



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ

Katedra kybernetiky

**METODA EVALUACE INTERSTICIÁLNÍHO
APLIKÁTORUPRO RADIOFREKVENČNÍ
TERMOABLACI NÁDORU JATER**

A6M17DP – Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)

Studijní obor: Biomedicínské inženýrství

Vedoucí práce: prof. Ing. Jan Vrba, CSc.

Praha 2014

Bc. Lucie Znojilová

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Lucie Znojilová

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)

Obor: Biomedicínské inženýrství

Název tématu: Metoda evaluace intersticiálního aplikátoru pro radiofrekvenční termoablaci nádorů jater

Pokyny pro vypracování:

Vaším úkolem je navrhnout metodu vhodnou pro výpočet evaluace intersticiálních aplikátorů deštníkového typu určených pro radiofrekvenční termoablaci nádorů jater. Dále pak také metodu vhodnou pro jejich experimentální evaluaci. Obě vybrané metody by měly umožnit jednak určení energetické účinnosti posuzovaného aplikátoru, dále pak také umožnit vyhodnotit kvalitu homogenity jeho distribuce veličiny SAR, resp. kvalitu homogenity jeho distribuce teploty v léčené oblasti.

Dále je vaším úkolem obě vybrané metody výpočetní a experimentální evaluace aplikovat na případ posouzení výše definovaných vlatností aplikátoru typu "umbrella".
Technická specifikace: frekvence 460 kHz, výstupní výkon rf. generátoru 90 W.

Seznam odborné literatury:

- [1] Vrba, J.: Lékařské aplikace mikrovlnné techniky. Skriptum ČVUT, Praha, 2007
- [2] Int. Journal of Hyperthermia, ESHO 1992 – 2012

Vedoucí diplomové práce: prof. Ing. Jan Vrba, CSc.

Platnost zadání: do konce letního semestru 2013/2014

L.S.

prof. Ing. Vladimír Mařík, DrSc.
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

V Praze dne 10. 1. 2013

Poděkování

Zvláštní poděkování patří panu prof. Ing. Janu Vrbovi, CSc. za odborné vedení po celou dobu mé práce. Dále bych ráda poděkovala panu Ing. Jánosovi Svigruhovi z firmy S.A.B. Implex, s.r.o. za cenné rady a podklady k dané problematice a za zapůjčení elektrochirurgického radiofrekvenčního přístroje pro všechna moje měření. Panu Ivanovi Štípkovi ze stejné firmy za odbornou pomoc při měření nad rámec svých pracovních povinností. V neposlední řadě děkuji doktorandům z katedry elektromagnetického pole za poskytnutí odborných konzultací k programu SEMCAD X a asistenci při měření. Obzvláště pak děkuji rodině za podporu a trpělivost v průběhu celého studia.

Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

Praha dne 12. května 2014

.....

Abstrakt

Předložená diplomová práce je zaměřena na posouzení intersticiálních aplikátorů pro radiofrekvenční ablací jaterních malignit. Vyhodnocení bylo provedeno pomocí výpočetní metody. Příslušné modely aplikátorů a simulace byly realizovány v simulátoru elektromagnetického pole SEMCAD X. Na základě simulací bylo zjištěno, že distribuce veličiny SAR v okolí elektrod nemá příliš vysokou kvalitu homogenity a velmi rychle klesá s rostoucí vzdáleností. Nejvyšších hodnot dosahuje v oblasti hrotů aktivních elektrod, naopak kolem středu vznikají chladná místa. Kvalita homogenity teploty aplikátoru byla posouzena experimentálně. Po aplikaci této metody bylo zjištěno homogenní rozložení teploty a po delších ablacích vysoká účinnost aplikátoru.

Klíčová slova Termoterapie, radiofrekvenční ablace, intersticiální aplikátor deštníkového typu, léčba rakoviny

Abstract

This thesis is focused on the assessment of interstitial applicators for radiofrequency ablation of liver tumors. The evaluation was performed using computational methods. Relevant models of applicators and simulations were carried out in an electromagnetic field simulator SEMCAD X. Based on the simulation, it was found that distribution of SAR value in the vicinity of the electrodes does not have high quality homogeneity and decreases rapidly with increasing distance. The highest values are reached in the active tip of the electrode, while around the center cold spots occur. The quality of homogeneity of the temperature of the applicator was evaluated experimentally. Homogenous temperature was found after application of this method and after long ablation the high efficiency of the applicator.

Keywords Thermotherapy, radifrequency ablation, umbrella applicator, cancer treatment

Obsah

Obsah	V
Seznam obrázků	VIII
Seznam tabulek	X
Úvod	1
1 Technické základy termoterapie	2
1.1 Interakce elektromagnetického pole s biologickými objekty . . .	3
1.1.1 Rozdílná tepelná reakce zdravé a nádorové tkáně	4
1.1.2 Interakce EM pole z fyzikálního hlediska	4
1.2 Komplexní permitivita tkáně	5
1.2.1 Kmitočtová závislost permitivity biologické tkáně	6
1.3 Fyzikální základy termoterapie	7
1.4 SAR (Specific Absorption Rate)	9
1.4.1 ARD (Absorbtion Rate Density)	10
2 Teoretický rozbor karcinomu jater	11
2.1 Anatomie jater	11
2.1.1 Cévní zásobení	11
2.1.2 Parenchym	12
2.2 Funkce jater	13
2.2.1 Podíl jater na trávení	13
2.2.2 Podíl jater na krevním oběhu	13
2.3 Rakovina	14
2.4 Nádorové onemocnění jater	14
2.5 Epidemiologické charakteristiky nádoru jater	15
2.6 Přehled léčebných možností nádoru jater	16
3 Radiofrekvenční ablace	18
3.1 Metoda radiofrekvenční termoablace v historii	18
3.2 Princip radiofrekvenční ablace	19
3.3 Možnosti provedení výkonu	23

3.3.1	Perkutánní přístup	23
3.3.2	Peroperační přístup	23
3.4	Monitorování RFA	24
3.5	RFA aparatury a jejich aplikabilita na HCC	25
3.5.1	Elektrody se systémem vnitřního chlazení (výrobce např. Covidien nebo Radionics)	25
3.5.2	Výsuvné elektrody (výrobce např. RITA)	26
3.5.3	Perfundované elektrody, tzv. "mokrý" (výrobce např. Intergera)	27
4	Návrh metody evaluace intersticiálních aplikátorů	28
4.1	Posuzované aplikátory	29
4.1.1	StarBurst RFA	29
4.1.2	StarBurst Talon RFA	29
4.2	Podmínky pro model biologické tkáně	30
4.3	Metoda výpočetní evaluace	31
4.3.1	Výpočet 3D rozložení SAR a teploty	31
4.3.2	Metoda konečných diferencí v časové oblasti (FDTD)	32
4.3.3	Zvolený program pro výpočet	34
4.3.4	Modelování 3D distribuce SAR	34
4.4	Metoda experimentální evaluace	35
4.4.1	Možnosti testování aplikátorů	35
4.4.2	Měření teplotního rozložení pomocí termovize	36
5	Numerická evaluace	37
5.1	Sestavení modelů	37
5.1.1	Modely aplikátoru StarBurst	37
5.1.2	Modely vysunutí elektrod	38
5.1.3	Zjednodušený model lidského těla	39
5.2	Výsledky simulací	41
5.2.1	Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst RFA	41
5.2.2	Porovnání homogenity distribuce SAR pro sedm a devět elektrod	43
5.2.3	Homogenita rozložení SAR pro různé vysunutí elektrod	44
6	Experimentální evaluace	46
6.1	Součásti aparatury	46
6.1.1	Elektrochirurgický RF generátor Model 1500X, RITA	47
6.2	Výsledky měření	48
6.2.1	Homogenita distribuce teploty v agarovém fantomu	48
6.2.2	Homogenita distribuce teploty ve vzorku jater	51
6.3	Porovnání získaných výsledků	56
	Závěr	57

Seznam obrázků

1.1	Závislost zahřátí tkáně na době expozice zdravé a nádorové tkáně při stejných podmínkách ohřevu	4
1.2	Frekvenční závislost ε' a ε'' na frekvenci vnějšího EM pole	6
2.1	Vnitřní anatomie jater	12
2.2	Řez jaterním lalůčkem	12
2.3	Vývoj incidence ZN jater a úmrtnost na ZN jater u mužů (vlevo) a u žen (vpravo) v ČR	15
2.4	Věková struktura nově hlášených případů ZN jater u mužů a u žen v roce 2010 v ČR	16
3.1	Princip RFA: Iontový pohyb zapříčiněný střídavým proudem způsobuje koagulaci tkáně třecím teplem, zahřívá tkáň zvyšuje impedanci, která pak snižuje proud	20
3.2	Postup odstranění jaterního nádoru pomocí RFA	22
3.3	Možnosti navigace RFA. Zleva: UTZ, CT, NMR	24
3.4	Příklad výsuvné elektrody, RITA	26
4.1	Aplikátoru StarBurst Talon RFA	29
4.2	Velikost ablace podle rozvinutí elektrod	30
4.3	Složky elektromagnetického pole zobrazené na elementárním objemu ve tvaru krychle	33
4.4	Teoretický průběh 3D distribuce SAR a průběh veličiny SAR v okolí deštníkového aplikátoru	34
4.5	Schéma experimentálního testování aplikátorů pomocí infračervené kamery FLIR i7	36
5.1	Modely aplikátorů Starburst se 7 a 9 elektrodami	38
5.2	Modely aplikátoru StarBurst Talon - vysunutí 0 (a), vysunutí 1 (b), vysunutí 2 (c), vysunutí 3 (d)	39
5.3	Model těla, vsunutého aplikátoru do místa nádoru jater a umístění disperzních elektrod z různých úhlů pohledu	40
5.4	Aplikátor uložený v krychlovém fantomu s nádorem	40

5.5	Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst, 7 elektrod, řez rovinou yz	41
5.6	Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst, 7 elektrod, řez rovinou xz	42
5.7	Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru se sedmi elektrodami podél osy x	42
5.8	Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru se sedmi elektrodami podél osy y	42
5.9	Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru s devíti elektrodami podél osy x	43
5.10	Homogenita distribuce SAR pro aplikátor se 7 elektrodami (nahore) a 9 elektrodami (dole), zleva v rovině zy, zx, xy	44
5.11	Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst Talon pro různé vysunutí elektrod: vysunutí 0 (nahore), vysunutí 1 (druhý), vysunutí 2 (třetí), vysunutí 3 (dole), zleva v rovině zy, zx, xy	45
6.1	Elektrochirurgický radiofrekvenční generátor – model 1500 X	47
6.2	Systém pro RFA jater	48
6.3	1 minutová expozice: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – orientace aplikátoru v agaru	49
6.4	0,5 minutová expozice: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz	49
6.5	5 minutová expozice: vlevo – povrch agaru během ablace, uprostřed – řez rovinou yz , vpravo – řez rovinou yz s přiloženým aplikátorem	50
6.6	5 minutová expozice: Rozměry abladovaného ložiska a orientace aplikátoru	51
6.7	Před začátkem měření: umístění jater na disperzní elektrodě. Vpravo vyznačeny roviny následně provedených řezů a orientace aplikátoru	52
6.8	1 minutová expozice: vlevo – povrch jater během ablace, uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou yz	52
6.9	4 minutová expozice: vlevo – povrch jater po skončení ablace, uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou yz	53
6.10	4,5 minutová expozice: vlevo – povrch jater během ablace, 1,5 min po začátku, uprostřed – povrch jater ihned po skončení ablace, vpravo – řez rovinou yz	54
6.11	4,5 minutová expozice: řez rovinou xz , vpravo jasně patrné abladované ložisko o velikosti 2 cm	54
6.12	5 minutová expozice: vlevo – řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou xz a jasně patrné abladované ložisko o velikosti 3 cm	55
6.13	Nahore: experiment - homogenita distribuce SAR po 0,5 minutové expozici: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz ; dole: simulace - homogenita distribuce SAR po simulaci: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz	56

Seznam tabulek

5.1	Rozměry modelů aplikátorů StarBurst pro 7 a 9 elektrod	38
5.2	Rozměry modelů aplikátoru StarBurst Talon pro různé vysunutí elektrod	39
5.3	Elektrické vlastnosti pro fantom jater	41
6.1	Tabulka Specifikace RF Generátoru 1500X	48
6.2	Ohřev 1 minuta, výkon 125 W, agar	49
6.3	Ohřev 0,5 minuty, výkon 200 W, agar	49
6.4	Ohřev 5 minut, výkon 125 W, agar	50
6.5	Ohřev 1 minuta, výkon 90 W, vzorek jater	52
6.6	Ohřev 4 minuty, výkon 90 W, vzorek jater	53
6.7	Ohřev 4,5 minuty, výkon 90 W, vzorek jater	54
6.8	Ohřev 5 minut, výkon 125 W, vzorek jater	55

Úvod

Jaterní parenchym je po lymfatických uzlinách druhým orgánem nejčastěji postiženým metastatickým procesem. Nejvíce jsou zastoupeny metastázy kolo-
rektálního karcinomu, zatímco metastatické postižení u nádorů gynekologic-
kých, endokrinních nádorů GIT, karcinomu prsu a nádorů ledvin je v našich
podmínkách méně časté. Z primárních nádorů jater je v ČR nejčastější he-
patocelulární karcinom. Z takto postižených nemocných je méně než 15 %
indikováno k chirurgické resekci, která je s udávanou úrovní pětiletého přežití
na hladině 20 - 35 % stále považována za zlatý standard v léčebném algo-
ritmu takto pokročilého onemocnění. U nemocných léčených jinými modali-
tami léčby včetně chemoterapie je udávané pětileté přežití na úrovni nulové
nebo nižší než 1 %.[11]

Z výše uvedeného je zřejmé, že zbývá stále ještě značné procento pacientů,
kterým nelze nabídnout resekční výkon jako potenciálně kurativní metodu
léčby. Tito pacienti jsou vedle systémové a lokoregionální chemoterapie od-
kázáni na metody ablativní, v rámci kterých je v poslední době stále častěji
aplikována metoda radiofrekvenční ablace.

Radiofrekvenční ablace používá frekvence v rozmezí 460 - 480 kHz . Na pa-
cientovo tělo jsou připojeny dvě elektrody, aktivní a disperzní, čímž se uzavírá
elektrický obvod. Cílem práce je navrhnout metodu pro posouzení intersti-
ciálních aplikátorů sloužících k radiofrekvenční ablaci jater. V klinické praxi
se používají převážně aplikátory výrobce RITA Medical Systems, na které
se v práci zaměřuji. Několik z nich posuzuji v sérii simulací, které jsou pro-
vedeny v simulátoru elektromagnetického pole SEMCAD X. Na jeden z apli-
kátorů používám také metodu experimentální evaluace. Získané výsledky pak
diskutuji s ohledem na použití v klinické praxi.

Technické základy termoterapie

Základy mikrovlnné techniky jsou odvozeny od teorie elektromagnetického pole. Mikrovlnná termoterapie v lékařských aplikacích využívá mikrovlnný ohřev, tj. vyzáření vysokofrekvenční energie do oblasti ztrátového dielektrika, kde se tato energie přemění v teplo. K výpočtu veličin elektromagnetického pole vede řešení Maxwellových rovnic. Ty mají následující tvar pro harmonický časový průběh, přičemž se předpokládá, že použijeme zjednodušený model homogenní rovinné biologické tkáně:

$$\operatorname{rot} H = J_v + j\omega D = \sigma E + j\omega \varepsilon E, \quad (1.1)$$

$$\operatorname{rot} E = -j\omega B = -j\omega \mu H, \quad (1.2)$$

$$\operatorname{div} D = \operatorname{div} \varepsilon E = \rho, \quad (1.3)$$

$$\operatorname{div} B = \operatorname{div} \mu H = 0, \quad (1.4)$$

kde H značí fázor vektoru intenzity magnetického pole, E je fázor vektoru intenzity elektrického pole (fázory jsou funkcí prostorových souřadnic, avšak nezávisí na čase), D a B jsou vektory indukce elektrického resp. magnetického pole, J_v značí vektor hustoty vodivého proudu. $\omega = 2\pi f$, kde f je frekvence, ρ značí hustotu volného prostorového náboje. Důležitou roli hrají tzv. materiálové konstanty, tedy ε - permitivita prostředí, μ - permeabilita prostředí a σ - elektrická vodivost prostředí. První dvě rovnice jsou psané ve fázorovém tvaru a doplňující Maxwellovy rovnice, které umožňují určit počáteční a okrajové podmínky, svůj tvar pro případ harmonického průběhu veličin nemění. [6]

1.1 Interakce elektromagnetického pole s biologickými objekty

Absorpce a tedy i účinky EM (elektromagnetického) pole jsou výrazně závislé na vlastnostech biologických tkání. Nejvýrazněji ovlivňují interakci EM pole s biologickými objekty tyto faktory:

- Dielektrické vlastnosti tkáně
- Geometrický tvar a rozměry tkáně
- Trojrozměrné nehomogenní prostorové rozložení tkání
- Orientace a polarizace, kmitočet a zdroj vyzařování EM pole
- Podmínky ozáření
- Délka trvání experimentu
- Ozáření trvalé nebo dle časového schématu
- Intenzita elektrického resp. magnetického pole

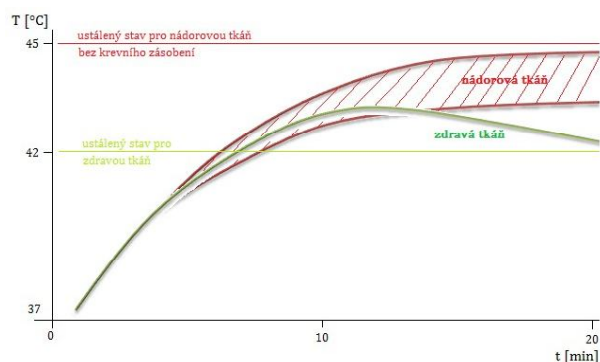
Biologické účinky elektromagnetického pole se nejčastěji dělí na tepelné a netepelné podle následujících kritérií:

- **Netepelné účinky** jsou vlastně skutečné účinky EM pole, jelikož při velmi nízké energetické úrovni nedojde k absorpci většího výkonu a tudíž ani ke zvýšení teploty sledované biologické tkáně. Netermální účinky mohou být polarizace biologických membrán, rezonance na molekulární úrovni a vznik volných radikálů. Studium vlivu EM pole na buňku - „in vitro“ se zatím neprokázaly škodlivé účinky na enzymy, DNA, buněčnou membránu ani na jiné části buňky.
- **Tepelné účinky** jsou chápány jako projev nuceně zvýšené teploty při absorpci vyšší úrovně EM energie, kdy již dochází k ohřevu biologické tkáně. Biologická tkáň je ztrátové dielektrikum, při polarizaci tkáně dochází ke ztrátě výkonu a tím i k ohřevu tkáně. Tohoto jevu se využívá právě u termoterapie.

Výsledný efekt tepelných a netepelných účinků je ale v praxi velmi obtížné vyhodnotit, jelikož tepelné účinky jsou doprovázeny i vlastními účinky EM pole. [10] [6]

1.1.1 Rozdílná tepelná reakce zdravé a nádorové tkáně

Pokud tělo vystavíme působení EM pole, může dojít ke zvýšení teploty. Zdravé buňky mohou odolat teplotě až 45°C , a to zpravidla bez poškození. Naopak nádorové buňky jsou velmi citlivé už na teplotu 42°C . Na obr. 1.1 je znázorněn průběh teplot ve zdravé a nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu. Odlišné chování nádorové a zdravé tkáně je způsobeno rozdílným stupněm cévního zásobení nádoru a zdravé tkáně. U nádoru je snížen průtok krve (způsobeno chaotickou cévní strukturou) a odvádění tepelné energie touto cestou je méně účinné než u zdravé tkáně. Průběh teploty v nádorové tkáni je závislý na aktuální fázi růstu nádoru (v pozdější fázi růstu je průtok krve snížen výrazněji a nárůst teploty je ostřejší). Průběh teploty ve zdravé tkáni je dán vyšším průtokem krve, který tkáň ochlazuje a tím zabraňuje jejímu teplotnímu poškození. Tento obranný mechanismus funguje ve zdravé tkáni do přibližně 45°C , jak už je uvedeno výše. Vše ale velmi záleží na typu buněk, protože například zdravé buňky mozkové tkáně nedokážou odolávat příliš vysokým teplotám. [6]



Obrázek 1.1: Závislost zahřátí tkáně na době expozice zdravé a nádorové tkáně při stejných podmínkách ohřevu

1.1.2 Interakce EM pole z fyzikálního hlediska

Fyzikální interakce EM pole s biologickou tkání je založena na odezvě částic s elektrickým nábojem (atomů a molekul) na vnější EM pole. Posun nebo deformace těchto nabitých částic z jejich ustálené neutrální polohy dává vzniknout elektrickým dipólům, které reagují na vnější působení EM pole. Volné elektrony a ionty se v elektrickém poli pohybují, atomy a molekuly se polarizují a molekuly vázané do dipólů rotují. Tyto kmitání a rotace mají v důsledku sil tření za následek vznik tepla. Z hlediska polarizace rozlišujeme:

- *Elektronová polarizace* vzniká posunem elektronů vůči jádru atomu, její

příspěvek k celkové polarizaci je ve srovnání s ostatními typy polarizace poměrně malý.

