



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě**

**Accuracy of temperature predictions in superficial hyperthermia treatment**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

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

**Veronika Úlovcová**

---

**Kladno 2021**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Úlovcová** Jméno: **Veronika** Osobní číslo: **474325**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**  
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě**

Název bakalářské práce anglicky:

**Accuracy of temperature predictions in superficial hyperthermia treatment**

Pokyny pro vypracování:

Ověřte přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě s využitím plánování léčby na 3D modelech pacientů. Z anonymizovaných dat 10 pacientů léčených povrchovou hypertermií vytvořte v programu iSeg, ze série snímků z CT, 3D modely skládající se z tkuv, kostí, svalů a plic. Z dostupných konfigurací a výkonů vlnodivných trychtýřových aplikátorů (LCA) v průběhu léčby, pozic optických vláknových senzorů pro měření teploty umístěných v invazivních katetrech a informací o teplotě vodního bolusu vypočítejte v programu Sim4Life teplotní rozložení pro 4 hypertermické léčby všech 10 pacientů. Pro jednotlivé simulace změřte teplotní parametry jednotlivých tkání tak, aby bylo dosaženo nejlepší možné shody mezi predikovanými a měřenými teplotami z invazivních katetrů. Vyhodnoťte přesnost predikce teplotních profilů v těchto katetrech a dále medián teploty (T50) v léčené oblasti.

Seznam doporučené literatury:

- [1] H. P. Kok, E. N. K. Cressman, W. Ceelen, C. L. Brace, R. Ivkov, H. Grull, G. ter Haar, P. Wust, J. Crezee, Heating technology for malignant tumors: a review, International Journal of Hyperthermia, ročník 37, číslo 1, 2020, 711-741 s.
- [2] H. D. Trefná, H. Crezee, M. Schmidt, D. Marder, U. Lamprecht, M. Ehmann, J. Hartmann, J. Nadobny, J. Gellermann, N. van Holthe, P. Ghadjar, N. Lomax, S. Abdel-Rahman, C. Bert, A. Bakker, M. D. Hurwitz, C. J. Diederich, P. R. Stauffer, G. C. van Rhooon, Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements, International Journal of Hyperthermia, ročník 33, číslo 4, 2017, 471-482 s.
- [3] H. D. Trefná, J. Crezee, M. Schmidt, D. Marder, U. Lamprecht, M. Ehmann, J. Nadobny, J. Hartmann, N. Lomax, S. Abdel-Rahman, S. Curto, A. Bakker, M. D. Hurwitz, C. J. Diederich, P. R. Stauffer, G. C. van Rhooon, Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: II. Technical requirements for heating devices, Strahlentherapie und Onkologie, ročník 193, číslo 5, 2017, 351-366 s.
- [4] T. Drizdal, P. Togni, L. Visek, J. Vrba, Comparison of constant and temperature dependent blood perfusion in temperature prediction for superficial hyperthermia, Radioengineering, ročník 19, číslo 2, 2010 281-289 s.

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**Ing. Tomáš Dřížďal, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

**doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, MSc., prof. Gerard. C van Rhooon**

Datum zadání bakalářské práce: **15.02.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **18.09.2022**

  
.....  
doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) katedry

  
.....  
prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinnen(a) vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

17.2.2021

Datum převzetí zadání



Podpis studenta(ky)

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě“ 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), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12. 5. 2021

.....

Veronika Úlovcová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucímu této práce Ing. Tomáši Dřížd'alovi, Ph.D. za vedení, ochotu a čas, který mi věnoval při tvorbě této práce. Dále bych ráda poděkovala prof. Gerardu C. van Rhoonovi, vedoucímu hypertermického oddělení Erasmus MC Cancer Institute v Rotterdamu, za poskytnutí plně anonymizovaných klinických dat, bez kterých by tato studie nebyla možná, a doc. Dr.-Ing Janu Vrbovi, MSc. za teoretickou přípravu a poskytnuté konzultace. V neposlední řadě bych ráda poděkovala rodině za podporu při tvorbě této práce i v průběhu celého studia.

## **ABSTRAKT**

### **Přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě:**

*Cíle:* Cílem projektu bylo vyhodnotit přesnost teplotních predikcí pro povrchovou hypertermii v závislosti na změnách teplotních parametrů, a to na prokrvení (perfuzi) a tepelné vodivosti tkáně při hypertermickém ohřevu.

*Metody:* Pro deset pacientů léčených s rekurentním nádorem prsu byly vytvořeny 3D modely ze série CT snímků v programu iSeg. Tyto modely byly skombinovány s modely aplikátorů odpovídající skutečné hypertermické léčbě a pro každou anténu (aplikátor) byl proveden výpočet rozložení elektromagnetického pole. Výsledné pole bylo použito jako zdroj pro teplotní simulace. Pro každý model a čtyři léčby byly porovnány invazivně měřené teploty s predikovanými hodnotami. Dále jsem provedla studii vlivu změny krevní perfuze (prokrvení) a tepelné vodivosti v závislosti na dosažení co nejlepší možné shody měřených a predikovaných teplot.

*Výsledky:* K nejlepší shodě naměřených a predikovaných teplot vedly změny perfuze a tepelné vodivosti (vzhledem k hodnotám pro 37 °C), které se pohybovaly v rozmezí -60 %–176 % pro perfuzi a -98 %–1077 % pro tepelnou vodivost. Medián teploty T50 v léčené oblasti se pohyboval v rozmezí 37,40–47,49 °C.

*Závěr:* Projekt předkládá optimální nastavení simulace změnou hodnoty perfuze a tepelné vodivosti, které nejlépe odpovídá naměřeným teplotám z léčby a ukazuje, jaký vliv má hodnota perfuze a tepelné vodivosti na teplotní rozložení v tkáni v průběhu povrchové hypertermické léčby.

### **Klíčová slova**

povrchová hypertermie, Sim4Life, teplotní rozložení, teplotní predikce, vodní bolus

## **ABSTRACT**

### **Accuracy of temperature predictions in superficial hyperthermia treatment:**

*Aims:* The purpose of this project was to evaluate accuracy of temperature predictions in superficial hyperthermia. It provides the way the parameters of perfusion and thermal conductivity affect temperature in tissue during hyperthermia heating.

*Methods:* 3D models were created from CT images in iSeg for ten patients treated with recurrent breast cancer. These models were combined with models of applicators corresponding to actual hyperthermic treatment and for each of them the EM-field distribution was calculated. The resulting field was used as a source for temperature simulations. For each model and four treatments, invasively measured temperatures were compared with predicted values. For each model and four treatments, invasively measured temperatures were compared with predicted values. I also performed a study of the effect of changes in blood perfusion (blood circulation) and thermal conductivity depending on achieving the best possible agreement of measured and predicted temperatures.

*Results:* Perfusion changes (relative to that for 37 °C), which ranged from -60 %–176 %, and thermal conductivity changes, which ranged from -98 %–1077 %, led to the best agreement between the measured and predicted temperatures. T50 in the treated area ranged from 37.40–47.49 °C.

*Conclusions:* The project presents optimal setting of the simulation by changing the perfusion and thermal conductivity value, which best corresponds to the measured temperatures from the treatment and shows the influence of perfusion and thermal conductivity value to temperature distribution in tissue.

### **Keywords**

superficial hyperthermia, Sim4Life, thermal distribution, thermal prediction, water bolus

# Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
<b>1 Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Přehled současného stavu.....</b>	<b>12</b>
2.1 Princip léčebného účinku .....	12
2.2 Kombinace chemoterapie s hypertermií.....	14
2.3 Kombinace radioterapie s hypertermií .....	15
2.4 Indikace a kontraindikace.....	15
2.5 Ultrazvuková hypertermie.....	15
2.6 Infračervená hypertermie .....	16
2.7 Mikrovlnná hypertermie.....	16
2.8 Plánování hypertermické léčby .....	19
<b>3 Cíle práce.....</b>	<b>20</b>
3.1 Segmentace.....	20
3.2 Simulace .....	20
3.3 Vyhodnocení přesnosti predikce .....	20
<b>4 Metody .....</b>	<b>21</b>
4.1 Použitý software .....	21
4.2 Segmentace.....	21
4.3 Simulace .....	22
4.3.1 EM simulace .....	22
4.3.2 Teplotní simulace .....	24
4.4 Vyhodnocení přesnosti predikce .....	25
<b>5 Výsledky.....</b>	<b>27</b>
5.1 Vyhodnocení teplotních predikcí pro parametr perfuze.....	28
5.2 Vyhodnocení teplotních predikcí pro parametr tepelné vodivosti .....	30
5.3 Porovnání průběhů predikovaných teplot pro modely perfuze a tepelné vodivosti.....	32
5.4 Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů v rozmezí od -10 % do +50 % .....	33
5.5 Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů v rozmezí od -50 % do -100 % .....	35



5.6	Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů přesahujícími hodnotu +100 % .....	37
5.7	Medián teploty T50 v léčené oblasti .....	38
<b>6</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>44</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>45</b>
	<b>Obsah přiloženého ZIP archivu.....</b>	<b>48</b>

# Seznam symbolů a zkratk

## Seznam symbolů

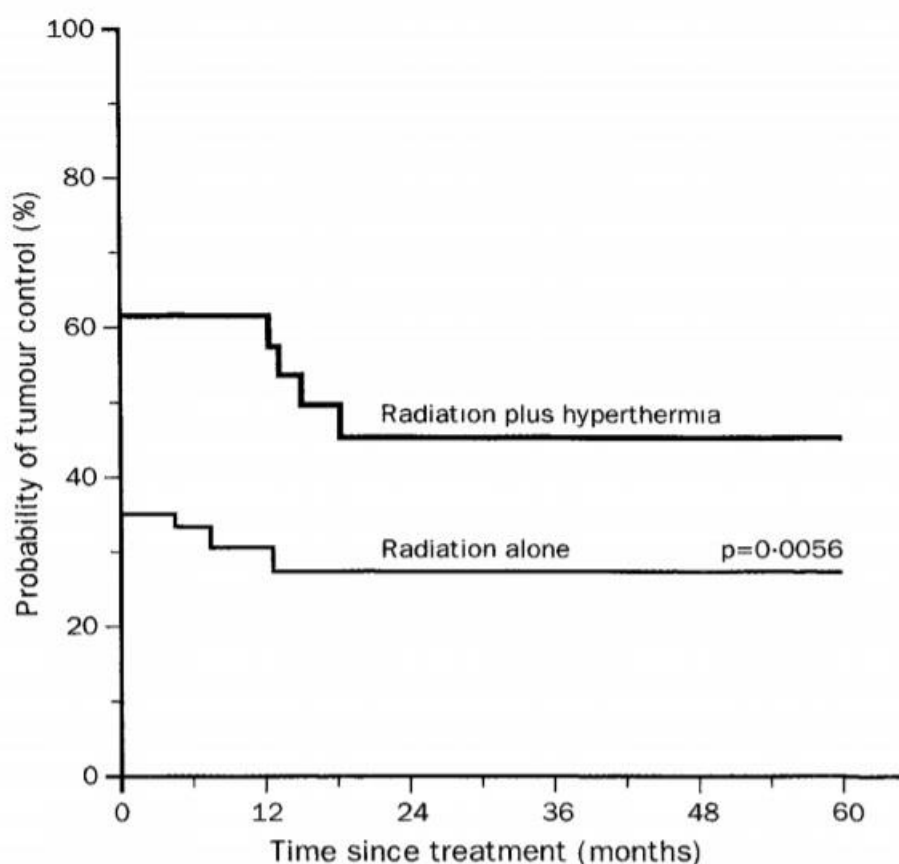
Symbol	Jednotka	Význam
$h$	W/m <sup>2</sup> K	Koeficient tepelného přenosu ( <i>Heat Transfer Coefficient</i> )
$f$	Hz	Frekvence zdroje ( <i>Source Frequency</i> )
$T$	°C, K	Teplota ( <i>Temperature</i> )
$t$	s	Čas ( <i>Time</i> )
$\rho$	kg/m <sup>3</sup>	Hustota ( <i>Mass Density</i> )
$c$	J/kgK	Měrná tepelná kapacita ( <i>Specific Heat Capacity</i> )
$\epsilon_r$	—	Relativní permitivita ( <i>Relative Permittivity</i> )
$\omega$	ml/min kg	Perfuze ( <i>Perfusion</i> )
$k$	W/kgK	Tepelná vodivost ( <i>Thermal Conductivity</i> )
$\sigma$	S/m	Vodivost ( <i>Conductivity</i> )
SAR	W/kg	Měrný absorbovaný výkon ( <i>Specific absorption rate</i> )
$Q$	W/kg	Metabolické teplo ( <i>Specific metabolic heat generation rate</i> )
$\bar{x}$	°C	Aritmetický průměr ( <i>Aritmetical average</i> )
$N$	—	Počet vzorků ( <i>Number of elements</i> )
$x$	°C	Konkrétní vzorek ( <i>Element</i> )
$s$	°C	Výběrová směrodatná odchylka ( <i>Selection standard deviation</i> )

## Seznam zkratk

Zkratka	Význam
MW	Mikrovlnná energie ( <i>Microwave energy</i> )
CT	Výpočetní tomografie ( <i>Computed Tomography</i> )
UZ	Ultrazvuk ( <i>Ultrasound</i> )
IR	Infračervené záření ( <i>Infrared radiation</i> )
EM	Elektromagnetický ( <i>Electromagnetic</i> )
WB	Vodní bolus ( <i>Water Bolus</i> )
LCA	Aplikátor ( <i>Lucite Cone Applicator</i> )
WGA	Vlnovodný aplikátor ( <i>Wave-Guide Applicator</i> )
FDTD	Konečné diference v časové oblasti ( <i>Fine-Difference in Time Domain</i> )
PEC	Ideální elektrický vodič ( <i>Perfect electric conductor</i> )
HTP	Plánování hypertermické léčby ( <i>Hyperthermia threatment planning</i> )
MR	Magnetická rezonance ( <i>Magnetic Resonance</i> )
HT	Hypertermická léčba ( <i>Hyperthermia treatment</i> )

# 1 Úvod

Hypertermická léčba je terapeutická metoda používaná k léčbě nádorových onemocnění, při které se cílová oblast ohřeje na teplotu v rozmezí 40–44 °C po dobu 60–90 minut. Používá se jako doplňková léčba k radioterapii a chemoterapii, kde zvyšuje terapeutický efekt těchto standardních léčebných postupů. Na Obr. 1.1. je uvedeno porovnání účinnosti léčby rekurentních a metastázujících melanomů pomocí samotné radioterapie a kombinace radioterapie a hypertermie [1, 2, 3]



