



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**System regionální hypertermie pro léčbu
nádorů v oblasti břicha**

**Regional Hyperthermia System for the
Treatment of Tumors in the Abdomen**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Jitka Mašlová

Vedoucí bakalářské práce: doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Kladno 2018

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

Z a d á n í b a k a l á ř s k é p r á c e

Student: **Jitka Mašlová**
Obor: Biomedicínský technik
Téma: **System regionální hypertermie pro léčbu nádorů v oblasti břicha**
Téma anglicky: Regional Hyperthermia System for the Treatment of Tumors in the Abdomen

Zásady pro vypracování:

V numerickém programu elektromagnetického pole sestavte systém regionálního aplikátoru pro mikrovlnnou hypertermii. Jako vyzařovací element zvolte širokopásmový dipól s pracovní frekvencí 60-120 MHz. Vytvořte dva regionální systémy s 8 a 24 dipóly. Na numerickém modelu reálného pacienta proveďte cílený ohřev v oblasti slinivky. Pro oba systémy vyhodnoťte efektivitu léčby dle směrnice ESHO.

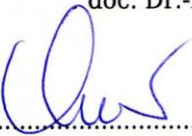
Seznam odborné literatury:

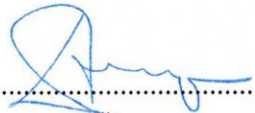
- [1] J. Vrba, Lékařské aplikace mikrovlnné techniky, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8
- [2] D. M. Pozar, Microwave Engineering, ed. 3, Wiley John + Sons, 2004, ISBN 0471448788

Zadání platné do: 20.09.2019

Vedoucí: doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Konzultant: doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Systém regionální hypertermie pro léčbu nádorů v oblasti břicha“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

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

V Kladně 18. 5. 2018

.....

Jitka Mašlová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce panu doc. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D. za odbornou pomoc, ochotu a trpělivost při zpracování této práce. Dále bych ráda poděkovala rodině za podporu během mého studia.

ABSTRAKT

System regionální hypertermie pro léčbu nádorů v oblasti břicha

Bakalářská práce se zabývá mikrovlnnou hypertermií, tedy lékařskou aplikací mikrovlnné techniky, která se používá v onkologii pro léčbu nádorových onemocnění. Cílem této práce je návrh dvou aplikátorů pro regionální mikrovlnnou hypertermii s 8 a 24 širokopásmovými dipóly a pracovní frekvencí v rozmezí 60 – 120 MHz. Dalším cílem je jejich použití pro cílený ohřev v oblasti slinivky břišní na numerickém modelu reálného pacienta a vyhodnocení jejich efektivity léčby. V práci byl vypracován postup, kterým byly sestaveny oba regionální systémy v prostředí numerického programu elektromagnetického pole Sim4Life. Byly nasimulovány vyzařovací charakteristiky aplikátorů, konkrétně rozložení veličiny SAR, a rozložení teplotního pole v homogenní tkáni a v modelu reálného pacienta při různých nastavení zdrojů dipólů. Pomocí těchto výsledků bylo možné oba regionální systémy následně porovnat.

Klíčová slova

Mikrovlnná hypertermie, regionální aplikátor, Sim4Life, SAR, teplotní pole, slinivka břišní

ABSTRACT

Regional Hyperthermia System for the Treatment of Tumors in the Abdomen

The bachelor thesis deals with microwave hyperthermia, ie medical application of microwave technique, which is used in oncology for cancer treatment. The aim of this thesis is the design of two applicators for regional microwave hyperthermia with 8 and 24 broadband dipoles and working frequency in the range of 60 – 120 MHz. Another aim is their use for the targeted heating in the pancreas area in the numerical model of a real patient and evaluation of their effectiveness in the treatment. A procedure including both regional systems were assembled in the numerical simulator of electromagnetic field called Sim4Life. The radiation characteristics of the applicators, concretely the distribution of SAR, and the distribution of temperature field were simulated in the homogeneous tissue and in the model of real patient with different dipole source settings. Consequently from these results, both regional systems could be compared.

Key words

Microwave hyperthermia, regional applicator, Sim4Life, SAR, temperature field, pancreas

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
1 Úvod	10
1.1 Mikrovlnná hypertermie.....	11
1.2 Hypertermická souprava.....	12
1.2.1 Mikrovlnné aplikátory	13
1.2.2 Aplikátor pro regionální hypertermii.....	13
1.3 Interakce elektromagnetického pole s biologickou tkání	17
1.4 Biologické základy hypertermie.....	19
1.5 Kombinace hypertermie	20
1.5.1 Kombinace hypertermie s radioterapií	20
1.5.2 Kombinace hypertermie s chemoterapií	21
1.5.3 Kombinace s genovou terapií	22
1.6 Léčba rakoviny pankreatu	23
1.7 Cíle práce.....	23
2 Metody	25
3 Výsledky.....	28
3.1 Výsledky pro jednu dipólovou anténu	28
3.1.1 Návrh aplikátoru.....	28
3.1.2 Koeficient odrazu	28
3.1.3 SAR	29
3.2 Výsledky pro systém s 8 dipóly	30
3.2.1 Návrh aplikátoru.....	30
3.2.2 SAR u homogenní tkáně.....	30
3.2.3 Teplotní rozložení u homogenní tkáně	33
3.2.4 SAR u modelu reálného pacienta	35
3.2.5 Teplotní rozložení u modelu reálného pacienta.....	36
3.3 Výsledky pro systém s 24 dipóly	37
3.3.1 Návrh aplikátoru.....	37
3.3.2 SAR u homogenní tkáně.....	38

3.3.3	Teplotní rozložení u homogenní tkáně	41
3.3.4	SAR u modelu reálného pacienta	43
3.3.5	Teplotní rozložení u modelu reálného pacienta.....	44
4	Diskuse	46
5	Závěr	49
	Seznam použité literatury	50
	Příloha A: Obsah přiloženého CD.....	53

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
c	$\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	Měrné tepelná kapacita
f	Hz	Frekvence
M	kg	Hmotnost
P	W	Výkon
SAR	$\text{W}\cdot\text{kg}^{-1}$	Specific Absorption Rate (Měrný absorbovaný výkon)
S_{11}	dB	Koeficient odrazu
t	s	Čas
T	$^{\circ}\text{C}$	Teplota
V	m^3	Objem
σ	$\text{S}\cdot\text{m}^{-1}$	Elektrická vodivost
ρ	$\text{kg}\cdot\text{m}^3$	Hustota
λ	m	Vlnová délka
ε_r	-	Relativní permitivita

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ANSI	American National Standards Institute
PEC	Perfect Electrical Conductor
PTF	Polytetrafluorethylen
TER	Thermal enhancement ratio
HSP	Heat shock protein
ESHO	European Society for Hyperthermic Oncology

1 Úvod

Technologie založené na využívání elektromagnetického pole patří mezi mladé a poměrně rozvíjící se technické obory. V současné době našla mikrovlnná technika uplatnění v průmyslu, dopravě, domácnostech, ale i medicíně, kde se s aplikacemi mikrovln můžeme setkat v oboru onkologie [1]. Modalitou protinádorové léčby je mikrovlnná hypertermie.

Název hypertermie pochází z řeckých slov hyper (nadbytek) a thermo (teplo) a značí záměrné léčebné zvýšení teploty části či celého lidského těla. Účinků hypertermie na zhoubné nádory si poprvé všiml už Hippokrates, kdy bylo zjištěno, že při dlouhodobých vysokých teplotách došlo ke zmenšení zhoubného nádoru [2]. V 19. století už se účinky hypertermie začaly zkoumat podrobněji, avšak k rozvoji této metody došlo až od 70. let 20. století, kdy byly v důsledku rozvoje elektroniky a výpočetní techniky vyvinuty první dostupné přístroje.

V první části bakalářské práce se zabývám současným přehledem mikrovlnné hypertermie. Popisuju zde soupravu pro mikrovlnnou hypertermii, kde se následně zaměřuji na její důležitou součást, a to mikrovlnné aplikátory. Dále jsem popsala vliv elektromagnetického pole na biologickou tkáň a s tím související biologické změny v lidském těle. V této části se také zabývám kombinací hypertermie s radiační léčbou, chemoterapií či genovou terapií a mimo jiné zmiňuji i současný stav léčby slinivky břišní. Tuto část uzavírají vytyčené cíle a podcíle mé práce.

V rámci praktické části je popsán postup, kterým byly sestaveny regionální systémy s 8 a 24 širokopásmovými dipóly v numerickém programu elektromagnetického pole Sim4Life. Seznamuji zde s návrhem jednotlivých částí modelu aplikátoru, konkrétně s nastavením geometrie, zvolením vhodných materiálů a s nastavením příslušných studií pro zjištění rozložení SAR a teplotního pole ve tkáni. V závěru práce vyhodnocuji výsledky ze studií a porovnávám, jaký regionální systém by byl nejefektivnější pro léčbu nádoru slinivky břišní.

1.1 Mikrovlnná hypertermie

Mikrovlnná hypertermie je metoda, která pomáhá zvyšovat účinky léčby nádorů v lidském těle. Při hypertermii je tkáň ohřívána na teplotu v rozmezí 41 – 45 °C. Teploty přesahující toto rozmezí mají destruktivní účinnost i na zdravou tkáň, naopak nižší teploty postrádají léčebný účinek [1].

Zdrojem ohřevu bývá především mikrovlnné záření, u některých případů se pro dosažení hypertermické teploty využívá i ultrazvukového vlnění, laseru či infračerveného záření [1].

Hypertermie se často kombinuje s jinými typy protinádorové léčby, a to s radioterapií či chemoterapií. Hypertermii můžeme rozdělit podle objemu zahřívané tkáně do několika základních skupin, a to na lokální, intersticiální, regionální a celotělovou hypertermii. Lokální a regionální hypertermie využívá teplot v rozsahu 40 – 44 °C, celotělová zpravidla 41,5 – 42 °C [3].

Výhodou hypertermie je, že se jedná o metodu bez vážných nežádoucích vedlejších účinků a zvýšení léčebného účinku není provázeno významným zvýšením toxicity jiných modalit léčby rakoviny. Ve srovnání s jinými léčebnými metodami je hypertermie cenově dostupnější, avšak může být prováděna pouze na specializovaných pracovištích s náležitým technickým vybavením a vzdělaným personálem [4]. U regionální hypertermie se však musí dávat pozor na možnost vzniku horkých míst, a to i v hluboko léčené oblasti. Dále není vhodná pro pacienty, kteří mají voperovaný kardiostimulátor či kovové implantáty [5]. Může tak dojít k přehřátí kovového předmětu a následnému vzniku popálenin okolních tkání.

V současné době existuje již několik specializovaných ústavů, kde se běžně aplikuje hypertermie, v Evropě je to především Nizozemí či Německo [6]. V České republice mají s využitím této metody největší zkušenosti v Ústavu radiační onkologie pražské nemocnice na Bulovce, kde je mimo jiné přístroj vyvinutý ve spolupráci s ČVUT, dále také ve FN v Hradci Králové.

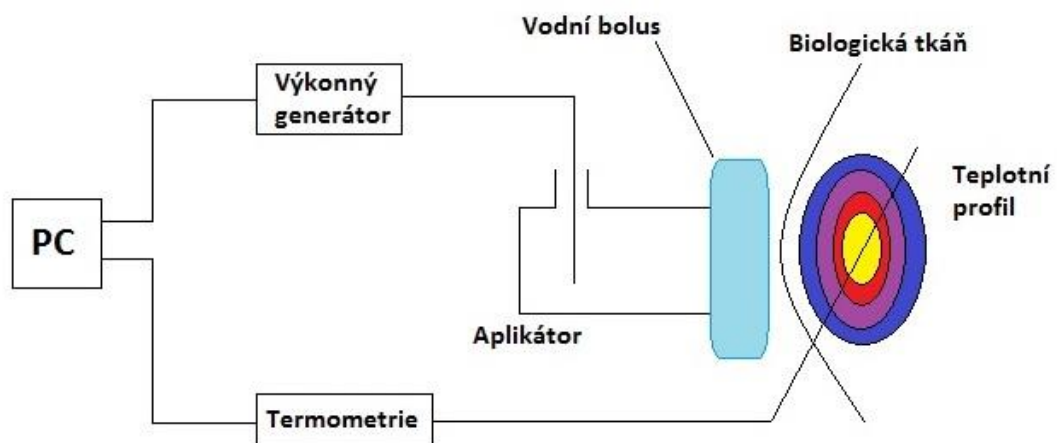
1.2 Hypertermická souprava

Souprava pro mikrovlnnou hypertermii se skládá z několika přístrojů, které zároveň podléhají technickým i hygienickým normám.

Základní řídicí jednotkou soupravy je výkonný počítač, který řídí výkon vysokofrekvenčního generátoru tak, aby byla léčená oblast zahřáta na požadovanou teplotu a poté byla tato teplota udržována po celou dobu aplikace hypertermie. Elektromagnetická energie z generátoru se přivádí na aplikátor pomocí koaxiálního vedení [1].

Aplikátory jsou dalším důležitým prvkem, protože rozhodují o distribuci teploty v léčené oblasti. Pro lepší kontakt mezi nerovným povrchem lidského těla a aplikátorem se dále vkládá tzv. dielektrický bolus s deionizovanou vodou, který slouží k chlazení povrchu tkáně a tím nedochází k jejímu nežádoucímu přehřátí. Rovněž také přispívá k lepší homogenitě ohřevu [1].

Dále je potřeba sledovat a snímat průběh teplot ve středu a na okrajích ohřivané oblasti po celou dobu působení vysokofrekvenční energie, což umožňuje systém pro měření teploty skládající se z teplotních čidel, který poskytuje řídicímu počítači zpětnou vazbu o teplotě [1].



Obr. 1.1: Blokové schéma soupravy pro mikrovlnnou hypertermii

V současné době jsou na optimální technické úrovni z výše uvedené soupravy řídicí počítač a vysokofrekvenční generátor, více se proto zaměřuje na zdokonalování mikrovlnných aplikátorů a systémů pro měření teploty ve tkáni.

1.2.1 Mikrovlnné aplikátory

Jak už bylo zmíněno výše, aplikátor pro mikrovlnnou hypertermii je jedním z důležitých součástí hypertermické soupravy. Jeho funkcí je především dodat optimální množství elektromagnetické energie do biologické tkáně, kde vytvoří požadované prostorové rozložení teploty a SAR.