- *Iontová polarizace* je způsobena vychýlením iontů ze svých rovnovážných poloh, což znamená vznik dipólového momentu. Polarizovatelnost je úměrná velikosti náboje iontů, nepřímo úměrná jejich hmotnosti a kvadrátu frekvence vlastních kmitů.
- *Orientovaná polarizace* je způsobena brzděnou rotací dipólů. Polární dielektrika obsahují permanentní dipóly vzniklé asymetrickým rozložením opačných nábojů v molekulách látky. Rotace dipólů do směru elektrického pole je narušována tepelným pohybem okolních molekul. Posunutí náboje je větší než u předchozích polarizací a vzdálenost posunutí je určena především strukturou látky. Polarizace je přímo úměrná dipólovému momentu a nepřímo úměrná teplotě.
- *Maxwell-Wagnerova polarizace* je proces vzniku dipólů založený na principu náboje nahromaděného na rozhraní mezi různými oblastmi heterogenního prostředí. [7]

1.2 Komplexní permitivita tkáně

Biologické tkáně rozdělujeme do dvou základních skupin: na tkáně s vysokým obsahem vody (sval, kůže, vnitřní orgány) a tkáně s nízkým obsahem vody (tuk, kosti). Vlastnosti těchto prostředí je užitečné popisovat použitím komplexní relativní permitivity. Interakce EM pole s biologickou tkání je do značné míry ovlivněna permitivitou tkáně ε , kterou pro případ tkáně jakožto ztrátového dielektrického prostředí uvažujeme v komplexním tvaru.

$$\varepsilon = \varepsilon_0 \varepsilon_r = \varepsilon_0 (\varepsilon' - j\varepsilon'') = \varepsilon_0 \left(\varepsilon' - j \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0} \right) \quad (1.5)$$

Měrnou elektrickou vodivost tkáně je pak možné vyjádřit ve tvaru

$$\sigma = 2\pi \varepsilon_0 \varepsilon'' \quad (1.6)$$

kde ε_0 je permitivita vakua a její hodnota odpovídá $8,854 \cdot 10^{-12} \text{ F} \cdot \text{m}^{-1}$. ε_r je komplexní relativní permitivita tkáně, ε_0 je reálná část komplexní permitivity a ε'' je její imaginární část. $\omega = 2\pi f$ značí úhlovou frekvenci elektromagnetické vlny [$\text{rad} \cdot \text{s}^{-1}$] a σ je elektrická vodivost uvažované biologické tkáně [$\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$]. Komplexní dielektrická konstanta je obecně závislá především na kmitočtu f a do značné míry také na teplotě T . Závislost na tlaku a na vektoru intenzity elektrického pole E je oproti tomu zanedbatelná. [6]

V důsledku působení elektrického pole na volné náboje v biologické tkáni vzniká vedený proud, interakce s vázanými náboji vyvolává proud posuvný, kapacitní.

Hustoty proudů jsou dány vtahy:

$$J_v = 2\pi f \varepsilon_0 \varepsilon'' E, \quad (1.7)$$

$$J_0 = 2\pi f \varepsilon_0 \varepsilon' E, \quad (1.8)$$

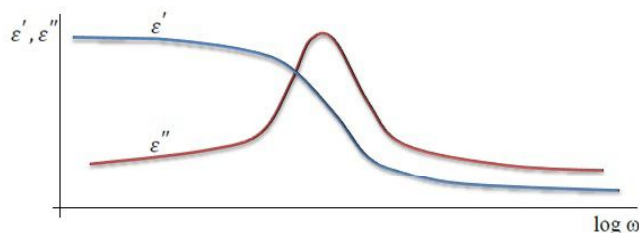
přičemž hustota vedeného proudu je značena J_v , J_0 je hustota posuvného proudu, ostatní veličiny jsou popsány výše. Tangenta ztrátového úhlu δ , který určuje míru energie přeměněnou v dielektriku na teplo, pak udává vztah mezi hustotou vedeného a posuvného proudu.

$$\frac{J_v}{J_0} = \frac{\sigma}{2\pi f \varepsilon_0 \varepsilon'} = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'} = \tan \delta \quad (1.9)$$

1.2.1 Kmitočtová závislost permitivity biologické tkáně

Ve střídavém poli je elementární dipól charakterizován vlastní relaxační frekvencí ω_r , kterou se může pohybovat v prostředí okolních molekul a představuje převrácenou hodnotu relaxační doby τ . Komplexní permitivita biologické tkáně je, jak už je uvedeno výše, kmitočtově závislá na úhlové frekvenci vnějšího EM pole ω (obr. 1.2), přičemž rozeznáváme tři stavy:

- $\omega < \omega_r$: v případě, že je úhlový kmitočtet vnějšího elektrického pole o hodně menší, dipóly se natáčejí s malým časovým zpožděním a během jedné půlperrody se všechny stihnou zorientovat do směru vnějšího pole. Permitivita ε' je vysoká a ztráty jsou malé.
- $\omega \approx \omega_r$: jsou-li frekvence srovnatelné, pak dipóly přijímají maximum energie. Dipóly tedy nestačí rotovat vůči střídavému poli, permitivita prudce klesá v úzkém frekvenčním intervalu a ztráty jsou maximální.
- $\omega > \omega_r$: pokud je kmitočtet vnějšího elektrického pole mnohem větší, dipóly se nestačí během jedné půlperrody zorientovat a přestanou se otáčet. Permitivita je tak nízká a ztráty také. [6]



Obrázek 1.2: Frekvenční závislost ε' a ε'' na frekvenci vnějšího EM pole

1.3 Fyzikální základy termoterapie

RFA (radiofrekvenční ablace) je technika použití střídavého elektrického proudu o výkonu, který se pohybuje v rozmezí 50 – 250 W a frekvenci 460 – 480 kHz. Což představuje podle vztahu uvedeného níže míru elektrické energie dodané do tkáně. Vztah mezi elektrickou energií, tedy výkonem P [W], proudem I [A] a impedancí Z [Ω] je jeden ze základních fyzikálních vztahů

$$P = I^2 Z. \quad (1.10)$$

Střídavý proud je příčinou lokální vibrace iontů, která vytváří teplotu a způsobuje odumření buněk při koagulační nekroze. Cytotoxický teplotní práh je 50 °C, ale RF (radiofrekvenční) ablační technikou se může překročit a aktuálně dosáhnout až bodu varu. Souvislost mezi dodanou energií a zvýšením teploty v tkáních vyjadřuje známá kalorimetrická rovnice

$$\Delta Q = mc\Delta T, \quad (1.11)$$

kde ΔQ [J] je přírůstek energie, ΔT [K] je přírůstek teploty, m [kg] značí hmotnost tkáně a c [J/kg] měrnou tepelnou kapacitu, což je materiálová konstanta. Teplota ve tkáních se pak šíří jak kondukcí, tak i konvekcí.

Kondukcí, tedy vedením, rozumíme předávání tepla dotykem mezi dvěma různě teplými tělesy. Dochází k přenosu tepelné energie z místa o vyšší teplotě do místa o teplotě nižší. Molekuly jsou v pohybu a energie jejich pohybu je úměrná teplotě. Množství takto přidané energie Q za čas τ [s] pak odpovídá následujícímu vztahu:

$$\Delta Q = S\lambda\Delta T\frac{\tau}{d}, \quad (1.12)$$

přičemž množství předané energie mezi dvěma místy závisí na rozdílu jejich teplot ΔT [K], jejich vzdálenosti d [m]. Přenos se uskutečňuje přes plochu S [m²]. Koeficient tepelné vodivosti λ [J · m⁻¹ · s⁻¹ · K⁻¹] vyjadřuje schopnost dané látky vést teplo, tedy rychlost, s jakou se teplo šíří z jedné zahřáté části látky do chladnější. [7]

Konvekce, tedy proudění, je pohyb molekul ve směru od místa kontaktu na základě teplotního gradientu v prostředí, uskutečňuje se prostřednictvím tkáňové perfúze. Konvekce úzce souvisí s kondukcí; teplo musí být nejprve předáno vedením látce, jejímž prouděním je pak odvedeno do okolí.

Při RFA se v ložisku vytvářejí mikrobublinky plynu, které zcela změní echogenitu ložiska. Nevýhodou je pak snížený výkon, tudíž i menší prohřátí tkáně jaterního parenchymu v těsné blízkosti cév s vyšším průtokem. V důsledku ochlazování tkáně krevním proudem by zde měla být chráněna žilní stěna, přičemž nedostatečné prohřátí může způsobovat nekompletní koagulační nekrozu tkáně, tzv. nonablaci, ložiska. [8]

Tyto složité biotepelné interakce jsou vyjádřené tzv. Penneho rovnicí, která popisuje distribuci teploty. Úspěch termálně ablačních strategií spočívá v dodání tepla. Schopnost zahřát značné množství tkáně v různých prostředích je

závislé na několika faktorech, které zahrnují RF dodávku a lokální fyziologické parametry tkáně.

$$\rho_t c_t \delta_t = \nabla (k_t : \nabla T) - c_b \rho_b m \rho_t (T - T_b) + Q_p(r, t) + Q_m(r, t), \quad (1.13)$$

kde ρ_t značí hustotu tkáně, ρ_b hustotu krve [$kg \cdot m^{-3}$], c_t je měrné specifické teplo tkáně, c_b je měrné specifické teplo krve [$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$], k_t značí termální vodivost tkáně, m vyjadřuje průtok tekutiny prostředím, tedy rychlost průtoku krve na jednotku tkáňové hmoty [$m^3 \cdot kg^{-1} \cdot s^{-1}$]. Absorbovaný výkon na jednotku velikosti tkáně je značen písmenem Q_p , Q_m vyjadřuje metabolické teplo na jednotku velikosti tkáně. [9]

Penneho komplexní rovnice byla později zjednodušena na první aproximaci panem Goldbergem k popsání základního vztahu provádějícího termální ablaci přivádějící ke koagulační nekróze:

Koagulační nekróza = Vnesená energie x Lokální tkáňová interakce - Tepelná ztráta

Tepelnou ztrátu v okolí abladovaného ložiska lze ovlivnit snížením krevního průtoku v cílové tkáni. Tkáňová interakce je dána biofyzikálními vlastnostmi tkáně a hraje důležitou roli v účinnosti RFA. Např. primární HCC (hepatocelulární karcinom) bývá obvykle měkké konstituce a je obklopen okolním pevným fibrotizujícím cirhotickým jaterním parenchymem. Během RFA sehrávají tyto okolní pomyslné stěny izolační roli, čímž umožňují vyšší vzestup teploty v cílovém ložisku a snižují jeho únik do okolí. Sekundární nádory jater bývají naopak tuhé a jejich okraje nejsou ostře ohraničeny. Proto tedy i relativně velká ložiska HCC mohou být dokonaleji abladována s lepšími léčebnými výsledky. Na základě výše uvedené rovnice bylo sledováno mnoho strategií, které se pokoušely zvýšit koagulační nekrózu zlepšením interakcí mezi tkání a energií během termální ablace. Tyto strategie se soustředily na změnu jednoho ze tří parametrů rovnice biotepla, buď zvýšením radiofrekvenční energie, modulováním interakce tkáně nebo krevního toku. Metabolické teplo je bezvýznamné pro metodu ablace, proto bývá ignorováno. Pokud by ablace probíhala minimálně perfundovanou tkání, lze zanedbat také Q_p . V případě jaterního parenchymu se však tato veličina musí zachovat. [11]

$$Q_p = \omega_b \cdot c_b \cdot (T - T_b), \quad (1.14)$$

kde ω_b je krevní perfúze přes jednotkový objem [$kg \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$], T_b je teplota krve. ω_b může být chápána jako konstanta pro všechny tkáně, ale její hodnota se vlivem vasodilatace cév během ablace mění.

Během RFA je elektrická energie soustředěna v malém okruhu kolem aktivní elektrody, posuvné proudy mohou být tedy zanedbány a elektrický problém je řešen kvazistacionárním přístupem, kdy je vztah pro distribuovaný zdroj tepla (Joulovo teplo):

$$q = J \cdot E, \quad (1.15)$$

přičemž J je proudová hustota [$A \cdot m^{-2}$], E značí intenzitu elektrického pole [$V \cdot m^{-1}$]. Hodnoty těchto dvou vektorů jsou získány řešením Laplaceovy rovnice

$$\nabla (\sigma (T) \nabla U) = 0, \quad (1.16)$$

kde U je napětí [V] a σ teplotně závislá elektrická vodivost [$S \cdot m^{-1}$].

Rostoucí poškození tkáně v závislosti na čase se dá popsat tzv. Arrheniusovou rovnicí:

$$\Omega (t) = A \int e^{(-\Delta E/R \cdot T \cdot T(t))} dt \quad (1.17)$$

kde $\Omega(t)$ je mírou poškození tkáně, A je frekvence poškození [$l \cdot s^{-1}$] a ΔE je aktivační energie [$J \cdot mol^{-1}$]. Tyto kinetické parametry odpovídají za změny ve tkáni a jsou pro každý druh tkáně charakteristické. Hodnota $\Omega(t) = 1$ odpovídá 63 % úmrtnosti buněčné populace v daném elementu tkáně. [7] Reakcí krevního řečiště na zvýšenou teplotu účinkem mikrovlnného ohřevu je zvýšení množství krve přitékající do léčebné oblasti, čímž se snaží organizmus teplotu v dané oblasti zase snížit. Tento a další faktory mají samozřejmě vliv na výše uvedené skutečnosti. [6]

1.4 SAR (Specific Absorption Rate)

Jak vyplývá z jednotky veličiny SAR [$W \cdot kg^{-1}$], jde o výkon absorbovaný na 1 kg tkáně. Tato veličina velmi přesně definuje míru expozice biologické tkáně EM polem, ale obtížněji se měří. Zavádí a využívá ji norma USA, kterou vydal Americký národní institut pro standardizaci ANSI.

$$SAR = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\partial m} \right) = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\rho \partial V} \right) = \frac{\partial P}{\partial m} = \frac{\partial P}{\rho \partial V}, \quad (1.18)$$

kde W je elektromagnetická energie absorbovaná v biologické tkáni, t značí čas a m hmotu. P je výkon EM vlny, která se šíří biologickou tkání, ρ je hustota tkáně a V značí objem. Předchozí výraz můžeme upravit pro prostorové rozlišení intenzity elektrického pole $E(x, y, z)$, kde σ značí elektrickou vodivost uvažované tkáně.

$$SAR = \frac{\sigma |E(x, y, z)|^2}{\rho} \quad (1.19)$$

Veličinu SAR lze vyjádřit také pomocí časové změny, tedy derivace nebo difference, časově závislého prostorového rozložení teploty $T(x, y, z, t)$, ale pouze pokud je možné zanedbat vedení tepla ve studovaném biologickém objektu. [6]

$$SAR = c \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = c \frac{\Delta T(x, y, z, t)}{\Delta t}. \quad (1.20)$$

1.4.1 ARD (Absorbtion Rate Density)

Veličina využívaná pro vyhodnocení hloubky vniku EM vlny a velikost pole účinného ohřevu. Tato veličina je podobná veličině SAR, udává množství výkonu vstřebaného na jednotku objemu.

$$ARD = \rho c \cdot \frac{\partial T(x, y, z)}{\partial t} = \rho c \cdot \frac{\Delta T(x, y, z)}{\Delta t} \quad (1.21)$$

Kde c je měrné teplo biologické tkáně nebo jejího fantomu, ρ je hustota tkáně a $T(x, y, z)$ je prostorové rozložení teploty. [6]

Teoretický rozbor karcinomu jater

K úplné orientaci v problematice radiofrekvenční ablace karcinomu jater je samozřejmostí znalost anatomie a fyziologie jaterní žlázy. Dále vlastnosti jaterního karcinomu a destruktivní metody používané v léčbě.

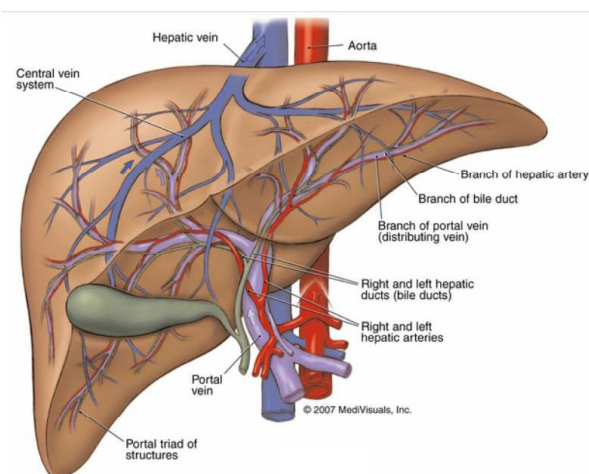
Játra jsou životně nezbytným orgánem a největší exokrinní žlázou v lidském těle. Hmotnost jater se pohybuje obvykle v rozmezí 1400 – 1800 g. Jejich tmavě červená barva je způsobena bohatým krevním zásobením. Přibližně 25 % objemu krve vydaného srdcem protéká játry. Jsou součástí GIT, podílejí se však významným způsobem na krevním oběhu. Shromažďují a zpracovávají krev z celého zažívacího traktu. Játra jsou pružná a křehká a mají velmi dobrou regenerační schopnost při více nebo méně závažných onemocněních.

2.1 Anatomie jater

Játra jsou umístěna těsně pod bránicí, z větší části pod pravou brániční klenbou, přesahují až pod střed levé brániční klenby. K bránici je fixuje vazivové pouzdro, které pokrývá celý orgán. Tento orgán se dělí na pravý (lobusdexter) a menší levý lalok (lobussinister), dále na lalok čtverhranný (lobusquadratus) a lalok dolní duté žíly (lobuscaudatus). Anatomie jater je patrná z obrázku 2.1.

2.1.1 Cévní zásobení

Společná jaterní tepna je součástí nutritivního oběhu, tedy přivádí do jater okysličenou krev a živiny, před vstupem do jater se dělí na pravou a levou jaterní tepnu pro pravý a levý jaterní lalok. Vrátnicová žíla přivádí do jater odkysličenou krev s látkami vstřebanými v oblasti trávicí trubice. Jedná

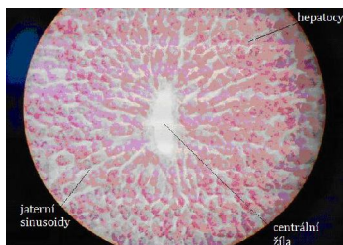


Obrázek 2.1: Vnitřní anatomie jater

se o funkční neboli vrátnicový oběh. Přiváděné látky podléhají v jaterních buňkách metabolickým změnám. [5]

2.1.2 Parenchym

Základní stavební a funkční jednotkou jaterního parenchymu je jaterní lalůček – lobulus (Obr.2.2), který se skládá z trámců hepatocytů hvězdicovitě uspořádaných kolem centrální žíly. Takto uspořádané dvě řady jaterních buněk mají krevní póly, jimiž lemují kapiláry (jaterní sinusoidy), a žlučové póly, kde slepě začínají žlučové kanálky. Do žlučových kanálků vydávají hepatocyty vytvořenou žluč. Na periferii lobusu probíhají žlučovody, které sbírají žluč ze žlučových kanálků. Dále větve jaterní tepny přivádějí buňkám lalůčku okysličenou krev a větve jaterní vrátnicové žíly přivádějí buňkám lalůčku krev z oblasti střeva. Krev vrátnicová a okysličená se na krevních pólech mísí. Hepatocyty odebírají kyslík a vstřebané látky. [5]



Obrázek 2.2: Řez jaterním lalůčkem

2.2 Funkce jater

Játra mají v organismu řadu funkcí, přičemž k jejich udržení stačí 10 % jaterní tkáně. Po operacích se chybějící tkáň vytvoří během několika měsíců. Za minutu proteče jaterní tkání 1500 ml krve. Globální funkce jater spočívá v řadě činností.