Obr. 1.1.: Porovnání účinnosti léčby ozařováním a kombinací ozařování s hypertermií, převzato z [3]

Léčba povrchovou mikrovlnnou hypertermií probíhá ve specializovaných centrech. Pacientovi jsou nejprve zavedeny do léčené oblasti invazivní katetry pro měření teploty. Dále je vytvořena plánovací mapa na základě snímků z výpočetní tomografie (CT) a lékařem stanovené cílové oblasti. Procedura se provádí v návaznosti na léčbu radioterapií nebo chemoterapií, nejdéle však do jedné hodiny po jejím ukončení. Pacient je uložen na lůžko, kde je k léčené oblasti připevněna aparatura pro mikrovlnný ohřev. Ta sestává

z vlnovodných aplikátorů s přívodními kabely a vodního bolusu. Mezi vodní bolus a pokožku je vložena vrstva vlhké gázy jako ochrana před přilepením bolusu k pokožce. [4, 5, 6]

Z dat získaných z teplotních senzorů umístěných v katetrech je pak možné optimalizovat průběh léčby. Data se dají dále využít pro výzkum teplotních predikcí a jejich porovnání s teplotami naměřenými během léčby. Teplotní predikce by tak v budoucnu mohly nahradit invazivní měření teploty v tkáni. Zavedení katetrů je časově poměrně náročné. Je prováděno lékařem za asistence laboranta. Zavedení čtyř katetrů trvá přibližně hodinu. Nahrazení invazivního měření teplotními predikcemi by přípravu pacienta k léčbě výrazně zrychlilo a mohlo by tak pomoci rozšířit používání hypertermické léčby v běžné klinické praxi. [7, 8]

Cílem této práce je navázat na článek [9] a vyhodnotit přesnost teplotních predikcí pro povrchovou hypertermickou léčbu pomocí specifických 3D modelů deseti pacientů vytvořených z CT snímků. Zpracovávaná data jsou zcela anonymizovaná. V programu Sim4Life vypočítám teplotní rozložení v tkáni a nastavím parametry tkání tak, aby predikce co nejlépe odpovídaly naměřeným teplotám v průběhu léčby invazivními katetry. Mezi tkáňové parametry ovlivňující výslednou teplotu patří zejména prokrvení (perfuze) a tepelná vodivost.

## 2 Přehled současného stavu

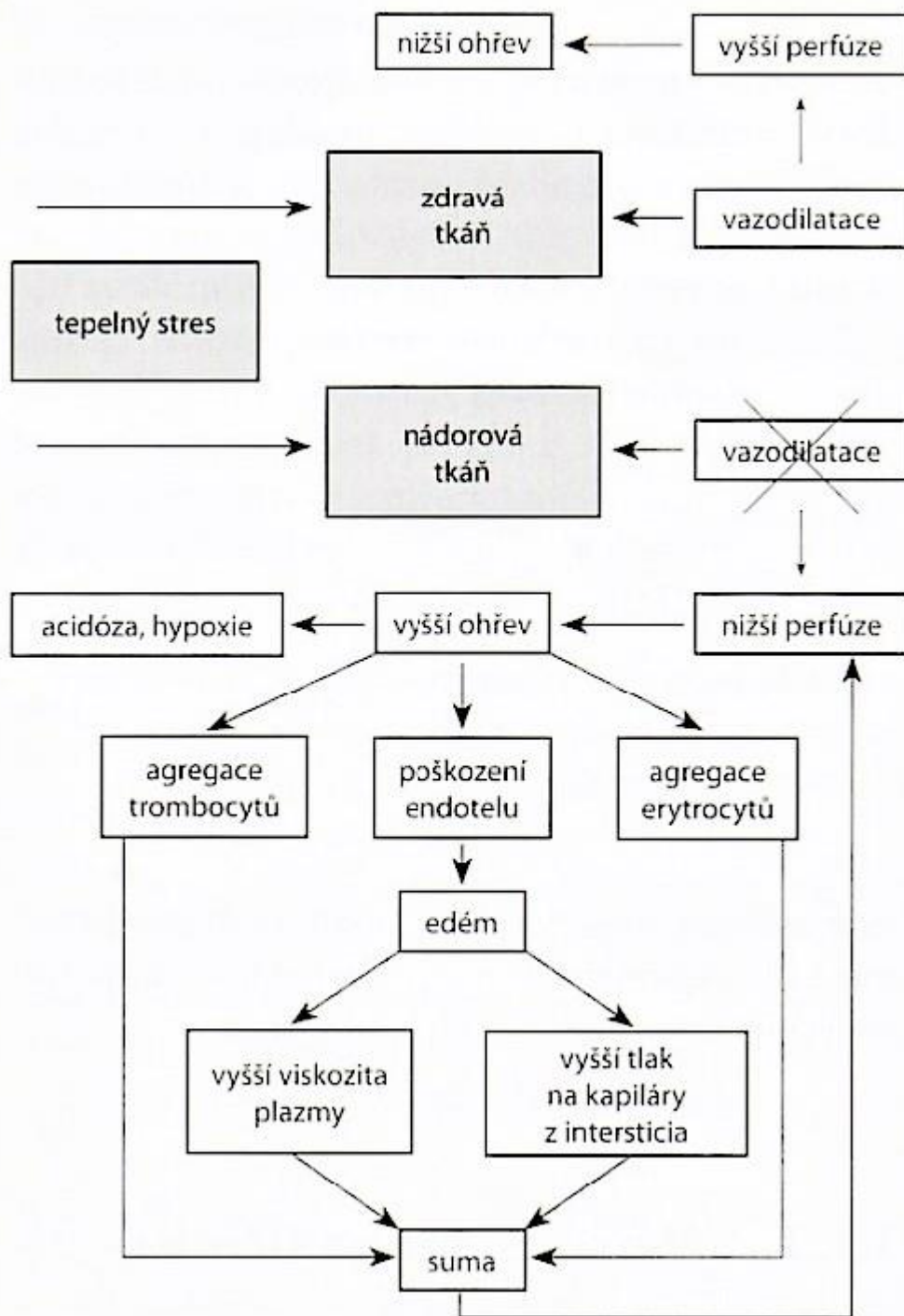
Hypertermická léčba je určena pro léčbu nádorů v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií. K ohřevu se kromě infračerveného záření, nebo ultrazvukového vlnění používá nejčastěji mikrovlnná (MW) energie vyzařovaná z externích aplikátorů, jež je v léčené oblasti přeměněna na teplo. Byl prokázán pozitivní účinek mikrovlnné hypertermie, například u recidiv rakoviny prsu se míra lokální odezvy zvýšila ze 41 % na 59 % po přidání hypertermie k léčbě radioterapií. [10, 11]

Hypertermii lze rozdělit na hypertermii povrchovou (hloubka ohřevu do 4 cm), hloubkovou (hloubka ohřevu 8-10 cm), intersticiální, kdy je aplikátor zaveden do tkáně a intrakavitární, kdy se pro zavedení aplikátoru využívá tělesné dutiny. Podle velikosti cílové oblasti můžeme hypertermii dělit na lokální, regionální a celotělovou. [1, 6]

### 2.1 Princip léčebného účinku

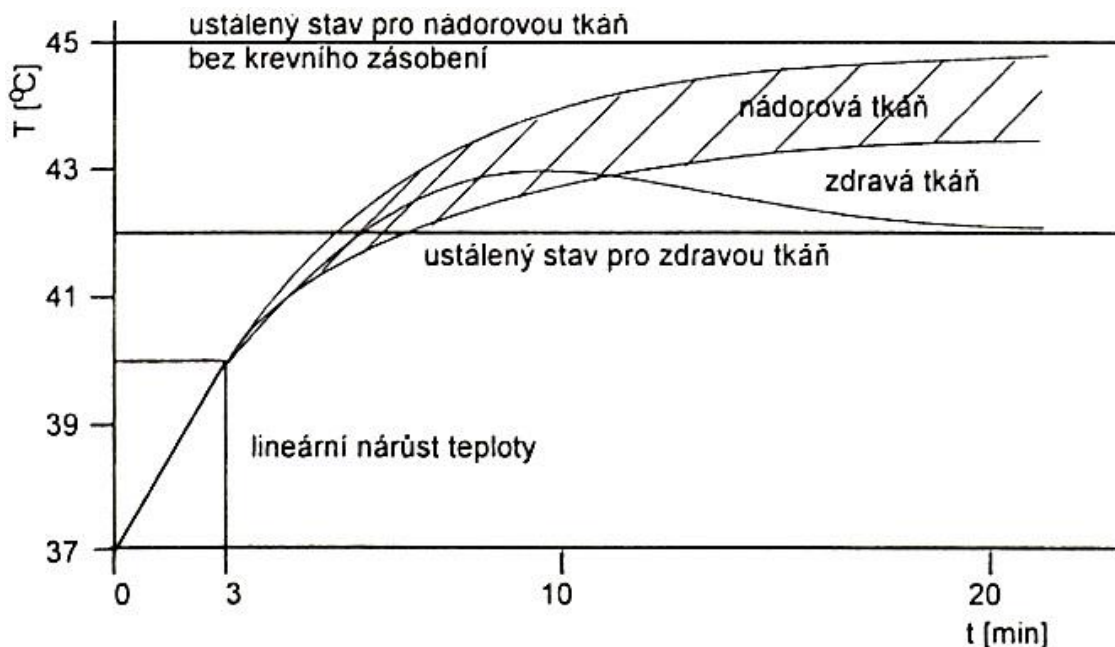
Metoda hypertermické léčby využívá odlišného krevního zásobení nádorových buněk. Krevní průtok tkání umožňuje chlazení tkáně. Nádorová tkáň je hůře prokrvena než tkáň zdravá. Je prostoupena kapilárami, které nemají bazální membrány. To má za následek neschopnost efektivně reagovat na zvýšení teploty rozšířením cév a zvýšením krevního průtoku. Zdravá podkožní a svalová tkáň je schopna zvyšovat průtok krve až do 45 °C. Nádorová tkáň začíná podléhat teplotnímu stresu už při 40 °C. Při velikosti nádoru větší než 2 cm se průtok krve v tkáni po ohřátí dokonce snižuje. Vlivem nedostatečného krevního zásobení pak dochází k úbytku kyslíku a výživných látek v řečišti a ke snížení pH faktoru vlivem hromadění kyselých metabolitů. [1, 6, 11]

Obr. 2.1.1. popisuje rozdíl reakce zdravé a nádorové tkáně na teplotní stres. Zatímco zdravá tkáň teplo odvádí pomocí vazodilatace a vyšší perfuze, nádorová tkáň není vazodilatace schopna. To vede k rychlejšímu nárůstu teploty a poškození tkáně. [1]



Obr. 2.1.1.: Schéma účinku tepelného stresu na zdravou a nádorovou tkáň, převzato z [1]

Na Obr. 2.1.2. je uvedeno srovnání zdravé a nádorové tkáně z hlediska schopnosti tepelné regulace. Zdravá tkáň se po určité době ohřevu adaptuje na zvýšení teploty a dosáhne ustálené teploty. V nádorové tkáni teplota dál stoupá až do dosažení maximální hodnoty, která je dána především výkonem aplikátoru. [11]



Obr. 2.1.2.: Průběh teploty ve zdravé a v nádorové tkáni při stejných podmínkách ohřevu, převzato z [9]

Účinek hypertermie je závislý na hodnotě teploty a délce expozice. Pro lokální hypertermickou léčbu je teplota ohřevu 40–44 °C, pro regionální hypertermii se pohybuje v rozmezí 40–43 °C. Doba expozice se pak pohybuje od 45 minut do 1 hodiny. Pro celotělovou hypertermii je nutná několikahodinová expozice při teplotě 40-42 °C. [6, 12, 13]

## 2.2 Kombinace chemoterapie s hypertermií

Vlivem hypertermie dochází k narušení nádorových buněk, jejich buněčných membrán, buněčných proteinů a nukleových kyselin. Narušením buněčných membrán dochází ke změnám membránového potenciálu a zvyšuje se jejich propustnost. To napomáhá transportu cytostatik do buněk a zvýšení koncentrace léčiva v cílové oblasti. Výsledkem je zpomalení reparačních pochodů v buňce, zejména v DNA. Rychlost syntézy a polymerace DNA a RNA je závislá na teplotě v tkáni a výrazně se snižuje při teplotách 40–45 °C. Zatímco syntéza RNA je rychle obnovena, syntéza DNA je inhibována déle. Chemoterapie je pacientovi podávána během hypertermické léčby nebo těsně před ní. [1, 14]

## 2.3 Kombinace radioterapie s hypertermií

Je-li hypertermie doplňkovou léčbou k radioterapii, posiluje její efekt. Vlivem radioterapie je poškozována DNA. Zvýšením teploty v postižené tkáni dochází k omezení funkce reparačních enzymů. To způsobí neschopnost buňky opravit poškozenou DNA. Zvyšuje se tím pravděpodobnost apoptózy a zpomalení nebo zastavení růstu a dělení buněk. Procedury jsou prováděny po sobě v krátkém časovém intervalu (s odstupem obvykle do jedné hodiny po ozáření). Nejprve pacient podstoupí radioterapii a poté hypertermickou léčbu. Zatímco radioterapie má nejvyšší účinek v povrchových vrstvách nádoru, hypertermie nejvíce ovlivňuje střed nádoru. Kombinací obou metod tak dochází ke zvýšení účinku léčby. [1, 6, 11]

## 2.4 Indikace a kontraindikace

Povrchová hypertermie je určena pro pacienty s rozsáhlým povrchovým nebo podkožně uloženým nádorem (do 4-5 cm hloubky). Využívá se pro léčbu melanomů, rakoviny hlavy a krku a má dobré klinické výsledky i při léčbě recidivující rakoviny prsu. [6, 7]

Radioterapie v kombinaci s hypertermií je indikována pro nádory s průměrem nad 2 cm, recidivující nebo radiorezistentní nádory (sarkomy měkkých tkání, melanomy). Běžně se využívá se pro léčbu rakoviny děložního čípku v případě, kdy se nedá využít kombinace radioterapie s chemoterapií. Hypertermie je indikována také pro mimosvalovou invazivní rakovinu močového měchýře. Předoperačně se využívá u fixovaných nádorů (karcinomy prsu). V současné době nachází využití i v dětské onkologii z důvodu menšího zatížení dětského organismu zářením. [6, 11]

