J J W LAGENDIJK. Modelling the thermal impact of a discrete vessel tree. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 1999, **44**(1), 57-74 [cit. 2021-12-28]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/44/1/006
- [11] DE BRUIJNE, M., D. H. M. WIELHEESEN, J. VAN DER ZEE, N. CHAVANNES a G. C. VAN RHOON. Benefits of superficial hyperthermia treatment planning: Five case studies. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2010, **23**(5), 417-429 [cit. 2022-01-07]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730701502077
- [12] DE BRUIJNE, M., T. SAMARAS, J. F. BAKKER a G. C. VAN RHOON. Effects of waterbolus size, shape and configuration on the SAR distribution pattern of the Lucite cone applicator. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, **22**(1), 15-28 [cit. 2022-01-07]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730500384297
- [13] PAULIDES, M. M., J. F. BAKKER, E. NEUFELD, J. van der ZEE, P. P. JANSEN, P. C. LEVENDAG a G. C. VAN RHOON. The HYPERcollar: A novel applicator for hyperthermia in the head and neck. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, **23**(7), 567-576 [cit. 2022-01-07]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730701670478
- [14] TOGNI, P, Z RIJNEN, W C M NUMAN, R F VERHAART, J F BAKKER, G C VAN RHOON a M M PAULIDES. Electromagnetic redesign of the HYPERcollar applicator: toward improved deep local head-and-neck hyperthermia. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2013, **58**(17), 5997-6009 [cit. 2022-01-07]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/58/17/5997
- [15] VALLIÈRES, Martin, Emily KAY-RIVEST, Léo JEAN PERRIN, et al. Data from Head-Neck-PET-CT. *The Cancer Imaging Archive* [online]. **2017** [cit. 2022-05-12]. Dostupné z: doi:10.7937/K9/TCIA.2017.8oje5q00
- [16] VALLIÈRES, Martin, Emily KAY-RIVEST, Léo Jean PERRIN, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1) [cit. 2022-05-12]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-10371-5
- [17] CLARK, Kenneth, Bruce VENDT, Kirk SMITH, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository.

- Journal of Digital Imaging* [online]. 2013, **26**(6), 1045-1057 [cit. 2022-05-12]. ISSN 0897-1889. Dostupné z: doi:10.1007/s10278-013-9622-7
- [18] FORTUNATI, Valerio, René F. VERHAART, Fedde VAN DER LIJN, Wiro J. NIESSEN, Jifke F. VEENLAND, Margarethus M. PAULIDES a Theo VAN WALSUM. Tissue segmentation of head and neck CT images for treatment planning: A multiatlas approach combined with intensity modeling. *Medical Physics* [online]. 2013, **40**(7) [cit. 2022-05-11]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.4810971
- [19] VERHAART, René F., Valerio FORTUNATI, Gerda M. VERDUIJN, Theo VAN WALSUM, Jifke F. VEENLAND a Margarethus M. PAULIDES. CT-based patient modeling for head and neck hyperthermia treatment planning: Manual versus automatic normal-tissue-segmentation. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2014, **111**(1), 158-163 [cit. 2022-05-11]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2014.01.027
- [20] LARJAVAARA, Suvi, Riitta MÄNTYLÄ, Tiina SALMINEN, Hannu HAAPASALO, Jani RAITANEN, Juha JÄÄSKELÄINEN a Anssi AUVINEN. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro-Oncology* [online]. 2007, **9**(3), 319-325 [cit. 2022-05-11]. ISSN 1523-5866. Dostupné z: doi:10.1215/15228517-2007-016
- [21] GUÉRIN, Bastien, Jorge F. VILLENA, Athanasios G. POLIMERIDIS, Elfar ADALSTEINSSON, Luca DANIEL, Jacob K. WHITE, Bruce R. ROSEN a Lawrence L. WALD. Computation of ultimate SAR amplification factors for radiofrequency hyperthermia in non-uniform body models: impact of frequency and tumour location. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2018, **34**(1), 87-100 [cit. 2022-05-11]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2017.1319077
- [22] DRIZDAL, Tomas, Gerard C. VAN RHOON, Rene F. VERHAART, Ondrej FISER a Margarethus M. PAULIDES. A Guide for Water Bolus Temperature Selection for Semi-Deep Head and Neck Hyperthermia Treatments Using the HYPERcollar3D Applicator. *Cancers* [online]. 2021, **13**(23) [cit. 2022-04-30]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13236126

Příloha A: Obsah nahraných souborů

1. Pacientský model s 6 anténními elementy po obvodu aplikátoru – soubor „1021_TS01_HT01_CT01_MF01_TF01_GDAA“
2. Pacientský model s 12 anténními elementy po obvodu aplikátoru – soubor „1021_TS01_HT01_CT01_MF01_TF01_GDAA_12ch“
3. Pacientský model s 24 anténními elementy po obvodu aplikátoru – soubor „1021_TS01_HT01_CT01_MF01_TF01_GDAA_24ch“