2.2.1 Podíl jater na trávení

Játra představují velkou chemickou továrnu organismu – vytvářejí, regulují, skladují nejrůznější substance využívané trávicím traktem a mají některé důležité funkce při trávení živin. Játra jsou centrem metabolismu základních živin, tvoří většinu plazmatických bílkovin, jež regulují množství tekutin v těle. Zásahují také do metabolismu minerálních látek, např. železa, kobaltu či mědi. Díky metabolickým pochodům jsou významným zdrojem tepla v těle. Dále zneškodňují mikroorganismy i další cizorodé složky, které byly vstřebané ve střevě. Významnou roli sehrávají fagocytující buňky, které jsou součástí mikrofágového systému a jsou přichycené ke stěnám jaterních kapilár. Neopomenutelná je také významná detoxikační role jater. Mění amoniak na močovinu, která se vylučuje do moči. Inaktivují řadu dalších látek, jako alkohol, a mnohé z nich odstraňují do žluče, např. léky. Játra odbourávají hormon inzulin a tím se podílí na udržování glykémie. Zásahují do metabolismu vitamínů. Jsou zásobárnou vitamínů B12, D, E, K, v játrech probíhá také jeden krok tvorby aktivního vitamínu D3. Játra dále skladují vitamín K. V neposlední řadě tvoří žluč. Denně zde vzniká 600 – 1200 ml žluči, hromadí se v žlučníku a do duodena je odváděna žlučovými cestami. Žluč zajišťuje resorpci tuků a vitamínů rozpustných v tucích, aktivaci enzymů ovlivňujících rozpad bílkovin. Dále neutralizuje střevní obsah. [5]

2.2.2 Podíl jater na krevním oběhu

Játra nejenže jsou součástí trávicího systému, ale významným způsobem se také podílejí na krevním oběhu. Jsou místem krvetvorby při nitroděložním vývoji jedince. Odbourávají staré krvinky. Chemicky upravují bilirubin, který vzniká z hemu rozpadlých červených krvinek, na formu schopnou vyloučení do žluče. Játra tvoří cholesterol, na druhé straně ho však snižují, jelikož ho využívají pro tvorbu žlučových kyselin. Jsou zásobárnou krve, která se vyplavuje po krevních ztrátách, a ovlivňují rovněž proces srážení krve, tvoří srážecí faktory. [5]

2.3 Rakovina

Rakovina je různorodá skupina onemocnění se společným rysem, což je nekontrolovatelný růst populace buněk. Příčinou nádorového onemocnění je mutace DNA v buňce. Naše tělo mohou postihnout až tisíce mutací během dne, to ale nutně neznamená vznik nádorového onemocnění, jelikož naše tělo je schopno mutace nalézt včas a opravit je. Některé změny DNA ale opravitelné nejsou, v takových případech buňka zaniká nebo se transformuje v nádorovou buňku. Příčiny mohou být vnitřní (genetická změna, dispozice v rodině), zevní (kouření, záření, vliv určitých potravin) nebo virové. [2]

Pod diagnózu rakoviny spadají desítky druhů onemocnění, přičemž každý nádor je jedinečný. Na základě tkáně, ze které nádory vycházejí, je lze dělit do několika skupin:

- *mezenchymální nádory* - nádory cév, vaziva, tukových buněk, kostí, chrupavky, svalových buněk, krevních buněk;
- *epitelové nádory* - močové cesty, mléčné žlázy, krycí blány;
- *neuroektodermální nádory* - nádory nervových uzlů, kůže, sliznic;
- *smíšené nádory* - nádory vzniklé ze dvou různých tkání. [2]

Nádorové buňky, pokud nejsou včas potlačeny léčbou rakoviny, zcela pohltí organismus, utlačují ostatní buňky a působí zdravotní potíže. Pomocí krevního oběhu se buňky zhoubného nádoru dostávají do jiných částí těla, kde si zakládají další ložiska – metastázy. Nadále rostou a čerpají z organismu živiny. [2]

2.4 Nádorové onemocnění jater

Při selhání jaterních funkcí dochází k poruše homeostázy, objevují se hormonální poruchy, poruchy metabolismu a srážení krve, selhání ledvin a poruchy funkce mozku, které mohou vést k jaternímu kómatu a smrti.

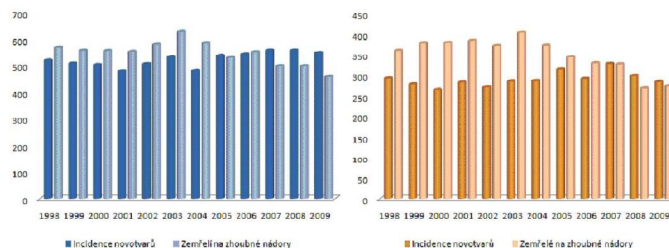
Rakovinné buňky jater mohou pocházet z několika zdrojů. Nejzávažnějším maligním nádorem jater je hepatocelulární karcinom, který má původ v narušení normálních buněčných procesů hepatocytů. V takovém případě hovoříme o primární rakovině jater. Do jater se mohou šířit, metastázovat, také rakovinné buňky z jiných orgánů, jako je tlusté střevo, žaludek, prsa, plíce. Tento proces se nazývá sekundární rakovina jater.

Tumor začíná tvořit metastázy až při velikosti 1 cm^3 , což odpovídá asi počtu buněk 109. Primární tumor, např. CRC (kolorektální karcinom), pronikne do mezibuněčných prostor a do krevních kapilár, což umožní transport nádorových buněk do vzdálených míst. Metastázy jater vznikají hematogenní cestou, kdy je krev nesoucí nádorové buňky filtrována jaterním parenchymem.

2.5 Epidemiologické charakteristiky nádoru jater

Primární zhoubné nádory jater patří ve světě k nejčastějším malignitám. Dle globálních epidemiologických odhadů je karcinom jater pátým nejčastějším maligním onemocněním ve světě. Je to způsobeno především tím, že se vyskytuje hodně v rozvojových zemích v důsledku vysoké incidence původců nemoci, jako je hepatitida B a C a expozice hepatotoxinům. Nejvíce jsou postiženy subsaharská Afrika, jižní a jihovýchodní Asie a Melanésie, přičemž čínská populace vykazuje více než 50 % celkové mortality. Avšak ve vyspělých státech Severní Ameriky a Evropy patří toto onemocnění mezi méně časté, což platí i pro hodnoty incidence a mortality v ČR. Z celkového počtu novotvarů činil zhoubný nádor jater pouze 1,06 % za rok 2010. Mortalita v ČR zahrnovala 0,93 % z celkové mortality s příčinou rakoviny. [3] [1]

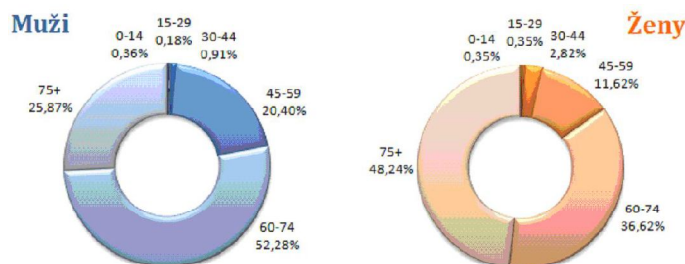
Počet úmrtí byl až donedávna vyšší než počet nově zjištěných novotvarů jater. Nyní je trend míry úmrtí mírně klesající, což je vzhledem k výrazně rostoucí míře incidence novotvarů pozitivní zpráva (obr. 2.3). Rostoucí počet hlášených případů zhoubných nádorů lze zřejmě vysvětlit stárnutím populace ČR, dále vyšším výskytem karcinogenů, který je způsobený rostoucím znečištěním životního prostředí. Další příčinou je jistě zlepšená diagnostika zhoubných novotvarů. Celková kvalita lékařské péče znamená stále více osob dožívajících se vyššího věku, kdy je riziko nádorového onemocnění jater nejvyšší. Klesající míru úmrtnosti způsobuje stejně tak kvalitní lékařská péče, dále lepší organizace a více možností protinádorové léčby a časnější diagnostika nádorových onemocnění. [1]



Obrázek 2.3: Vývoj incidence ZN jater a úmrtnost na ZN jater u mužů (vlevo) a u žen (vpravo) v ČR

Mezi primárními nádory jater dominuje HCC, který tvoří až 85-90 % celkové epidemiologické zátěže. Pozorujeme nepoměr mezi pohlavími, kdy muži jsou postiženi častěji než ženy (obrázek 2.3). Určitý problém populačních statistik představuje odlišení primárních nádorů od sekundárních nádorů jater, tedy metastatického postižení z nádorů jiné primární lokalizace. Tento fakt se může odrážet ve vysokém podílu záznamů NOR ČR (Národní onkologický registr) s neznámým klinickým stadiem onemocnění. Zhruba 40 % zemřelých na maligní onemocnění má metastázy v játrech. Nejčastěji jsou zastoupeny me-

tastázy kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku, pankreatu, žlučníku, ovariálního karcinomu, ale i karcinomu prsu či maligního melanomu. [3] [4]



Obrázek 2.4: Věková struktura nově hlášených případů ZN jater u mužů a u žen v roce 2010 v ČR

Věkové složení osob s hlášeným ZN (zhoubný nádor) jater je dlouhodobě stabilní a je charakteristické výraznou převahou osob vyššího věku (obrázek 2.4). Ve srovnání s ostatními věkovými skupinami je výskyt ZN u dětí málo častý. Podle NOR ČR byly v roce 2010 hlášeny tři případy ZN jater u dětí do 15 let, což je 0,3 % z celkového počtu hlášených případů. Podle údajů ÚZIS ČR (Ústav zdravotnických informací a statistiky) zemřelo na ZN jater ve stejném roce jedno dítě ve věku 0 – 14 let.

2.6 Přehled léčebných možností nádoru jater

Rakovina jater je závažné onemocnění, ale jeho diagnostika a léčebné možnosti se velmi rychle vyvíjejí. Zcela vyléčit nemocné se zatím nedaří, je tu však možnost jim významně prodloužit život a zachovat jeho kvalitu. Systémová chemoterapie může prodloužit život nemocného, ale pouze ojediněle přesahuje tato doba dva roky. U neléčených nemocných se doba přežití pohybuje v řádu několika měsíců.

Jedinou léčebnou metodou, která nabízí reálnou šanci na úplné vyléčení, je chirurgický resekční výkon s úrovní pětiletého přežití udávanou mezi 25 – 35 %. Medián přežití takto operovaných pacientů se pohybuje mezi 28 až 40 měsíci [Scheele, 1995; Rees, 1997; Fong 1999b]. U neléčených pacientů bývá naproti tomu pětileté přežití zcela vzácné. Resekce jaterní byla tedy všeobecně akceptována jako standardní léčba resekovatelných nádorů jater v příslušných indikacích. Nejlepší dlouhodobé výsledky u sekundárních nádorů jater jsou dosahovány po resekcii metastáz CRC. K resekčnímu výkonu je ale indikováno méně než 15 % pacientů s jaterními nádory. Pro zbývající pacienty jsou dnes k dispozici další léčebné metody, které umožňují aktivní přístup k tomuto onemocnění.

Níže je uveden přehled léčebných možností rakovinového onemocnění jater a podmínky, které vedou ke stanovení příslušného léčebného postupu.

- **Chirurgická resekce:** Mezi indikační kritéria při výběru pacienta k resekčnímu výkonu patří proveditelnost zákroku, absence dalších neresekabilních orgánových metastáz, přijatelné riziko výkonu a zároveň musí být možná radikální léčba primárního nádoru.
- **Transplantace jater:** K transplantaci jater jsou indikovány HCC v cirhóze I. a II. stádia, epiteloidní hemangioendoteliom a některá metastatická postižení jater neuroendokrinní nádory GIT.
- **Techniky lokální destrukce nádoru:** Jedná se o metody ablativní. Patří sem metody perkutánní a pooperační alkoholizace, metodiky kryo chirurgické a termoablační (RFA včetně metod stereotakticky navigovaných, mikrovlnná, resp. laserová ablace).
- **Regionální chemoterapie:** Bývá indikována samostatně pro tu část nemocných, jejichž onemocnění není možné chirurgicky ovlivnit. S výhodou může být užita v kombinaci s resekčním eventuálně ablativním výkonem. Podstatou intraarteriální chemoterapie je implantace jaterního portu, kterým je lokálně aplikována chemoterapie. Izolovaná jaterní perfúze rovněž zajišťuje izolované působení vysoké koncentrace chemoterapeutik v jaterním parenchymu.
- **Systémová chemoterapie:** Indikace v případech neresekabilních primárních HCC, metastázy CRC. Příslušné chemoterapeutikum je voleno na základě povahy primárního ložiska. Odpovědí může být nádorová regrese do resekabilních forem.
- **Radioterapie:** Indikována spíše jako metoda paliativní při metastatickém postižení jater, resp. při expanzi objemných jaterních metastáz.
- **Dearterializace jater:** Uvedena spíše pro úplnost, příliš se nepoužívá.

Radiofrekvenční ablace

Radiofrekvenční ablace je technika za použití střídavého elektrického proudu, jehož frekvence se pohybuje v rozmezí $460 - 480 \text{ kHz}$ a je vyzařována hrotem elektrody nebo jehlou umístěnou přímo uvnitř tkáně. Energie RF vln se využívá k vytvoření vysoké teploty ve tkáni. Ta, aplikovaná v daném místě po určité době, má za výsledek odumření nežádoucí poškozené tkáně. RFA je nejsilnější perkutánní technikou, která zajišťuje rozsáhlý region koagulované nekrózy. Jedná se o minimální invazivní proceduru.

3.1 Metoda radiofrekvenční termoablace v historii

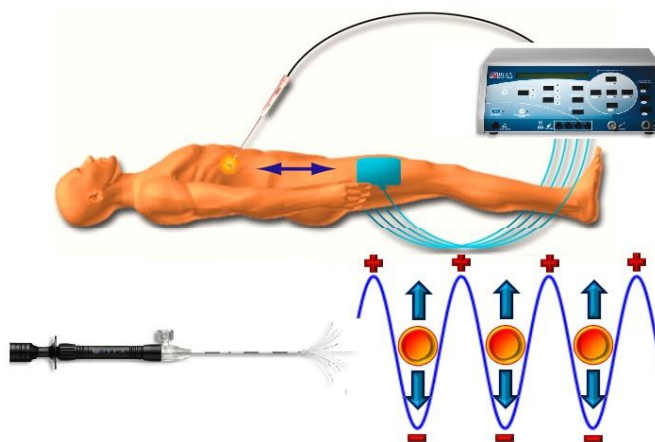
Radiofrekvence se používá v medicíně již několik desetiletí. Historie termoablačních experimentů sahá až do konce 19. století, kdy francouzský fyzik Arsene d'Arsonval popsal tepelné účinky vysokofrekvenčního proudu na živou tkáň. Mezi nejstarší oficiálně dokladované zprávy o využití vysokofrekvenčního proudu v lékařství patří experimentální záznamy neurochirurga Harveye Cushinga, který využíval RF proudy k léčbě patologických ložisek v centrálním nervovém systému. Spolu s fyzikem Williamem Boviem zkonstruovali první elektrokauter využívaný v chirurgii. Vzhledem k tomu, že proudové vlny generované tímto zařízením jsou stejné jako frekvence rádiových vln, byly nazvány radiofrekvenčními vlnami. [12]

Prakticky až v poslední dekádě 20. století byly radiofrekvenční přístroje začleněny do onkologických ablativních metodik. První publikované experimenty s perkutánní RFA v termální ablací jaterních nádorů jsou experimenty italských onkologů, kteří začali využívat této metodiky v terapii centrálně uložených primárních nádorů jater. Rossi a McGahan použili ultrazvukem navigovanou RFA k ablacii intraparenchymatózně uložených ložisek jater s minimálním poškozením okolní zdravé jaterní tkáně. Regrese tumorů u takto

ošetřovaných pacientů byla sledována pomocí angiografie a CT. [13] Na základě úspěchů této metody se začala využívat v onkologické ablační terapii nádorů ostatních parenchymatózních orgánů. Jedná se o terapii nádorů plic, mozku, prostaty, jakož i kostních nádorů. [11]

3.2 Princip radiofrekvenční ablace

Radiofrekvenční energie je definována jako vysokofrekvenční část elektromagnetického spektra. Stejně jako původní generátory využívají moderní přístroje stejných principů. Vysokofrekvenční proud (100 – 500 kHz) je elektrodou různého tvaru dopraven do tkáně, kde je měněn v teplo. Vzhledem k tomu, že živé tkáně jsou tvořeny solnými roztoky s relativně špatnou vodivostí, dochází při průchodu RF proudu tkání k pohybu iontů a molekul vody, což má za následek zahřátí tkáně (obr. 3.1). Podrobněji jsou takové jevy popsány v kapitole Fyzikální základy termoterapie. Maximum tepelné energie, která vzniká při průchodu RF proudu tkání, je koncentrováno kolem aktivní elektrody a klesá spolu se vzdáleností od elektrody. Buňky v okolí pracovní části elektrody jsou zahřívány na teplotu $50^{\circ}C$ a vyšší. Při této teplotě se začínají rozpouštět buněčné membrány a dále dochází k postupné denaturaci bílkovin s jejich ireverzibilním poškozením. Vyšší RF proud způsobí větší pohyb iontů a tedy i vyšší tepelnou energii, avšak pouze do určité míry dané odporem tkáně. Při velmi vysokých teplotách dochází k odpařování tkáně (vaporizace) a uhelnatění (karbonizace) buněk v okolí elektrody a sníženému ablačnímu účinku.