Chemoterapie v kombinaci s hypertermií je indikována například pro končetinové melanomy nebo sarkomy měkkých tkání lokalizovaných na končetinách. Pro tuto diagnózu je pak pravděpodobnost přežití v horizontu 5 let o 11,4 % vyšší než v případě, že byla léčba realizována bez využití hypertermie, v horizontu 10 let pak 9,9 % [14]. [12, 14]

Hypertermie je kontraindikována, pokud se jedná o příliš malé nádorové ložisko nebo pokud je ložisko v blízkosti jizvy. V tomto případě je léčba hypertermií kontraindikována kvůli odlišnému krevnímu zásobení zajizvené tkáně. Léčbu je nemožné provést i v případě, že se v cílové oblasti nachází kovový předmět. [1, 6]

## 2.5 Ultrazvuková hypertermie

Ultrazvuková (UZ) hypertermie funguje na principu mechanického vlnění o frekvenci vyšší než 18 kHz, které se šíří prostředím rozkmitáváním jeho částic. UZ vlna je absorbována biologickou tkání, kde se mechanická energie přemění v teplo. Závislost útlumu na hloubce průniku je exponenciální. Frekvence UZ vlnění výrazně ovlivňuje



hloubku průniku. Například UZ o frekvenci 10 MHz prohřeje tkáň do hloubky přibližně 1 cm, zatímco ultrazvuk o frekvenci 0,5 MHz prohřeje tkáň do hloubky 10 cm. UZ hypertermie se však nedá použít, jsou-li v cílové oblasti kosti. Pak dochází k výrazně zvýšené absorpci energie. Pokud se v cílové oblasti nachází vzduch (například ve střevech), vlna se naopak odrazí. Své uplatnění nachází v intersticiální či intrakavitární hypertermii. [1, 6, 13]

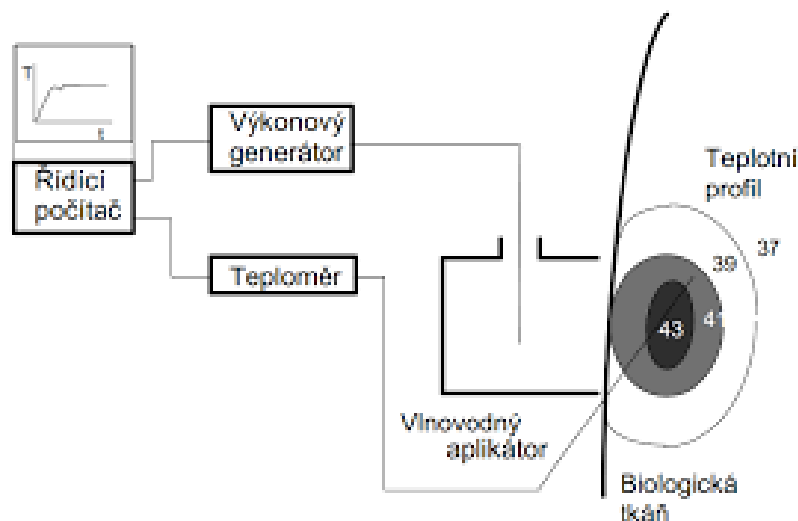
## 2.6 Infračervená hypertermie

Hypertermie využívající infračervené (IR) záření je určena pro povrchovou hypertermii do 1 cm hloubky. Dále se využívá pro celotělovou hypertermii s využitím izolovaných komor, aby se zamezilo ztrátám tělesného tepla. IR lampy pracují na frekvencích nad 300 GHz. IR energie je tkání silně absorbována díky přítomnosti OH vazeb ve vodě. Většího uplatnění nachází IR ohřev pro lokální ablaci tkáně díky jeho efektivitě a minimálnímu poškození okolní zdravé tkáně. [6]

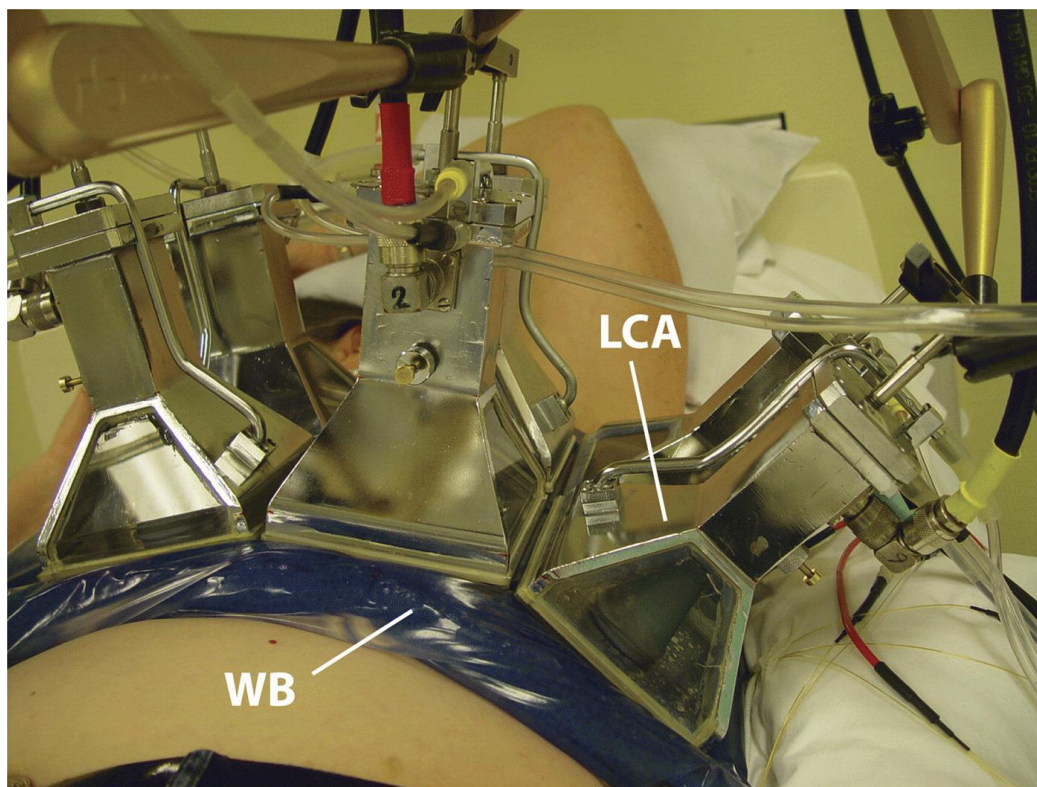
## 2.7 Mikrovlnná hypertermie

Mikrovlnná hypertermie patří mezi způsoby ohřevu tkáně využívající elektromagnetické (EM) záření. Aplikací vysokofrekvenčního (>1MHz) alternujícího sinusového EM pole, které je generováno anténou umístěnou ve vlnovodném aplikátoru, je možné dosáhnout zvýšení teploty v cílové oblasti. EM pole způsobí ohřev dielektrického prostředí (tkáně) rozpohybováním molekulového dipólu polárních molekul (např. vody). Nejčastěji se využívá pro povrchovou nebo intrakavitární hypertermii. MW antény pracují obvykle na frekvencích 434 MHz (Evropa, Japonsko), 915 MHz (USA) nebo 2450 MHz. Pro léčbu je možné použít jeden nebo více aplikátorů v závislosti na velikosti léčené oblasti. Rozsahu této oblasti je pak nutné přizpůsobit maximální možnou teplotu nastavením výkonu pro jednotlivé antény tak, aby nedocházelo k poškození zdravé tkáně a celkovému přehřívání organismu. [6, 7]

Soustava pro hypertermickou léčbu je tvořena aparaturou pro ohřev tkáně, částí umožňující měřit teplotu v léčené oblasti, výkonovým generátorem a řídicím počítačem [1, 11]. Schéma této soustavy je zobrazeno na Obr. 2.3.1. Na Obr. 2.3.2. je pak vidět fotografie aparatury skládající se z vodního bolusu (WB), šesti aplikátorů LCA a kabelových přívodů.



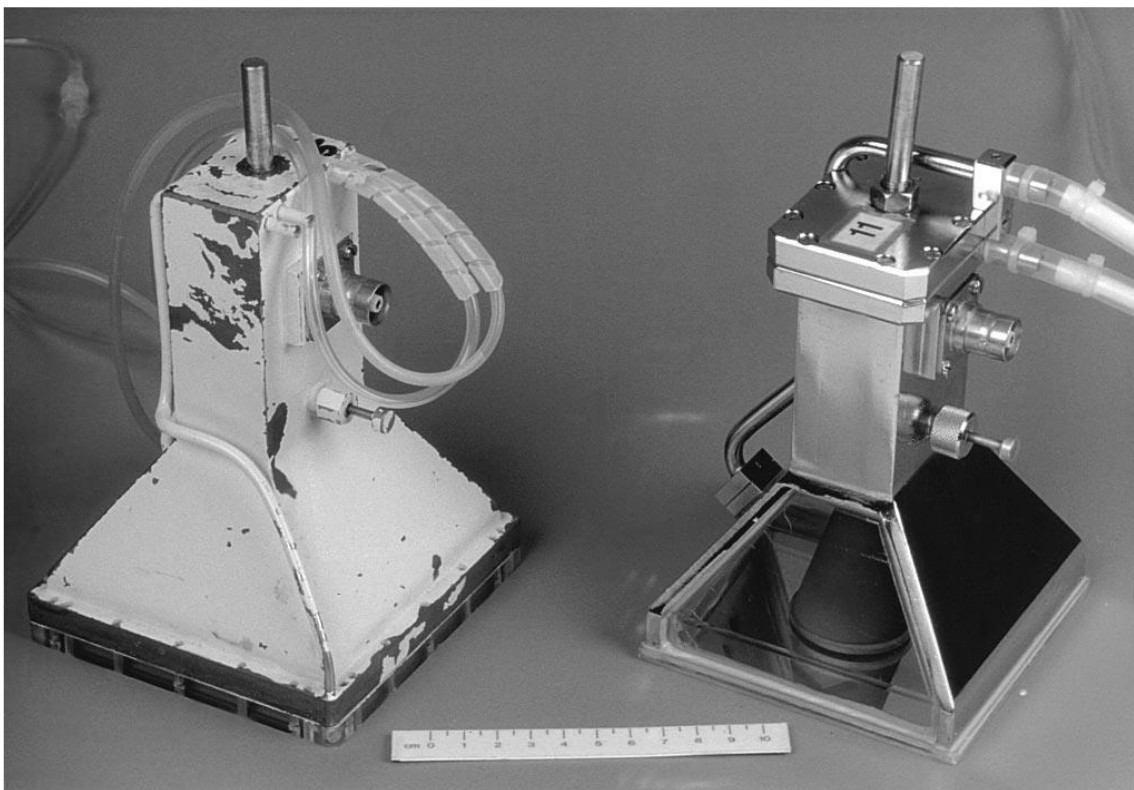
Obr. 2.3.1.: Blokové schéma hypertermické soustavy, převzato z [11]



Obr. 2.3.2.: Fotografie aparatury pro mikrovlnnou povrchovou hypertermii, převzato z [15]

Vlnovodné aplikátory pro lokální mikrovlnnou hypertermii mohou být různých tvarů. Nejčastěji mají obdélníkový nebo kruhový průřez. Aplikátor může být naplněn dielektrickým materiálem, například destilovanou vodou. Důvodem je snížení rozdílů impedancí při přechodu z prostředí vlnovodu do prostředí tkáň. Na přechodu mezi prostředími o různých dielektrických parametrech dochází k odrazu části MW napětí. Použitím materiálů s podobnými dielektrickými vlastnostmi se odraz energie minimalizuje. [11, 16]

V této práci jsou použity aplikátory LCA (*Lucite-Cone-Applicator*) pracující na frekvenci 434 MHz s aperturou  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  [9]. Jedná se o vlnovodný trychtýřový aplikátor, u něhož byly boční vodivé stěny trychtýře nahrazeny dielektrickým materiálem z plexiskla, a dále byl umístěn PVC kužel uvnitř apertury trychtýře. Vnitřek aplikátoru je vyplněn deionizovanou vodou. Na rozdíl od dříve používaných vlnovodných vodou plněných aplikátorů WGA (*Wave-Guide Applicator*), u kterých se nejvíce zahřívá středová oblast cílové oblasti, je ohřev při použití LCA téměř konstantní v celé této oblasti apertury aplikátoru. Homogenní rozložení umožňuje dosáhnout vyšší průměrné teploty při zachování maximální možné teploty ohřevu a dosáhnout tak většího efektivního pole. WGA má stěny vyrobené z mosazi. Na fotografii na Obr. 2.3.2. jsou vidět oba aplikátory. Vlevo je umístěn WGA a vpravo LCA, oba mají vyzařovací aperturu  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Účinnost obou typů antén se pohybuje v rozmezí od 45–55 % . [16, 17]



Obr. 2.3.2.: Fotografie vlnovodných aplikátorů WGA (vlevo) a LCA (vpravo), oba s vyzařovací aperturou  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , převzato z [17]

Ohřev mikrovlnnými aplikátory je vylepšen teplotně řízeným vodním bolusem naplněným demineralizovanou vodou, který je umístěn mezi aplikátorem a kůží. Aby se zamezilo přilepení vodního bolusu ke kůži, je nutné vložit mezi kůži a vodní bolus vrstvu navlhčené gázy. Použitím vodního bolusu je dosaženo lepšího přenosu MW z aplikátoru do léčené oblasti. Dále umožňuje kontrolu povrchové teploty a zabráňuje poškození tkáně v důsledku vzniku oblastí s vyššími teplotami na okrajích oblasti léčby. [4, 10, 11]

Pro optimální efektivní velikost oblasti léčby by měl bolus přesahovat otvor aplikátoru alespoň o 25 mm a jeho výška by neměla přesahovat 20 mm. Teplota vodního

bolusu je nastavena v závislosti na jeho velikosti a hloubce nádorového ložiska a pohybuje se v rozmezí 36–42 °C. Použitím vodního bolusu o určité teplotě je možné částečně regulovat hloubku teplotního maxima. Teplota dále exponenciálně klesá. Stálá teplota vodního bolusu se zajišťuje cirkulací vody přes termostat. [6, 7]