Podle druhu léčby se aplikátory pro mikrovlnnou hypertermii dělí na [7]:

- lokální – povrchové, podpovrchové, hloubkové
 - intrakavitální – zavádějí se přímo do tělních dutin
 - intersticiální – ohřev přímo postižených tkání
- regionální – ohřev hluboko uložených nádorů
- celotělové – ohřev celého organismu

Podle druhu aplikátorů se kategorizují na [7]:

- vlnovodné aplikátory – pro přenos vysokých výkonů s nejmenší ztrátou
- aplikátory tvořené úseky vedení
- kapacitní aplikátory – problém se vznikem horkých míst
- induktivní aplikátory

1.2.2 Aplikátor pro regionální hypertermii

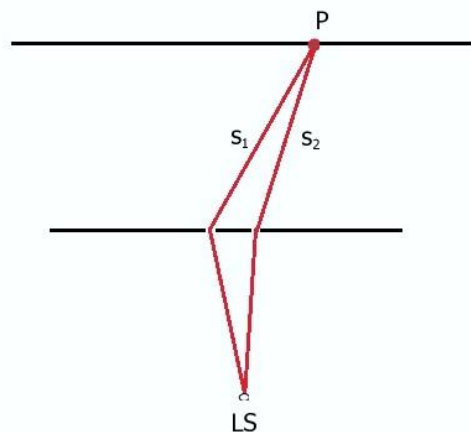
Pro jediný zdroj elektromagnetického záření v typickém kmitočtovém pásmu od 400 do 1000 MHz je síla elektrického pole při průniku do tkáně v hloubce několika centimetrů snížena o polovinu. To znamená, že v této hloubce je ohřev menší než na povrchu. Pokud je povrch ochlazen vodním bolusem, je možné homogenně zahřát tkáň do hloubky několika centimetrů. Toho se využívá především u povrchových tumorů, jako jsou maligní melanomy nebo nádory hrudní stěny [3].

Někdy může být však vzhledem k velikosti nádoru nezbytné pokrýt celou léčenou oblast několika anténami. Pokud má být ohřívána tkáň o větší tloušťce, je možné umístit několik antén v různých hloubkách. Obvykle je nutný chirurgický zákrok pro distribuci antén v celé oblasti nádoru. To je aplikace intersticiální hypertermie, která se používá hlavně v kombinaci s brachyterapií.

Ohřev hlubších nádorů nebo malignomů s větším průměrem bez jakéhokoliv chirurgického zákroku je obtížnější. Zde jsou uvedeny dvě techniky používající se k ohřevu nádoru bez poškození okolní tkáně [3]:

- použití nižší frekvence elektromagnetického záření kvůli hlubší absorpci
- použití několika antén, které obklopují pacienta a vysílají elektromagnetické záření pomocí *Fixed phase relations* mezi anténou.

Fixed phase relations znamená, že fázový rozdíl elektromagnetických vln antén je vždy stejný. Pokud jsou fázové rozdíly stálé, dochází k interferenci různých vln, tj. existují oblasti konstruktivní superpozice (maxima) a oblasti destruktivní superpozice (minima). Použití principů interferencí vln může zvýšit průměr ukládání energie a hloubku proniknutí [3]. Příkladem interference je dobře známý experiment s dvojitou štěrbinou (viz Obr. 1.2).



Obr. 1.2: Příklad interference

Zdroj záření (LS) svítí dvojitou štěrbinou na obrazovku. Obě štěrby lze považovat za dva "sekundární" zdroje světla s *Fixed phase relation*, protože jsou způsobeny stejným zdrojem světla. Tak dochází k rušení a na obrazovce se generuje interferenční vzorec - změna maximálního a minimálního jasu. Tento vzorec lze vysvětlit následovně [3]:

Z obou štěrbin přichází vlna záření na bod P na obrazovce. Vzdálenost mezi první štěrbinou a bodem P, a vzdálenost mezi druhou štěrbinou a bodem P, jsou označeny jako s_1 a s_2 . Na obrazovce se vždy objevují maxima jasu, kdy absolutní rozdíl

$$\Delta s = |s_1 - s_2| \quad (1.1)$$

je násobek vlnové délky, tj.

$$\Delta s = n \cdot \lambda \quad (1.2)$$

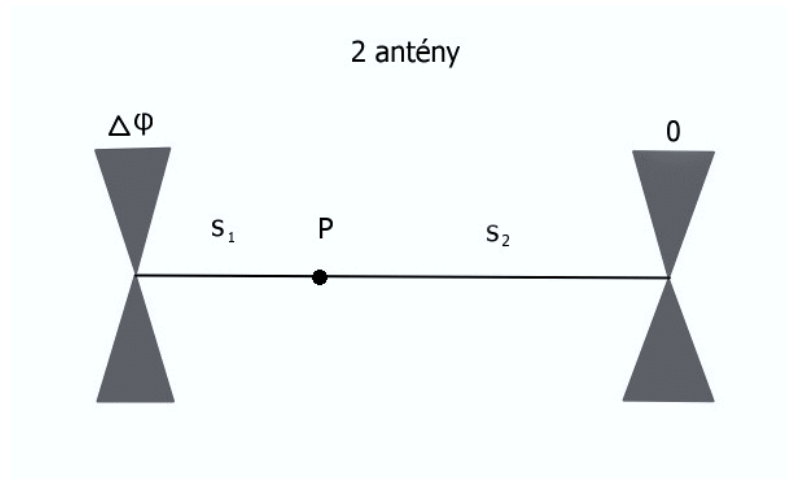
protože v těchto bodech mají obě vlny vždy stejnou fázi a tak konstruktivně superponují.

Pokud

$$\Delta s = n \cdot \lambda + \frac{\lambda}{2} \quad (1.3)$$

obě vlny vždy superponují (překrývají) s protilehlými fázemi, což vede k zániku, pokud jsou amplitudy stejné.

Následující obrázek ukazuje analogové nastavení pro pacienta se dvěma anténami na protilehlých stranách.



Obr. 1.3: Nastavení protilehlých antén

Zde superpozice vln obou antén také způsobuje interferenční vzorec s maximy a minimy, pokud mají antény *Fixed phase relation*. Pokud antény vyšlou svůj signál vždy se stejnou fází, pozice maxima a minima opět závisí na rovnici (1.1) a maximum se vyskytne uprostřed přímky mezi anténami. Na rozdíl od situace s dvojitou štěrbinou zde může být libovolně zvolen *phase relation* mezi zdroji. Takže anténa 1 může začít s fází $\Delta\phi$, zatímco anténa 2 začíná fází 0. Pak obě vlny mají vždy pevný fázový rozdíl $\Delta\phi$ [3]. Potom Δs je dána

$$\Delta s = \left| s_1 + \frac{\Delta\phi}{360^\circ} \lambda - s_2 \right| \quad (1.4)$$

a maximum je posunuto o polovinu $\lambda \cdot \Delta f / 360^\circ$ na stranu antény 1. Takže je možné nasměrovat maximum do polohy nádoru.

Analogie je stále platná, pokud jsou používány i více než dvě antény. Správnou volbou fázových rozdílů lze posunout maximum (ohnisko) na požadovanou pozici.

V takovém uspořádání antény existují tři možnosti řízení [3]:

- Výběrem vhodné fáze může být ohnisko posunuto k nádoru.
- Lze měnit amplitudy jednotlivých vln. To ovlivňuje hlavně povrch pacienta, což může být použito k zabránění přílišnému ohřevu nebo naopak nedostatečnému ohřevu na povrchu.
- Frekvence elektromagnetického záření se může měnit. Snížení frekvence vede k:
 - snížení absorpce, tj. záření proniká lépe do tkáně
 - zvýšení velikosti ohniska v příčné orientaci

To znamená, že frekvenci nelze snížit na velmi nízké frekvence, aby bylo dosaženo lepší penetrace, protože by se ohnisko příliš zvětšilo a zdravé tkáně by byly také zahřívány. Typické frekvenční hodnoty okolo 100 MHz jsou používány jako kompromis mezi penetrací a velikostí ohniska.

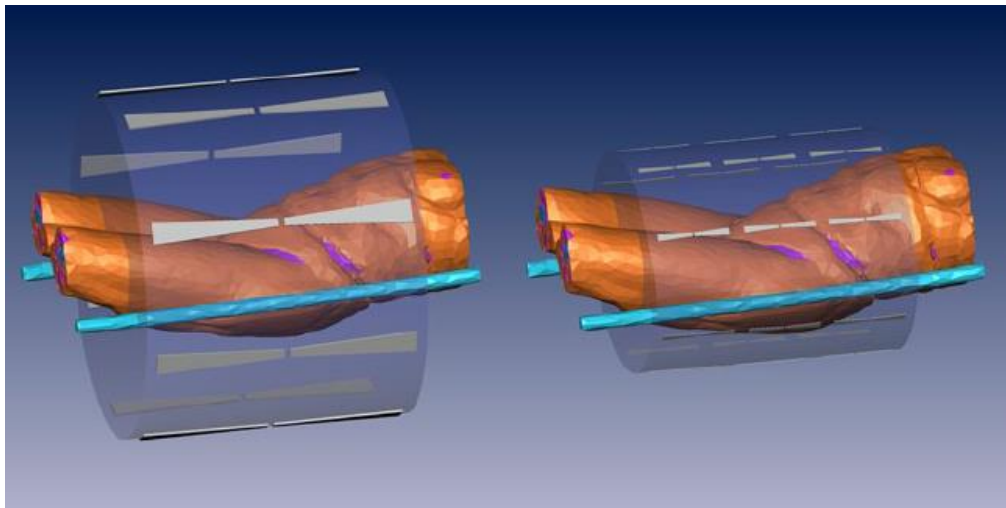
Aplikátory pro regionální léčbu jsou proto nejčastěji konstruovány jako soustava aplikátorů, která generuje sbíhavou válcovou či eliptickou vlnu. Jsou tvořeny soustavou vlnodů či úseků vedení a rozmístěny po apertuře válcového typu, která dobře kopíruje tvar lidského trupu. Vlnodné aplikátory jsou velmi efektivní z hlediska přenosu energie z generátoru na lidskou tkáň, nevýhodou je však jejich rozměrnost, která znesnadňuje manipulaci s aplikátorem. Tento typ aplikátoru se používá u soupravy BSD, modelu 1000. V poslední době se proto dává zřetel spíše na soustavu aplikátorů tvořenou úseky vedení [8].

Dnes je velmi rozšířenou soupravou pro regionální aplikaci hypertermie zařízení BSD 2000. Jeho součástí jsou nejznámější aplikátory, a to SIGMA 60 nebo SIGMA Eye (viz Obrázek 1.4 a 1.5), které jsou tvořeny soustavou dipólů. Aplikátor SIGMA 60 je tvořen čtyřmi dvojicemi dipólů, které jsou buzeny ze čtyř výkonových zesilovačů [9]. U každé dvojice dipólů je možné nastavit amplitudu a fázi generované vlny. Kmitočet vybuzené vlny se volí tak, aby se teplota zvyšovala směrem z povrchu ke středu těla. Protože je potřeba při regionální hypertermii ohřívat větší množství tkáně, musí být vyšší i výkon generátoru, který bývá v rozmezí 1,5 – 2 kW [5]. V okolí aplikátoru se tak

vytváří silné elektromagnetické pole, což může být nepříjemné především pro obsluhu hypertermické soupravy. Při návrhu těchto aplikátorů je proto potřeba brát v úvahu množství energie, které se vyzáří mimo pacientovo tělo do okolí [1].



Obr. 1.4: Hypertermické zařízení BSD 2000 [10]



Obr. 1.5: Aplikátor SIGMA 60 a SIGMA EYE [11]

1.3 Interakce elektromagnetického pole s biologickou tkání

U mikrovlnné hypertermie spočívá princip ohřevu v šíření vysokofrekvenčního elektromagnetického pole tkání jako elektromagnetická vlna. Jelikož se tkáň jeví z pohledu elektromagnetického pole jako ztrátové dielektrikum (tj. obsahuje nabitě částice), dochází ke vstřebání elektromagnetické vlny a k její přeměně na teplo [18].

Zvyšování teploty v ozařované oblasti závisí na několika faktorech, např.:

- dielektrických vlastnostech tkáně,
- rozložení biologické tkáně,
- orientaci a polarizaci EM pole,
- kmitočtu EM pole,
- zdroji vyzařování EM pole [1].

Biologické účinky elektromagnetického pole se dělí především na tepelné a netepelné. Netepelné účinky jsou skutečné účinky elektromagnetického pole pro nízké úrovně elektromagnetické energie, kdy ještě nedošlo k absorpci většího výkonu, a tedy ani k zahřátí sledované biologické tkáně. Zatímco tepelné účinky jsou projevem zvýšení teploty při absorpci vyšší úrovně elektromagnetické energie, čehož se využívá právě při léčbě hypertermií [8].

Pro posouzení biologických účinků elektromagnetického pole je vhodná veličina SAR (Specific Absorption Rate). Jedná se o výkon absorbovaný na 1 kg biologické tkáně a přesně definuje míru expozice tkáně elektromagnetickým polem [19].

$$SAR = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\partial m} \right) = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial W}{\rho \partial V} \right) = \frac{\partial P}{\partial m} = \frac{\partial P}{\rho \partial V} \text{ [W/kg]} \quad (1.5)$$

kde W je elektromagnetická energie absorbovaná v biologické tkáni, t je čas a m značí hmotnost. Výkon elektromagnetické vlny, která se šíří biologickou tkání, je značen P . ρ je hustota tkáně a V značí objem. Dalším odvozením můžeme výše uvedený výraz upravit do tvaru, ve kterém se bude vyskytovat prostorové rozložení intenzity elektrického pole $E(x,y,z)$ [1].

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} \frac{|E(x,y,z)|^2}{2} \quad (1.6)$$

Elektrickou vodivost tkáně značí σ . Lze-li však zanedbat vedení tepla v uvažované tkáni, resp. její modelu – fantomu, pak můžeme veličinu SAR vyjádřit také pomocí časové změny (derivace, difference) časově závislého prostorového rozložení teploty $T(x,y,z,t)$ [1].

$$SAR = c \frac{\partial T(x,y,z,t)}{\partial t} = \rho c \frac{\Delta T(x,y,z,t)}{\Delta t} \quad (1.7)$$

kde c je měrné teplo tkáně nebo jejího fantomu.

Podle hygienické normy ANSI je maximální přípustná hodnota $SAR = 4 \text{ W/kg}$. Při vyšších hodnotách této veličiny dochází ke zvyšování teploty biologické tkáně. Tato norma je platná pro všechny členské státy Evropské unie [20].

1.4 Biologické základy hypertermie

Každá živá buňka je více nebo méně teplotně citlivá. Vystavením buňky vysokým teplotám může vést až k buněčné smrti. Na buněčné úrovni dochází při hypertermii k řadě efektů, např. k poškození buněčné membrány, cytoskeletu, cytosolu, buněčných proteinů, organel či nukleových kyselin. Míra poškození závisí zejména na teplotě a celkové době ohřevu [12].