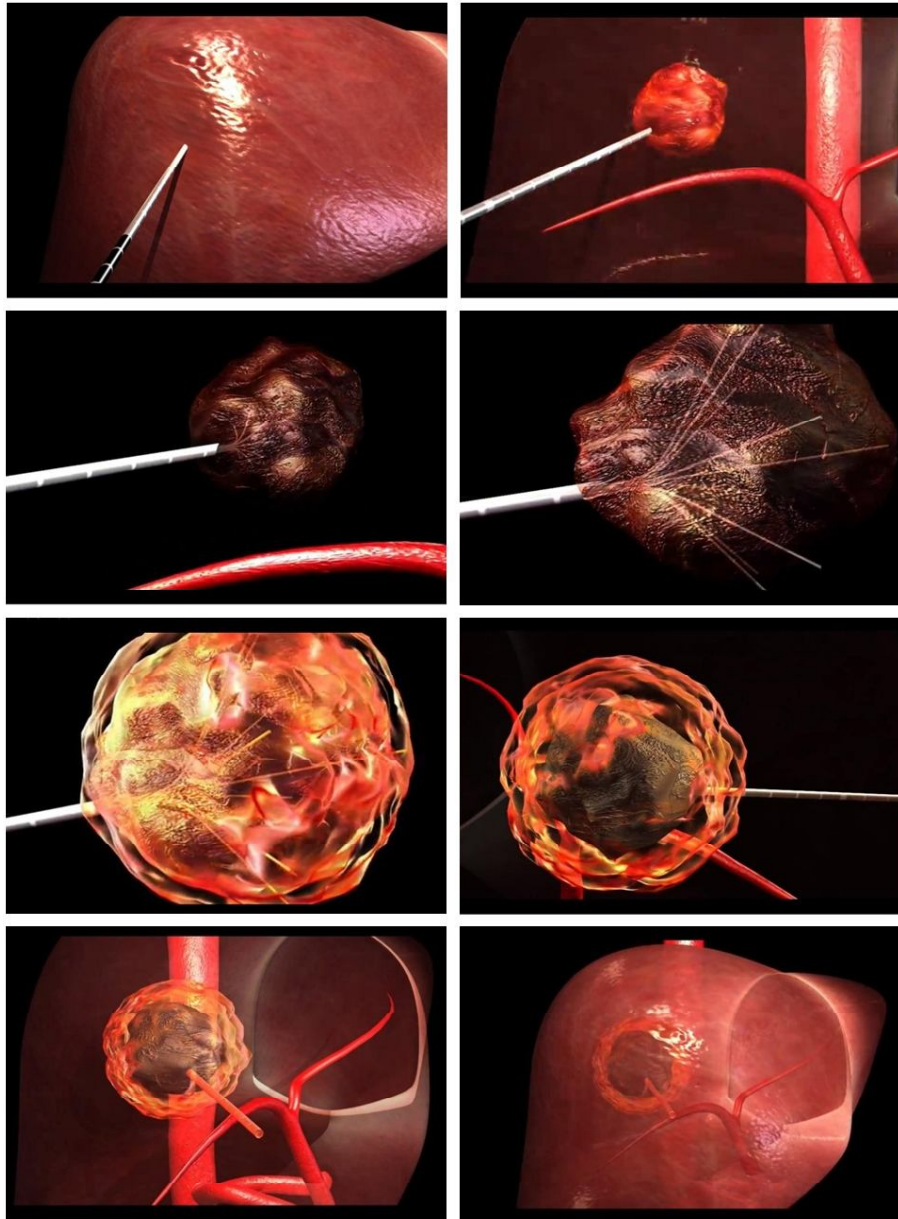
Obrázek 3.1: Princip RFA: Iontový pohyb zapříčiněný střídavým proudem způsobuje koagulaci tkáně třecím teplem, zahřátá tkáň zvyšuje impedanci, která pak snižuje proud

Strategie termoablačních metod vychází z obecně platného biofyzikálního vztahu (1.10). Je-li aplikován příliš vysoký proud, dochází v okolí elektrody k vaporizaci buněk a tím i ke zvýšení elektrického odporu tkáně. To má za následek omezení dalšího toku proudu a tím i zvyšování teploty. Při ablaci větších ložisek musí být tedy přesně regulována velikost aplikovaného proudu k dosažení maximálního účinku bez „přepálení“. V praxi lze toto sledovat dle typu použitého přístroje buď přímým měřením výsledné teploty abladovaného ložiska nebo monitoringem impedance v abladované tkáni. [11]

Kompletní zničení nádorového ložiska s minimálním poškozením okolních tkání je základním předpokladem úspěšné RFA. Velikost a tvar abladovaného ložiska závisí na několika faktorech. Mezi tyto faktory patří generované teplo uvnitř ložiska, velikost a tvar použité elektrody, dále ztráta tepla v cílové tkáni. Nevratné změny v buňce nastávají při dlouhodobé expozici buněk teplotám 46°C . Teplota od 50°C do 100°C se udává jako optimální teplota RFA. [15] Vysoká teplota je velice efektivní v ničení nežádoucí tkáně, pro tři centimetrovou ablací většinou postačuje doba působení 10 – 15 minut. Velikost celého místa ablace samozřejmě záleží na velikosti sondy, na teplotě tkáně a na době působení RF energie. [16] Denaturace buněčného cytosolu a mitochondriálních enzymů spolu s jadernými proteiny je biologickou podstatou ireverzibilních buněčných termoablačních změn. Dále dochází k roztavení membránové fosfolipidové dvojvrstvy a při unikání buněčných plynů k jejímu rozpadu. [15]

Během výkonu RF přístrojem se ablační sonda umístí přímo do poškozené tkáně a při použití intersticiálního aplikátoru deštníkového tvaru je několik malých zahnutých elektrod rozmístěno ze sondy do tumoru. RF energie protéká elektrodami a ve tkáni je měněna v teplo (obr. 3.2). Elektrický okruh je uzavírán přes negativní zemnicí plochou elektrodu umístěnou vodivě na povrchu pacientova těla. (Obr. 3.1).

Biologická tkáň je jen částečně vodivá a její sdružený odpor, impedance způsobuje omezení působení elektromagnetického pole a tím i působení tepla jen na ohraničenou oblast v okolí elektrody – ablační zóna. Technickým omezením principu RFA je, že biologická tkáň při zvyšující se teplotě zvyšuje také impedanci a tím problematičtější je distribuce elektrického proudu z elektrody do vzdálenějších okrsků ablační zóny. Zahřeje-li se tkáň nad teplotu 105°C (kritická mez), dochází ke karbonifikaci tkáně, což vede k téměř skokovému zvýšení odporu v zónách kolem jehly. Pro dostatečně velkou a účinnou RFA je tedy třeba pracovat v úzkém rozmezí parametrů, kdy je prohřívána co největší část cílové tkáně až přes teploty její spolehlivé nekrózy, avšak dodávaná energie nesmí přesáhnout meze karbonifikace v nejbližším okolí jehly. [11]



Obrázek 3.2: Postup odstranění jaterního nádoru pomocí RFA

3.3 Možnosti provedení výkonu

Jedna z mnoha výhod RFA oproti konvenčním ablačním metodám je možnost jejího provedení všemi třemi základními přístupy, každý z nich má jiné výhody a limitace použití.

3.3.1 Perkutánní přístup

Jedná se o nejméně invazivní způsob, který se provádí většinou pouze pod lokální anestezii. K perkutánní RFA mohou být tedy indikováni nemocní s rizikem celkové anestezie a dále pacienti s rekurencí či opakovanou progresí nádorového onemocnění. Správná pozice sondy a cílení ložiska může být kontrolováno pomocí všech tří radiologických zobrazovacích modalit - UTZ, NMR (nukleární magnetická rezonance) nebo CT, u ostatních zákroků je nutné se spoléhat pouze na UTZ (ultrazvukovou) navigaci. Další výhodou tohoto způsobu aplikace je kromě nízké morbiditativní také cena a možnost ambulantní aplikace související s minimální invazivitou.

Nevýhodou tohoto přístupu může být nižší přesnost detekce cílového ložiska s větším rizikem poranění okolních struktur. Perkutánní RFA musí být někdy ukončena pro intolerovanou bolest pacienta. Proto je v některých pracovištích indikována perkutánní RFA pouze v případech menších, dobře přístupných a detekovatelných ložisek s periferní lokalizací. [11] [16]

3.3.2 Peroperační přístup

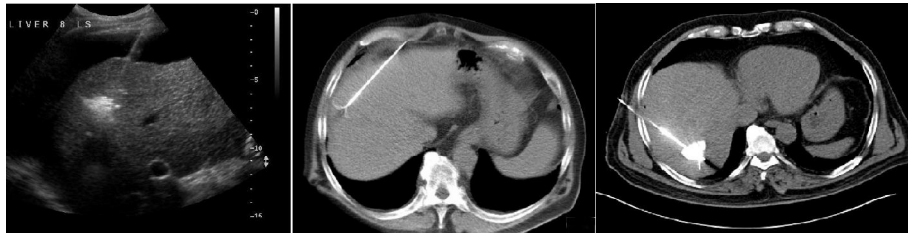
RFA v průběhu otevřených laparotomických operací či v průběhu laparoskopického výkonu vykazuje větší přesnost destrukce abládovaného ložiska a zároveň i nižší procento lokální rekurence onemocnění. Což souvisí zejména s možností přesnějšího cílení pomocí peroperačního UTZ, který umožní přesnější lokalizaci a zároveň i vizualizaci poškozené tkáně. Sondy tak lze bezpečně zavést i do ložisek transabdominálně těžko přístupných. Během výkonu s peroperačním přístupem je také možné odhalit metastázy ultrastagingem, které jsou UTZ či CT, event. NMR neidentifikovatelné. Reziduální choroba bývá objevena až u 20 % nemocných, v případě metastáz CRC až u 44 % případů. [16]

Obě metody jsou prováděny pod celkovou anestezii, po laparoskopickém výkonu je pacient schopný jít domů do tří dnů. Doba zotavení po klasické otevřené operaci je delší než u laparoskopického přístupu, oproti tomuto výkonu má ale otevřený přístup další výhody. Zásadní výhodou je možnost kombinace RFA s jaterním resekcčním výkonem. Tato kombinace umožňuje přesné a bezpečné zavedení RF sondy a exaktní zacílení nádorového ložiska. Pro zvýšení ablačního účinku lze využít Pringleho manévru, což je komprese cévních struktur, s dočasnou vaskulární jaterní okluzí. [2]

3.4 Monitorování RFA

Pro zavedení RF sondy do těla pacienta se používají především ultrasonografie neboli lékařská sonografie, počítačová tomografie a magnetická rezonance. Každá z těchto možností je rozepsaná níže.

Při peroperačním přístupu je nutnost spoléhat se právě na UTZ. Je tedy nezbytné pečlivé zhodnocení všech provedených zobrazovacích vyšetření (CT, NMR, UTZ, PET, angiografie) se sumarizací jejich výsledků. Všechna ložiska, která byla zjištěna před operací, musí v případě peroperačního přístupu jednoznačně korelovat s UTZ nálezem. Nejen počtem, ale i tvarem a velikostí ložisek, stejně tak i jejich vztahem k okolním důležitým strukturám.



Obrázek 3.3: Možnosti navigace RFA. Zleva: UTZ, CT, NMR

Určitou výhodou UTZ monitorování při peroperačním zákroku je přímý kontakt peroperační UTZ sondy s vyšetřovaným jaterním parenchymem. Toto může přispět k identifikaci dosud nediodagnostikovatelných ložisek. Peroperační UTZ vyšetření přináší rovněž naprosto aktuální obraz v reálném čase. V každém okamžiku máme tedy možnost přímé vizualizace hrotu elektrody a jejího pohybu bez prodlev tak typických pro CT (počítačová tomografie) skenování. S RF sondou lze tedy manipulovat mnohem bezpečněji. Dále pak lze sledovat prokrvení ložiska barevnou dopplerometrií a to nejen při identifikaci ložiska, ale i v průběhu a zejména po dokončení ablačního výkonu k jeho kontrole. Při termickém poškození buněk však dochází k uvolňování mikrobublin dusíku, což výrazně zvyšuje echogenitu v okolí ložiska. Vzdávající echogenita abladovaného nádorového ložiska může zhoršit vizualizaci průběhu RF sondy a tak i znesnadnit identifikaci její přesné polohy. Hyperechogenita abladovaného ložiska je pouze dočasná. Po další difuzi uvolněných plynů hyperechogenita vymizí. Velikost a tvar zobrazované tkáně tak vlivem zvýšené echogenity nekoreluje s rozsahem ablační zóny. Máme tak omezené možnosti přesné kontroly abladované zóny, tedy i jejího srovnání s rozsahem původního ložiska, jako je tomu např. u CT či NMR zobrazení. [11]

3.5 RFA aparatury a jejich aplikabilita na HCC

V současné době je celosvětově používáno několik typů RF přístrojů, které se liší typem elektrod a algoritmem průběhu RFA. V průběhu ablačního výkonu musí být respektována specifická charakteristika, která se liší typem přístroje i použité elektrody. V klinické praxi jsou nejvíce rozšířené intersticiální aplikátory se systémem vnitřního chlazení, perfundované elektrody a zejména multi-hrotové výsuvné aplikátory deštníkového tvaru. Jak již název intersticiální napovídá, tyto typy aplikátorů slouží k léčbě nádorů uvnitř orgánů, převážně u plic a jater. Hlavní princip léčby je v zavedení několika miniaturních elektrod do těsného okolí nádorové tkáně. Mezi jednotlivými elektrodami pak prochází vysokofrekvenční proud, který nádorovou tkáň zahřívá. Výhodou této léčby je možnost léčit malé a středně velké nádory v lidském těle bez vážnějšího ohrožení životně důležitých orgánů. Velikost, tvar i rozsah abladovaného ložiska záleží do značné míry na elektrických a tepelně-izolačních vlastnostech cílové tkáně, perfúzi, a tím i na ochlazovacím efektu proudící krve (heat-sink effect), stejně tak je dán typem použité elektrody. Použití konvenčních nechlazených monopolárních elektrod neumožnilo větší ablační účinek než 1,8 cm podél aktivní části elektrody. Délka abladovaného ložiska odpovídá délce neizolované pracovní části elektrody. Teplota pracovní části však není v celém rozsahu stejná. Teplotní rozdíly jsou přímo úměrné délce elektrody, což souvisí s rozsahem a také kvalitou koagulační nekrózy podél pracovní části elektrody. Se snahou o zvýšení ablačního účinku a dosažení bezpečnější koagulační nekrózy se měnil i tvar elektrod. Výsledkem pokusů je deštníkový tvar RF elektrody. Podstatou tohoto systému je různě velký počet srpovitě zahnutých tenkých vláken deštníkově se rozvětvujících z centrálního kanálu elektrody tak, aby maximální možnou měrou vyplnily potencionální ložisko.

3.5.1 Elektrody se systémem vnitřního chlazení (výrobce např. Covidien nebo Radionics)

Jedná se o tzv. cool-tip elektrody, vnitřek jehly je neustále chlazen perfúzním roztokem, aby se zabránilo karbonifikaci okolní tkáně. Chlazení zajišťuje rovnoměrné prohřívání tkáně na teplotu nutnou pro denaturaci bílkovin a umožňuje větší rozsah výsledné koagulační nekrózy. Je regulováno automaticky. Průměr elektrody je 17 Gauge¹ a je zakončena hrotem, který zajišťuje dokonalý průnik do tkání. Délka elektrod se pohybuje v rozmezí od 10 do 25 cm.

U jednoduchých elektrod činí pracovní ablační část 1 až 3 cm. Clusterové elektrody jsou vyráběny za účelem zvětšení ablační zóny, standardní délku ablační pracovní části mají 2,5 cm. Tento typ elektrody je tvořen třemi jedno-

¹Jednotku 'Gauge', která se používá pro označení průměru katétru v medicíně, navrhl pařížský výrobce chirurgických nástrojů Joseph-Frédéric-Benoît v 19. století. Znamená trojnásobek průměru, tj. průměr 2 mm jsou 6 Gauge.

duchými cool-tip elektrodami, které jsou sdružené v paralelním triangulárním svazku. Elektrody jsou na hrotu opatřeny teplotním čidlem, což umožňuje kontrolu dosažené teploty ložiska po provedení ablace a v průběhu výkonu napomáhá řízení ablačního režimu. Průměrná velikost ablačního ložiska je u jednoduchých elektrod okolo 3 cm, při použití clusterových elektrod dosahuje průměrná velikost 5 cm. Je-li nádorové ložisko větší než ablační možnosti nebo má-li nepravidelný tvar, je možné použít techniku vícenásobné incize jednotlivých elektrod k zajištění ablační zóny v celém rozsahu.

3.5.2 Výsuvné elektrody (výrobce např. RITA)

Výsuvné elektrody, nazývané také expanable elektrode, deštníková jehla, Le-Veenova jehla. Mají tvar izolované jehly, z jejíhož hrotu se vysunuje několik tenkých, ostrých obloukovitých elektrodových hrotů do tvaru deštníku. Čím větší je expanze, tím větší je i zóna, ve které RF energie působí, což způsobuje i větší zónu výsledné ablace. Průměry jehel se pohybují v rozmezí od 14 do 17 Gauge. Multihrotové elektrody deštníkového tvaru jsou dostupné v délce 10 až 25 cm, umožňují ablací až 7 cm ložiska, záleží na použití typu elektrody. Pro RITA Medical System jsou jednotlivé typy elektrod popsány v experimentální části této práce. Některé elektrody jsou na hrotu vybaveny termickými čidly s teplotně kontrolovaným režimem ablace. Informace z těchto teplotních čidel jsou předávány do centrální jednotky RF generátoru, kde jsou vyhodnocovány. Získané výsledky tak umožní regulovat velikost generovaného ablačního proudu předávaného RF elektrodou cílovému ložisku, je tak vlastně ovlivňován algoritmus vlastní RFA. Roztažitelné multihrotové elektrody mohou mít také tvar spirály – jedná se o pružinku, která se po vysunutí rozvíjí kolmo na hrot elektrody. [2]



Obrázek 3.4: Příklad výsuvné elektrody, RITA

3.5.3 Perfundované elektrody, tzv. "mokr " (výrobce např Intergera)

Jedná se o elektrody, kter  jsou neustále proplachovan  elektrolytem. Nej as-
t ji se pouz v  izotonick  nebo hypertonick  vodn  roztok NaCl. Ionty elek-
trolytu tvoří vlastn  nosiče elektrického náboje a z oblaku elektrolytu se tak
stává "tekut  elektroda", kter  prostupuje tk n . Koncentrovan  soln  roz-
tok umořňuje v tř  vodivost tk n , v tř  ohřev jaterního parenchymu a tedy
i u innost RFA. Pro RFA nádoru jater lze pouz t kter koli z víře popsann ch
tří typů elektrod. Pro kter  typ elektrody se ořetřuj c  lékař rozhodne, bude
z leřet předevř m na vybaven  pracoviřt  a osobn  preferenci. Dalř m faktorem
může být cena jehel, ta se liř  u jednotlivých typů ař trojn sobn .

Návrh metody evaluace intersticiálních aplikátorů

Evaluace (z fr. évaluer, vyhodnotit) znamená vyhodnocení případně zhodnocení nějakého předmětu, projektu, oblasti. Optimální metoda evaluace intersticiálních aplikátorů by nám měla poskytnout spolehlivé informace, jako i stanovení kvality aplikátorů. Pojem evaluace při termoterapii znamená modelově určit časový průběh třídimenzionálního (3D) rozložení teploty v průběhu působení aplikátoru (a to jak uvnitř léčené oblasti, tak i v jejím okolí). Pro zhodnocení aplikátorů je nutné provést sérii experimentů a modelových výpočtů, které umožní vytvořit konkrétní představu o skutečné distribuci teploty (resp. SAR) v oblasti působení.

Kvůli celé řadě faktorů je přesné zhodnocení aplikátorů komplikovaný problém, zejména z hlediska chování aplikátorů v lidské tkáni. Charakter biologického objektu je totiž značně nehomogenní – tj. nepravidelné a zejména obtížně definovatelné prostorové rozložení různých typů biologických tkání v lidském těle. Dalším problémem je zpravidla nedostupný přesný popis topologie krevního řečiště a zejména jeho reakce na vnější podněty, především pak na rostoucí teplotu v léčené oblasti. Přesto však můžeme pomocí matematických i experimentálních prostředků docílit uspokojivého výsledku při modelování prostorového rozložení teploty (resp. veličiny SAR) v místě působení intersticiálního aplikátoru.

Navrhované metody evaluace slouží v tomto případě praktickým účelům a měly by umožnit určení energetické účinnosti posuzovaného aplikátoru, přičemž efektivní velikost plochy ohřevu je dána podmínkou $SAR \geq 50 \%$. Hloubku vniku pro hypertermii odvozujeme z 50 % poklesu energie proto, že tato hranice definuje oblast, ve které bude teplota velmi rychle zvýšena na hodnoty potřebné pro dosažení léčebného účinku. Dále pak je cílem vyhodnocení kvality homogenity distribuce veličiny SAR, resp. kvality homogenity

distribuce teploty v léčené oblasti. Pro zhodnocení intersticiálních aplikátorů jsem zvolila využití metody výpočetní a experimentální.

4.1 Posuzované aplikátory

Intersticiální hypertermický aplikátor je prvek hypertermické soustavy, který přenáší daným způsobem výkon do vymezené oblasti biologické tkáně. Mezi nejdůležitější vlastnosti, které intersticiální aplikátor musí splňovat, patří lokalita léčené oblasti, požadované rozložení teploty v léčené oblasti, požadované absorbování výkonu ve tkáni (SAR). Společně s tímto je důležité dodržovat bezpečnost použití hypertermické soupravy pro pacienta. Sonda pro RFA funguje na bázi dvou elektrod, mezi nimiž se uzavírá elektromagnetický obvod přes tkáň lidského těla. Tvar aplikátoru, přesněji anodové hlavičky, bývá deštníkový. Důvodem je výskyt jaterních malignit ve shlucích. Tak zabírá elektromagnetické pole aktivní elektrody kulovitý resp. eliptický tvar a zahřívá tak podstatnou část tumoru.