## 2.8 Plánování hypertermické léčby

Cílem plánování hypertermické léčby (HTP) je nalezení takových hodnot parametrů ovlivňujících výslednou teplotu v ohřívané tkáni, aby byl léčebný účinek co nejlepší, a zároveň aby nedošlo k poškození zdravé tkáně překročením maximální přípustné teploty. Simulace umožňují posoudit průběh léčby před jejím provedením. Dále je možné výsledky plánování využít ke zpětnému porovnání s naměřenými hodnotami během léčby a využít jich k nalezení nejvhodnějších léčebných postupů. Aby se při vyhodnocování snížil vliv odlehlých hodnot, klinické teploty se často vyjadřují jako percentilové hodnocení. Například T50 naznačuje, že 50 % měřených bodů, 50 % objemu léčené oblasti, překročí danou hodnotu teploty, medián teploty T50. [5, 7]

Pro HTP jsou využívány 3D modely, které jsou vytvořeny ze snímků z CT nebo MR (magnetická rezonance) a jsou rozčleněny na jednotlivé tkáně. Dalším krokem je nasimulování rozložení energie, která je do tkáně dodána ze zdroje v aplikátoru. Při plánování MW hypertermie sledujeme rozložení SAR (*Specific absorption rate*), jež pak může být vstupním parametrem pro teplotní simulaci. Ta zobrazuje předpokládané rozložení teploty v průběhu léčby v závislosti na materiálových parametrech jednotlivých tkání. Výsledná teplota v tkáni je nejvíce ovlivněna prokrvením (perfuzí). Proudící krev zajišťuje chlazení tkáně. Tento parametr je však obtížné vyjádřit matematicky kvůli své proměnlivosti, kterou ovlivňuje hustota cévního prostoupení tkáně i fyzický a psychický stav pacienta. HTP predikce zatím nedokážou zcela eliminovat vznik horkých míst na rozhraní dvou tkání (např. kost-sval). Do léčené oblasti se proto zavádí několik katetrů, které zajišťují invazivní měření teploty v postižené tkáni. Ze získaných dat je pak možné upravit a kontrolovat průběh léčby. [5, 7]

## **3 Cíle práce**

Cílem tohoto projektu je ověřit přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě. Z plně anonymizovaných naměřených dat deseti pacientů léčených povrchovou hypertermií na univerzitním medicínském centru Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam Nizozemsko, vytvořím teplotní simulace v programu Sim4Life. Teplotní parametry tkání nastavím tak, aby predikované teploty co nejlépe odpovídaly naměřeným hodnotám.

### **3.1 Segmentace**

Z CT snímků sestavím 3D model v programu iSeg. Model bude rozlišovat tkáň tuku, svalu, kostí, vzduchu, plic a nádoru, pokud byl přítomen.

### **3.2 Simulace**

V programu Sim4Life vytvořím EM simulaci a teplotní simulaci. Parametr perfuze a tepelné vodivosti jednotlivých tkání nastavím tak, aby bylo dosaženo nejlepší možné shody mezi predikovanými a naměřenými teplotami.

### **3.3 Vyhodnocení přesnosti predikce**

Predikované hodnoty teploty z teplotních senzorů porovnáám s hodnotami naměřenými během léčby a dále vypočítám teplotní rozložení v tkáni a určím medián T50 v léčené oblasti.

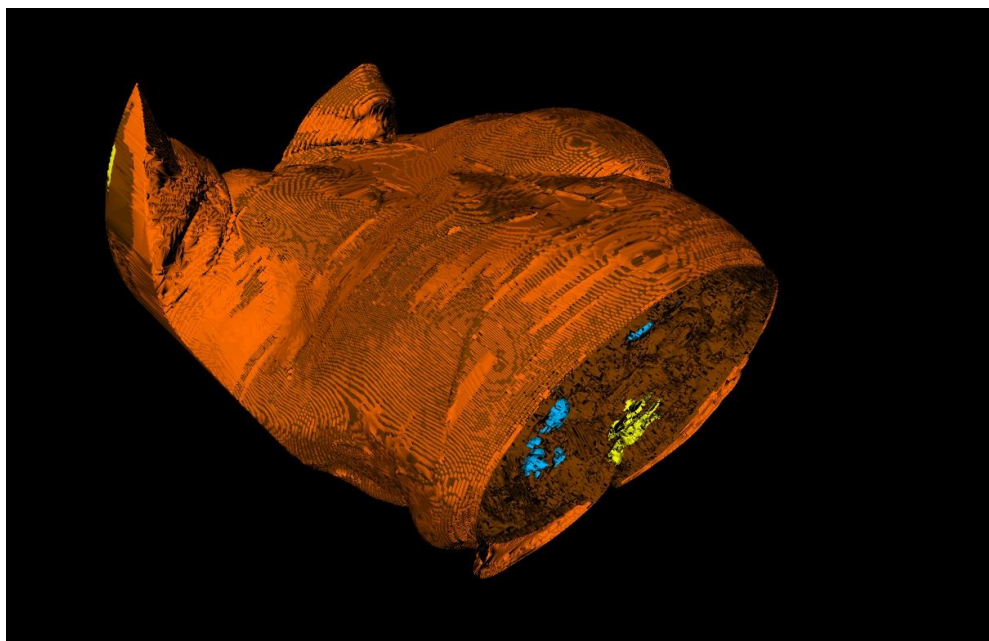
## 4 Metody

### 4.1 Použitý software

Pro vytvoření 3D modelu z CT snímků byl použit program iSeg od společnosti Zurich Med Tech. Simulace byly vytvořeny v programu Sim4Life od téže společnosti. Zpracování dat bylo provedeno v prostředí MS Excel, teplotní medián T50 byl stanoven v prostředí MATLAB od společnosti MathWorks.

### 4.2 Segmentace

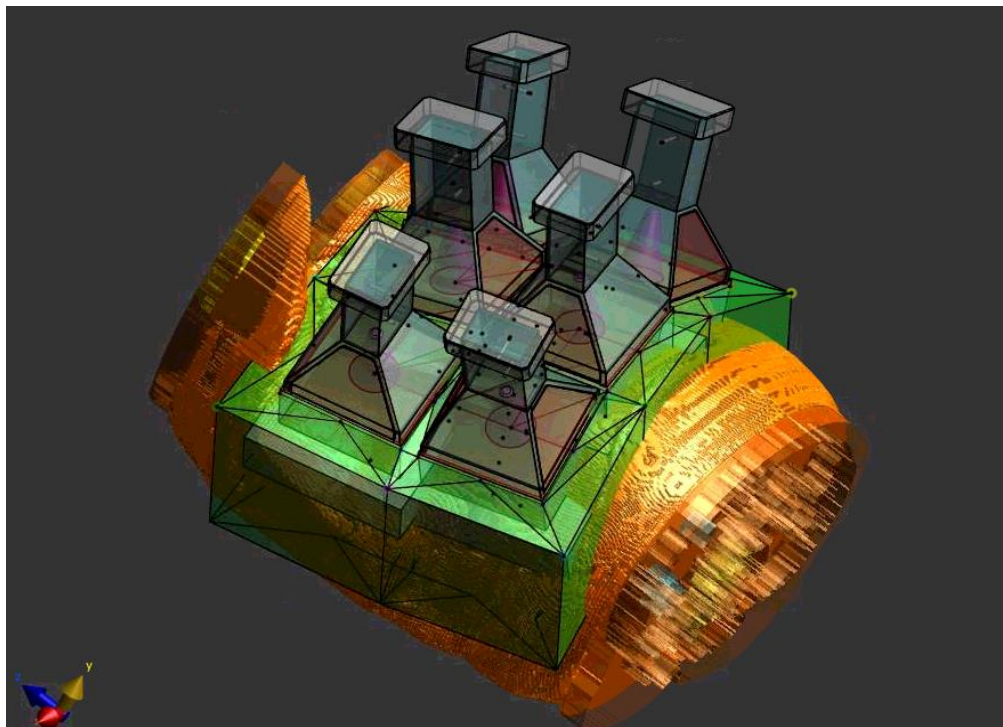
Z CT snímků jsem vytvořila 3D model v programu iSeg. Data jsou plně anonymizována. CT snímky jsem naimportovala do programu. Tkáně byly přidělovány podle hodnoty úrovně šedi CT snímku. Všechny body s vyšší hodnotu intenzity oproti nastavené prahové (*Thrashold*), měly nově hodnotu 255, všechny ostatní měly hodnotu 0. Nejprve bylo celé tělo označeno jako tuková tkáň (*Fat*), která má nejnižší prahovou hodnotu. Tmavé oblasti uvnitř těla s hodnotou 0, které odpovídají umístění plic, byly označeny jako plicní tkáň (*Lung*). Ostatní tmavé oblasti byly nastaveny jako vzduch (*Air\_internal*). Svalová tkáň (*Muscle*) měla na CT snímku světlejší odstín, nastavená prahová hodnota byla proto vyšší. Byla označena přepsáním stávající tukové tkáně. Stejně jsem postupovala i pro kostní tkáň (*Bone*). Po každé změně prahové hodnoty okénka jsem opravila v záložce *OLC* zobrazenou oblast pomocí funkcí *Fill Holes* a *Remove Islands*. *Hole size* a *Island size* byla nastavena na hodnotu 30. *Object value* byla nastavena na 255. Na Obr. 4.2.1. je zobrazen vytvořený 3D model hrudníku pacientky z CT snímků. Model je rozdělen na jednotlivé tkáně uvedené výše.



Obr. 4.2.1.: Model vytvořený v programu iSeg

## 4.3 Simulace

Do programu Sim4Life byl nainportován vytvořený 3D model z CT snímků a model aplikátorů s vodním bolusem. Na Obr. 4.3.1. je zobrazen příklad patientského modelu, který byl použit pro simulace. Model se skládá z modelu pacienta, který byl vytvořen z CT snímků, šesti LCA a modelu vodního bolusu.



Obr. 4.3.1.: Příklad patientského modelu v Sim4Life

### 4.3.1 EM simulace

Pro simulaci EM pole jsem použila simulaci FDTD (*Finite Difference in Time Domain*). Tato simulace využívá metody konečných diferencí v časové oblasti. Prostor je rozdělen do krychlové mřížky, každý segment je definován příslušnými dielektrickými parametry. EM pole je charakterizováno šesti složkami, třemi elektrickými a třemi magnetickými.

V záložce EM FDTD jsem spustila simulaci *Multiport*. Tato simulace dokáže nasimulovat situaci, kdy je přítomno více zdrojů. Rozbalil se strom s jednotlivými záložkami, ve kterých je možné nastavit parametry simulace. V záložce *Setup* byla nastavena délka trvání simulace (35 period harmonického signálu na frekvenci 434 MHz). V *Materials* jsem nastavila dielektrické parametry materiálů jednotlivých částí modelu. Všechny kovové části LCA byly namodelovány jako ideální elektrický vodič, *perfect electric conductor* (PEC). Materiály tkání byly nastaveny pomocí *Assign Materials*, jež přiřadí dielektrické parametry materiálové databáze programu Sim4Life v závislosti na použité frekvenci. Materiálové parametry nádoru byly převzaty z článku [9]. Hodnoty materiálových parametrů použitých v EM simulaci uvádím v Tabulce 4.3.1.1.

Tabulka 4.3.1.1.: Tabulka materiálových parametrů pro EM simulaci

	Relativní permitivita $\epsilon_r [-]$	Vodivost $\sigma \left[ \frac{S}{m} \right]$	Hustota $\rho \left[ \frac{kg}{m^3} \right]$
Voda	78,0	0,040	1000
Lucite	2,2	0,004	1180
Vzduch	1	0	1,2
Sval	56,9	0,805	1090
Tuk	11,6	0,082	911
Kost	22,3	0,241	1178
Plíce	23,6	0,380	394
Nádor	57,9	0,850	1040

V *Ports* byl nastaven typ a frekvence signálu (*Harmonic*,  $f = 434$  MHz). V *Sensors* byly přiřazeny senzory k aplikátoru. V *Grid* jsem nastavila jemnost a rozlišení mřížky. Ve FDTD nastavení mřížky byl zvolen maximální krok 5 mm a rozlišení 0,5 mm, pro kovové části jsem zvolila maximální krok 1 mm a geometrické rozlišení 0,5 mm, pro zdroj pak maximální krok 1 mm a geometrické rozlišení 1 mm. Ve *Voxels* byla simulace diskretizována, vygenerovaly se voxely. Aby se jednotlivé části modelu nepřekrývaly, bylo nutné jim nastavit prioritu, s jakou se budou voxely generovat (prioritu 5 měly prvky s nastaveným materiálem PEC, kužel aplikátoru *Cone* měl prioritu 4, stěny aplikátoru *Lucite* prioritu 3, voda uvnitř aplikátoru *WaterLCA* a model složený z tkání *PatFile* prioritu 1, ostatní části modelu měly prioritu 0). V záložce *Solver* byla simulace spuštěna tlačítkem *Run*.

V záložce *Analysis* jsem provedla extrakci výsledků EM simulace. Složku *Overall Field* je možné rozbalit pomocí nástroje *Sensor Extractor*. V okně *Properties* byl pak nastaven výkon LCA. Hodnota výkonu byla nastavena tak, aby se shodovala s výkonem LCA při léčbě. Takto nastavené zdroje byly dále využity pro definování zdrojů v teplotní simulaci.



### 4.3.2 Teplotní simulace

Pro zobrazení teplotního rozložení jsem zvolila teplotní simulaci *Stationary*. Tato simulace dosáhne ustáleného stavu nezávisle na čase. V jednotlivých záložkách nastavíme parametry teplotní simulace. V *Setup* byl typ simulace nastaven na *Pennes*. Teplotní rozložení při tomto nastavení je pak programem Sim4Life vypočteno dle vztahu [5]

$$c \rho \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho Q + \rho SAR - \rho_b c_b \rho \omega (T - T_b) \quad (4.3.2.1)$$

kde  $c$  [J/kg K] je měrná tepelná kapacita,  $\rho$  [kg/m<sup>3</sup>] je hustota,  $k$  [W/m K] představuje tepelnou vodivost,  $T$  [K] teplotu,  $\rho_b$  [kg/m<sup>3</sup>] je hustota krve,  $c_b$  [J/kg K] měrná tepelná kapacita krve,  $\omega$  [ml/min kg] perfuze a  $T_b$  [K] teplota krve.  $SAR$  [W/kg] (*Specific absorption rate*) reprezentuje měrnou absorpci a  $Q$  [W/kg] je teplo, které je tkáni vytvářeno metabolicky. Tento vztah lze také najít v manuálu k programu Sim4Life.