Nádorové buňky jsou všeobecně citlivější na vyšší teploty než zdravé buňky. To je dáno tím, že má nádorová tkáň oproti zdravé nedostatečně rozvinuté krevní řečiště. Příčinou už je samotný nekontrolovatelný růst a dělení, což vede ke vzniku poškozených, málo odolných buněk. Vyšší senzitivita nádorů na vyšší teploty je důsledkem především chronické hypoxie, nízké hodnoty pH, nedostatkem výživy nádoru. Dalším významným faktorem ke zvýšení účinku ohřevu jsou nově vzniklé kapiláry krevního řečiště nádorů, které ještě nejsou schopné reagovat na zvýšenou teplotu [1].

Zvýšení teploty způsobuje zvýšení průtoku krve a vazodilataci cév, čímž se brání tkáň dalšímu nárůstu teploty. Kvůli horšímu krevnímu zásobení u nádoru tak teplota narůstá a už při teplotě nad $42 \text{ }^\circ\text{C}$ dochází k poškození nádorových buněk. Buňky zdravé tkáně jsou schopné odolávat teplotám nepřekračující $45 \text{ }^\circ\text{C}$ [4]. Odlišnou tepelnou reakci nádorové a zdravé tkáně v závislosti na době zahřívání můžeme vidět na Obrázku 1.6.



Obr. 1.6: Průběh teploty v nádorové a zdravé tkáni při totožných podmínkách ohřevu [1]

1.5 Kombinace hypertermie

Hypertermie se často kombinuje s jinými typy protinádorové léčby, a to s radioterapií či chemoterapií. V jedné z prvních klinických studií hypertermie v 70. letech bylo prokázáno, že kombinovaná léčba má několikrát větší efekt při ničení nádorových buněk. Účinnost léčby při užití samotné hypertermie byla 15 %, samotné radioterapie kolem 46 %, v kombinaci obou metod 75 % [13].

V současné době se hypertermie též kombinuje s genovou terapií, zejména s použitím proteinů tepelného šoku (HSP).

1.5.1 Kombinace hypertermie s radioterapií

Synergické účinky radioterapie a hypertermie jsou založeny především na komplementárních cílech těchto terapeutických metod (viz Tabulka 1.1). Komplementárnost vychází z odlišné účinnosti obou metod na různě velké nádory [1].

Cílem kombinovaných nádorových terapií je zastavit množení nádorových buněk, či je v ideálním případě zničit. Základem zvýšení účinků radioterapie jsou změny v konformaci proteinů (především reparačních enzymů), jejichž důsledkem je snížení schopnosti reparace poškození DNA způsobené radioterapií. Tím může dojít k iniciaci apoptózy, či zabránění buněk v dalším růstu a dělení. Snížení funkce enzymů může dále způsobit omezení syntézy DNA a buněčných proteinů [14]. Radioterapie má své hlavní účinky ve fázi G_2 , během mitózy a ve fázi G_1 buněčného cyklu [3]. Ve fázi G_1 buňka roste a připravuje se na buněčné dělení, v této fázi buňka není příliš citlivá na

zvýšenou teplotu. Naopak při druhém růstu ve fázi G2 má buňka větší teplotní citlivost. [8]

Nádorová hypoxie představuje hlavní terapeutický problém, protože snižuje účinnost radioterapie a chemoterapeutik. Hypoxie může dále snížit citlivost nádorů na radioterapii prostřednictvím nepřímých mechanismů, které zahrnují proteomické a genomové změny. Mírná hypertermie vede ke zvýšení vaskularizace a permeability cév, čímž dochází ke zvýšení hladiny tlaku kyslíku v nádoru a mikroprostředí nádoru, což činí nádorovou tkáň více radiosenzitivní [3].

Tabulka 1.1: Komplementární účinky hypertermie a radioterapie [1]

Terapeutická metoda	Hypertermie	Radioterapie
Velikost nádoru	Velké nádory se lépe ohřívají a hromadí teplo	Velké nádory jsou odolnější vůči radioterapii
Střed nádoru	Nejvyšší účinek	Kritická zóna pro radioterapii
Periferie nádoru	Hůře se ohřívá kvůli lepšímu prokrvení	Nejvyšší účinek

1.5.2 Kombinace hypertermie s chemoterapií

Teplo modifikuje cytotoxicitu mnoha chemoterapeutických látek. Míra tepelného rozšíření (TER), který kvantifikuje míru synergických účinků tepla a radiace, nabývá maxima při teplotách mezi 40,5 a 43 °C. Při těchto teplotách dochází k nárůstu průtoku krve v nádorech, což souvisí s dobou ohřevu, teplotou a charakteristikami nádoru. Toto zvýšení průtoku může zlepšit okysličování nádorů a průnik léčiv v oblasti špatně vaskularizovaných (prokrvených) nádorů, čímž se zvyšuje lokální koncentrace chemoterapeutických látek. Kromě fyziologických účinků může v buňkách vznikat synergie mezi teplem a léčivem v důsledku poškození bílkovin nebo proteinových komplexů [1] [3].

Kombinace hypertermie s chemoterapií může vést k aditivnímu a supra-aditivnímu zabíjení nádorových buněk, zejména v případě alkylačních činidel, nitrosouřů a některých antibiotik. Také buňky se získanou rezistencí (často multifaktoriální) vůči lékům mohou opět reagovat na léčiva kombinovanou léčbou chemoterapeutických látek

s teplem, protože teplo působí na více úrovních pro zvýšení toxicity léčiva. Zvláště tento mechanismus reverzní rezistence byl popsán pro cisplatinu. Teplo zvyšuje akumulaci platiny uvnitř buňky a snižuje detoxikaci, což vede k většímu počtu aduktů DNA. Zvýšené inhibice topoizomerázy-II, enzymu podílejícího se na opravě poškozené DNA, lze dosáhnout právě kombinací hypertermie a chemoterapie [3].

Některé chemoterapeutické látky se podávají ve speciálních kapslích – lipozomech, které umožňují díky hypertermii uvolňování látky až v nádoru. Termosenzitivní lipozomy jsou specificky navržené lipozomy, které jsou stabilní při fyziologických teplotách 37 až 38 °C a které uvolňují svůj obsah při teplotách asi 40 až 43 °C, byly vyvinuty, aby umožnily dodání nádorově selektivního léku v kombinaci s regionální hypertermií. Typicky tyto lipozomy postrádají cholesterol a jsou složeny z palmitoyllecithinů s teplotou fázového přechodu (T_m) 41,5 °C. Ohřev termosenzitivních lipozomů nad teplotu přeměny (T_m) vede ke zvýšení mobility lipidových uhlovodíkových řetězců, což způsobuje, že je membrána propustná pro malé molekuly. Přidáním lysolecithinů tyto lipozomy vykazují při zahřátí ultrarychlé uvolňování léčiva do 20 sekund. Doxorubicin je nejčastěji používaným protinádorovým lékem v liposomech, protože může být aktivně zatížen metodou pH gradientu s více než 95 % zatěžovací účinností [3].

1.5.3 Kombinace s genovou terapií

Proteiny tepelného šoku (HSP) jsou považovány za významné účastníky imunitních reakcí. HSP je vysoce specifická skupina intracelulárních proteinů, jejichž syntéza je zvýšena velkým množstvím stresorů včetně tepelného šoku. Při nekróze nádorových buněk vysokými teplotami dochází k expresi proteinu HSP70, který chrání buňky před tepelně indukovanou apoptózou. Na druhou stranu, když se HSP70 v nádorových buňkách uvolní po buněčné smrti hypertermií, samotný HSP70 může být rozpoznán imunitním systémem. Toto uvolnění HSP70 odráží signál o nebezpečí, který přitahuje četné členy imunitního systému, a tím iniciuje širokou primární imunitní odpověď [15].

1.6 Léčba rakoviny pankreatu

Navzdory pokrokům v terapii rakoviny zůstává léčba rakoviny pankreatu jedním z hlavních problémů v oblasti onkologické medicíny. Nádor slinivky je pro většinu pacientů fatální diagnózou. Chirurgie je považována za jediný lék za předpokladu, že onemocnění je v rané fázi. Většina nově diagnostikovaných pacientů je však již v pokročilých stádiích považovaných za neresekovatelné. Tito pacienti mají střední průměrnou délku života po dobu 6 až 7 měsíců po první diagnóze. Standardní léčba je v současné době chemoterapie s použitím gemcitabinu, případně podávaná v kombinaci s erlotinibem [16].

V posledních dvou desetiletích došlo pouze k nepatrnému zlepšení výsledku léčby rakoviny pankreatu. Hypertermie může být jednou z doplňkových možností adjuvantní léčby. Má potenciál podstatně prodloužit očekávanou délku života a to při zachování uspokojivé kvality života.

V současné době probíhá studie The ESHO HEAT Phase III Trial. Přestože se jedná o probíhající studii v počáteční fázi, a proto nejsou k dispozici žádné výsledky, je třeba ji uvést, protože by mohla být první rozsáhlou randomizovanou studií hypertermie při léčbě rakoviny pankreatu. Porovnává samotnou léčbu gemcitabinem s posílenou léčbou gemcitabinu, cisplatiny a regionální hypertermie u resekovaných pacientů s pankreasem [16].

Chemoterapie založená na cisplatině ukázala aktivitu v pokročilém karcinomu pankreatu. Je dokázáno, že cytotoxicita gemcitabinu a cisplatiny je zvýšena vystavením teplotám při 40 až 42 °C. Proto gemcitabin plus cisplatina s regionální hypertermií může být přínosem pro pacienty s pokročilým karcinomem pankreatu [17].

1.7 Cíle práce

Cílem bakalářské práce s názvem „Systém regionální hypertermie pro léčbu nádorů v oblasti břicha“ je navrhnout v numerickém programu elektromagnetického pole Sim4Life na základě znalostí základních principů mikrovlnné hypertermie aplikátor, který bude splňovat požadavky pro regionální hypertermii.

V této práci budou vytvořeny dva regionální systémy s 8 a 24 širokopásmovými dipóly s pracovní frekvencí v rozmezí 60 – 120 MHz. Tyto modely aplikátoru budou umístěny na numerický model reálného pacienta, jejichž cílem bude záměrný ohřev

slinivky břišní. V této požadované oblasti se následně provede výpočet absorpce elektromagnetického výkonu. Pro oba regionální systémy bude vyhodnocena efektivita léčby.

Cíle při návrhu aplikátoru:

- vytvoření vhodné geometrie modelu
- nastavení vhodných materiálů jednotlivých komponent modelu
- nastavení studie na pracovní frekvenci 60 – 120 MHz
- optimalizace geometrie modelu aplikátoru podle grafu závislosti koeficientu odrazu S_{11} na frekvenci f
- nastavení výkonů a fází jednotlivých antén za účelem fokusace do požadované oblasti

Vyhodnocení výsledků:

- rozložení SAR ve tkáni virtuálního pacienta
- efektivita léčby

2 Metody

Pro návrh aplikátoru pro regionální mikrovlnnou hypertermii byl použit numerický program elektromagnetického pole Sim4Life, ve kterém se současně mohlo při změně jednotlivých rozměrů kontrolovat rozložení veličiny SAR a koeficient odrazu S_{11} .

Nejprve byla vytvořena vhodná geometrie modelu aplikátoru s jednou dipólovou anténou (konkrétně širokopásmový dipól) pomocí funkcí *Solids* a *Sketch*. V dalším kroku byl dipól vymodelován na substrát představující desku o rozměru 350 mm a tloušťce 1,5 mm. Pro napájení antény byl zvolen koaxiální kabel, tvořený vnějším a vnitřním vodičem. Rozměry koaxiálního vedení byly zvoleny podle reálného konektoru, poloměr vnějšího vodiče byl tedy 4,1 mm a vnitřního 1,5 mm. V numerickém programu bylo koaxiální vedení vytvořeno jako dva duté válce vyplněné dielektrikem. Spolu s anténou byl dále namodelován bolus o tloušťce 10 mm a svalová tkáň s tloušťkou 200 mm, přičemž pro sestavení těchto částí byla využita funkce *Block*.

Pro tyto jednotlivé komponenty modelu byly zvoleny vhodné materiály, které měly v tomto programu již předem nadefinované dielektrické parametry, jako je relativní permitivita a elektrická vodivost (viz Tabulka 2.1). Anténa, vnitřní a vnější vodič koaxiálního vedení byly vytvořeny pomocí dokonalého elektrického vodiče PEC. Jako substrát byl zvolen Rogers RO4003. Bolus obsahuje destilovanou vodu a dielektrikum mezi vnějším a vnitřním vodičem koaxiálního vedení má parametry teflonu (PTF).

Tabulka 2.1: Tabulka dielektrických parametrů jednotlivých materiálů pro frekvenci 100 MHz

Materiál	Relativní permitivita ϵ_r (-)	Elektrická vodivost σ ($S \cdot m^{-1}$)
PEC	-	∞
Rogers RO4003	3,38	$4,2 \cdot 10^{-4}$
Teflon	2,08	$4,62 \cdot 10^{-4}$
Destilovaná voda	76,70	$5 \cdot 10^{-5}$
Tkáň	65,97	0,36

Poté bylo nutné nastavit studii na pracovní frekvenci 60 – 120 MHz, po jejímž spuštění byly získány výsledky modelu.

Po vyhodnocení výsledků byla dále potřeba optimalizace geometrie modelu pro parametry SAR a S_{11} . Parametr S_{11} neboli koeficient odrazu je veličina, která je definovaná jako poměr amplitudy komplexní napěťové vlny přímé, tj. která přijde na rozhraní, a vlny, která se odrazí nazpět. Vypovídá o tom, jak dobře či špatně je anténa impedančně přizpůsobena a z jeho průběhu můžeme určit šířku pásma antény. Hodnota koeficientu odrazu by měla být na požadované frekvenci co nejnižší, aby došlo k co nejefektivnějšímu přenosu energie do tkáně, tedy co největší množství procházející energie do biologické tkáně a co nejmenší možné ztráty. Při optimalizaci byly upravovány rozměry a úhly dipólové antény. Rozměry antény byly zvoleny následovně: délka ramena antény $d = 150$ mm, úhel mezi rameny antény $\alpha = 82,4^\circ$ a vzdálenost mezi rameny byla nastavena na 5 mm.