4.1.1 StarBurst RFA

StarBurst RFA budu posuzovat na základě simulací i prostřednictvím experimentů. Tento aplikátor umožňuje ablaci tkáně do 3 cm. Jehla má 7 elektrod se čtyřmi nezávislými termočlánky a trokarové zakončení s možností závěrečné elektrokoagulace cesty jehly. Design jehly by měl po rozvinutí elektrod zaručit úplné vyplnění cíleného místa ablace o velikosti 1 až 3 cm. Prostřednictvím termočidel umožňuje jehla víceprostorovou zpětnou vazbu a má nastavitelnou velikost seskupení elektrod. StarBurst se vyrábí o délce 15 nebo 25 cm s průměrem kanyly 15 Gauge. [2]

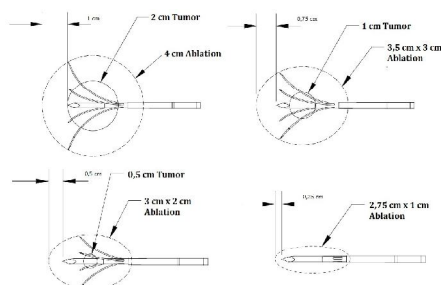
4.1.2 StarBurst Talon RFA

Tento aplikátor nabízí velikost ablace až 4 cm. Je speciálně navržen pro léze, které jsou uloženy v měkkých tkáních nebo v blízkosti kritické struktury.



Obrázek 4.1: Aplikátoru StarBurst Talon RFA

Používá se v kombinaci s IntelliFlow Pump, což znamená možnost podávat přesné množství fyziologického roztoku do ablační zóny a zvýšit tak vodivost tkáně. Aplikátor StarBurst Talon RFA sestává ze čtyř aktivních výsuvných elektrod a aktivní trokarové elektrody. Délka aplikátoru je 15 nebo 25 cm s průměrem 14 Gauge. Proměnlivé vysunutí háčků elektrody umožňuje přizpůsobení velikosti koagulační nekrózy velikosti ložiska (obr. 4.2). Což ověříme modelováním a simulací. [2]



Obrázek 4.2: Velikost ablace podle rozvinití elektrod

4.2 Podmínky pro model biologické tkáně

Dokonalá znalost rozložení elektromagnetických a tepelných polí uvnitř tkáně patří mezi nejdůležitější podmínky pro testování intersticiálních aplikátorů. Je tedy nutné najít takový materiál, který bude odpovídat tepelnými i elektrickými vlastnostmi biologické tkáni.

Dielektrické a tepelné parametry, které by měly aproximovat modely pro testování intersticiálních aplikátorů, jsou:

- permitivita,
- elektrická vodivost,
- teplotní vodivost,
- měrné teplo,
- vliv krevního řečiště - se stoupající teplotou totiž roste objem přiváděné krve do tkáně,
- prostorové rozložení biologické tkáně v léčené oblasti

Modelovat však poslední dva parametry je téměř nemožné a dodržet první čtyři je velice obtížné. Testování biologické tkáně je tedy třeba zobecnit. Pro modelování biologické tkáně a tedy i hypertermického ohřevu je nutné co nejdéle dodržet všechny výše uvedené parametry. Pro tento účel se nejčastěji

používá tzv. agarový fantom. Vyhovuje pro model tkání s vysokým obsahem vody, čemuž odpovídají játra. Agarový fantom sestává z 96 % ze solného roztoku (0,33 % NaCl, 95,67 % H₂O) a ze 4 % z agaru. Rozličnými přísadami (např. solí a hliníkovým práškem) se dají upravit dielektrické parametry tak, aby odpovídaly dané tkáni. [6]

4.3 Metoda výpočetní evaluace

Abychom vypočítali 3D rozložení veličiny SAR v lidském organismu, je obecně nutné řešit časovou závislost teploty v různých bodech v trojrozměrném prostoru při složité nehomogenní struktuře biologické tkáně, jejíž krevní zásobením se mění v závislosti na ohřevu. To je zatím analyticky řešitelné jen částečně pro případ zjednodušených geometrických modelů.

4.3.1 Výpočet 3D rozložení SAR a teploty

Výpočet teplotního rozložení při ohřevu biologické tkáně EM energií představuje řešit v dané oblasti parciální diferenciální rovnici

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = q + \gamma_t \Delta T - V(T - T_{kr}), \quad (4.1)$$

kde $q = q(x, y, z, t)$ je energie dodávaná EM polem, $T = T(x, y, z, t)$ značí teplotu, $T_{kr} = T_{kr}(x, y, z, t)$ teplotu krve přitékající do léčené oblasti biologické tkáně a t je čas. Význam a hodnoty použitých konstant pro případ tkáně s vysokým obsahem vody jsou:

$$\begin{aligned} \rho_t &= 0,965 [g \cdot cm^{-3}] - \text{měrná hmotnost (hustota) biologické tkáně,} \\ c_t &= 3586 [mJ \cdot g^{-1} \cdot C^{-1}] - \text{měrné teplo biologické tkáně,} \\ V &= 5,45 [mW \cdot cm^{-3} \cdot C^{-1}] - \text{součin veličin charakterizujících krevní} \\ &\quad \text{řečiště a teplotní kapacitu ve studované oblasti biologické tkáně,} \\ \gamma_t &= 5,84 [mW \cdot cm^{-1} \cdot C^{-1}] - \text{měrná tepelná vodivost biologické tkáně.} \end{aligned}$$

V průběhu léčby se mění podmínky a také tvar a řešení uvažovaného vztahu. Proto je lepší možností aplikování numerických metod při využití velmi výkonných počítačů. Dokonalé univerzální řešení toho problému však doposud není k dispozici. Dílčí řešení pak zpravidla využívají diferenční metody, momentové metody nebo metody konečných prvků. Největší potíže stále působí právě definování a modelování krevního řečiště a jeho reakcí na ohřev určité oblasti lidského těla. Složitější situace nastává zejména v případě intersticiálních aplikátorů, kdy zmapování léčené oblasti vyžaduje použití UTZ, CT či NMR. [6]

V současné době se pro numerické řešení Maxwellových rovnic a pro numerické řešení teplotních procesů využívá několik numerických metod. Mezi nejvýznamnější patří:

- metoda konečných diferencí v časové oblasti,
- metoda konečných prvků,
- momentová metoda,
- rozvoj do tzv. vlnových funkcí,
- integrální rovnice.

První dvě metody mají lokální charakter – řeší pole v jednotlivých bodech uvažovaného prostoru. Další tři metody mají tzv. globální charakter, kdy řeší pole v určitém objemu uvažovaného prostoru. [6]

4.3.2 Metoda konečných diferencí v časové oblasti (FDTD)

Principem této metody je, že EM pole je mapováno v diskretních intervalech prostoru i času při numerickém modelování. Prostorové souřadnice jednotlivých bodů jsou odvozeny od třírozměrné krychlové mřížky. Každá elementární oblast mřížky je charakterizována svými dielektrickými parametry a má šest složek pole – tři pro elektrické a tři pro magnetické pole.

Pro nulový čas předpokládáme také všechny složky pole ve studovaném objemu rovny nule. Po začátku buzení ze zdroje sinusových EM vln nebo proudů je šíření dopadající EM vlny simulováno aproximací Maxwellových rovnic řadou konečných diferencí v mřížce uvažovaného objemu po každém časovém přírůstku. Když dochází jen k zanedbatelně malým změnám hodnot počítaných veličin, daný průběh se dostává do ustáleného stavu a procedura končí. Tato metoda umožňuje řešení problému při jedné frekvenci, což je ale při RFA splněno. Stejně tak při hypertermii pomocí mikrovln. Maxwellovy rovnice můžeme pro tuto metodu zapsat ve známém tvaru

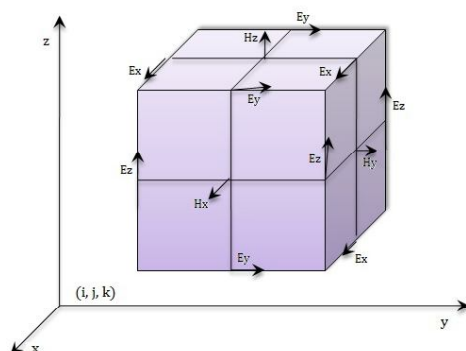
$$\operatorname{rot} H = \sigma E + \varepsilon \frac{\partial E}{\partial t}, \quad (4.2)$$

$$\operatorname{rot} E = -\mu \frac{\partial H}{\partial t}. \quad (4.3)$$

Tyto vektorové rovnice je možné rozepsat pro jednotlivé složky vektorů E_x , E_y , E_z , H_x , H_y , H_z a rozvinout do schématu konečných diferencí dle následujících rovnic. Přitom souřadnice bodu (i, j, k) na krychlové mřížce o hraně $\delta = \Delta x = \Delta y = \Delta z$ odpovídají bodu $(i\delta, j\delta, k\delta)$. Pro každou funkci prostorových souřadnic a času pak platí

$$F^n(i, j, k) = F(i\delta, j\delta, k\delta, n\Delta t), \quad (4.4)$$

kde Δt je přírůstek času. Složky vektoru elektrického a magnetického pole jsou v každé buňce proloženy, jak ukazuje obr. 4.3.



Obrázek 4.3: Složky elektromagnetického pole zobrazené na elementárním objemu ve tvaru krychle

Hodnoty libovolné složky pole v určitém bodě lze vypočítat z předchozích hodnot složek pole v jeho okolí:

$$\begin{aligned}
 Hx^{n+\frac{1}{2}}\left(i, j + \frac{1}{2}, k + \frac{1}{2}\right) &= Hx^{n-\frac{1}{2}}\left(i, j + \frac{1}{2}, k + \frac{1}{2}\right) - \\
 &-\frac{\Delta t}{\mu\delta}\left[Ez^n\left(i, j + 1, k + \frac{1}{2}\right) - Ez^n\left(i, j, k + \frac{1}{2}\right) - \right. \\
 &\left. -Ey^n\left(i, j + \frac{1}{2}, k + 1\right) + Ey^n\left(i, j + \frac{1}{2}, k\right)\right], \quad (4.5)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Ex^{n+1}\left(i + \frac{1}{2}, j, k\right) &= \left(1 + \frac{\sigma\Delta t}{\varepsilon}\right) Ex^n\left(i + \frac{1}{2}, j, k\right) + \\
 +\frac{\Delta t}{\varepsilon\delta}\left[Hx^{n+\frac{1}{2}}\left(i + \frac{1}{2}, j + \frac{1}{2}, k\right) - Hx^{n+\frac{1}{2}}\left(i + \frac{1}{2}, j - \frac{1}{2}, k\right) - \right. \\
 &\left. -Hy^{n+\frac{1}{2}}\left(i + \frac{1}{2}, j, k + \frac{1}{2}\right) + Hy^{n+\frac{1}{2}}\left(i + \frac{1}{2}, j, k - \frac{1}{2}\right)\right]. \quad (4.6)
 \end{aligned}$$

Velikost prostorové diference a tedy i rozlišení by mělo být zlomkem (asi 1/20) buď vlnové délky, nebo nejmenšího z rozměrů studovaného objektu. Přírůstek času musí vyhovovat kritériu stability, které je dané následující rovnicí

$$v_{max}\Delta t \leq \sqrt{\left(\frac{1}{\delta x^2} + \frac{1}{\delta y^2} + \frac{1}{\delta z^2}\right)}, \quad (4.7)$$

kde $v_{max} = c$ je rychlost světla ve vakuu. Pro krychlovou mřížku se pak tento vztah zjednoduší

$$\Delta t \leq \frac{\delta}{c\sqrt{3}}. \quad (4.8)$$

Pro kovové prvky je nutné použít speciální okrajové podmínky při této formulaci uvažované metody konečných diferencí v časové oblasti, protože pro svou vysokou vodivost mohou způsobovat nestability algoritmu. Tyto podmínky anulují tečnou složku vektoru intenzity elektrického pole E . [6]

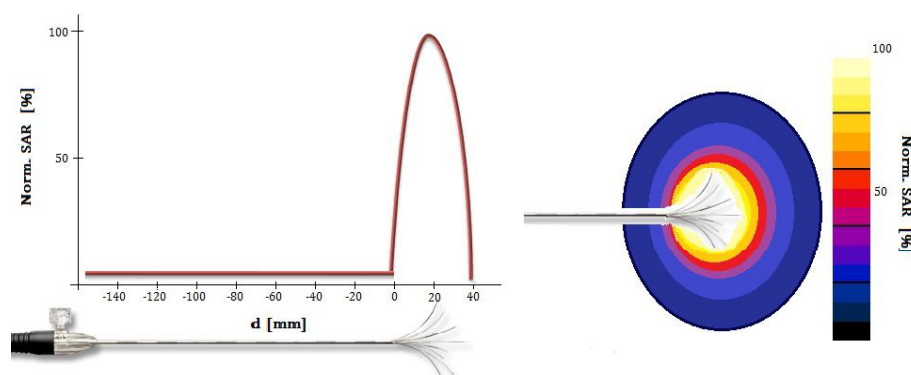
4.3.3 Zvolený program pro výpočet

Pro zhodnocení aplikátoru pomocí výpočtu jsem tedy zvolila simulátor elektromagnetického pole SEMCAD X firmy Schmid Partner Engineering AG, Zürich, Switzerland, který umožňuje řešit dané problémy právě na bázi FDTD. Je tedy vhodný pro matematické modelování RFA a intersticiálních aplikátorů. Tento program je vhodný pro širokou škálu aplikací, rovněž pro návrh mikrovlnných systémů, ale i optimalizaci stávajících mikrovlnných systémů.

Realizace teplotních simulací v programu SEMCAD sestává z jednotlivých kroků. Nejprve je potřeba vytvořit fyzikální model celého systému, což znamená vytvoření jednotlivých komponent a jejich složení v jeden celek. Následuje elektromagnetická simulace, při níž je důležité nastavit frekvenci budícího signálu. Dále nastavení elektrických a magnetických vlastností materiálů na zadané frekvenci.

4.3.4 Modelování 3D distribuce SAR

Na obr. 4.4 je znázorněn teoretický průběh 3D distribuce SARu pro intersticiální aplikátor deštníkového typu o délce 40 mm. Jelikož je aplikátor zaopatřen stíněním, budou nejvyšší hodnoty SARu v okolí vysunutých elektrod a se vzdáleností budou klesat. Rozložení veličiny SAR můžeme aproximovat na rozložení teploty, i tady budou nejvyšší hodnoty v těsné blízkosti aplikátoru a se vzdáleností se bude teplota snižovat.



Obrázek 4.4: Teoretický průběh 3D distribuce SAR a průběh veličiny SAR v okolí deštníkového aplikátoru

4.4 Metoda experimentální evaluace

Při numerickém modelování je nutné ověřit výsledky výpočtů dalšími způsoby. Výsledky získané v programu SEMCAD X proto srovnám s výsledky, které získám měřením. Srovnání matematického modelování a měření na fantomu je v podstatě nejdůležitějším ověřením správnosti výpočtů. Jelikož se aplikátory v praxi již používají, lze očekávat dosažení dobrého souhlasu.

Metoda experimentální evaluace proběhne ve spolupráci s Fakultní nemocnicí v Motole a firmou S.A.B. Implex, která pro měření poskytne jak RF generátor, tak i aplikátory pro posouzení. Jako zdroj elektromagnetického záření bude použit RF generátor RITA, model 1500 X, jehož specifiky jsou popsány výše. Tento systém umožňuje kontinuální sledování teploty, která je snímána na teplotním čidlu na konci elektrody a zpětně reguluje výkon na aktivní elektrodě tak, aby bylo dosaženo přednastavené teploty.

Hodnota požadované teploty se liší na základě velikosti tumoru a tedy i abládovaného ložiska. Pro ablaci do 3 *cm* včetně je cílová teplota pro jaterní parenchym stanovena na 105°C. Pro větší ablaci (4 – 5 *cm*) se hodnota teploty zvedne na 110°C. Výkon bývá standardně nastaven na 125 *W*. Doba záleží na dosažení cílové teploty v abládované oblasti.

Při experimentální evaluaci bude použit agarový fantom, ale i prasečí játra, přičemž měření teplotního rozložení bude provedeno pomocí termokamery. Posouzeny budou následující veličiny:

- teplota pro časové okamžiky po půl minutě na všech čidlech,
- teplota ve tkáni bezprostředně po měření - měřeno termokamerou,
- rozložení teploty - měřeno termokamerou,
- velikost výsledné sféry.

4.4.1 Možnosti testování aplikátorů

Znalost rozložení teplotních polí, vyvolaných v těsné blízkosti i směrem do prostoru ohříváné tkáně, je jednou ze základních podmínek evaluace. Při testech je nutno ve velmi krátké době (asi do 1 minuty) po ohřevu změřit s co nejjemnějším rozlišením rozložení teploty v trojrozměrném prostoru uvnitř fantomu biologické tkáně. Jsou tři základní možnosti realizace takového měření:

- s použitím infračervené kamery,
- realizací speciálních fantomů (do nich je zabudován systém teflonových kanýl s pohyblivými teplotními čidly – zpravidla termočlánky),
- měření ve vodním fantomu.

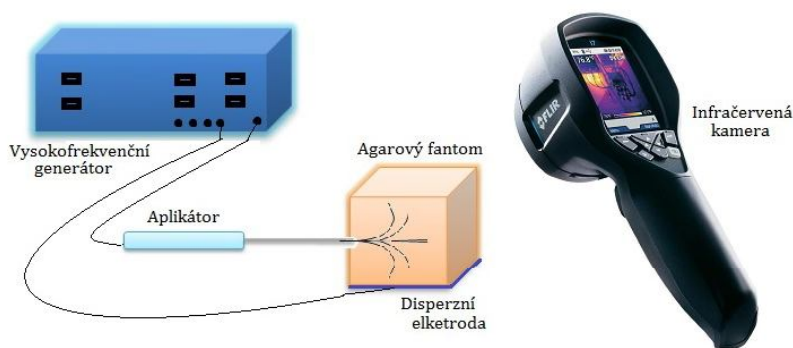
4.4.2 Měření teplotního rozložení pomocí termovize

Pro experimentální metodu jsem zvolila k měření teplotního rozložení infračervenou kameru. Při této metodě pozorování využíváme skutečnosti, že každé těleso, které má teplotu vyšší než 0 K , vyzařuje do okolí elektromagnetickou energii. Frekvenční spektrum vyzařovaného pole je závislé na teplotě tělesa. Výkon vyzařený do prostoru nám určuje Planckův vyzařovací zákon.

$$P = \frac{2hf^3}{v^2} \cdot \frac{1}{e^{\frac{hf}{kT}} - 1} \cdot B\Omega, \quad (4.9)$$

kde P je vyzařený výkon [W]; B je šířka pásma, ve kterém měříme výkon [Hz]; Ω je prostorový úhel, pro který měříme přijatý výkon; h je Planckova konstanta ($h = 6,63 \cdot 10^{-34} [J \cdot s]$); f je frekvence [Hz]; v je rychlost světla ($v = 3 \cdot 10^8 [m \cdot s^{-1}]$); k je Boltzmanova konstanta ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} [J \cdot K^{-1}]$) a T je absolutní teplota [K]. [6]

Tepelný obraz fantomu se sejme těsně po ohřevu, bude tak možné získat teplotní profily v řezu ohříváné oblasti jak v rovině rovnoběžné s intenzitou elektrického pole E , tak v rovině rovnoběžné s intenzitou pole magnetického H . Snímání však musí proběhnout velice rychle, protože ve vrstvách dochází k vyrovnání teplot.



Obrázek 4.5: Schéma experimentálního testování aplikátorů pomocí infračervené kamery FLIR i7



Numerická evaluace

Výpočetní evaluace byla realizovaná v programu SEMCAD X. Jelikož RFA pracuje na jedné zvolené frekvenci, je vhodná metoda pro výpočet rozložení 3D distribuce SAR FDTD, na jejíž bázi SEMCAD pracuje. Simulacím v tomto prostředí předchází sestavení modelu a přiřazení elektromagnetických vlastností jednotlivým strukturám. Snažila jsem se poukázat na rozdíl ablační oblasti jednotlivých aplikátorů nebo aplikátorů stejných s různým vysunutím jehliček a názorně modelovat v prostředí podobném lidskému tělu.