V záložce *Materials* byly nastaveny materiály jednotlivých tkání. Využila jsem knihovny materiálů, tlačítkem *Assign Materials* byl zvolen příslušný materiál. Parametr perfuze (*Perfusion Rate*) všech tkání byl pak dále upravován při hodnotě tepelné vodivosti (*Thermal Conductivity*) pro 37 °C tak, aby teplota získaná z nasimulovaných senzorů teploty co nejlépe odpovídala při léčbě naměřeným teplotám. Následně byl stejný postup proveden pro tepelnou vodivost. Ta byla postupně měněna, zatímco parametr perfuze byl nastaven na hodnotu pro 37 °C. Hodnoty materiálových parametrů nádoru byly převzaty z článku [9]. Parametry všech materiálů použitých v teplotní simulaci jsou uvedeny v Tabulce 4.3.2.1.

Tabulka 4.3.2.1.: Tabulka materiálových parametrů pro teplotní simulaci (37 °C)

	Hustota $\rho$ $\left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}\right]$	Měrná tepelná kapacita $c$ $\left[\frac{\text{J}}{\text{kgK}}\right]$	Tepelná vodivost $k$ $\left[\frac{\text{W}}{\text{mK}}\right]$	Perfuzie $\omega$ $\left[\frac{\text{ml}}{\text{min kg}}\right]$
Sval	1090	3421	0,49	36,7
Kost	1178	2274	0,31	30,0
Tuk	911	2348	0,21	32,7
Plíce	394	3886	0,39	400,9
Vzduch	1000	1004	0,03	0,0
Nádor	1040	3950	0,51	27,0

Hustota vzduchu byla nastavena na hodnotu 1000 kg/m<sup>3</sup> z důvodu délky trvání simulace. Pokud by byla hustota nastavena na reálnou hodnotu (1,3 kg/m<sup>3</sup>), pak by simulace trvala několikanásobně déle. Tato úprava neovlivní výslednou nasimulovanou

teplotu, a proto je možné ji použít. Toto tvrzení jsem ověřila zopakováním simulace s různými hodnotami hustoty vzduchu (1 kg/m<sup>3</sup>, 1000 kg/m<sup>3</sup>, 10 000 kg/m<sup>3</sup>). [18]

Parametry specifické pro vodní bolus byly určeny nastavením *Boundary Conditions*. Teplota vodního bolusu byla nastavena na stejnou hodnotu jako při léčbě. Parametr *Heat transfer coefficient h* byl nastaven podle počtu LCA. Hodnoty byly převzaty z článku [4] a jsou uvedeny v Tabulce 4.3.2.2.

Tabulka 4.3.2.2.: Hodnoty parametru *Heat transfer coefficient h*

1 LCA	$h = 152 \text{ W/m}^2\text{K}$
2 LCA	$h = 107 \text{ W/m}^2\text{K}$
4 LCA	$h = 91 \text{ W/m}^2\text{K}$
6 LCA	$h = 70 \text{ W/m}^2\text{K}$

V *Initial Conditions* byla nastavena počáteční teplota pro okolní prostředí (25 °C) a počáteční teplota tkáně (37 °C). Do záložky *Sensores* byly přiřazeny senzory pro teplotní analýzu. V *Sources* bylo přidáno nové nastavení *Analysis Source* a teplotní simulace byla tak propojena s EM simulací. Výkon pro každý LCA byl nastaven podle hodnoty výkonu na konci léčby, kdy je předpoklad ustáleného stavu teploty uvnitř léčené oblasti. V *Grid* byla vygenerována mřížka (souboru tkání *PatFile* byl nastaven maximální krok 2,5 cm a rozlišení 0,5 cm, vodní bolus *WaterBolus* měl maximální krok 5 cm a rozlišení 2,5 cm, hlavní nastavení jsem ponechala automatické). Ve *Voxels* byla nastavena priorita jednotlivých částí pro vygenerování voxelů modelu. Vodnímu bolusu *WaterBolus* byla nastavena nejnižší priorita (priorita 0), všem ostatním skupinám pak byla nastavena priorita 1. To zajistí, aby vodní bolus nepřekrýval část trupu a zároveň přiléhal k jeho povrchu. V záložce *Solver* byla simulace spuštěna tlačítkem *Run*.

## 4.4 Vyhodnocení přesnosti predikce

Hodnoty teploty ze senzorů teploty v simulaci jsem porovnala s hodnotami naměřenými na konci léčby, tj. v ustáleném stavu. Pro každý teplotní senzor byl vypočten rozdíl predikované a naměřené teploty. Z těchto rozdílů byl vypočten průměr podle vztahu

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (4.4.1.)$$

Kde  $\bar{x}$  je aritmetický průměr ze všech vzorků,  $N$  je počet vzorků a  $x_i$  představuje konkrétní hodnotu.

Z rozdílů predikovaných a naměřených teplot pak byly stanoveny nepřesnosti měření predikovaných teplot. Výběrová směrodatná odchylka rozdílů predikovaných a

naměřených hodnot teploty ze všech senzorů byla vyhodnocena pro všechny léčby všech deseti pacientů. Byla stanovena podle vztahu

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (4.4.2.)$$

Kde  $s$  je výběrová směrodatná odchylka,  $N$  je počet vzorků ve výběru,  $x_i$  představuje konkrétní hodnotu a  $\bar{x}$  aritmetický průměr ze všech vzorků.

Nepřesnosti měření predikce teplot pro standartní model perfuze a tepelné vodivosti (při 37 °C) byly určeny podle vztahu (4.4.2.). Dále jsem měnila hodnotu jednoho z parametrů, dokud nebyl průměr z rozdílů naměřených a predikovaných teplot roven nule. V takovém případě byla nalezena shoda mezi predikovanými a naměřenými hodnotami. [19] Průměry z rozdílů teplot byly vyneseny do grafu v závislosti na procentuální změně jednoho z parametrů (perfuze, tepelná vodivost). Získanými body byla proložena kvadratická funkce. Průsečík této funkce s vodorovnou osou označoval bod nalezené shody predikovaných a naměřených teplot. Pokud byla hodnota spolehlivosti tohoto odhadu ( $R^2 < 0,95$ ), pak byla výsledná hodnota parametru vypočtena lineární interpolací dvou nejbližších bodů, jejichž spojnice protínala vodorovnou osu. Pro nalezené hodnoty perfuze a tepelné vodivosti byla vytvořena samostatná simulace. Nepřesnosti měření predikce teplot z těchto simulací byly určeny stejným postupem jako pro standartní model.

Medián teploty T50 v léčené oblasti byl vypočten pomocí prostředí MATLAB. Hodnoty teplotního rozložení v léčené oblasti byly vloženy do souboru *.mat* a načteny do prostředí MATLAB, kde byl z hodnot vypočten medián teploty T50. Toto bylo provedeno pro všechny léčby všech deseti pacientů. Cílová oblast byla u všech pacientů vyznačena lékařem a charakterizuje oblast léčebného účinku hypertermické léčby.

## 5 Výsledky

Všechny simulace byly provedeny s nastavenou okolní teplotou 25 °C. Počáteční teplota všech tkání byla nastavena na 37 °C. V Tabulce 5.1. uvádím seznam patientských dat, které jsem pro simulace použila. Ke každému z pacientů je v tabulce uveden počet aplikátorů a počet funkčních senzorů teploty při jednotlivých léčbách. Každý z pacientů podstoupil čtyři hypertermické léčby (HT 1–4). Simulace byly provedeny pro každou léčbu zvlášť.

Tabulka 5.1.: Seznam patientských dat

Číslo pacienta	Počet aplikátorů	Počet funkčních senzorů			
		HT 1	HT 2	HT 3	HT 4
1	6 LCA	9	9	9	9
2	6 LCA	9	9	9	9
3	2 LCA	9	8	8	8
4	6 LCA	10	10	10	10
5	6 LCA	11	11	12	10
6	6LCA	13	13	12	11
7	6LCA	11	11	11	11
8	4LCA	4	4	4	4
9	4LCA	10	10	10	10
10	1 LCA	3	3	3	3

Pro urychlení teplotních simulací byla hustota vzduchu nastavena na 1000 kg/m<sup>3</sup>. Pro 5 různých simulací (s nastavenými parametry perfuze a tepelné vodivosti pro 37 °C) jsem nastavila hustotu vzduchu na hodnoty 1 kg/m<sup>3</sup>, 1000 kg/m<sup>3</sup> a 10 000 kg/m<sup>3</sup>, abych ověřila, že tato změna neovlivní výsledky simulace. Průměry rozdílů predikovaných teplot pro vyšší hustoty vzduchu (1000 kg/m<sup>3</sup> a 10 000 kg/m<sup>3</sup>) oproti správné hustotě vzduchu (1 kg/m<sup>3</sup>) jsou uvedeny v Tabulce 5.2. pro každou ze simulací.

Tabulka 5.2.: Vliv nastavené hustoty vzduchu na výsledky simulace

Číslo pacienta, číslo léčby	Průměrný rozdíl teploty oproti hustotě vzduchu 1 kg/m <sup>3</sup>	
	1000 kg/m <sup>3</sup>	10 000 kg/m <sup>3</sup>
1_HT 1	0,0069 °C	0,0069 °C
2_HT 1	0,0117 °C	0,0117 °C
3_HT 1	0,0014 °C	0,0014 °C
4_HT 1	0,0003 °C	0,0003 °C
5_HT 1	0,0096 °C	0,0096 °C

Výsledné hodnoty teploty pro hustoty 1000 kg/m<sup>3</sup> a 10 000 kg/m<sup>3</sup> byly zcela totožné. Průměrná doba trvání simulace byla nejkratší pro nastavenou hustotu vzduchu 1000 kg/m<sup>3</sup> (34 s) a nejdelší pro nastavenou hustotu vzduchu 1 kg/m<sup>3</sup> (126 s).

Přesnost predikce teploty pro standartní model perfuze a tepelné vodivosti byla stanovena na  $(-0,16 \pm 2,08 \text{ °C})$ .

## 5.1 Vyhodnocení teplotních predikcí pro parametr perfuze

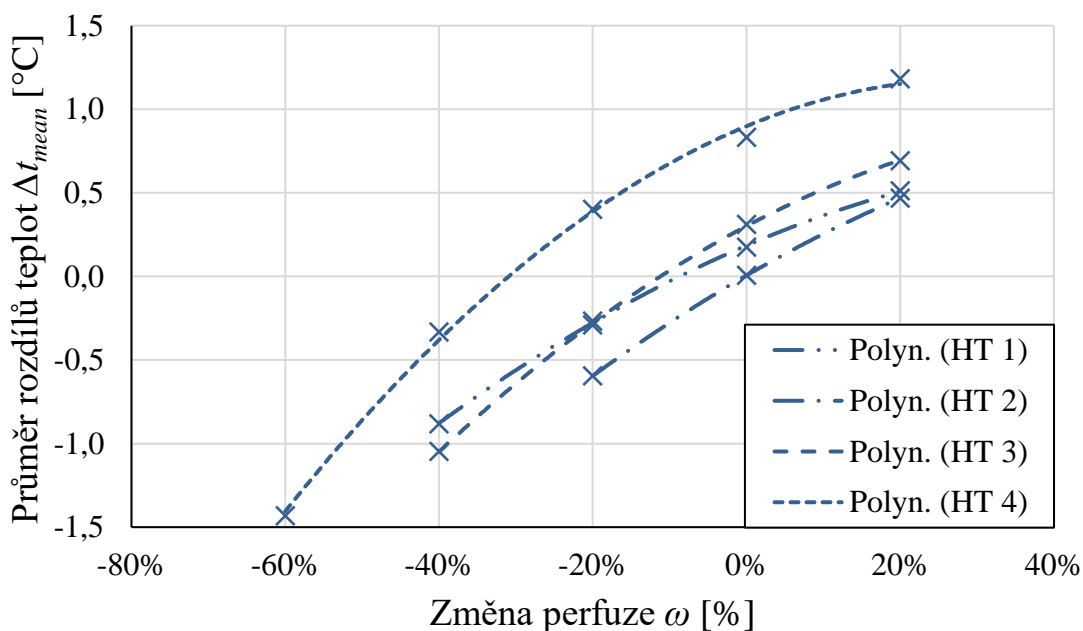
V Tabulce 5.1.1. jsou uvedeny hodnoty výsledné změny perfuze, které vykazovaly nejlepší shodu mezi naměřenými a predikovanými teplotami. Parametr tepelné vodivosti byl nastaven na hodnotu pro 37 °C, která je uvedena v Tabulce 4.3.2.1.

Tabulka 5.1.1.: Výsledné hodnoty změny perfuze

Číslo pacienta	Výsledná hodnota změny perfuze [%]			
	HT 1	HT 2	HT 3	HT 4
1	-59	-36	-40	-30
2	-60	19	-13	-8
3	-9	19	78	31
4	50	-1	84	50
5	-9	0	-11	-31
6	23	-8	13	-6
7	-47	-7	-27	-44
8	95	39	-14	-52
9	-15	45	105	37
10	-55	51	78	176

Hodnoty změny perfuze se pohybovaly v rozmezí -60 %–176 %. Výsledná hodnota shody mezi predikovanými a naměřenými teplotami byla stanovena na  $(-0,01 \pm 1,68 \text{ } ^\circ\text{C})$ . Hodnota byla vypočtena ze souboru 353 hodnot.

V grafu na Obr. 5.1.1. je uvedeno porovnání průběhů odchýlení predikovaných hodnot od naměřených teplot v závislosti na změně perfuze pro všechny čtyři léčby (pacient 5). Body vynesené do grafu byly vypočteny jako průměr rozdílů predikovaných a naměřených hodnot ze všech senzorů, které byly pro léčbu použity.



Obr. 5.1.1.: Graf porovnání průběhů predikovaných teplot v závislosti na změně perfuze pro všechny čtyři léčby pacienta 5

Průběhy predikovaných teplot pro jednotlivé léčby mají velmi podobný sklon, ale jsou vůči sobě posunuty. Tuto charakteristiku vykazují průběhy predikovaných teplot i u ostatních pacientů. Body jednotlivých průběhů jsou proloženy kvadratickou funkcí, pro kterou je hodnota spolehlivosti  $R^2$  minimálně 97 %.