Dále byl sestaven model regionálního aplikátoru tvořeného osmi dipólovými anténami uspořádaných na osmiúhelníkové ploše bolusu. Dipólová anténa se substrátem byla převzata z předchozího navrženého modelu. Jen koaxiální vedení bylo pro rychlejší výpočty simulací nahrazeno linií spojující obě ramena antény, která tak představovala zdroj napětí. Homogenní tkáň byla namodelována tak, aby její tvar přibližně představoval trup pacienta, a to o výšce cca 166 mm, šířce 345 mm a délce 600 mm. Bolus byl vytvořen jako osmiúhelník přiléhající na tkáň o poloměru 250 mm a délce 500 mm. Pro namodelování těchto částí byly použity funkce *Spline* a *Polygon*. Simulace byla nastavena jako *Multiport*, což umožňuje automaticky generovat několik simulací pro vyhodnocení vyzařovacích charakteristik jednotlivých antén a dále umožňuje po simulaci různé nastavení jejich výkonů a fází s cílem ohřevu konkrétní oblasti ve tkáni. V další části návrhu byla do homogenní tkáně vložena pomocí funkce *Sphere* koule představující nádor o poloměru 30 mm. Pomocí funkce *Hyperthermia Field Optimizer* v tomto programu bylo možné zvolit automatickou fokusaci elektromagnetické energie přímo do tohoto objektu a zároveň zobrazit nastavení výkonů a fází jednotlivých antén. V prostředí Sim4Life byla následně spuštěna další simulace *Thermal Transient*, a to k zobrazení rozložení teplotního pole ve tkáni v různých časech. Teplotní parametry pro svalovou tkáň (tedy i nádor) a bolus byly převzaty z programu Sim4Life a databáze ITIS Foundation (viz Tabulka 2.2). Výpočet vychází z Pennes Bioheat Equation. Numerický model počítá se šířením tepla, měrnou tepelnou kapacitou, tepelnou vodivostí a tepelným výkonem. Dále zde bylo možné nastavit teploty jednotlivých částí modelu, přičemž zvolená teplota bolusu byla 10°C , teplota tkáně byla nastavena na

fyziologických 37 °C a okolní teplota na 21 °C. Po této simulaci je pak možné zobrazit histogram rozložení teplotního pole v nádoru a vyhodnotit efektivitu léčby modelu aplikátoru.

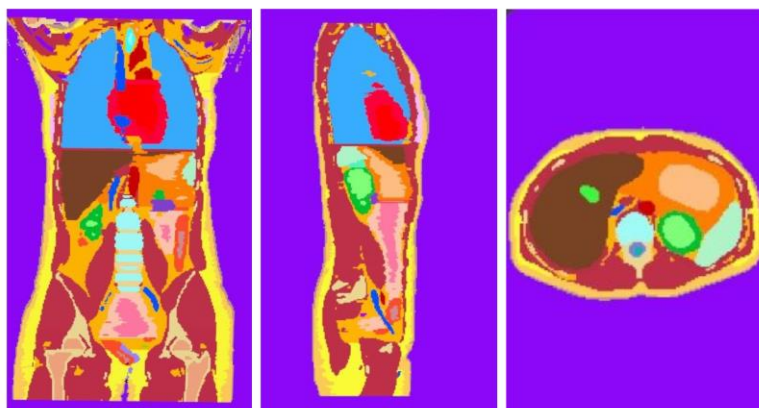
Tabulka 2.2: Tabulka teplotních parametrů svalové tkáně a bolusu

Materiál	Měrná tepelná kapacita (J/kg/K)	Tepelná vodivost (W/m/K)	Tepelný výkon (W/kg)	Šíření tepla (W/m ³ /K)
Tkáň	3421,2	0,4949	0,906	2705,95
Bolus	65,97	0,6045	0	0

Při návrhu modelu s 24 dipóly se vycházelo z předešlého modelu s 8 anténami. V tomto případě byly rozměry jednotlivých antény a substrátu vhodně zmenšeny. Délka jednoho ramene dipólu byla zvolena $d = 85$ mm, úhel mezi rameny antény byl nastaven na $\alpha = 83,3^\circ$ a vzdálenost mezi rameny byla 5 mm.

Tyto poslední dva modely aplikátorů byly přeneseny na model reálného pacienta skládajícího se z 80 druhů jednotlivých tkání a rozlišením 1 mm³ tak, aby obklopovaly pacientův trup a jejich střed byl v oblasti slinivky.

Následující obrázek zobrazuje anatomické řezy numerickým modelem reálného pacienta. Tyto řezy se skládají z malých objemových částí, tzv. voxelů. Celkový počet voxelů ve výpočetní oblasti u modelu s 8 anténami byl 22 milionů a u modelu s 24 dipóly 30 milionů. K výpočtům byl použit počítač s procesorem Intel® Core™ i7-3820 @ 3.60 GHz, 48 GB RAM, 1000 GB HDD, GPU Nvidia GeForce GTX TITAN 16 GB a Windows 10 64 bit. Doba výpočtu simulace u modelu s 8 anténami byla zhruba 8 hodin, u druhého modelu s 24 anténami cca 16 hodin.



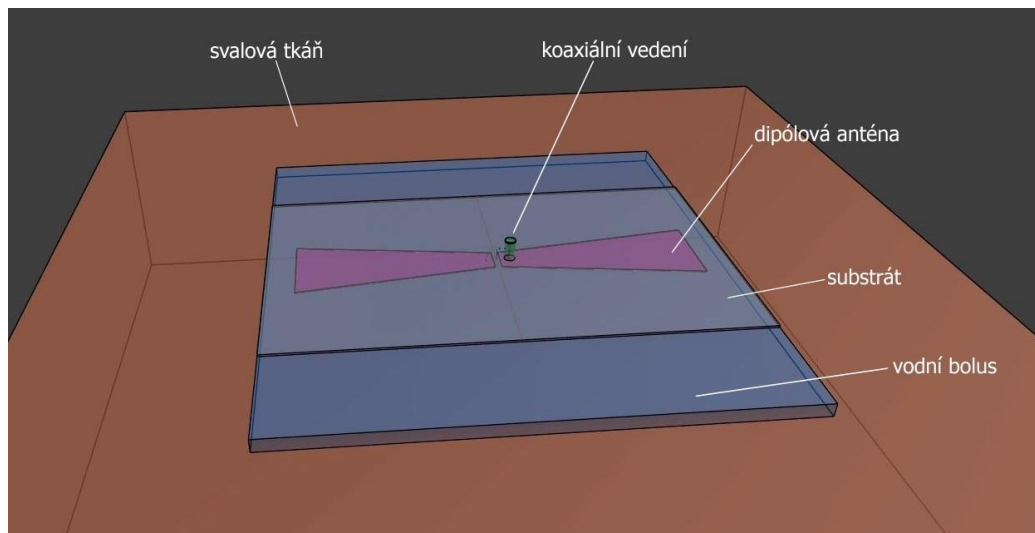
Obr. 2.1: Voxely u numerického modelu reálného pacienta v řezech Y, X a Z

3 Výsledky

3.1 Výsledky pro jednu dipólovou anténu

3.1.1 Návrh aplikátoru

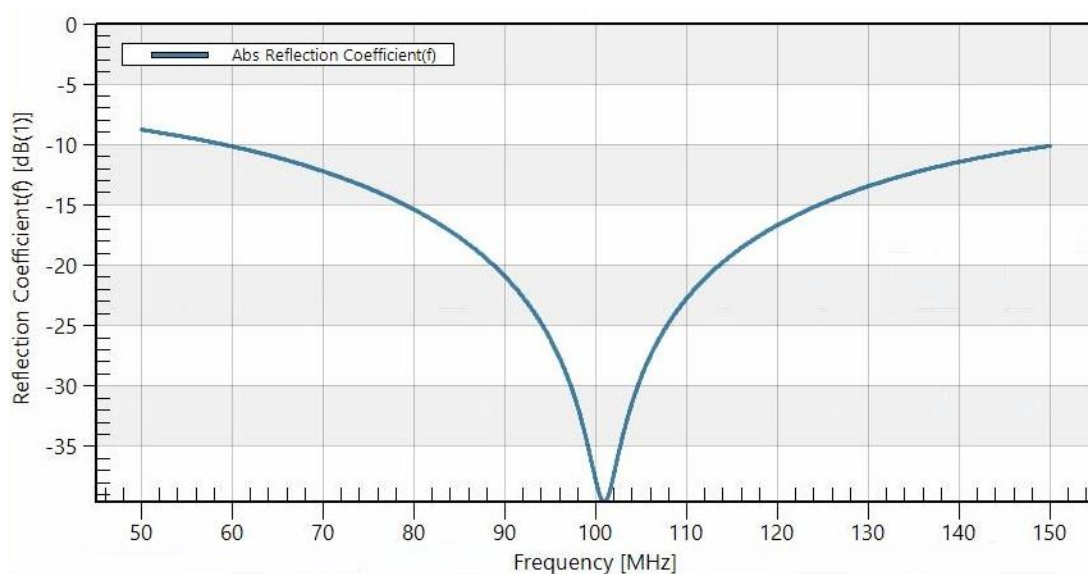
Na následujícím obrázku je zobrazen navržený model mikrovlnného aplikátoru a jeho části – dipólová anténa, koaxiální vedení, substrát, vodní bolus a svalová tkáň.



Obr. 3.1: Mikrovlnný aplikátor a jeho části

3.1.2 Koeficient odrazu

Koeficient odrazu S_{11} (dB) byl simulován pro střední pracovní frekvenci 100 MHz.



Obr. 3.2: Graf závislosti koeficientu odrazu S_{11} na frekvenci f

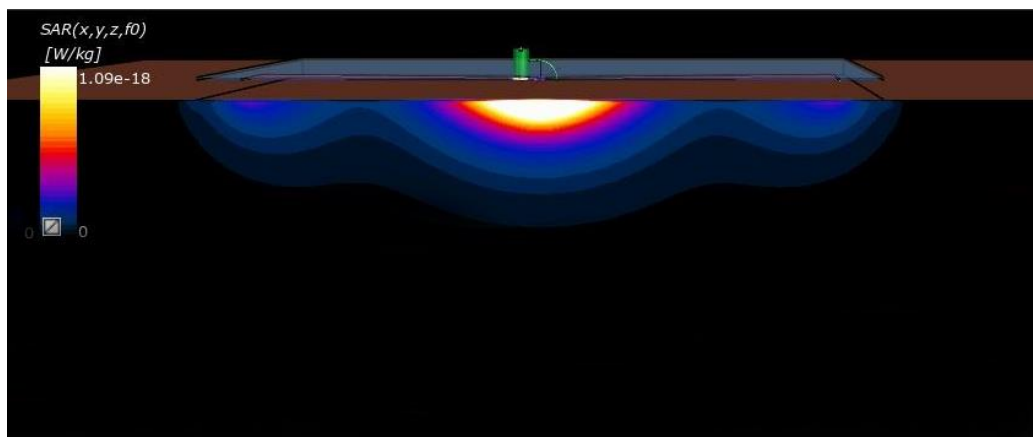
V následující tabulce jsou shrnuty naměřené šířky pásma při různých úhlech mezi rameny dipólové antény pro hodnotu koeficientu odrazu -10 dB.

Tabulka 3.1: Tabulka šířek pásma při různých úhlech antény

Úhel α (°)	Šířka pásma B (MHz)
82,4	90,6
75	92,1
84,3	94,7

3.1.3 SAR

Na následujícím obrázku je zobrazeno rozložení SAR ve tkáni v řezech rovin yz.

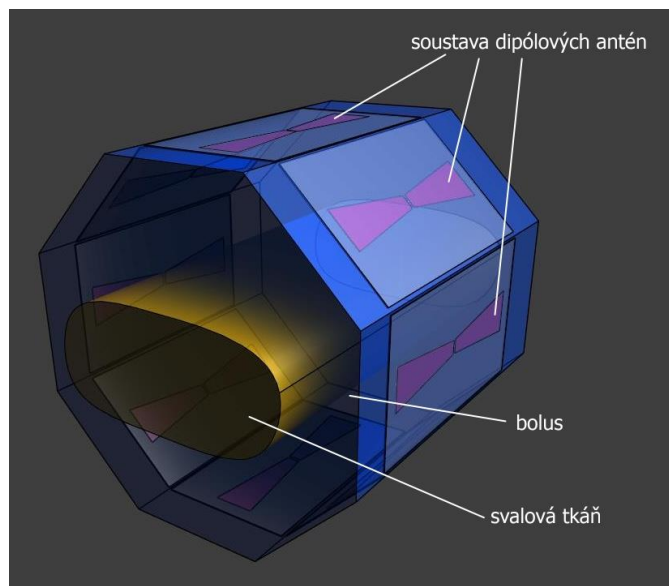


Obr. 3.3: Rozložení SAR v biologické tkáni

3.2 Výsledky pro systém s 8 dipóly

3.2.1 Návrh aplikátoru

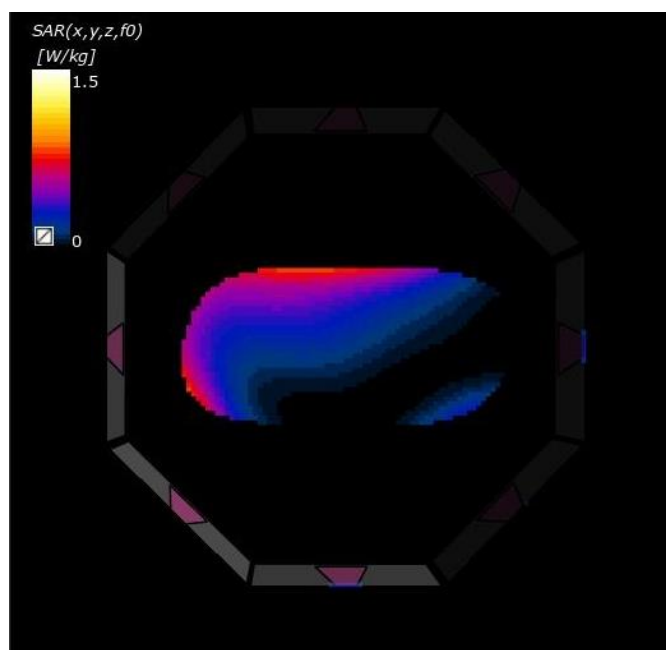
Obrázek 3.4 popisuje jednotlivé části aplikátoru tvořeného osmi dipóly obklopující homogenní tkáň.



Obr. 3.4: Mikrovlnný regionální aplikátor a jeho části

3.2.2 SAR u homogenní tkáně

Na následujícím obrázku je možné vidět rozložení SAR ve tkáni při totožném nastavení výkonů a fází jednotlivých dipólů.