5.1 Sestavení modelů

Sestavení modelu tvaru deštníkového aplikátoru nebylo snadné, zvláště proto, že jednotlivé výsuvné elektrody mají průměr okolo $0,4\text{ mm}$. Dodržení skutečných rozměrů vyžadovalo velmi jemné voxelování a simulace pro takto modelovaný aplikátor by trvala několik dní. Náročnost simulace jsem zjednodušila modelem několikanásobně zvětšeným oproti skutečnému aplikátoru.

5.1.1 Modely aplikátoru StarBurst

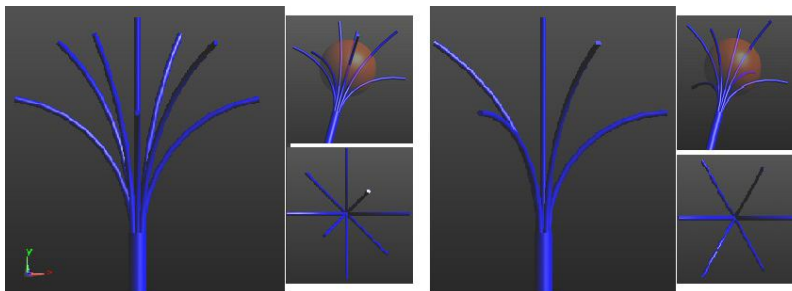
V následující části jsem porovnávala aplikátory Starburst RFA se sedmi a devíti elektrodami při maximálním vysunutí jehliček. Elektrodová hlavička aplikátoru s devíti elektrodami (může se jednat o StarBurst XL, StarBurst MRI, StarBurst Semi-Flex) má obvykle větší rozměry a umožňuje větší ablaci, v některých případech až do 7 cm . Já si pro porovnání se StarBurst nezvolila ani jeden výše uvedený aplikátor, ale klasickému aplikátoru se sedmi elektrodami pro ablaci do 3 cm jsem přidala dvě elektrody navíc.

Rozměry jsou kvůli zjednodušení simulace 3x větší než ve skutečnosti. Z obrázku je zřejmé různé zahnutí a rozmístění jednotlivých elektrod. Pro aplikátor se sedmi elektrodami jsou z kanyly vysunuty 3 a 3 stejné elektrody s

	7 elektrod	9 elektrod
Celková délka	172 mm	172 mm
Délka středové elektrody	72 mm	72 mm
Průměr elektrod	1 mm	1 mm
Radius zahnutí elektrod	40, 75 mm	40, 75, 45, 130 mm
Hrot v rovině xy	70, 37.5; 34.5, 64	70, 37.5; 34.5, 64; 39, 45; 17, 67
Velikost nádoru	40 mm	40 mm

Tabulka 5.1: Rozměry modelů aplikátorů StarBurst pro 7 a 9 elektrod

různým poloměrem zahnutí a jedna středová. V případě devíti elektrod sestává aktivní hlavička aplikátoru ze 4x dvou stejných elektrod.



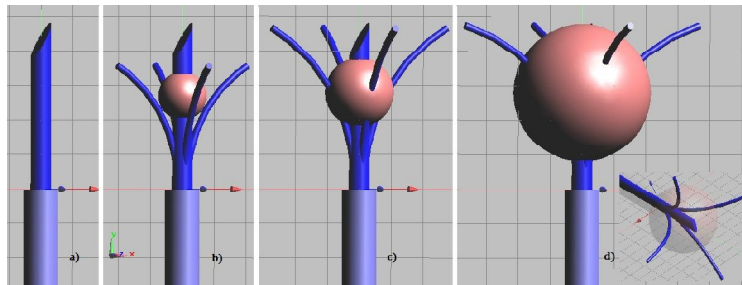
Obrázek 5.1: Modely aplikátorů Starburst se 7 a 9 elektrodami

5.1.2 Modely vysunutí elektrod

Postupné vysunutí elektrod jsem modelovala pro elektrodu StarBurst Talon RFA. Jelikož zde jsem dostala k dispozici obrázek (4.2), na kterém je znázorněno postupné vysunutí jehliček s příslušnou velikostí nádoru a výsledné ablace. StarBurst Talon RFA sestává z jedné centrální silnější elektrody a čtyř výsuvných tenčích elektrod. Aplikátory jsem modelovala podle rozměrů uvedených v tabulce 5.2, přičemž důležité je především zakončení aplikátoru, tedy aktivní elektroda, která se zasouvá do nádoru. Model aplikátorů se skládá z několika drátů, které jsou vloženy do kanyly. Kanyla je obalena izolací, jež byla simulována jako dielektrikum s nulovou konduktivitou. Všechny kovové materiály byly simulovány jako PEC (Perfect Electric Conductor bez odporu) za účelem zjednodušení simulace.

Stav výsuvných elektrod	Vysunutí 0	Vysunutí 1	Vysunutí 2	Vysunutí 3
Celková délka	145,5 mm	145,5 mm	145,5 mm	145,5 mm
Délka centr. elektrody	45 mm	45 mm	45 mm	45 mm
Průměr centr. elektrody	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm
Průměr elektrod	-	1 mm	1 mm	1 mm
Radius zahnutí elektrod	-	55 mm	50 mm	47 mm
Hrot v rovině xy	-	19, 32	26, 43	35, 45
Velikost nádoru	-	10 mm	20 mm	40 mm

Tabulka 5.2: Rozměry modelů aplikátoru StarBurst Talon pro různé vysunutí elektrod



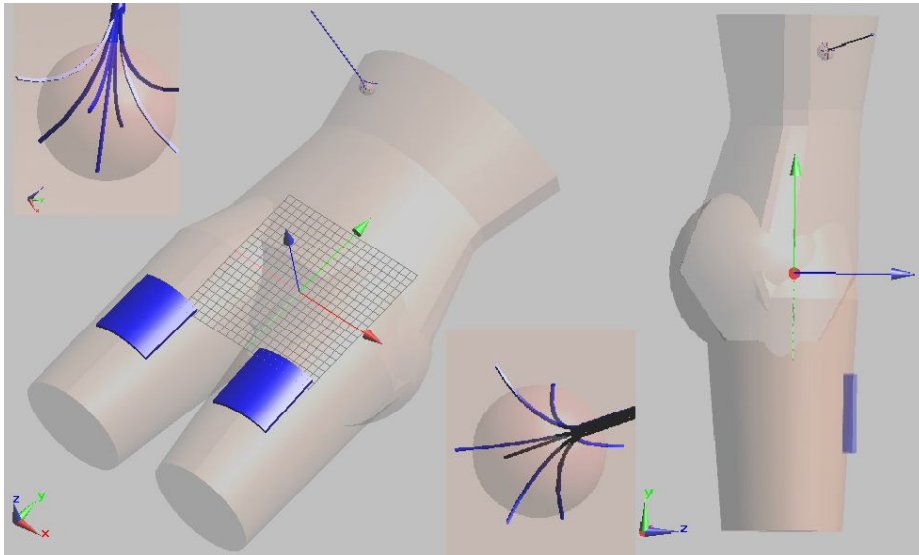
Obrázek 5.2: Modely aplikátoru StarBurst Talon - vysunutí 0 (a), vysunutí 1 (b), vysunutí 2 (c), vysunutí 3 (d)

5.1.3 Zjednodušený model lidského těla

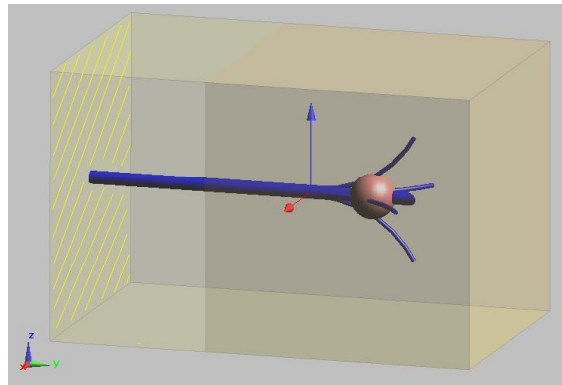
Model lidského těla je velmi zjednodušený bez jednotlivých orgánů. Jednotlivé orgány bychom mohli namodelovat s příslušnou dielektrickou konstantou a vodivostí, ale rozložení veličiny SAR by se významně nelišilo od zjednodušeného modelu. Navíc by se nám problém značně zkomplikoval, pokud bychom uvažovali vliv cévního řečiště. Na obrázku je vidět zjednodušený model lidského těla spolu s umístěním aktivní elektrody v játrech a disperzních elektrod. Disperzní elektroda se může skládat i z několika polštářků, pro ablaci jater se přikládá na stehna s použitím vodivého gelu. Plocha elektrody je poměrně velká oproti aktivní elektrodě, což zamezuje významné absorpci energie v okolí disperzních elektrod.

Protože je efekt RF hypertermie limitován do blízkého okolí aktivní elektrody, použila jsem pro numerickou evaluaci místo zjednodušeného modelu lidského těla krychlový fantom, kterému jsme přiřadili dielektrické vlastnosti jater. Použití krychlového fantomu významně zkrátilo dobu trvání simulace.

Při umístění disperzní elektrody k fantomu jater nebylo možné obvod propojit tak, aby simulace fungovala správně. SEMCAD X je navržen především



Obrázek 5.3: Model těla, vsunutého aplikátoru do místa nádoru jater a umístění disperzních elektrod z různých úhlů pohledu



Obrázek 5.4: Aplikátor uložený v krychlovém fantomu s nádorem

na simulaci elektromagnetického pole, nikoli na elektrické obvody, proto bylo dosaženo podstatně lepších výsledků změnou hranice *Y low* z dielektrika na PEC (hranice vyznačena v obrázku). Před samotnou simulací jsme přiřadili příslušné hodnoty elektromagnetických vlastností tkáně dielektrikům. Bylo třeba brát v úvahu, že při nádorovém onemocnění dochází ke změně elektrické vodivosti a dielektrické konstanty (tab. 5.3).

	Jaterní tkáň	Nádorová tkáň
Relativní permitivita ε	60	64
Elektrická vodivost γ	$1.16 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$	$1.34 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$

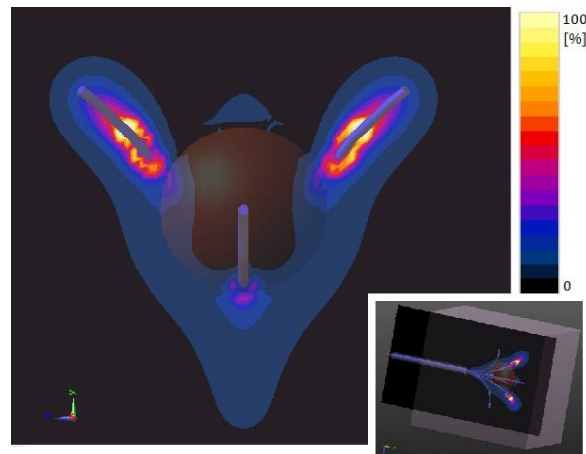
Tabulka 5.3: Elektrické vlastnosti pro fantom jater

5.2 Výsledky simulací

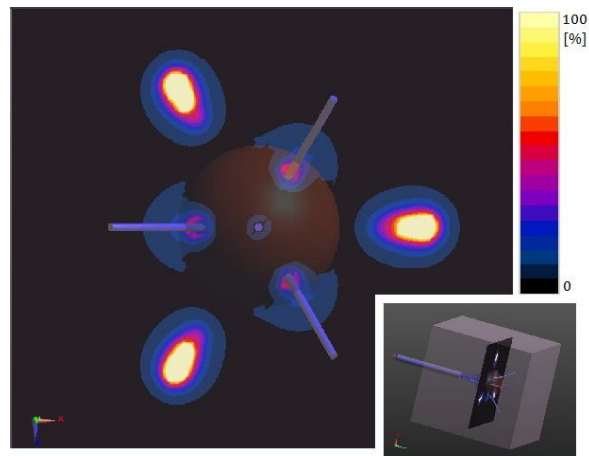
Zjišťovaným parametrem bylo prostorové rozložení veličiny SAR. Snažila jsem se poukázat na rozdíl ablační oblasti aplikátorů RITA se sedmi a devíti elektrodami. Dále pak na různé vysunutí jehliček aplikátoru Starburst Talon RFA, podle obrázku. Všechny simulace jsem provedla ve fantomu biologické tkáně s podobnými elektrickými vlastnostmi, jako mají lidská játra. Fantom byl buzen EM polem o frekvenci 460 kHz .

5.2.1 Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst RFA

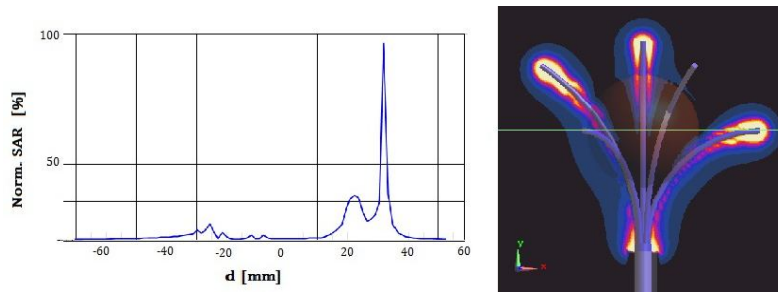
Pro zobrazení homogenity distribuce veličiny SAR jsem výsledné hodnoty SARu normovala na hodnotu nižší, než byla hodnota nejvyšší, za účelem získání jasnějších obrázků pro následné lepší porovnání s výsledky experimentu.

Obrázek 5.5: Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst, 7 elektrod, řez rovinou yz

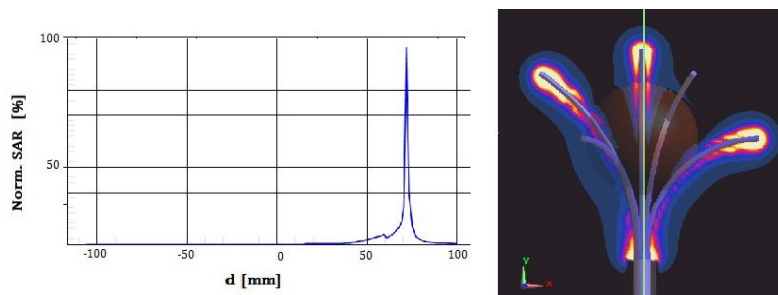
Z obrázků 5.5, 5.6 je zřejmé, že distribuce veličiny SAR se soustředí především kolem jednotlivých elektrod s největší intenzitou na jejich vrcholech. Při umístění aplikátoru do nádoru velkého $1,3 \text{ cm}$, uvažujeme-li skutečné rozměry, by při takovéto distribuci SAR nebyly výsledky ablace tumoru uspokojivé.



Obrázek 5.6: Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst, 7 elektrod, řez rovinou xz



Obrázek 5.7: Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru se sedmi elektrodami podél osy x

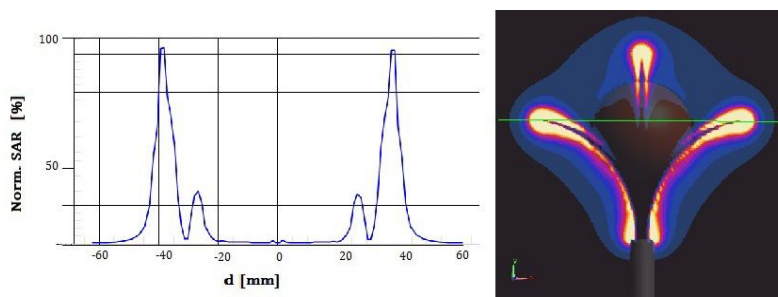


Obrázek 5.8: Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru se sedmi elektrodami podél osy y

Na obrázku 5.7 můžeme vidět průběh SAR procházející středem tumoru ve směru kolmém na aplikátor. Velmi ostré soustředění absorbované energie je v místě konce jedné z elektrod, ovšem mimo abládovaný nádor. Podobný průběh SAR můžeme vidět i na obrázku 5.8, kdy je maximální absorbovaná energie na hrotu středové elektrody. Velké soustředění absorbované energie nalezneme u všech simulací na hrotech elektrod, to je způsobeno vlivem intenzity elektrického pole, která je právě na hranách nebo hrotech největší. Ze vztahu ?? plyne přímá úměrnost SARu na intenzitě elektrického pole.

5.2.2 Porovnání homogenity distribuce SAR pro sedm a devět elektrod

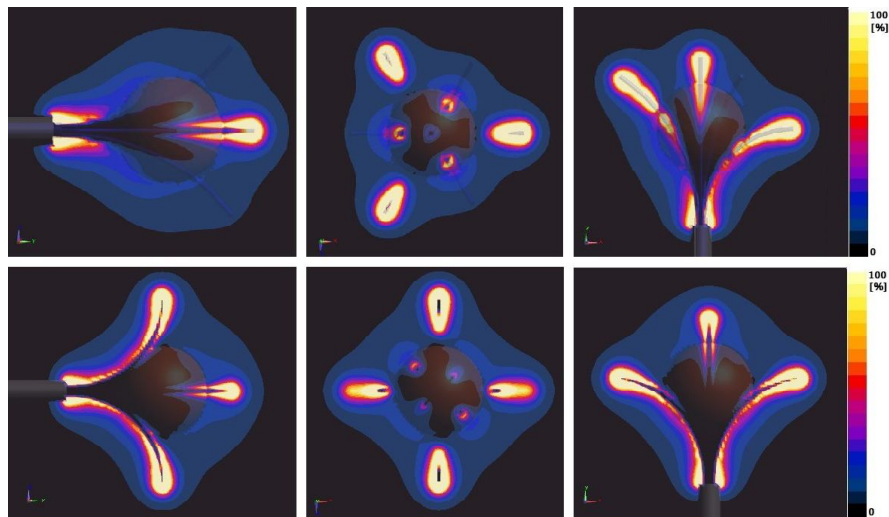
Jelikož u aplikátoru se sedmi elektrodami nebylo dosaženo příliš uspokojivých výsledků, provedla jsem simulace také pro stejný aplikátor s devíti elektrodami, které by měly lépe vyplnit prostor abládovaného ložiska. Výsledky simulací jsou na následujících obrázcích.



Obrázek 5.9: Distribuce SAR vyvolaná ve fantomu pro simulaci intersticiálního aplikátoru s devíti elektrodami podél osy x

Průběh veličiny SAR se pro sedm a devět elektrod nelišil podél osy y . Jak je patrné z obrázku 5.9, podél osy x má aplikátor s devíti elektrodami dvě dosažená maxima, která ale také neprochází nádorem.

Na základě homogenity rozložení SARu lze říci, že deštníkové elektrody mohou být problematické, jelikož absorbovaná energie jsou soustředěny především na hrotech elektrod a v okolí povrchu elektrod. Tato skutečnost může způsobit vznik studených míst, která jsou patrná vždy v místě nádoru. Nejlepších výsledků pro distribuci SARu do nádoru by bylo podle výsledků simulací dosaženo v případě orientace hrotů elektrod do nádoru. Návrh aplikátoru je však omezen výsuvnými elektrodovými hroty umístěnými v kanyle. V klinické praxi se ale musí zajistit ablace i okolí nádoru, ten je orientován ve shlučích a proto je tvar aplikátoru navržen právě takto. Při delším působení RF energie musíme uvažovat také vedení tepla ve tkáni, jelikož u elektromagnetických simulací toto uvažováno není, je vhodné posoudit aplikátory také pomocí experimentů.