## 5.2 Vyhodnocení teplotních predikcí pro parametr tepelné vodivosti

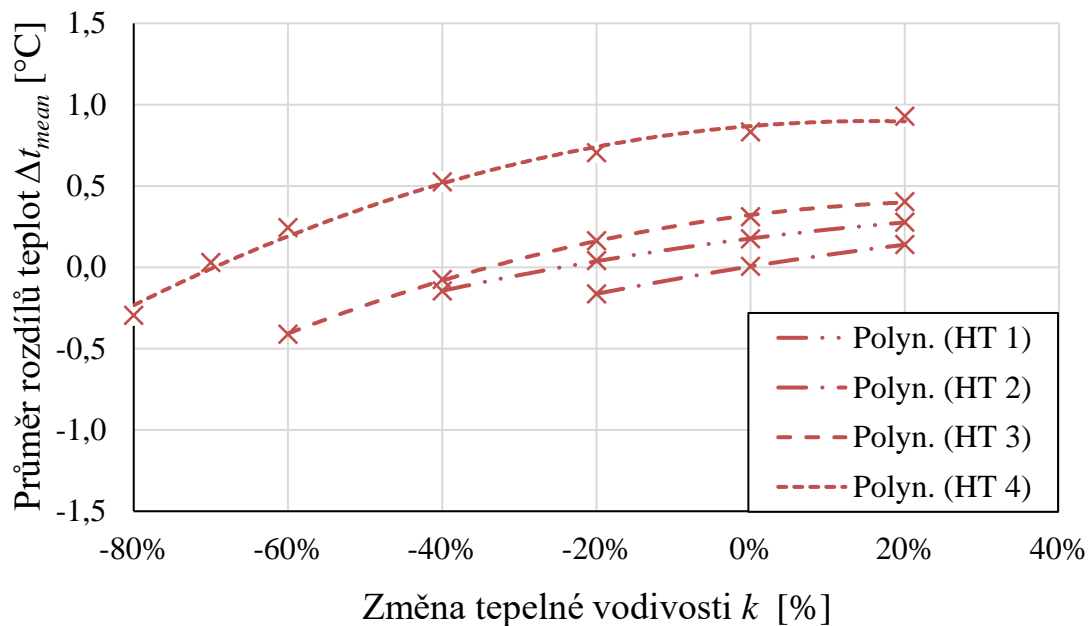
V Tabulce 5.2.1. jsou uvedeny hodnoty výsledné změny tepelné vodivosti. Parametr perfuze byl nastaven na hodnotu pro 37 °C, která je uvedena v Tabulce 4.3.2.1.

Tabulka 5.2.1.: Výsledné hodnoty změny tepelné vodivosti

Číslo pacienta	Výsledná hodnota změny tepelné vodivosti [%]			
	HT 1	HT 2	HT 3	HT 4
1	-88	-77	-77	-69
2	-98	50	-27	-24
3	-37	113	836	177
4	247	-5	388	305
5	-25	-1	-34	-70
6	110	-22	38	-19
7	-86	-21	-58	-83
8	1077	239	-34	-91
9	-27	157	333	120
10	-93	151	256	527

Hodnoty změny tepelné vodivosti se pohybovaly v rozmezí -98 %–1077 %. Výběrová směrodatná odchylka rozdílů predikovaných a naměřených hodnot teploty pro model tepelné vodivosti byla vypočtena stejným způsobem, jako byla určena pro model perfuze. Výsledná hodnota shody mezi predikovanými a naměřenými teplotami byla stanovena na  $(-0,01 \pm 1,70 \text{ } ^\circ\text{C})$ . Hodnota byla vypočtena ze souboru 353 hodnot.

V grafu na Obr. 5.2.1. je uvedeno porovnání průběhů odchýlení predikovaných hodnot teploty od naměřených teplot v závislosti na změně tepelné vodivosti. Postup výpočtu průměrů z rozdílů predikovaných a naměřených hodnot byl proveden stejným způsobem jako pro parametr perfuze.



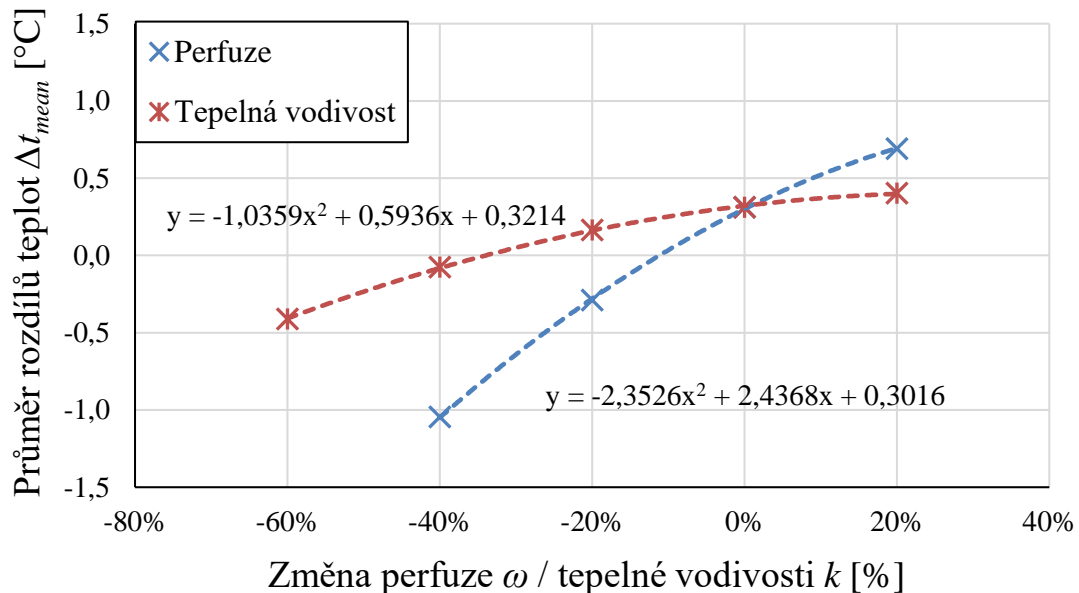
Obr. 5.2.1. Graf porovnání průběhů predikovaných teplot v závislosti na změně tepelné vodivosti pro všechny čtyři léčby pacienta 5

Průběhy predikovaných teplot pro jednotlivé léčby mají stejný sklon, ale jsou vůči sobě posunuty, podobně jako je tomu pro výše uvedené průběhy parametru perfuze. Tuto charakteristiku vykazují průběhy predikovaných teplot i u ostatních pacientů. Body jednotlivých průběhů jsou proloženy kvadratickou funkcí, pro kterou je hodnota spolehlivosti  $R^2$  minimálně 98 %.



### 5.3 Porovnání průběhů predikovaných teplot pro modely perfuze a tepelné vodivosti

V grafu na Obr. 5.3.1. jsou uvedeny průběhy odchýlení predikovaných hodnot teploty od naměřených teplot pro model změny perfuze i pro model změny tepelné vodivosti. Graf byl vytvořen z dat pro třetí hypertermickou léčbu pacienta 5.

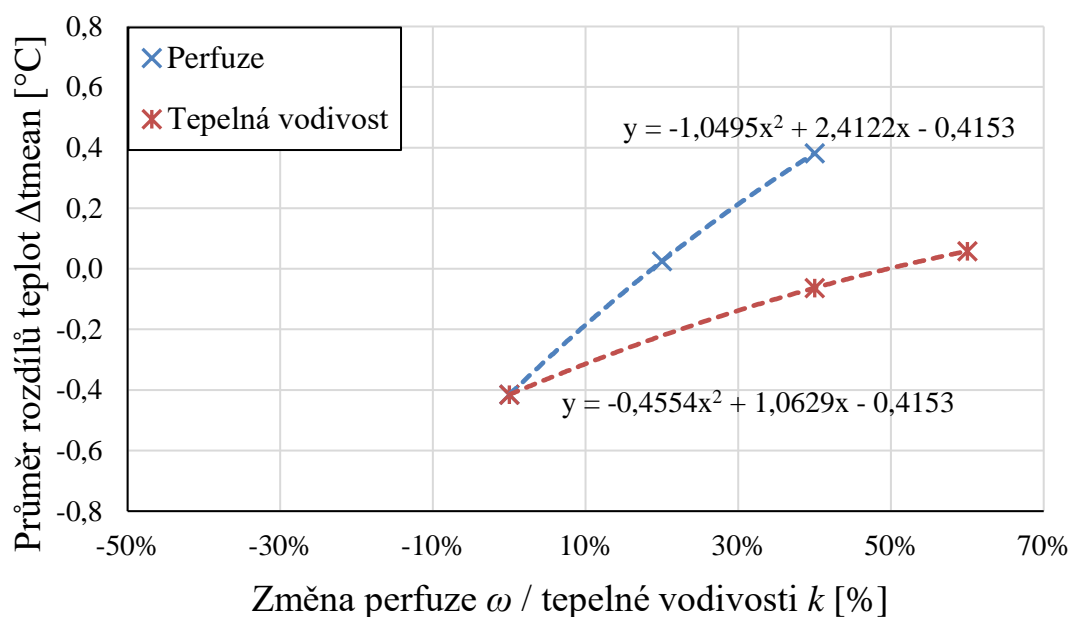


Obr. 5.3.1.: Graf porovnání vlivu změny parametrů perfuze a tepelné vodivosti na změnu teploty

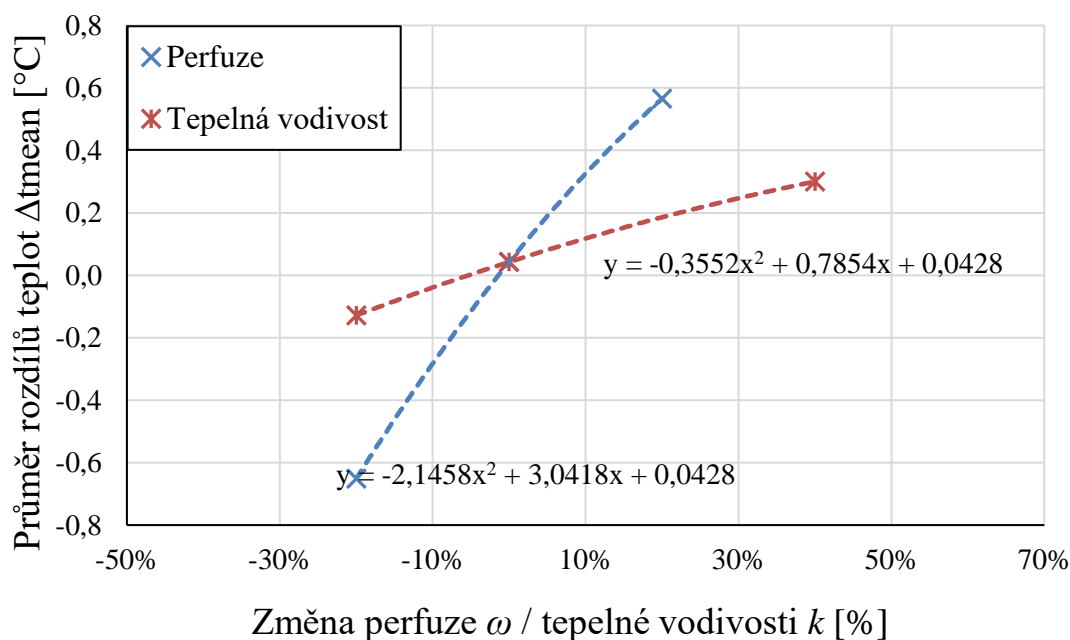
Z grafu je vidět, že perfuze ovlivňuje teplotu v tkáni více než tepelná vodivost. Pro ostatní pacienty vypadala situace obdobně. Křivky se liší sklonem, ale nejsou vůči sobě posunuty. Pro tabulkové hodnoty parametrů pro 37 °C, tedy pro nulovou změnu parametrů, je hodnota průměru rozdílů teplot  $\Delta t_{mean}$  společná pro obě závislosti.

## 5.4 Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů v rozmezí od -10 % do +50 %

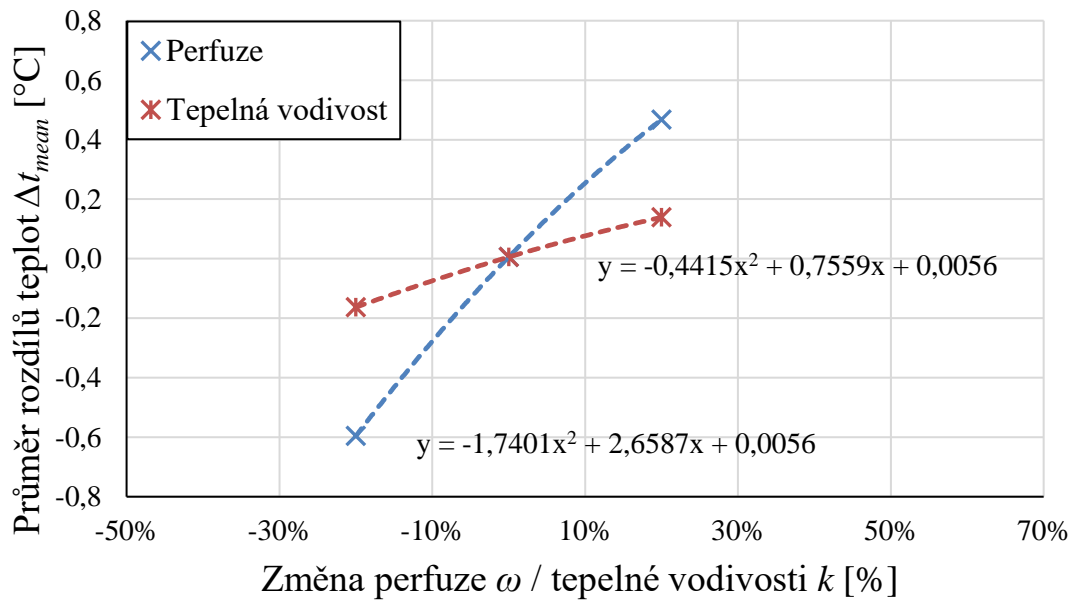
V této kapitole jsou porovnány výsledky léčeb, ve kterých byla změna obou parametrů v rozmezí od -10 % do 50 %. V grafech na Obr. 5.4.(1-4) jsou prezentovány výsledky léčeb, které nejlépe odpovídají fyziologickým hodnotám obou parametrů.