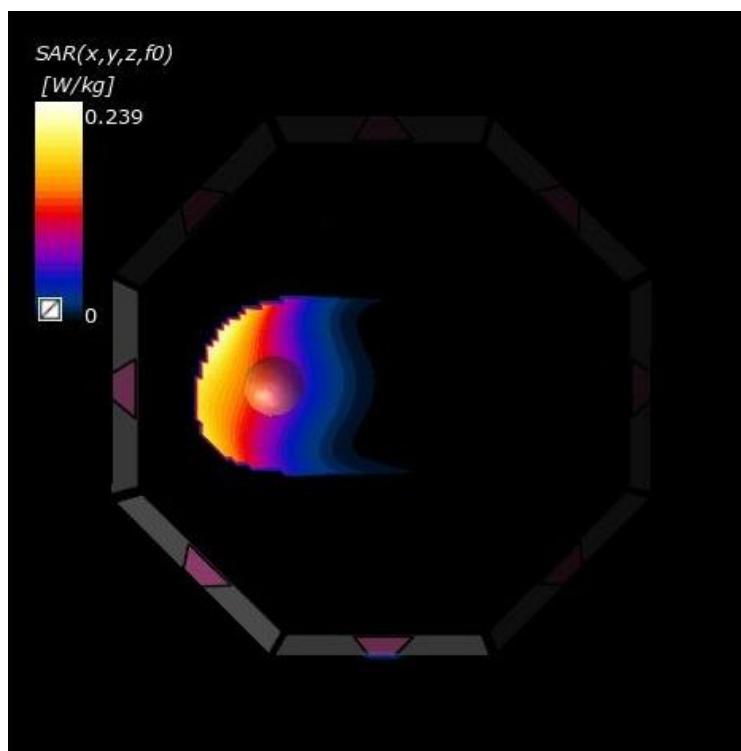
Obr. 3.5: Distribuce SAR ve tkáni při stejném nastavení výkonů a fází

Následující tabulka popisuje konfiguraci jednotlivých dipólů (konkrétně výkonů a fází) s cílem ohřevu konkrétní oblasti v břiše při použití funkce *Hyperthermia Field Optimizer* v programu a při manuálním nastavení antén. Celkový výkon pro všechny antény byl nastaven na 500 W. Číslování dipólů je u modelu proti směru hodinových ručiček.

Tabulka 3.2: Tabulka výkonů a fází při různém nastavení antén

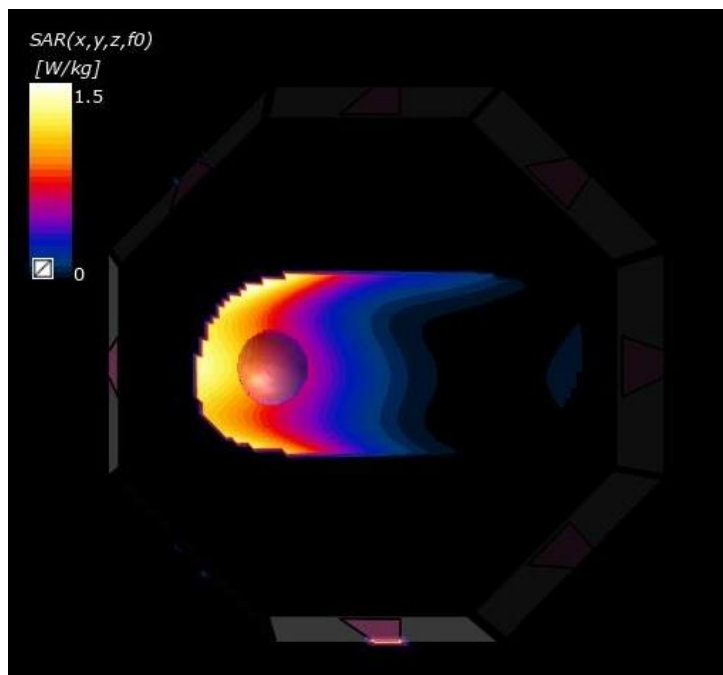
Dipól	Optimalizované nastavení		Manuální nastavení	
	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)
1	71,6	180,0	117,646	80
2	115,4	88,8	117,646	-30
3	122,6	78,9	0,003	-70
4	78,5	97,5	117,646	-30
5	74,6	89,2	147,058	-25
6	17,4	-81,3	0	0
7	6,6	-32,2	0	0
8	13,3	-75,9	0	0

Rozložení SAR ve tkáni po optimalizaci je k nahlédnutí na Obr. 3.6.



Obr 3.6: Distribuce SAR ve tkáni po optimalizaci

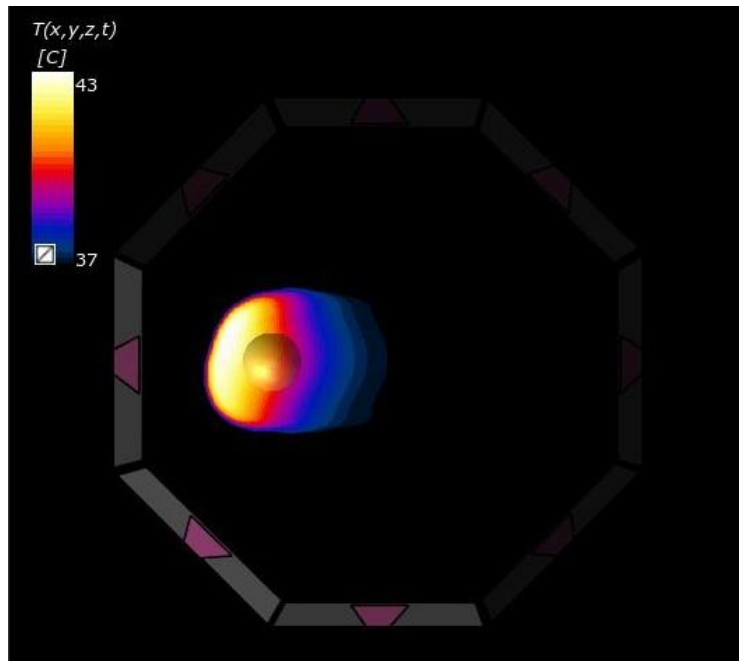
Množství výkonu absorbovaného ve tkáni po manuálním nastavení můžeme vidět na Obrázku 3.7.



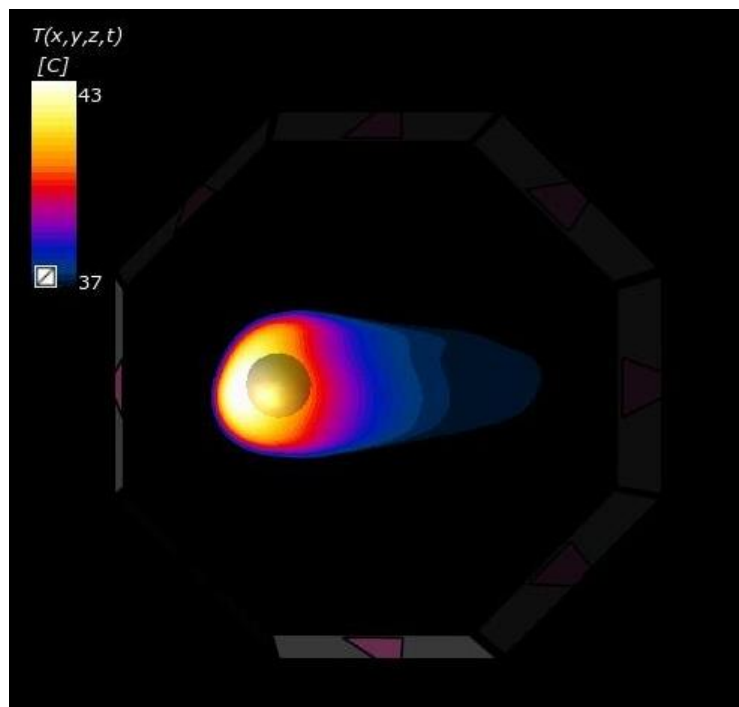
Obr. 3.7: Rozložení SAR ve tkáni po manuálním nastavení

3.2.3 Teplotní rozložení u homogenní tkáně

V prostředí Sim4Life byla vygenerována distribuce teplotního pole, která je zobrazena na Obr. 3.8 při použití optimalizace a na Obr. 3.9 při manuálním nastavení. Teplotní škála se pohybuje v rozmezí 37 – 43 °C, přičemž tmavě modrá barva znázorňuje nejchladnější oblast ve tkáni a naopak žlutá barva nejvyšší teplotu.

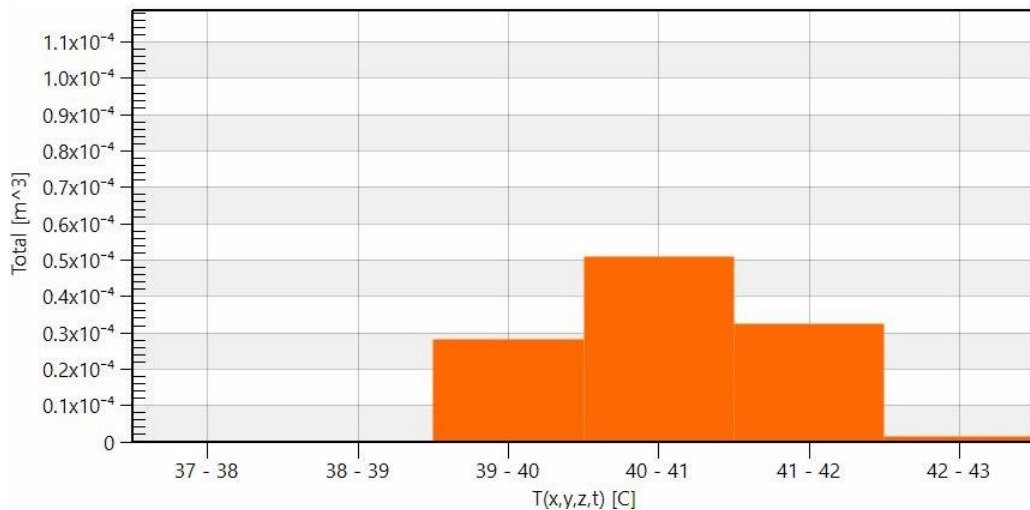


Obr. 3.8: Rozložení teplotního pole ve tkáni

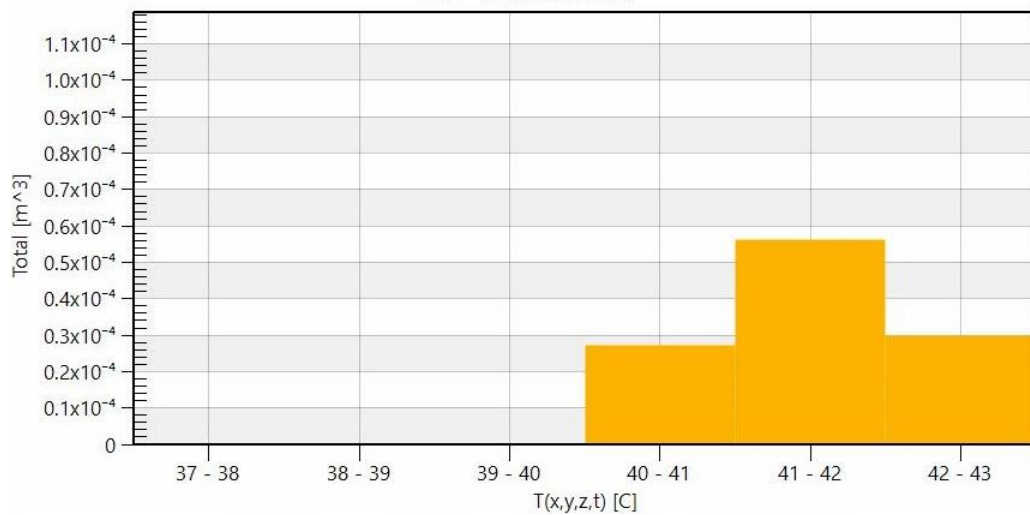


Obr. 3.9: Rozložení teplotního pole ve tkáni

Pro zobrazení rozložení teplotního pole ve vybrané oblasti, v našem případě uměle vytvořeném nádoru, se pro oba modely s různým nastavením výkonů a fází vygeneroval histogram.



Obr. 3.10: Histogram teplotního rozložení v nádoru u optimalizace



Obr. 3.11: Histogram teplotního rozložení v nádoru u manuálního nastavení

Následující tabulka popisuje, jak velká oblast homogenní tkáně byla vystavena teplotám vyšším než 41 °C při různém nastavení výkonů a fází.

Tabulka 3.3: Tabulka objemu zahřívání celkové tkáně nad 41 °C

Nastavení	Objem tkáně (m ³)
Optimalizované	6,27 · 10 ⁻⁴
Manuální	8,15 · 10 ⁻⁴

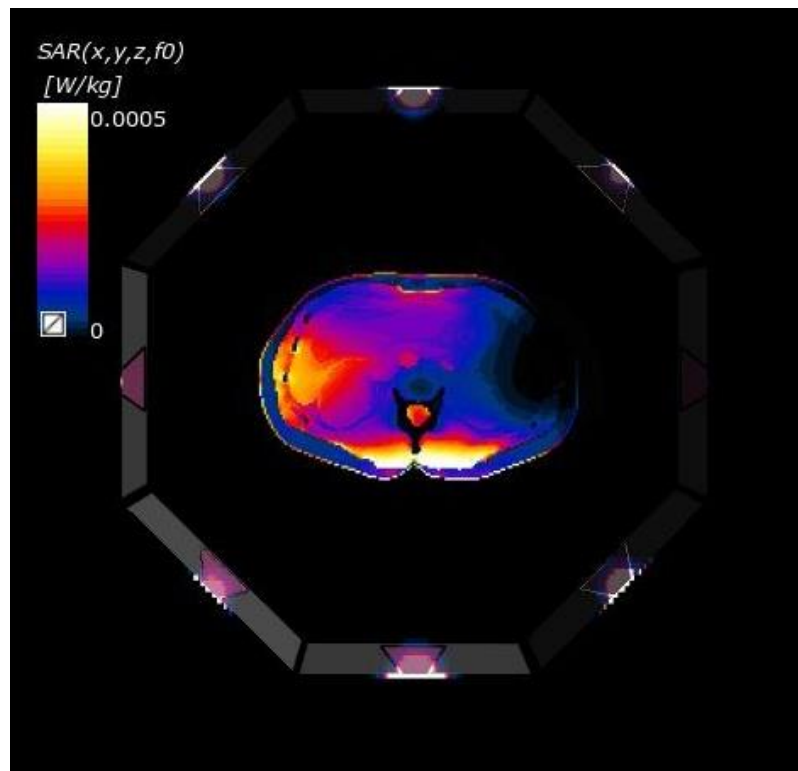
3.2.4 SAR u modelu reálného pacienta

V Tabulce 3.4 jsou shrnuty výkony a fáze jednotlivých antén při použití optimalizačního nástroje *Hyperthermia Field Optimizer* v prostředí Sim4Life.