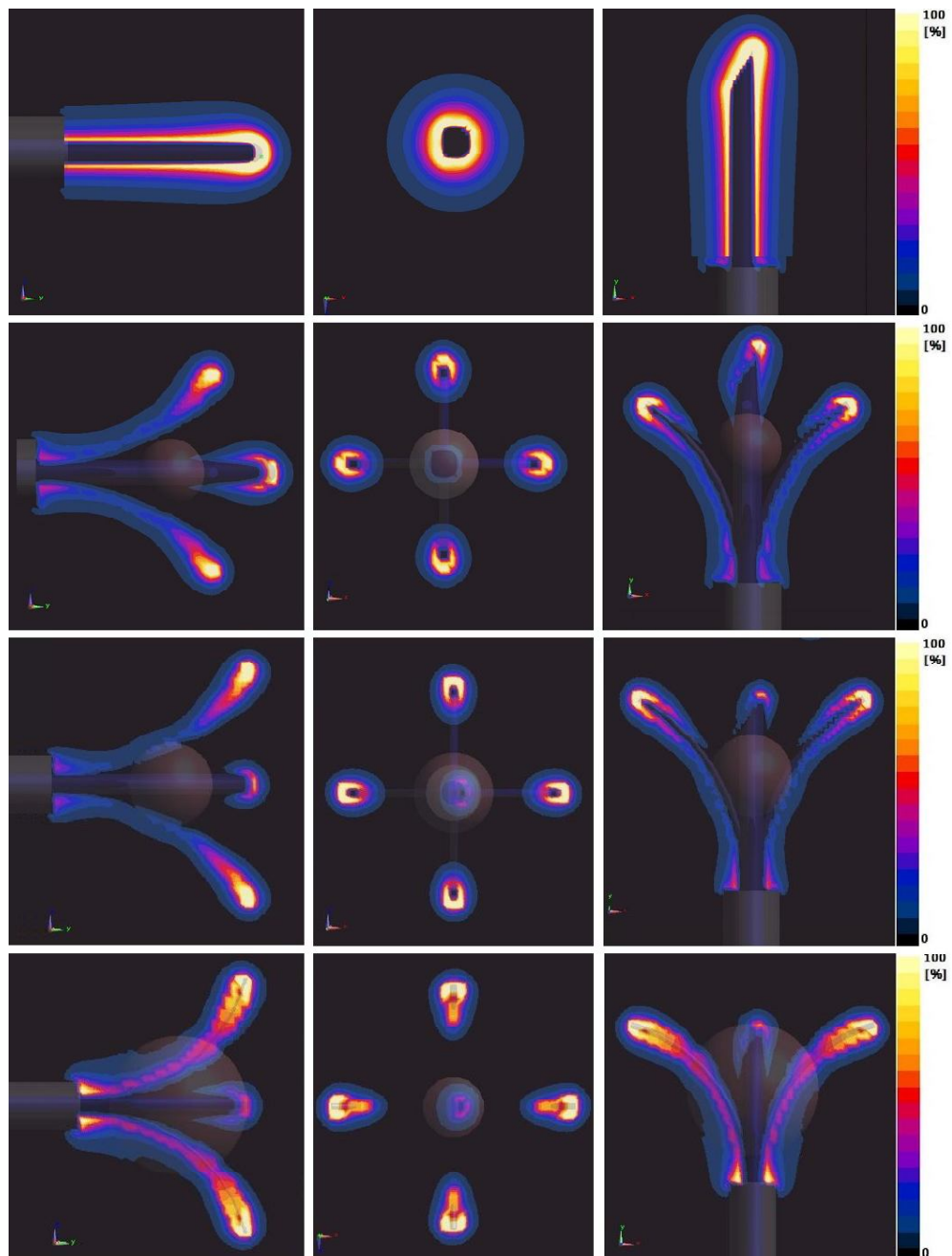


Obrázek 5.10: Homogenita distribuce SAR pro aplikátor se 7 elektrodami (nahore) a 9 elektrodami (dole), zleva v rovině zy , zx , xy

5.2.3 Homogenita rozložení SAR pro různé vysunutí elektrod

V této části jsem simulovala rozložení SAR pro různé vysunutí elektrod z kanyly u aplikátoru Starburst Talon RFA. Postupná vysunutí jsem prezentovala výše (obr. 4.2 a 5.2 a tab. 5.2). Všechny výsledky jsem normalizovala podle nejvyšší dosažené hodnoty SARu, která byla získána v případě aplikátoru bez vysunutí jehliček. Na všech obrázcích je přiložena barevná škála pro SAR v procentech, přičemž červená plocha je efektivní plocha ohřevu, pro kterou platí $SAR \geq 50\%$.

Z výsledků simulací na následující straně (obr. 5.11) je patrné, že největší proudová hustota je v bezprostřední blízkosti jehliček, kde také dochází k největším ztrátám a je zde absorbováno nejvíce energie. Vyšší hodnoty veličiny SAR dosahuje aplikátor při menším vysunutí elektrod. Naopak když je celková plocha elektrod větší, jsou hodnoty SARu nižší, což je způsobeno distribucí proudu do většího objemu tkáně. Proto by měl být čas pro ablaci větších nádorů delší. Kratší nebo žádné vysunutí elektrod z kanyly umožňuje menší přesné ablaci, ale je potřeba zkrátit dobu působení RF proudu. V případě překročení kritických hodnot SARu by mohlo dojít k vážnému poškození zdravé tkáně.



Obrázek 5.11: Homogenita distribuce SAR pro aplikátor StarBurst Talon pro různé vysunutí elektrod: vysunutí 0 (nahore), vysunutí 1 (druhý), vysunutí 2 (třetí), vysunutí 3 (dole), zleva v rovině zy , zx , xy

Experimentální evaluace

V této části méj diplomové práce jsem experimentálně posuzovala aplikátor Starburst XL se sedmi elektrodami, především rozložení teplotního pole bezprostředně po ablaci, ale také velikost abladované oblasti. Výsledky měření jsem pak porovnala se simulací v programu SEMCAD X. Měření proběhlo ve Fakultní nemocnici v Motole ve spolupráci s firmou S.A.B. Implex, s.r.o. Jak je uvedeno v kapitole Návrh metody evaluace, pro měření jsem zvolila snímání rozložení teploty pomocí termovize. Použila jsem termokameru FLIR i7 (s teplotním rozsahem -20 až $+250^{\circ}\text{C}$ a přesností $0,1^{\circ}\text{C}$) Při experimentálním testování aplikátorů jsem tedy získala rozložení teplotního pole T , kdežto program SEMCAD X udává prostorové rozložení tzv. veličiny SAR. Je tedy vhodné připomenout jednu z definičních variant této veličiny:

$$SAR = c \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t}, \quad (6.1)$$

kde c je měrné teplo biologické tkáně nebo jejího fantomu, ΔT je přírůstek teploty, dobu ohřevu značí Δt . Z tohoto výrazu je zřejmý vztah mezi teplotním polem T a SAR: při krátkém ohřevu (méně než 1 minuta) je mezi nimi lineární závislost.

6.1 Součásti aparatury

- Radiofrekvenční generátor,
- disperzní elektroda,
- aplikátor RF energie se čtyřmi teplotními senzory a sedmi elektrodami,
- měřicí jednotka výkonu, efektivity (součást přístroje RITA 1500 X),
- měřič času (součást přístroje RITA 1500 X).

6.1.1 Elektrochirurgický RF generátor Model 1500X, RITA

RITA Medical Systems vyvinul patentovaný chirurgický systém, který užívá seskupení RF elektrod k ablaci předvídatelného objemu tkáně s minimálním traumatem pro pacienta. Jedná se o monopolární systém, jehož elektrochirurgické elektrody jsou schopné přímé monitorizace teploty tkáně a impedance místa ablace. RF přístroj umožňuje odstranění metastáz v játrech, kostech, plicích, ledvinách, nadledvinkách, páteři a prostatě. Umožňuje odstranění poškozené tkáně až do velikosti 7 cm a s pomocí technologie použití jedné jehly až s devíti elektrodami poskytuje optimální vyplnění prostoru tkáně elektrodami.

Elektrochirurgický radiofrekvenční generátor – model 1500 X (obr. 6.1) je speciálně designovaný pro RFA, má vícenásobný teplotní displej, ukazatele impedance a výkonu. Teplotní zpětná vazba informuje o teplotě v průběhu ablace přímo ve tkáni a také umožňuje automatické nastavení výkonu. Jelikož dosažení požadované teploty způsobí snížení výkonu, nedojde k ohrožení kompletní ablaci tkáně. Další nepochybnou výhodou RITA generátoru je možnost elektrokoagulace vpichu jehly, to zabrání následnému možnému krvácení.

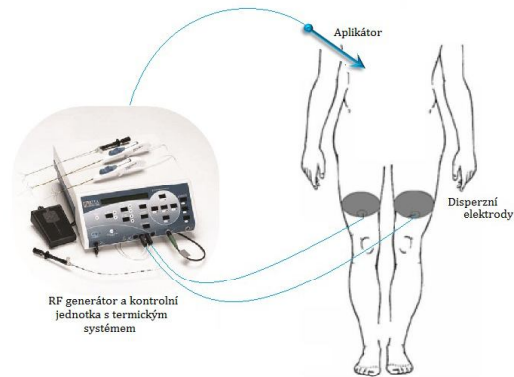


Obrázek 6.1: Elektrochirurgický radiofrekvenční generátor – model 1500 X

RF ablační systém sestává z dvou elektrod (aktivní a disperzní, přičemž disperzní elektroda může mít více polštářků), vysokofrekvenčního generátoru a kontrolního a měřicího systému. Pro snadné vedení a umístění do nádorové léze je aktivní elektroda vybavena rukojetí. Zjednodušené schéma systému včetně umístění disperzních elektrod při léčbě nádoru jater je znázorněno v obr. 6.2.

Teplotní čidla na elektrodách kontinuálně snímají aktuální teplotu v abladované tkáni, tato informace je vedena do řídicí jednotky přístroje RITA 1500 X. Zpětně je pak regulován výkon na aktivní elektrodě tak, aby bylo dosaženo přednastavené teploty, která byla během celého měření 105°C .

Na přístroji je možné nastavit maximální výkon aplikátoru, který je dodáván do tkáně v průběhu ablaci. Skutečnou hodnotu, která je do tkáně dodávána, zobrazuje displej ‚delivered power‘. Jednou z dalších funkcí elektrochirurgického RF generátoru 1500 X je zobrazení efektivity. Rozsah, který přístroj zobrazuje, je od 0 do 10, přičemž 0 je nízká a 10 vysoká efektivita. Pokud je



Obrázek 6.2: Systém pro RFA jater

Rozměry	37,5 x 43 x 13,5 cm
Váha	11 kg
Výkon	0 – 250 W
Frekvence	460 kHz
Přesnost výkonu	±10%
Připojení (univerzální)	110 – 220 V, 50 – 60 Hz
Teplotní rozsah	15 – 125°C, ±3°C
Impedanční rozsah	10 – 999 Ω, ±20%

Tabulka 6.1: Tabulka Specifikace RF Generátoru 1500X

RF energie aktivována, přístroj ukazuje hodnotu 6 a vyšší. Pouze v případě track ablace² je akceptováno rozmezí efektivity 1 až 10.

6.2 Výsledky měření

6.2.1 Homogenita distribuce teploty v agarovém fantomu

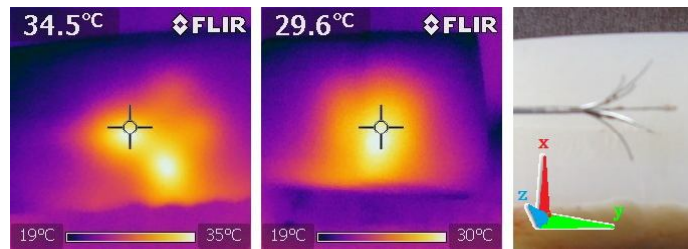
Měření v agarovém fantomu jsme provedli celkem 3, dvakrát pro krátký čas s vysokým nastaveným výkonem a jednou jsme provedli klasický průběh ablace v klinické praxi (popsáno podrobněji v kapitole níže). Frekvence RF proudu byla po celou dobu 460 kHz. Přístroj 1500 X má 5 displejů (obr. 6.1), kde se ukazuje aktuální dosažená teplota ve tkáni snímaná pomocí termočidel na konci elektrody. Počáteční hodnota agaru byla naměřena 18°C. Řezy agarem jsme prováděli bezprostředně po měření v rovinách yz a xz , přičemž umístění aplikátoru v těchto rovinách je ukázáno na obrázku 6.3 vpravo. Rozložení rovin

²Track ablace znamená pomalé plynulé vytažení RFA jehly za současné aplikace energie jako prevence krvácení z okolí vpichu.

při experimentu odpovídá pro lepší orientaci rovinám v SEMCADu. **Ohřev 1 minuta, výkon 125 W**

125 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
Čas [min]	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3	čidlo 4
1	47	47	45	51

Tabulka 6.2: Ohřev 1 minuta, výkon 125 W, agar

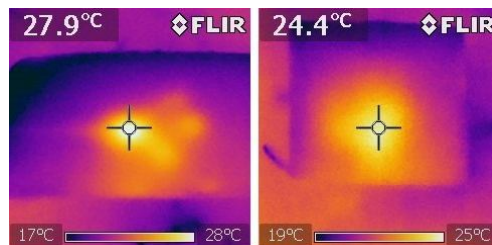


Obrázek 6.3: 1 minutová expozice: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed - řez rovinou xz , vpravo - orientace aplikátoru v agaru

Ohřev 0,5 minuty, výkon 200 W

200 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
Čas [min]	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3	čidlo 4
0,2	29	29	37	29
0,3	32	31	40	31
0,4	34	33	47	34
0,5	29	30	46	36

Tabulka 6.3: Ohřev 0,5 minuty, výkon 200 W, agar



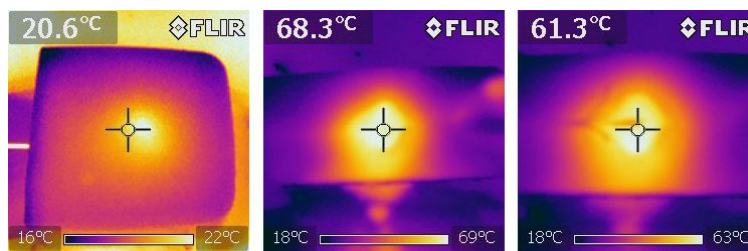
Obrázek 6.4: 0,5 minutová expozice: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed - řez rovinou xz

Po 1 a 0,5 min expozici nebylo tolik uplatněno vedení tepla, a tak můžeme v řezech rovinou yz jasně vidět, jak byl rozvinut aplikátor. Při tak krátkých působeních RF proudu je rozložení teploty a veličiny SAR lineární, proto je možné tyto výsledky rozložení teploty porovnat s výsledky matematických simulací rozložení SARu. Pokud dosadíme naměřené hodnoty do vztahu 6.1, můžeme vypočítat hodnotu SARu, která činí $1023 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ pro změnu teploty $9,9 \text{ K}$ za 30 s při měrné tepelné kapacitě agaru $3100 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Ohřev 5 minut, výkon 125 W

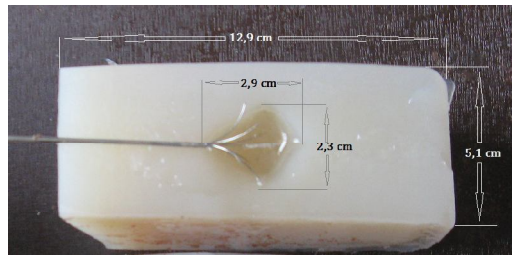
125 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
	Čas [min]	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3
0,5	36	42	48	37
1	44	54	65	47
1,5	52	67	85	56
2	61	83	106	68
2,5	70	99	111	80
3	74	106	117	90
3,5	78	115	105	101
4	88	101	103	112
4,5	105	99	101	100
5	101	102	107	111

Tabulka 6.4: Ohřev 5 minut, výkon 125 W, agar



Obrázek 6.5: 5 minutová expozice: vlevo – povrch agaru během ablace, uprostřed – řez rovinou yz , vpravo – řez rovinou yz s přiloženým aplikátorem

Z naměřených výsledků je vidět kvalita homogenity distribuce teploty. Během ablace sice nebyla teplota na všech čidlech stejná, termočidlo 1 bylo orientováno nejbližší povrchu agaru a tudíž v jeho místě docházelo k chlazení. Naopak čidlo 3 bylo nejbližší disperzní elektrodě, a proto na něm bylo dosaženo požadované hodnoty nejdříve. Vliv disperzní elektrody je zřetelný už i při krátkých ablacích (výše). Z rozložení teploty je vidět, že oblast mezi ložiskem a disperzní elektrodou je teplejší než oblasti vedle a nad ložiskem.



Obrázek 6.6: 5 minutová expozice: Rozměry abladovaného ložiska a orientace aplikátoru

Při 5 *min* ablaci jsme překročili teplotu vaporizace agaru, bohužel nevíme přesně čas ani teplotu, při níž k vaporizaci došlo. U delší ablace můžeme pozorovat, že vlivem vedení tepla se prohřál celý prostor v hlavičce aktivní elektrody. Toto je zřejmé i ze snímků pořízených termokamerou. Můžeme tedy předpokládat i úplné prohřátí biologické tkáně z důvodů podobných elektrických vlastností.

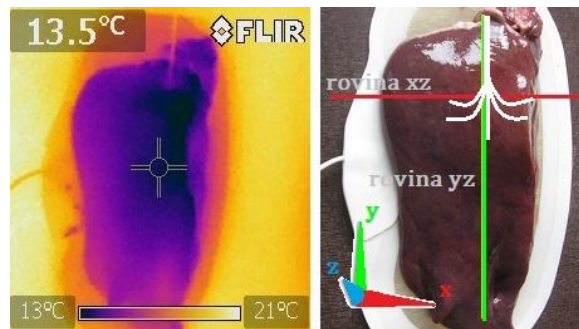
6.2.2 Homogenita distribuce teploty ve vzorku jater

Ve vzorku jater bylo provedeno několik měření. Na generátoru jsme nastavili požadovanou teplotu opět 105°C . Hodnota přednastavené teploty se v průběhu celého měření neměnila. Hodnoty z termočidel jsme v průběhu ablace zaznamenávali většinou po půl minutách od začátku do konce působení RF proudu, výsledky jsou uvedeny v tabulkách níže. Snímky termokamerou jsme pořizovali před ablací a v průběhu ablace na povrchu jater. Bezprostředně po skončení působení RF proudu jsme provedli vždy dva řezy v místě ablace, řez rovinou xz a rovinou yz . Orientace rovin a aplikátoru v játrech je na obrázku 6.7. Na stejném obrázku jsem pro lepší orientaci v řezech naznačila také umístění aplikátoru do jater. Při každém měření byl zaveden do jater rovnoběžně s osou y a kolmo k ose x . Získané obrázky pomocí termokamery jsou uvedeny pod příslušnou tabulkou s nastavením generátoru, dobou expozice a naměřenými hodnotami.

Před měřením byla játra uložena v lednici, proto byla jejich počáteční teplota okolo 13°C , jak je zřejmé z obrázku 6.7. Na stejném obrázku je také vidět umístění jater na disperzní elektrodě. Jaterní tkáň jsme vystavili RF proudu po dobu nejprve jedné minuty, poté jsme provedli měření pro delší expozice.

Ohřev 1 minuta, výkon 90 W

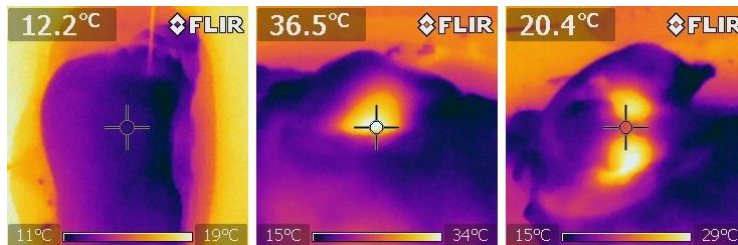
Jaterní tkáň se během jedné minuty ohřála na nejvyšší teplotu 49°C . Tato teplota byla naměřena na elektrodě, která je nejdál od povrchu jater a zároveň nejbližší disperzní elektrodě. Na povrchu jater nebyla minutová ablace vůbec



Obrázek 6.7: Před začátkem měření: umístění jater na disperzní elektrodě. Vpravo vyznačeny roviny následně provedených řezů a orientace aplikátoru

90 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
Čas [min]	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3	čidlo 4
1	37	42	49	43

Tabulka 6.5: Ohřev 1 minuta, výkon 90 W, vzorek jater



Obrázek 6.8: 1 minutová expozice: vlevo – povrch jater během ablace, uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou yz

znát (obr. 6.8 - vlevo). Po rozříznutí jater ve směru kolmém na aplikátor (rovinou xz) jsme termokamerou získali teplotu $36,5^{\circ}\text{C}$.