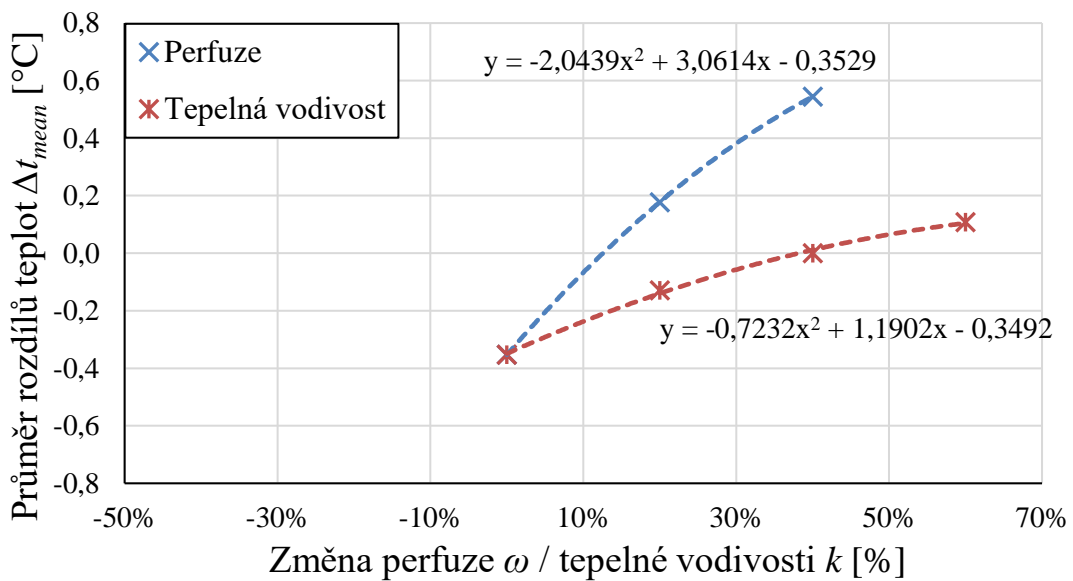
Obr. 5.4.1.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro druhou léčbu pacienta 2



Obr. 5.4.2.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro druhou léčbu pacienta 4



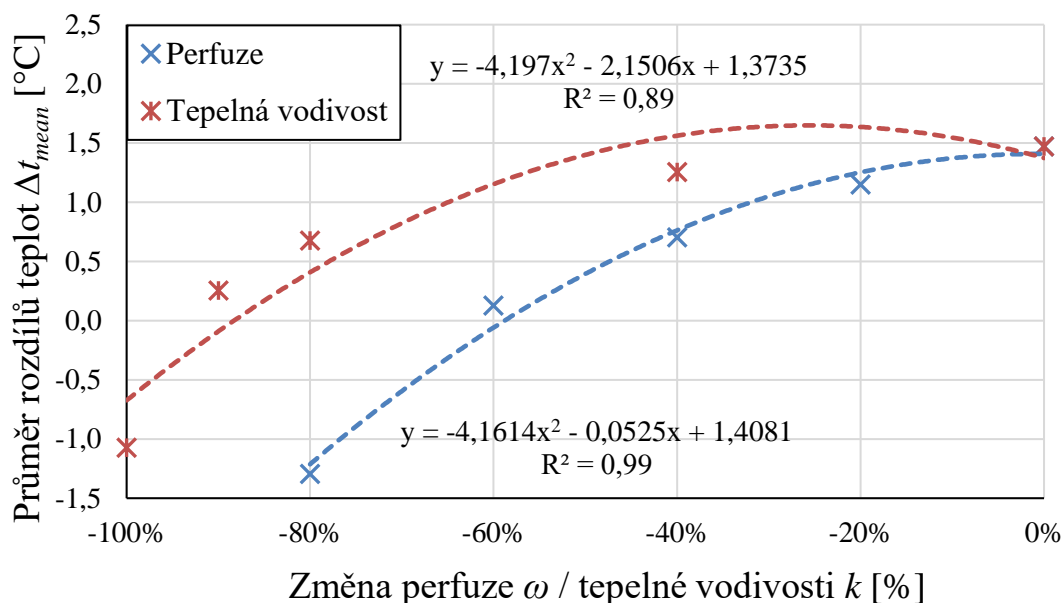
Obr. 5.4.3.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro druhou léčbu pacienta 5



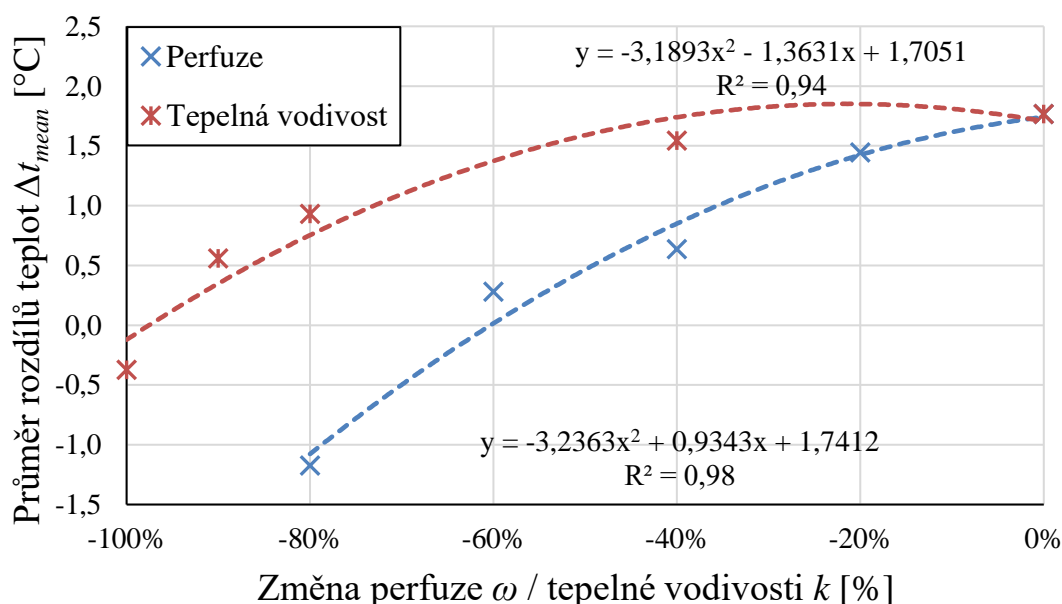
Obr. 5.4.4.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro třetí léčbu pacienta 6

## 5.5 Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů v rozmezí od -50 % do -100 %

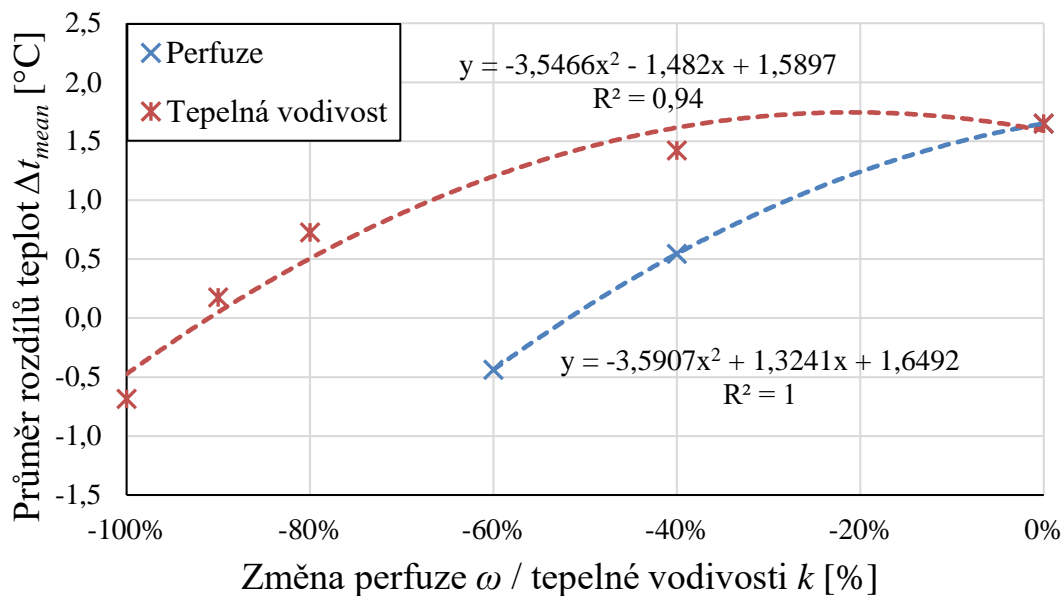
V této kapitole jsou porovnány výsledky léčeb, ve kterých byly hodnoty perfuze a tepelné vodivosti v rozmezí od -50 % do -100 %. V grafech na Obr. 5.4.(1-5) jsou prezentovány výsledky léčeb, které mají výslednou změnu parametrů hluboko pod hodnotou pro 37 °C.



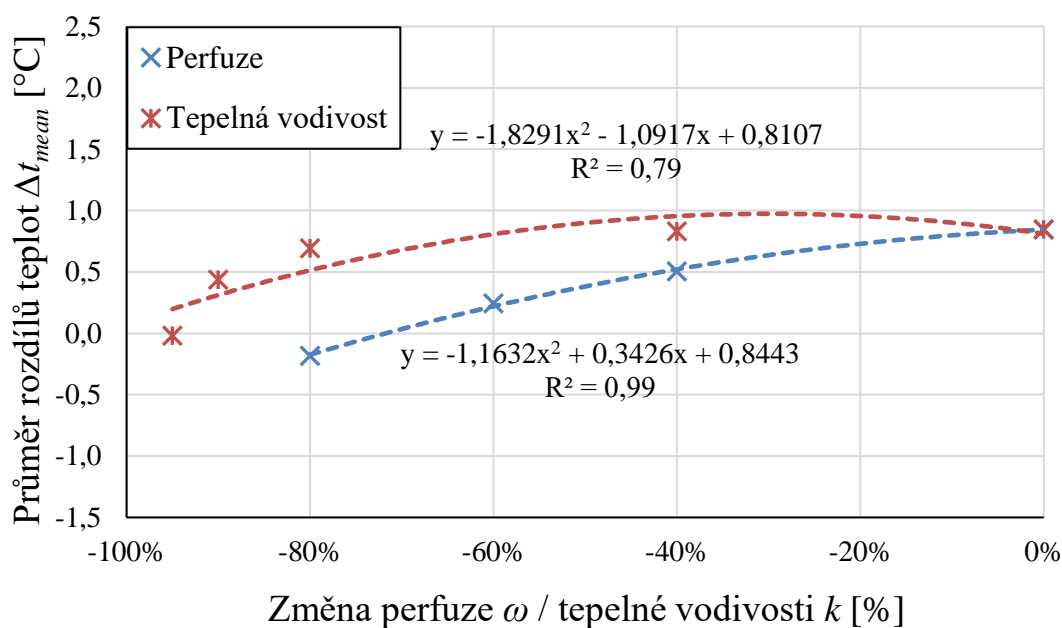
Obr. 5.5.1.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro první léčbu pacienta 1



Obr. 5.5.2.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro první léčbu pacienta 2



Obr. 5.5.3.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro čtvrtou léčbu pacienta 8

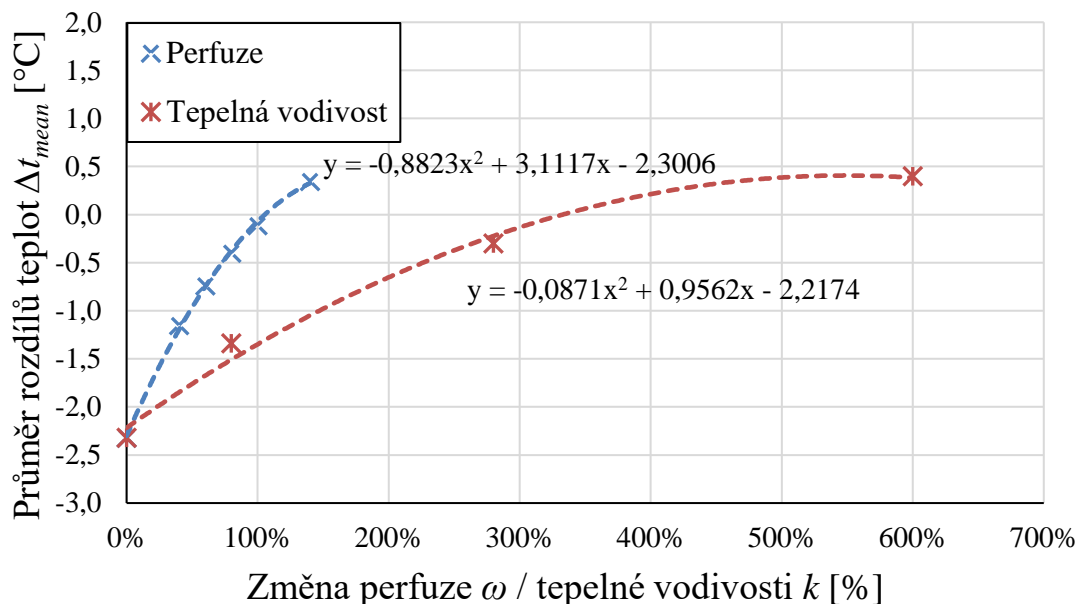


Obr. 5.5.4.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro první léčbu pacienta 10

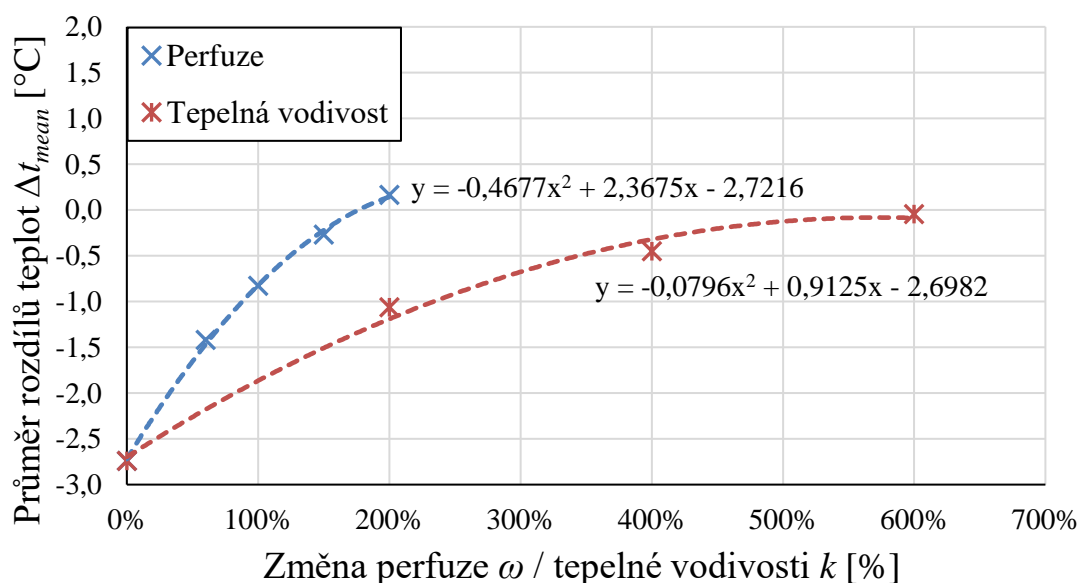
Pro průběhy závislosti rozdílů teplot na tepelné vodivosti byla hledaná hodnota parametru určena lineární interpolací dvou nejbližších bodů, jejichž spojnice protíná vodorovnou osu.