Tabulka 3.4: Tabulka výkonů a fází dipólů

Dipól	Optimalizované nastavení	
	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)
1	87,11	156,0
2	172,47	118,3
3	1,12	105,2
4	99,41	126,8
5	62,31	180,0
6	48,78	-146,1
7	0,04	-94,1
8	28,76	-152,9

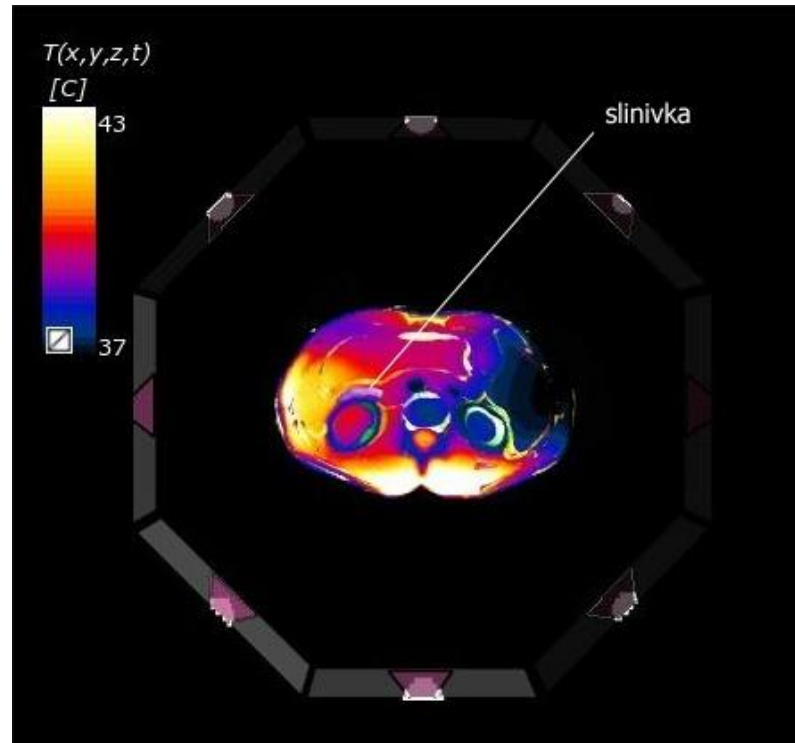
Následující obrázek zobrazuje rozložení veličiny SAR na numerickém modelu reálného pacienta v transverzální rovině při tomto konkrétním nastavení dipólů.



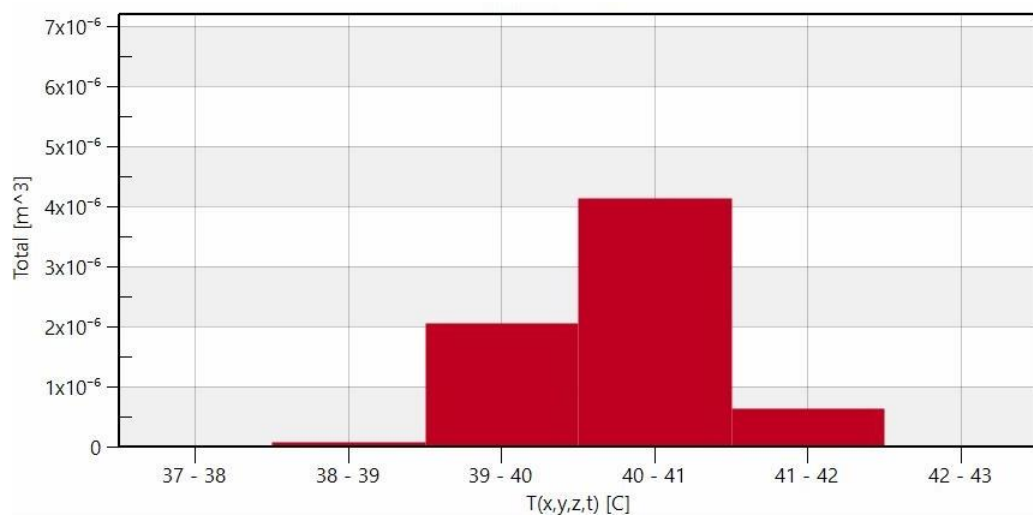
Obr. 3.12: Distribuce SAR v příčném řezu břichem pacienta

3.2.5 Teplotní rozložení u modelu reálného pacienta

Obrázek 3.13 zobrazuje rozložení teplotního pole na numerickém modelu reálného pacienta v transverzální rovině a dále vygenerovaný histogram teplotního rozložení ve slinivce je k nahlédnutí na Obr. 3.14.



Obr 3.13: Rozložení teplotního pole v příčném řezu pacientovým trupem

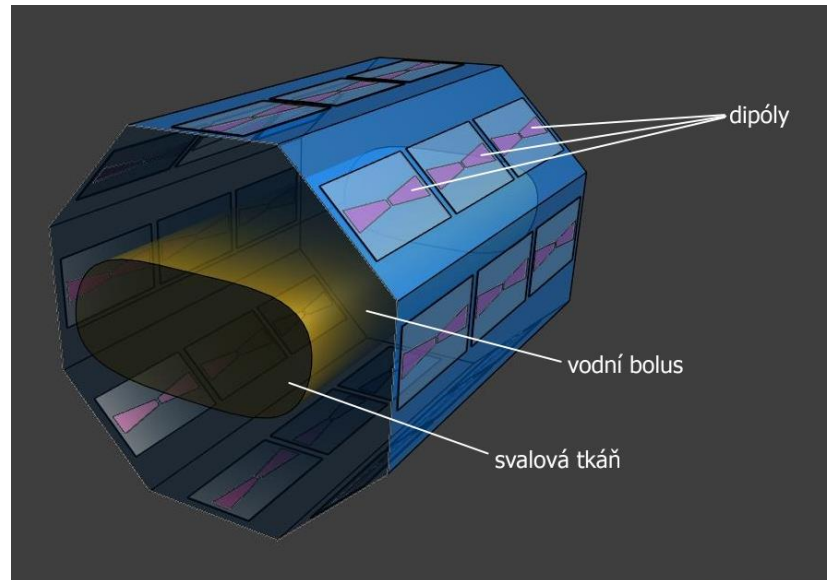


Obr. 3.14: Histogram teplotního rozložení ve slinivce virtuálního pacienta

3.3 Výsledky pro systém s 24 dipóly

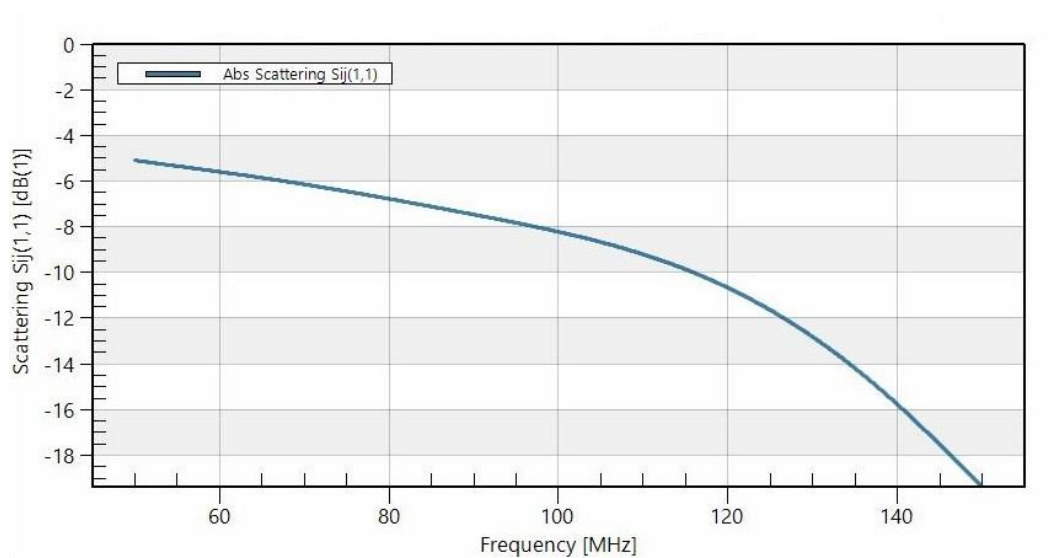
3.3.1 Návrh aplikátoru

Na Obrázku 3.15 je zobrazen aplikátor tvořený dvaceti čtyřmi dipóly umístěnými okolo homogenní svalové tkáně.



Obr 3.15: Navržený aplikátor s 24 dipóly

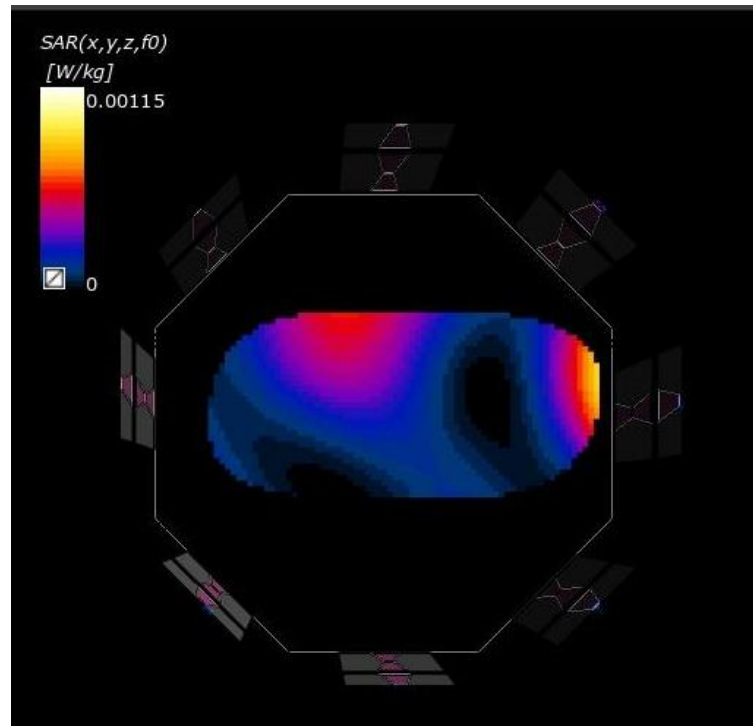
Pro zmenšenou anténu tohoto modelu byl vygenerován graf závislosti koeficientu odrazu na frekvenci.



Obr. 3.16: Graf závislosti koeficientu odrazu S_{11} na frekvenci f

3.3.2 SAR u homogenní tkáně

Následující obrázek zobrazuje rozložení SAR v homogenní tkáni, jsou-li všechny výkony a fáze jednotlivých antén nastaveny na totožnou hodnotu.



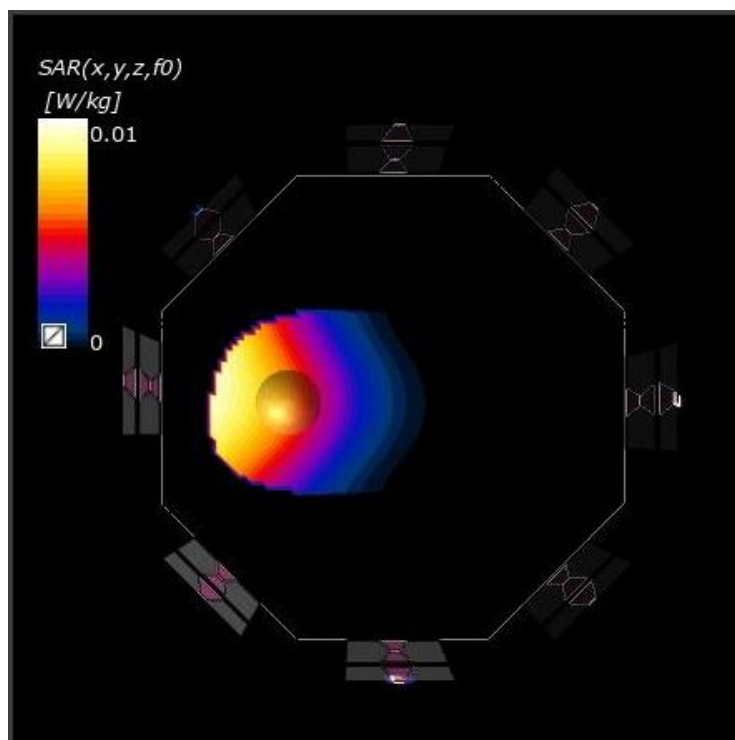
Obr. 3.17: Rozložení SAR v příčném řezu

Následující tabulka popisuje nastavení jednotlivých dipólů (konkrétně výkonů a fází) při použití funkce *Hyperthermia Field Optimizer* s cílem ohřevu konkrétní oblasti v břiše. Celkový výkon pro všechny antény byl nastaven na 1000 W. Číslování dipólů je u modelu proti směru hodinových ručiček.

Tabulka 3.5: Tabulka výkonů a fází antén

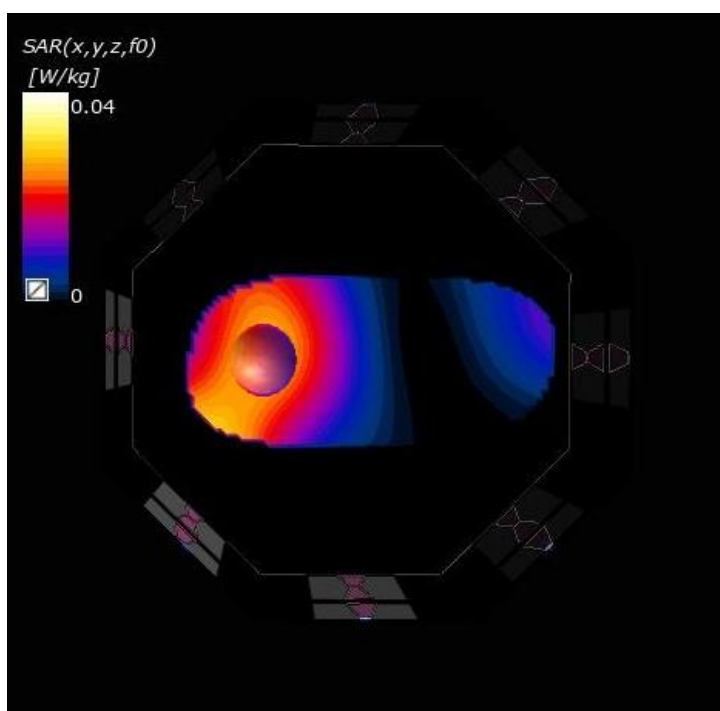
Dipól	Optimalizované nastavení		Manuální nastavení	
	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)
1	2,60	-152,05	40	20
2	10,57	180,00	80	50
3	3,69	-153,00	40	20
4	2,53	123,10	40	-20
5	78,54	82,62	40	-70
6	5,19	115,78	40	-20
7	1,09	105,35	80	-20
8	35,10	63,57	120	-20
9	1,27	85,93	80	-20
10	0,13	174,30	20	0
11	2,92	81,32	40	-70
12	0,16	163,96	20	0
13	103,70	-22,99	80	50
14	378,01	-59,57	80	50
15	126,60	-27,22	80	50
16	0,53	130,46	40	0
17	1,17	122,75	40	60
18	0,65	128,74	0	0
19	40,60	-27,22	0	0
20	147,90	-46,47	0	0
21	55,80	-30,96	0	0
22	0,59	-53,19	0	0
23	0,08	-60,35	0	0
24	0,57	-51,73	0	0

Na následujícím obrázku je vidět rozložení SAR ve tkáni po použití funkce *Hyperthermia Field Optimizer*.