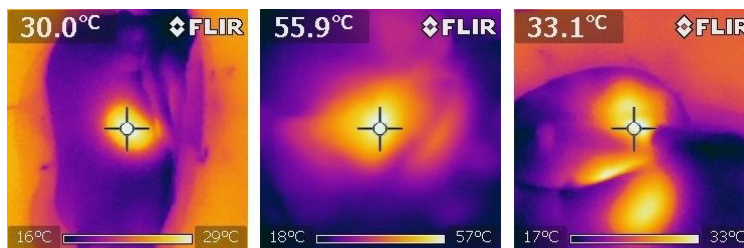
Ohřev 4 minuty, výkon 90 W

Můžeme si všimnout, že teplota na elektrodě s termočidlem 3 byla dosažena dříve než na ostatních elektrodách. Což nám opět potvrzuje vliv disperzní elektrody. Během ablace jsme postupně elektrody vypínali po dosažení požadované teploty ablace 105°C . Naměřená teplota po vypnutí elektrody je v tabulce psaná červeně.

Klasický **zárok RFA v klinické praxi** trvá několik minut, to samozřejmě záleží na velikosti nádorového ložiska a době dosažení požadované teploty. Po spuštění RF generátoru je postupně hlášeno dosažení přednastavené

90 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3	čidlo 4
Čas [min]				
0,5	33	37	37	32
1	38	40	72	42
1,5	43	46	92	49
2	65	71	115	80
2,5	71	75	107	103
3	94	96	106	110
3,5	108	103	103	99
4	102	109	92	90

Tabulka 6.6: Ohřev 4 minuty, výkon 90 W, vzorek jater

Obrázek 6.9: 4 minutová expozice: vlevo – povrch jater po skončení ablace, uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou yz

teploty, v tomto okamžiku se příslušná jehličková elektroda vypne (vypnuté elektrody v tabulce červeně). Jakmile je dosažena požadovaná teplota na poslední aktivní elektrodě, zapnou se znovu všechny elektrody a čeká se na upozornění dosažené teploty. Až v tomto okamžiku si můžeme být jisti, že byla ablace účinná. Měření klasického průběhu RFA je uvedeno v následující tabulce.

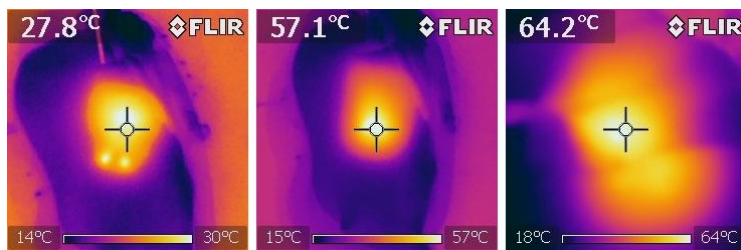
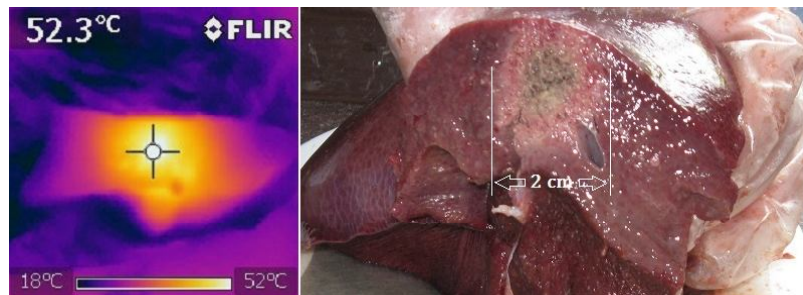
Ohřev 4,5 minuty, výkon 90 W

Podle tabulky 6.7 je zřejmé, kdy byla dosažena teplota na jednotlivých termočidlech. Teplota na čidle 2, které je nejbližší povrchu jater a zároveň nejdál od disperzní elektrody, dosáhla požadované hodnoty teprve v čase ablace 3,5 minuty. Ještě po dobu jedné minuty jsme tkáň vystavovali RF proudu se všemi elektrodami aktivními.

Na obrázku 6.10 si můžeme všimnout změny teploty na povrchu jater v průběhu působení RF proudu. Nyní dosahuje hodnota teploty o $27,1^{\circ}\text{C}$ víc než v případě 4 minutové expozice, což je způsobeno tím, že ablace byla provedena blíže povrchu jater. Na obrázku 6.13 vidíme řez játry ve směru kolmém na aplikátor, vpravo jasně patrný tvar ablace a její velikost 2 cm. Z rozložení teploty, které je zřejmé ze snímků z termokamery, vidíme vedení tepla ve tkáni.

90 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3	čidlo 4
Čas [min]				
1	36	31	97	38
1,5	61	49	112	75
2	68	51	111	97
2,5	101	70	115	112
3	120	100	116	115
3,5	106	105	103	105
4	109	105	108	103
4,5	103	106	108	103

Tabulka 6.7: Ohřev 4,5 minuty, výkon 90 W, vzorek jater

Obrázek 6.10: 4,5 minutová expozice: vlevo – povrch jater během ablace, 1,5 min po začátku, uprostřed – povrch jater ihned po skončení ablace, vpravo – řez rovinou yz Obrázek 6.11: 4,5 minutová expozice: řez rovinou xz , vpravo jasně patrné abladované ložisko o velikosti 2 cm

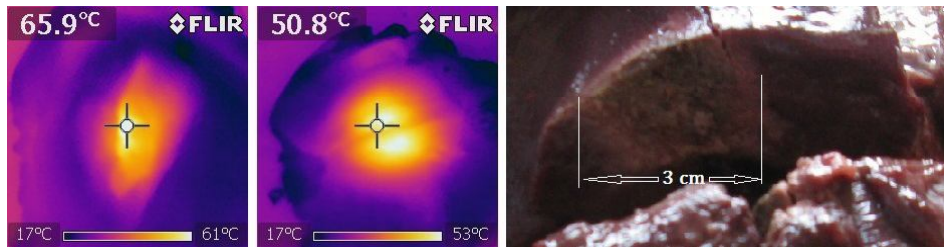
Během působení RF proudu po dobu 4,5 minuty se prohřál téměř celý průřez játry. Tato teplota však nenabývá významných hodnot, které by tkáň mohly ohrozit. Pokud neuvažujeme přímo abladované ložisko, můžeme si všimnout, že nejteplejší oblasti jsou mezi aktivní a pasivní elektrodou. Proto by mohla vést v klinické praxi přílišná blízkost obou elektrod k poškození zdravé tkáně.

Jelikož ale celá spodní plocha jater přiléhala k disperzní elektrodě, nebyl tvar abladovaného ložiska nijak ovlivněn.

Ohřev 5 minut, výkon 125 W

125 W	Termočidla v elektrodách aplikátoru			
	Čas [min]	čidlo 1	čidlo 2	čidlo 3
0,1	41	39	92	50
0,5	47	44	115	61
1	69	62	107	99
1,5	100	80	110	118
2	106	89	110	113
2,5	101	105	108	107
4	100	105	108	107
4,5	101	107	107	106
5	101	108	106	105

Tabulka 6.8: Ohřev 5 minut, výkon 125 W, vzorek jater

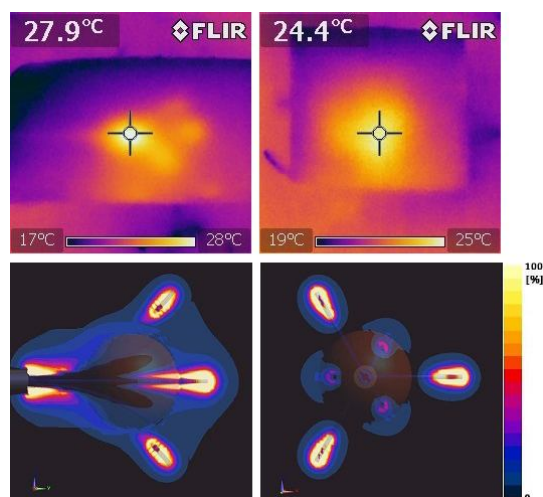


Obrázek 6.12: 5 minutová expoziční: vlevo – řez rovinou yz , uprostřed – řez rovinou xz , vpravo – řez rovinou xz a jasně patrné abladované ložisko o velikosti 3 cm

Aplikátor byl zaveden do blízkého místa poslední ablaci, proto je již od začátku působení RF proudu teplota na jednom z čidel 92°C . Velikost ložiska je po 5 min ablaci o 1 cm větší, než v případě ablaci 4,5 min. Mohlo by se zdát, že tato skutečnost je způsobena nastaveným větším maximálním výkonem. Jak je uvedeno výše, nastavený výkon nemusí odpovídat hodnotě, která jde skutečně do tkáně. V případě 4,5 min ablaci při nastavení výkonu 90 W bylo dosaženo maximálního výkonu dodávaného do tkáně 43 W, kdežto pro 5 min ablaci s nastaveným výkonem na 125 W bylo naměřeno maximum dodávaného výkonu pouze 19 W. Velikost ložiska byla ovlivněna dobou působení vysoké teploty po opětovném zapnutí elektrod. Z tabulek 6.7 a 6.8 můžeme vidět, že se doba působení vysokých teplot liší o 2 min.

6.3 Porovnání získaných výsledků

V této části jsem porovnávala výsledky získané z výpočetní simulace a experimentálního měření pro aplikátor Starburst RFA se sedmi aktivními elektrodami.



Obrázek 6.13: Nahoře: experiment - homogenita distribuce SAR po 0,5 minutové expozici: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed - řez rovinou xz ; dole: simulace - homogenita distribuce SAR po simulaci: vlevo - řez rovinou yz , uprostřed - řez rovinou xz

Při porovnání řezu rovinou yz můžeme konstatovat, že homogenita distribuce SARu ze simulací odpovídá distribuci SARu, kterou jsme získali měřeními. Ze simulací je rozložení veličiny SAR rovnoměrné okolo všech jehliček, kdežto u naměřených výsledků dosahuje SAR vyšších hodnot okolo elektrody, která je blíže disperzní elektrodě. Vliv disperzní elektrody je tedy zřejmý. Její blízkost by mohla zvýšit účinnost RFA. Ovšem v klinické praxi by bylo nebezpečné umístit disperzní elektrodu do okolí životně důležitých orgánů. V řezu kolmém na zavedení aplikátoru by při troše představivosti odpovídal tvar abladovaného ložiska. Ovšem teplejší místa v okolí elektrod znatelná z naměřených výsledků nejsou. Řez rovinou xz byl proveden později, tudíž se teplo z bezprostřední blízkosti elektrod rozvedlo do okolí.

Závěr

Cílem této práce bylo vypracovat souhrnný text o termoterapii se zaměřením na radiofrekvenční ablacii, především pak aplikátory pro RF destruktivní hypertermii. Hlavním záměrem bylo navrhnout takové metody výpočetní a experimentální evaluace, které by umožnily vyhodnotit kvalitu homogenity distribuce veličiny SAR daných aplikátorů, resp. kvalitu homogenity jejich distribuce teploty v léčené oblasti. Další zjišťovanou vlastností posuzovaných aplikátorů byla energetická účinnost. Aplikací vybraných metod byly výše definované znaky intersticiálních aplikátorů pro RFA posouzeny.

Vlivem působení elektromagnetického pole dochází k ohřevu tkáně, to je způsobeno pohybem a rotací volných částic (elektronů, iontů, molekul). V hypertermii se využívá skutečnosti, že zdravá a nádorová tkáň reagují na zvýšenou teplotu jinak. Díky lepšímu prokrvení tkáně dokážou zdravé buňky odolávat teplotám vyšším než buňky nádorové. Cytotoxický teplotní práh je 50°C . Důležitou roli v účinnosti RFA hrají biofyzikální vlastnosti tkáně (permitivita a vodivost). Veličina, která velmi přesně definuje míru expozice EM polem, je SAR. Veličina SAR je přímo úměrná elektrické intenzitě a lze také vyjádřit pomocí časové změny teploty.

Přesné zhodnocení aplikátorů je kvůli celé řadě faktorů komplikovaný problém, přesto však lze dosáhnout uspokojivých výsledků při modelování rozložení distribuce SAR, resp. teploty. Pro model biologické tkáně jsem zvolila agarový fantom, který svými vlastnostmi dobře odpovídá tkáním s vysokým obsahem vody. Vliv cévního řečiště, stejně tak nehomogenní strukturu biologické tkáně jsem tedy při posuzování aplikátorů zanedbala.

Výpočetní evaluaci bylo vhodné provést pomocí metody FDTD, která řeší rozložení distribuce SAR pro jednu frekvenci, což je při RFA splněno. Tuto metodu používá simulátor elektromagnetického pole SEMCAD X. Ze simulací byl zjištěn nerovnoměrný průběh veličiny SAR napříč nádorem pro aplikátor StarBurst se sedmi elektrodami. Stejně tak rozložení veličiny SAR nebylo homogenní. Maxima se soustředila kolem hrotů elektrody, což bylo způsobeno vyšší elektrickou intenzitou v těchto místech. Pokles na hodnotu SAR 50 % byl také v blízkosti aktivních elektrod. Tudíž i největší energetické ztráty byly v bezprostřední blízkosti jehliček. Přestože se uvedený aplikátor běžně používá pro ablacii nádorů jater, z uvedených výsledků simulace lze říci, že nemusí být tak úplně vhodným pro tento účel. Vzhledem k těmto výsledkům jsem

modelovala aplikátor se stejnými rozměry, který jsem obohatila o další dvě elektrody. Průběh veličiny SAR měl v tomto případě napříč nádorem dvě maxima na okrajích nádoru. Na rozložení homogenity veličiny SAR se ale nic nezměnilo, i v tomto případě poklesla maximální hodnota SARu na 50 % v těsné blízkosti elektrod. Simulace nám ukázala, že chladná místa, která jsou především ve středu tumoru, mohou způsobit nedokonalé odstranění maligních buněk. Mohlo by tak docházet k recidivám a dalšímu bujení nádorových buněk. Podobných výsledků bylo dosaženo také pro různá vysunutí elektrod aplikátoru StarBurst Talon. Největší intenzitu měla veličina SAR v případě nulového vysunutí elektrod, což by se dalo srovnat s jednoduchou jehlovou elektrodou. V tomhle případě bude velmi rychle dosaženo požadované hodnoty a je třeba dávat pozor na případnou možnost poškození zdravé okolní tkáně.

Pro experimentální evaluaci jsem zvolila možnost měřit homogenitu distribuce teploty pomocí termokamery. Po provedení několika experimentů jsem získala pro praxi celkem uspokojivé výsledky. Při maximálním výkonu a velmi krátkém čase jsem zachytila rozložení teploty, které by se dalo (vzhledem k lineární závislosti SARu na teplotě do 1 minuty) aproximovat na rozložení veličiny SAR. Mohla jsem porovnat simulace s naměřenými výsledky. Tímto jsem si ověřila správnost simulací. Největší odporové ztráty postihují opět okolí aktivních elektrod. Vlivem těchto ztrát docházelo ke vzniku značného tepla, které způsobilo nekrózu tkáně. Po delším působení RF proudu se však začalo ve tkáni, popřípadě v agaru uplatňovat vedení tepla. Ze získaných dat po ukončení ablace, je možné říci, že rozložení teploty v abladované tkáni bylo homogenní. Po provedení řezu játry bylo jasně patrné abladované ložisko, které dosahovalo velikosti až 3 cm. Teplota ložiska byla i po ochlazení, k němuž došlo vlivem řezu a chladnějšího vzduchu v místnosti, vysoko nad hodnotou, kdy dochází k nevratným změnám ve tkáni. Při experimentu jsem měla možnost posoudit také vliv disperzní elektrody. Díky velkému spojovacímu povrchu s tělem pacienta zajišťují disperzní elektrody hustotu elektrického proudu značně nižší než v okolí aktivní elektrody. Po měření lze říci, že se okolí disperzní elektrody nepatrně zahřívalo, ale ani v tak blízké vzdálenosti nedošlo k poškození vzorku jater. Pokud bude zajištěn při zákroku dobrý kontakt disperzní elektrody s pokožkou, nehrozí žádné riziko pro pacienta.

Otázka ověření a zhodnocení účinnosti a bezpečnosti techniky RFA v terapii jaterních malignit byla zodpovězena provedenými výpočty a měřením. Výsledky opakovaně umožnily zhodnotit účinnost a dokonalost termokoagulační nekrózy v místě provedené ablace. Navzdory výsledkům simulací (není v nich uvažováno vedení tepla) mohou říci, že metoda RFA je při dodržení standardních postupů dostatečně účinná k devitalizaci ložiska příslušné velikosti.

Literatura

- [1] ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR, Národní onkologický registr ČR. Zdravotnická statistika: Novotvary 2009 ČR [online]. Praha 2: ÚZIS ČR, NOR ČR, 2012, 264 s. ISBN 978-80-7280-975-2. Dostupné z:
<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>
- [2] S.A.B. IMPEX.: Biologická a alternativní léčba rakoviny: Radiofrekvenční ablace [online]. Copyright, 2011 [cit. 2013-05-03]. Dostupné z:
<http://www.lecba-rakoviny.com/radiofrekvencni-ablace.php>
- [3] DUŠEK, L, J MUŽÍK, T PAVLÍK, O MÁJEK a J KOPTÍKOVÁ.: Gastrointestinální onkologie: Epidemiologie zhoubných nádorů trávicího traktu v České republice - současný stav a predikce. Brno, 2012. Masarykova univerzita, Institut biostatistiky a analýz. Dostupné z:
http://www.csgh.info/dwnld/gh_2012_5_331_339.pdf.
- [4] ČERNÝ, J.: Špeciálna chirurgia: Chirurgia brušných organov a retroperitonea. Bánská Bystrica: Osveta, 1996. ISBN 80-88824-25-7.
- [5] MERKUNOVÁ, A. a OREL, M.: Anatomie a fyziologie člověka: pro humanitní obory. Vyd. 1. Praha: Grada, 2008, 302 s. Psyché (Grada). ISBN 978-802-4715-216
- [6] VRBA, J.: Biologické účinky elektromagnetického pole. Skriptum ČVUT – FEL, Evropský sociální fond, Praha, 2007. ISNB 978-80-01-02705-9
- [7] GUZDEK, P.: Intersticiální aplikátor pro ablaci jaterních malignit. Praha, 2011. Diplomová práce. Fakulta elektrotechnická ČVUT v Praze. Vedoucí práce Prof. Ing. Jan Vrba, CSc.
- [8] SKALICKÝ, T., TŘESKA, V.: Radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. Maxdorf, Praha, 2006
- [9] PENNES, HH.: Analysisoftissue and arterialbloodtemperatures in the restinghumanforearm. J ApplPhysiol, 1948.

-
- [10] VRBA, J.: Interakce EM pole s biologickými objekty: Výňatek ze zprávy zpracované pro VUTS Liberec. SkyFly [online]. [cit. 2013-08-09]. Dostupné z: <http://www.skyfly.cz/za.jimavo/mwucinky04.htm>
- [11] KAPLAN, Z.: Radiofrekvenční ablace jaterních malignit. Brno, 2005. Dizertační práce. Masarykův onkologický ústav. Vedoucí práce MUDr. Igor Penka, CSc.
- [12] CUSHING, H.: Electro-surgery as anaid to the remove intracranial tumors. SurgGynecolObsed. 1928
- [13] ROSSI, S.: Percutaneous ultrasound - guided radiofrequency elektrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Intervent Radiol. 1993
- [14] Int. JournalofHyperthermia, ESHO 1992 – 2012.
- [15] GOLDBERG, S.N., Gazelle, Compton: treatmentofintrahepaticmalignancywithradiofrequency ablativ: radiologic-pathologiccorrelation.Cancer, 2000.
- [16] S.A.B. IMPEX.: RITA® 1500X:Průvodce jednotlivými výkony. Informace o přístroji RITA Systém.S.A.B. Implex, s.r.o. 2011. Brno.
- [17] VYDRA, T. a VRBA, J.: Ablation Applicator for Destructive Hyperthermia Treatment. Dostupné z: http://80.iopscience.iop.org/dialog.cvut.cz/1742-6596/329/1/012035/pdf/1742-6596_329_1_012035.pdf