Obr. 3.18: Rozložení SAR ve tkáni po optimalizaci

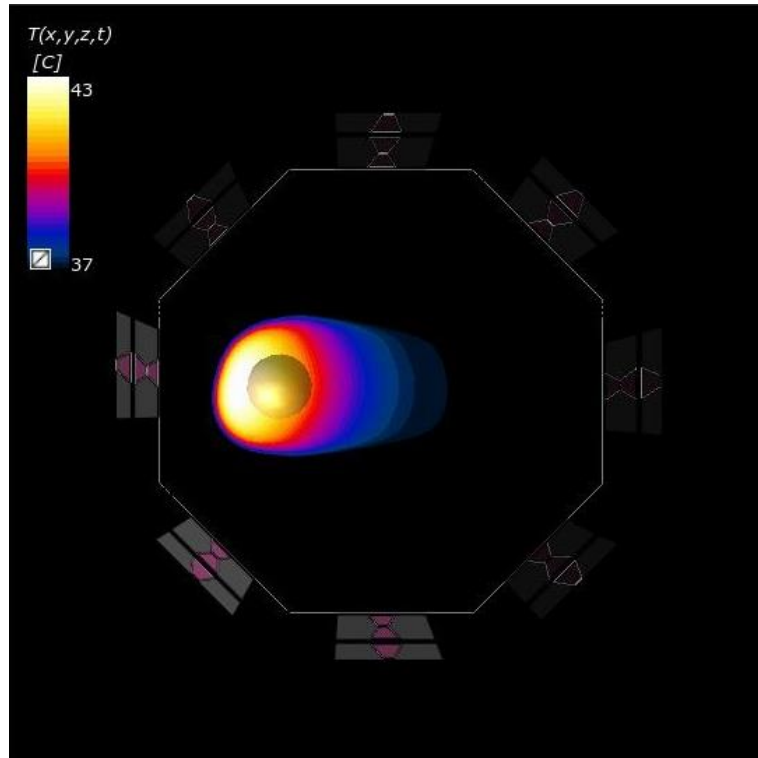
Další obrázek vyobrazuje rozložení SAR při manuálním nastavení výkonů a fází jednotlivých dipólů.



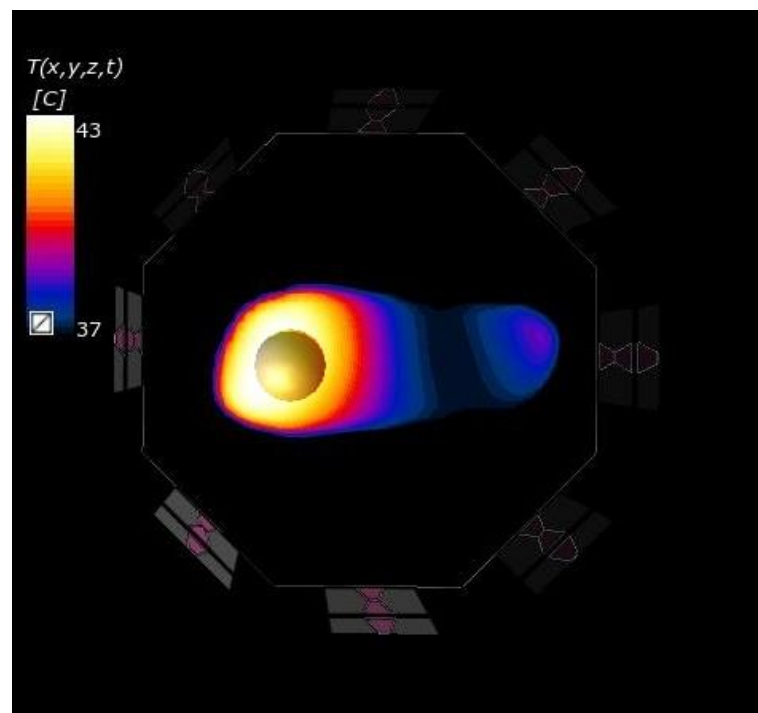
Obr. 3.19: Distribuce SAR ve tkáni po manuálním nastavení

3.3.3 Teplotní rozložení u homogenní tkáně

Rozložení teplotního pole je možné vidět na Obr. 3.20 při použití optimalizace v programu a na Obr. 3.21 při manuálním nastavení antén s cílem ohřevu léčené oblasti.

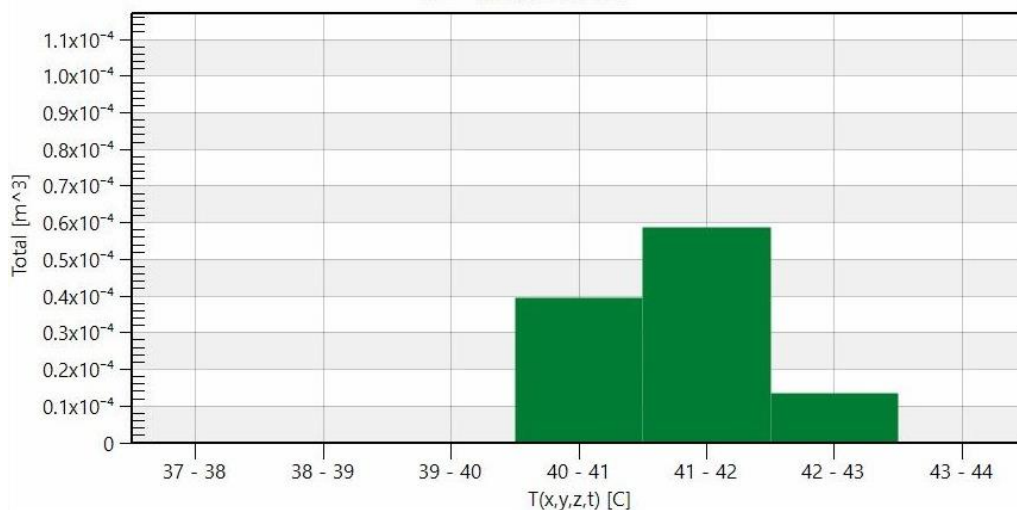


Obr. 3.20: Rozložení teplotního pole u optimalizace

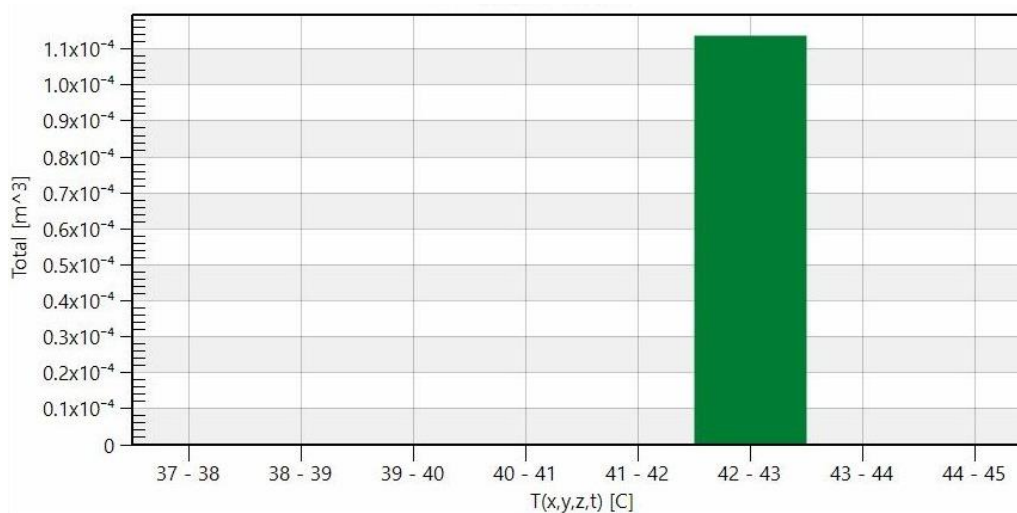


Obr. 3.21: Rozložení teplotního pole u manuálního nastavení

Pro porovnání efektivnosti obou modelů byly vygenerovány histogramy rozložení teplotního pole v nádoru.



Obr. 3.22: Histogram teplotního rozložení v nádoru u optimalizace



Obr. 3.23: Histogram teplotního rozložení v nádoru u manuálního nastavení

Následující tabulka popisuje, jak velká oblast svalové tkáně byla vystavena teplotám vyšším než 41 °C.

Tabulka 3.6: Tabulka objemu zahřívání celkové tkáně nad 41 °C

Nastavení	Objem tkáně (m ³)
Optimalizované	$4,99 \cdot 10^{-4}$
Manuální	$2,26 \cdot 10^{-3}$

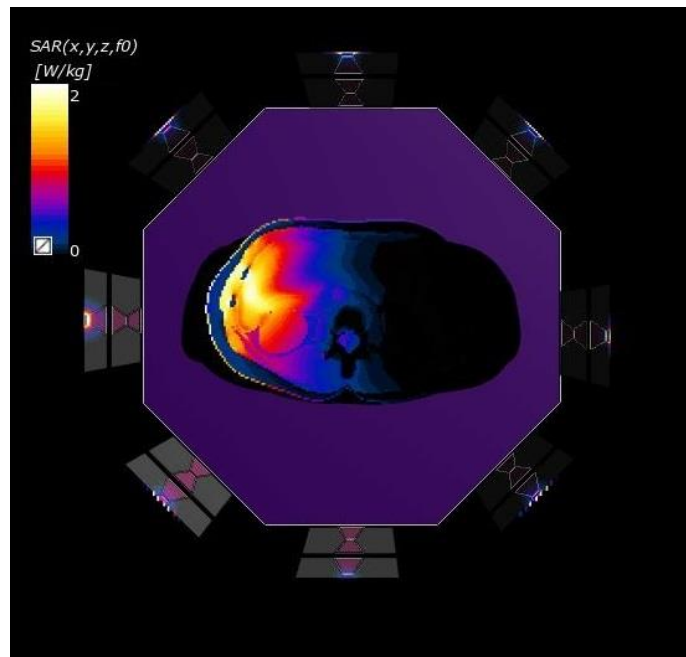
3.3.4 SAR u modelu reálného pacienta

Následující tabulka shrnuje hodnoty výkonů a fází jednotlivých antén při využití optimalizačního nástroje pro cílený ohřev slinivky.

Tabulka 3.7: Tabulka výkonů a fází antén

Dipól	Optimalizované nastavení	
	Výkon P (W)	Fáze ($^{\circ}$)
1	26,92	-54,44
2	52,04	-167,97
3	81,67	-83,02
4	39,50	-121,33
5	50,13	-161,79
6	78,73	-130,73
7	2,81	22,77
8	303,79	-16,47
9	12,17	53,06
10	19,41	76,23
11	34,21	34,31
12	25,53	24,91
13	44,24	112,92
14	18,56	5,48
15	38,72	128,53
16	18,83	173,33
17	32,54	90,17
18	0,01	141,44
19	1,89	133,96
20	22,60	-136,69
21	12,00	180,00
22	9,28	161,02
23	35,52	82,53
24	26,92	-54,44

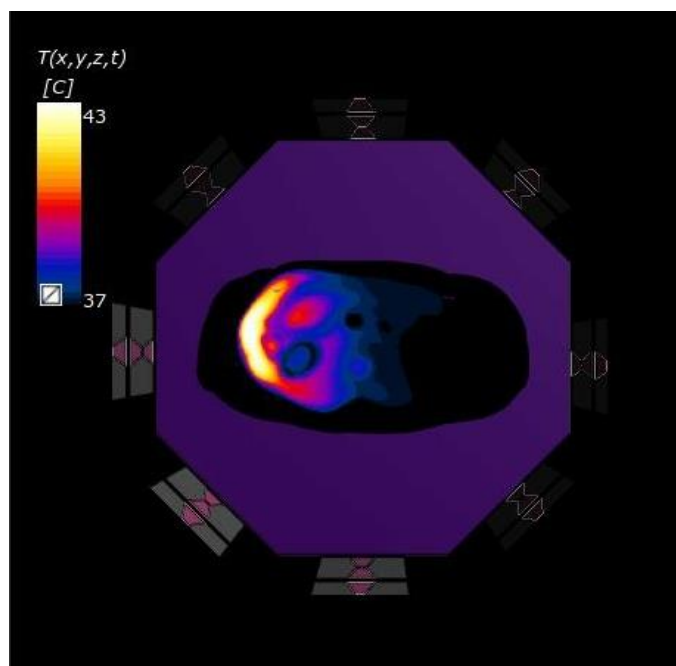
Na Obr. 3.24 můžeme vidět absorpci elektromagnetického výkonu v transverzální rovině při použití hodnot z optimalizačního nástroje.



Obr. 3.24: Distribuce veličiny SAR v příčném řezu pacientovým trupem při optimalizaci

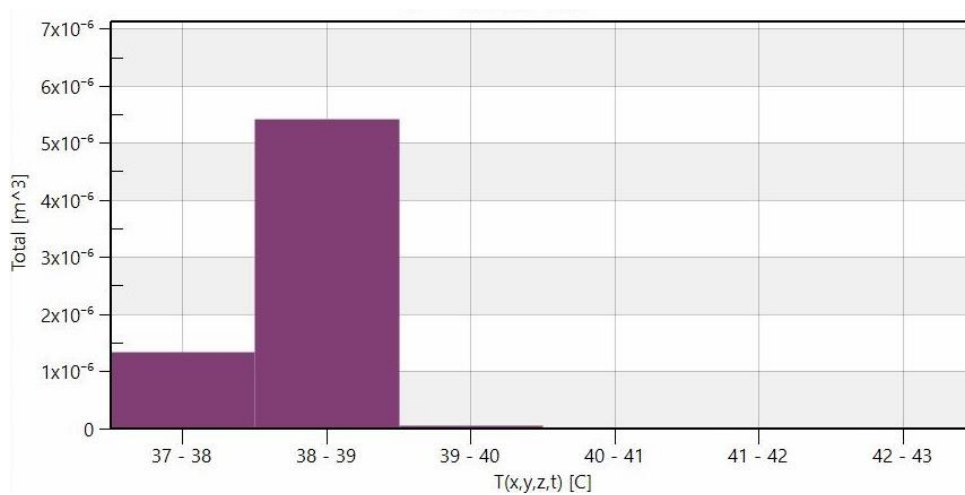
3.3.5 Teplotní rozložení u modelu reálného pacienta

Následující obrázek vyobrazuje rozložení teplotního pole v příčném řezu trupu pacienta při použití optimalizačního nástroje.



Obr. 3.25: Rozložení teplotního pole u pacienta

Na Obr. 3.26 je zobrazen histogram rozložení teplotního pole ve slinivce u modelu reálného pacienta.



Obr. 3.26: Histogram rozložení teplotního pole ve slinivce

4 Diskuse

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo navrhnout v prostředí numerického programu elektromagnetického pole Sim4Life dva regionální systémy s 8 a 24 širokopásmovými dipóly pro léčbu regionální mikrovlnnou hypertermií a pomocí těchto vytvořených systémů pak provést cílený ohřev v oblasti slinivky na numerickém modelu reálného pacienta.

V prostředí Sim4Life byl nejprve vytvořen model mikrovlnného aplikátoru s jednou dipólovou anténou. Spolu s ním byl namodelován substrát, vodní bolus a biologická tkáň. Pro všechny části modelu byl dále zvolen vhodný materiál. Tento model můžeme vidět na Obrázku 3.1. Po nastavení studie na pracovní frekvenci v rozmezí 60 – 120 MHz došlo následně k jejímu spuštění, po kterém byly získány výsledky. Jelikož byla snaha o co nejmenší koeficient odrazu, byla potřebná optimalizace geometrie antény. Z původní délky ramene antény 7 cm bylo nutné prodloužit rameno na 15 cm. Při změnách úhlu mezi rameny antény nedocházelo k tak razantní změně šířky pásma antény, což je patrné v Tabulce 3.1. Úhel mezi rameny antény byl tedy zvolen $\alpha = 82,4^\circ$. Výsledný graf závislosti koeficientu odrazu S_{11} na frekvenci je možné vidět na Obr. 3.2. Jak je z tohoto grafu patrné, koeficient odrazu byl měřen při pracovní frekvenci 100 MHz a byla mu přiřazena hodnota -39,5 dB. Dále byla nasimulována vyzařovací charakteristika, a to veličina SAR, jejíž rozložení ve tkáni znázorňuje Obrázek 3.3.

Poté byl namodelován mikrovlnný regionální aplikátor podobný jako od výrobce BSD - SIGMA 60, který je tvořen osmi dipóly (viz Obr. 3.4) uspořádanými okolo plochy bolusu a homogenní tkáně. Simulace byla nastavena jako *Multiport*, proto bylo dále možné upravovat výkony a fáze jednotlivých antén za účelem fokusace do požadované oblasti. Na Obrázku 3.5 je možné vidět rozložení SAR ve tkáni, pokud byly výkony a fáze nastaveny na stejnou hodnotu. Z důvodů nesymetrie a různých vzdáleností jednotlivých antén vůči fantomu svalové tkáně došlo také ke změně S_{11} parametru jednotlivých antén. Z tohoto důvodu je také nesymetrické rozložení veličiny SAR.

Pro fokusování elektromagnetické energie do léčené oblasti byl využit optimalizační nástroj *Hyperthermia Field Optimizer* v prostředí Sim4Life, který napočítal výkony a fáze budícího signálu (viz Tabulka 3.2). Distribuce veličiny SAR ve

tkáni při tomto nastavení je možné vidět na Obr. 3.6. Následně jsem se snažila nalézt rozložení veličiny SAR manuálním způsobem (Obrázek 3.7). K fokusaci elektromagnetické energie u tohoto modelu nebyly využity 3 nejbližší dipóly od nádoru, jelikož už neměly výrazný vliv na ohřátí léčené oblasti. Výsledky obou modelů jsem následně porovnávala pomocí teplotní simulace. Avšak nevýhodou teplotní simulace je, že nebere v potaz teplotní závislost proudění krve. Jelikož nádory mají oproti zdravé tkáni nedokonale vyvinuté krevní řečiště, dokážou zvýšit proudění krve jen dvakrát, zatímco zdravá tkáň zhruba desetkrát. V praxi by se tedy dalo očekávat, že by se nádor ohřál výrazně víc než zdravá tkáň. U modelu s manuálním laděním je patrné vyšší rozložení teploty v nádoru, avšak to má za následek také rozsáhlejší ohřev okolní tkáně (viz Tabulka 3.3).

Podobně bylo postupováno i pro model s 24 anténami. Podle literatury [3] byl navržen model zmenšené antény. Tato anténa v praxi nevyužívá rezonanční frekvenci danou jejími fyzickými rozměry. Aby pracovala na frekvenci okolo 100 MHz, musí být přizpůsobena pomocí impedančního transformátoru. Pro model s manuálním nastavením zdrojů na anténě vychází lépe rozložení teploty v nádorové oblasti (Obr. 3.23), než pro model s optimalizovaným pomocí *Hyperthermia Field Optimizeru*, to je ale zároveň způsobeno rozsáhlejší oblastí ohřevu (viz Tabulka 3.6).

Z výše uvedených výsledků pro oba regionální systémy je zřejmé, že přesnější fokusace elektromagnetické energie do léčené oblasti dosáhneme při použití většího počtu antén.

Model aplikátoru s 8 dipóly byl dále umístěn na numerický model reálného pacienta. Pomocí funkce *Hyperthermia Field Optimizer* v prostředí Sim4Life bylo možné zvolit fokusaci energie přímo do požadované slinivky. Jednotlivé hodnoty výkonů a fází, které byly napočítány pro cílený ohřev ve vybrané oblasti, jsou shrnuty v Tabulce 3.4 a rozložení veličiny SAR v transverzální rovině při tomto nastavení je možné vidět na Obr. 3.12. Histogram rozložení teplotního pole ve slinivce můžeme vidět na Obr. 3.14. Jak bylo zmíněno výše, teplotní simulace v prostředí Sim4Life nebere v potaz teplotní závislost proudění krve, do budoucna by se dal proto numerický model rozšířit o implementaci teplotně závislých prokrvení. V praxi by se toto nastavení pro léčbu rakoviny slinivky využít nedalo, neboť dochází k nežádoucímu ohřívání v oblasti páteře.

Při použití optimalizačního nástroje *Hyperthermia Field Optimizer* u modelu s 24 anténami na virtuálním pacientovi je z Obr. 3.25 a histogramu rozložení teplotního pole ve slinivce (Obr. 3.26) zřejmé, že slinivka nebyla téměř vůbec zacílena. Z důvodů velmi komplikovaného tvaru a umístění slinivky by bylo vhodné se v navazující práci zabývat i jinými optimalizačními metodami než nabízí program Sim4Life.

5 Závěr

Předmětem této bakalářské práce byl návrh dvou aplikátorů pro regionální mikrovlnnou hypertermii s 8 a 24 dipóly a jejich použití pro cílený ohřev v oblasti slinivky na numerickém modelu reálného pacienta. Jako vyzařovací element byla zvolena širokopásmová anténa o pracovní frekvenci v rozmezí 60 – 120 MHz. Nejprve byl navržen jeden širokopásmový dipól, na kterém byl simulován průběh koeficientu odrazu v závislosti na frekvenci, přičemž hodnota koeficientu odrazu pro střední pracovní frekvenci 100 MHz byla vyladěna po optimalizaci geometrie aplikátoru na -39,5 dB. Od této antény se následně vyvíjely výsledné modely aplikátorů. Byl vytvořen aplikátor se čtyřmi páry dipólových antén, jež byl zprvu umístěn okolo homogenní tkáně. Na homogenní tkáni se zkoušelo pomocí optimalizačního nástroje v programu a manuálního ladění výkonů a fází antén cíleně ohřát požadovanou oblast. U modelu s manuálním laděním vyšlo vyšší rozložení teploty v nádoru, ale zároveň také rozsáhlejší ohřev okolní tkáně. Při návrhu modelu s 24 dipóly se vycházelo z předchozího modelu, kdy byla jen původní anténa vhodně zmenšena. Manuálním nastavením zdrojů antén jsem opět dosáhla větší teploty v nádoru, ale na úkor ohřevu většího objemu okolní zdravé tkáně. Z výsledků teplotních simulací a rozložení veličiny SAR ve tkáni je zřejmé, že přesnější fokusace do léčené oblasti dosáhneme u modelu s 24 dipóly. Následně jsem oba tyto systémy regionálních aplikátorů umístila na numerický model reálného pacienta, kde se měly použít pro cílený ohřev v oblasti slinivky břišní. U obou případů byl využit optimalizační nástroj v prostředí Sim4Life, pomocí kterého měla být veškerá elektromagnetická energie směřována do oblasti slinivky. Bohužel ani u jednoho modelu aplikátoru se nepodařilo cíleného ohřevu tohoto orgánu, aniž by nebyla ohrožena okolní zdravá tkáň vysokou teplotou.

Seznam použité literatury

- [1] VRBA, Jan. *Biologické účinky elektromagnetického pole* [online]. Praha: ČVUT, 2010 [cit. 2017-11-10]. Dostupné z: https://www.ib.cvut.cz/sites/default/files/Studijni_materialy/BUP/A5M17BUP_Vrba_skripta.pdf
- [2] AHMED, Kanwal a Syed ZAIDI. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. *Journal Of Pakistan Medical Association* [online]. 2013, **63**(4), 504-508 [cit. 2017-11-23]. Dostupné z: http://www.jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=4123
- [3] [OLIVER J. OTT ... IN COLLAB. WITH SULTAN ABDEL-RAHMAN ...],. *Hyperthermia in oncology: principles and therapeutic outlook*. 1. ed. Bremen: UNI-MED-Verl, 2010. ISBN 978-383-7411-867.
- [4] *Deep heating hyperthermia using phased arrays and patient positioning*. b.r. US 2011/0245900 A1. Uděleno 6.10.2011. Dostupné také z: <https://www.google.cz/patents/US20110245900?hl=cs&dq=US20110245900>
- [5] KŘIVSKÝ, Jan. *Aplikátor pro lokální termoterapii*. Praha, 2006. Bakalářská práce. ČVUT. Fakulta elektrotechnická.
- [6] Hyperthermia In Cancer Treatment: A Primer. *Hyperthermia in cancer treatment: a primer*. New York, N.Y.: Springer Science Business Media, 2006, s. 170. ISBN 9780387334400.
- [7] FIŠER, Ivan. *Vliv feritových nanočástic na termální expozici fantomu biologické tkáně mikrovlnnou termoterapií*. Praha, 2012. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze. 1. lékařská fakulta.
- [8] VRBA, Jan. *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2003. ISBN 80-01-02705-8.
- [9] GROMOLL, C., U. LAMPRECHT, T. HEHR, M. BUCHGEISTER a M. BAMBERG. An on-line phase measurement system for quality assurance of the BSD 2000. *International Journal of Hyperthermia*. 2000, **16**(4), 355-363. ISSN 1464-5157.
- [10] BSD-2000 Deep Regional Hyperthermia. In: *Pyrexar Medical* [online]. b.r. [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <https://www.pyrexar.com/hyperthermia/bsd-2000>

- [11] CANTERS, R.A.M., M.M. PAULIDES, M. FRANCKENA, J.W. MENS a G.C. VAN RHOON. Benefit of replacing the Sigma-60 by the Sigma-Eye applicator. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 2013, **189**(1), 74-80 [cit. 2017-11-09]. DOI: 10.1007/s00066-012-0241-x. ISSN 0179-7158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-012-0241-x>
- [12] DVOŘÁK, Josef. *Nechirurgická léčba gastrointestinálních nádorů a její gastrointestinální toxicita*. Hradec Králové, 2006. Disertační práce. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta.
- [13] KIM, Jae, Eric HAHN a Sultan AHMED. *Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma* [online]. 2006, (3) [cit. 2017-11-09]. DOI:10.1002/1097-0142(19820801)50:3<478::AID-CNCR2820500316>3.0.CO;2-6.
- [14] ZOUL, Zdeněk. Hypertermie v léčbě nádorových onemocnění. *Medical Tribune* [online]. 2012, (22) [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/28524-hypertermie-v-lecbe-nadorovych-onemocneni>
- [15] ITO, Akira, Fumiko MATSUOKA, Hiroyuki HONDA a Takeshi KOBAYASHI. Heat shock protein 70 gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Cancer Gene Therapy*. 2003, **10**(12), 918-925. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700648. ISSN 0929-1903. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/7700648>
- [16] ROESCH, Martin a Boris MUELLER-HUEBENTHAL. Review: The Role of Hyperthermia in Treating Pancreatic Tumors. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2015, **6**(1), 75-81. DOI: 10.1007/s13193-014-0316-5. ISSN 0975-7651. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s13193-014-0316-5>
- [17] TSCHOEP-LECHNER, Katharina Elisabeth, Valeria MILANI, Frank BERGER, Nelli DIETERLE, Sultan ABDEL-RAHMAN, Christoph SALAT a Rolf-Dieter ISSELS. Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2012, **29**(1), 8-16. DOI: 10.3109/02656736.2012.740764. ISSN 0265-6736. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2012.740764>
- [18] ZOUL, Zdeněk. Hypertermie v léčbě nádorových onemocnění. *Medical Tribune* [online]. 2012 [cit. 2017-11-10]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/28524-hypertermie-v-lecbe-nadorovych-onemocneni>

- [19] VRBA, Jan a Miroslav LAPEŠ. *Mikrovlnné aplikátory pro lékařské aplikace*. Vyd. 1. Praha: České vysoké učení technické, 1995. ISBN 80-010-1359-6.
- [20] HITCHCOCK, R. a Robert PATTERSON. *Radio-frequency and ELF electromagnetic energies: a handbook for health professionals*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1995. ISBN 04-420-0945-3.

Příloha A: Obsah přiloženého CD

- klíčová slova (pdf)
- key words (pdf)
- abstrakt (pdf)
- abstract (pdf)
- zadání bakalářské práce (pdf)
- kompletní bakalářská práce (pdf)