## 5.6 Porovnání léčeb s nalezenými hodnotami změny obou parametrů přesahujícími hodnotu +100 %

V grafech na Obr. 5.4.(1-5) jsou prezentovány výsledky léčeb, ve kterých hodnoty změny obou parametrů přesáhly hodnotu +100 %. Pro tyto léčby byla hodnota parametrů navýšena velmi vysoko.



Obr. 5.6.1.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro třetí léčbu pacienta 9



Obr. 5.6.2.: Graf průběhu predikovaných teplot v závislosti na parametrech perfuze a tepelné vodivosti pro čtvrtou léčbu pacienta 10

## 5.7 Medián teploty T50 v léčené oblasti

V Tabulce 5.7.1. a 5.7.2. jsou uvedeny hodnoty mediánu teploty T50 v léčené oblasti pro všechny léčby všech deseti pacientů.

Tabulka 5.7.1.: Tabulka hodnot T50 pro model perfuze závislý na teplotě

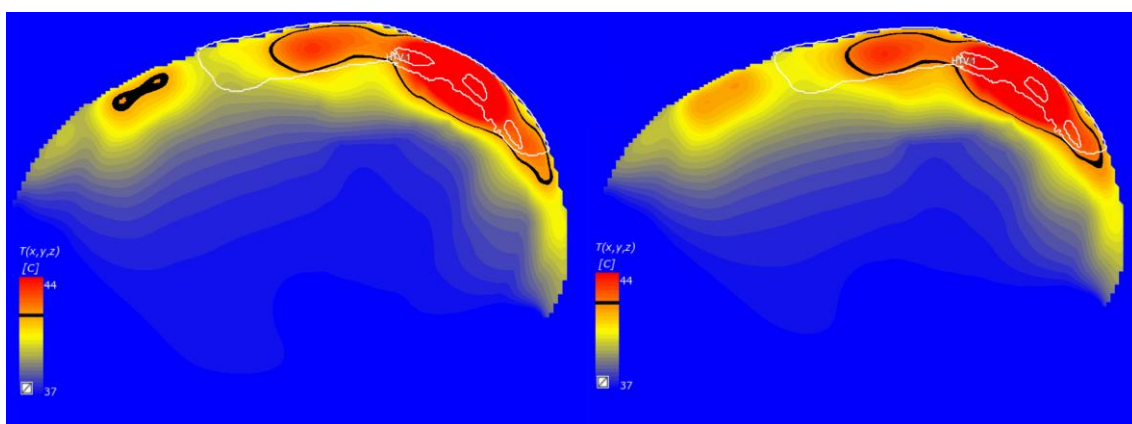
Číslo pacienta	Medián teploty T50 [°C]			
	HT 1	HT 2	HT 3	HT 4
1	43,01	42,81	42,43	43,44
2	44,46	41,99	43,47	44,48
3	41,67	41,40	40,89	41,62
4	40,97	42,03	41,74	42,29
5	40,27	40,45	40,92	41,25
6	39,95	41,25	40,99	40,88
7	41,95	40,51	41,79	41,88
8	41,99	42,07	44,03	47,49
9	41,50	40,48	40,11	40,31
10	38,97	40,74	40,59	40,03

Tabulka 5.7.2.: Tabulka hodnot T50 pro model tepelné vodivosti závislý na teplotě

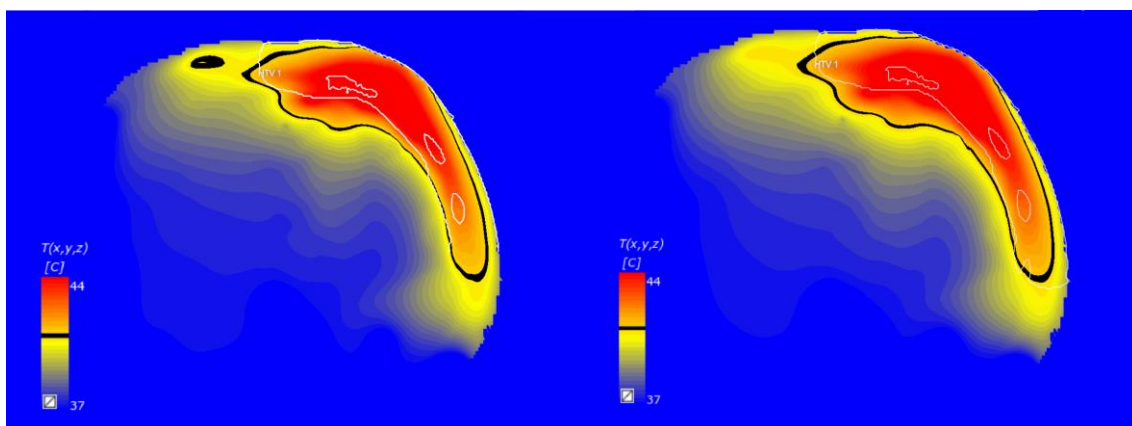
Číslo pacienta	Medián teploty T50 [°C]			
	HT 1	HT 2	HT 3	HT 4
1	41,21	42,47	41,80	43,09
2	43,80	42,15	43,33	44,51
3	41,70	41,34	40,77	41,68
4	40,92	42,05	42,17	42,05
5	40,21	40,45	40,84	41,07
6	40,08	41,07	41,07	40,85
7	40,77	40,44	41,30	40,90
8	41,50	41,94	43,94	45,60
9	41,42	40,56	40,50	40,44
10	37,40	40,95	40,85	40,56

Průměrná hodnota  $T_{50}$  pro model perfuze závislý na teplotě je  $41,72\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pro model tepelné vodivosti závislý na teplotě je tato hodnota rovna  $41,49\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

V následujících obrázcích (viz Obr. 5.7.(1-5)) jsou vykreslena teplotní rozložení v tkáni léčeb, pro které se hledané hodnoty parametrů pohybovaly v rozmezí od  $-10\%$  do  $+50\%$ . U těchto léčeb se  $T_{50}$  pohybovalo v rozmezí  $40,44\text{--}42,05\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Porovnání těchto léčeb je uvedeno v kapitole 5.4. V každém z obrázků je porovnáno teplotní rozložení pro model perfuze (vlevo) a pro model tepelné vodivosti (vpravo). Černou barvou je vyznačena teplota  $T_{50}$ , bílou linií je ohraničena léčená oblast. Všechna teplotní rozložení jsou v rozmezí  $37\text{--}44\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

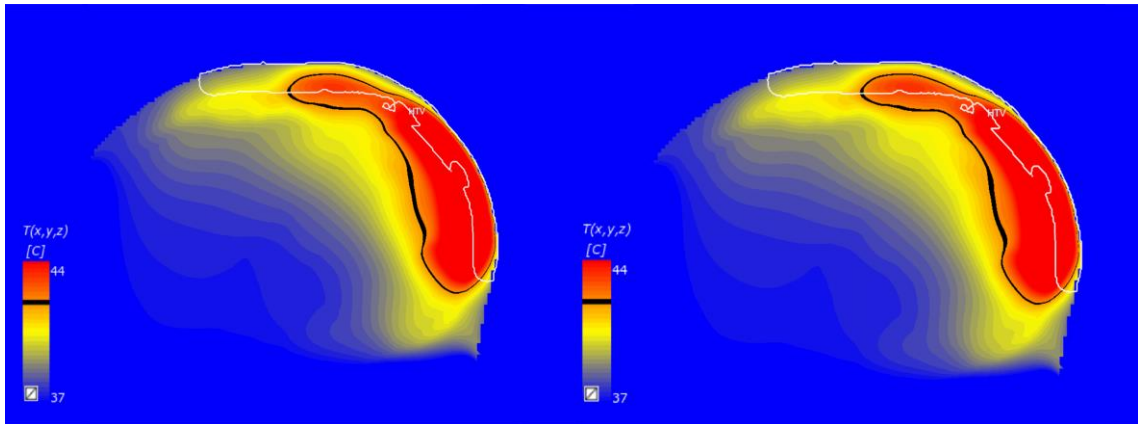


Obr. 5.7.1.: Teplotní rozložení v tkáni pacienta 2 (HT2), model perfuze závislý na teplotě (vlevo), model tepelné vodivosti závislý na teplotě (vpravo)

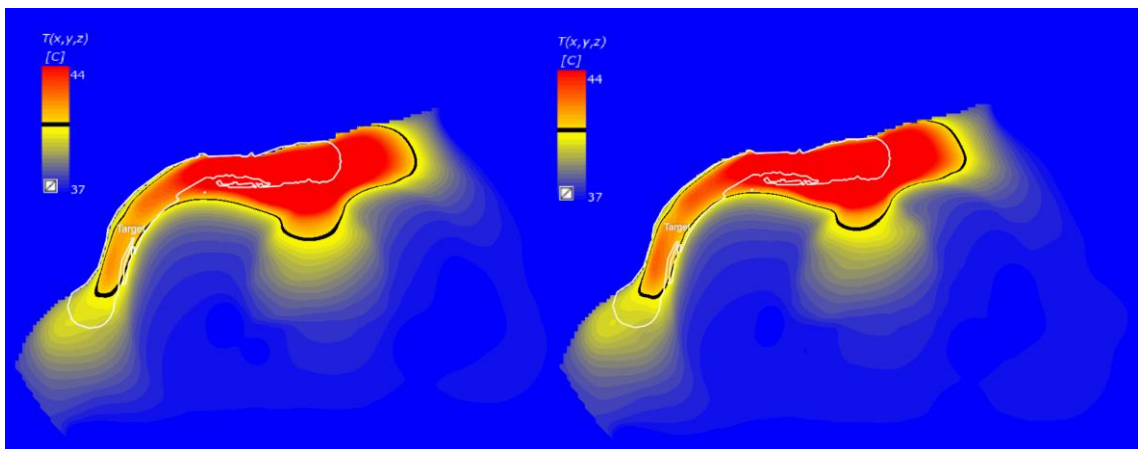


Obr. 5.7.2.: Teplotní rozložení v tkáni pacienta 6 (HT3), model perfuze závislý na teplotě (vlevo), model tepelné vodivosti závislý na teplotě (vpravo)





Obr. 5.7.3.: Teplotní rozložení v tkáni pacienta 4 (HT2), model perfuze závislý na teplotě (vlevo), model tepelné vodivosti závislý na teplotě (vpravo)



Obr. 5.7.4.: Teplotní rozložení v tkáni pacienta 5 (HT2), model perfuze závislý na teplotě (vlevo), model tepelné vodivosti závislý na teplotě (vpravo)

## 6 Diskuze

Přesnost teplotních predikcí v povrchové hypertermické léčbě pro standartní model perfuze a tepelné vodivosti byla  $(-0,16 \pm 2,08 \text{ }^\circ\text{C})$ . Abych přesnost predikce zvýšila, upravila jsem hodnoty perfuze a tepelné vodivosti.

Pro optimalizaci teplotní predikce povrchové hypertermické léčby byly získány hodnoty procentuálních změn perfuze a tepelné vodivosti (vzhledem k hodnotám pro  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ), se kterými se predikované teploty nejvíce blížily teplotám naměřeným během léčby. Hodnoty byly vypočteny jako kořeny funkcí, jimiž jsou získané hodnoty průměrů rozdílů teplot  $\Delta t_{mean}$  proloženy. Tyto průměry byly získány z rozdílů predikovaných a naměřených teplot jednotlivých senzorů. Z Grafu 5.1.1. a 5.2.1. je patrné, že závislost teploty v tkáni na perfuzi a tepelné vodivosti je pro všechny léčby velmi podobná. Průběhy jsou vůči sobě posunuty, což může být způsobeno různým nastavením výkonu aplikátorů pro jednotlivé léčby. V Grafu 5.3.1. je možné porovnat vliv obou parametrů na výslednou teplotu v tkáni. Z grafu je patrné, že parametr perfuze ovlivňuje výslednou teplotu v tkáni více než parametr tepelné vodivosti. V Tabulkách 5.1.1. a 5.2.1. jsou uvedeny nalezené hodnoty parametrů perfuze a tepelné vodivosti, které vykazovaly nejlepší shodu predikovaných a naměřených teplot. Tyto hodnoty jsou velmi rozdílné, a to i pro léčby (HT 1–4) jednoho pacienta. Velké odchýlení může být způsobeno například kvalitou kontaktu mezi vodním bolusem a kůží, kde by mohlo docházet k částečnému odrazu. V simulacích na sebe vodní bolus a povrch kůže těsně přiléhají, zatímco v praxi je mezi ně vložena vlhká gáza, která mohla být při konkrétní léčbě málo navlhčena nebo těsně nepřiléhala k vodnímu bolusu a pokožce. Změny mohou být také částečně způsobeny metabolickými změnami v průběhu dlouhodobé léčby.

Medián teploty v léčené oblasti T50 se pro oba modely pohyboval v rozmezí  $37,40\text{--}47,49 \text{ }^\circ\text{C}$ . Průměrná hodnota T50 pro model perfuze byla rovna  $41,73 \text{ }^\circ\text{C}$ , pro model tepelné vodivosti byla tato hodnota rovna  $41,49 \text{ }^\circ\text{C}$ . Rozmezí T50 je velmi široké a dosahuje i hodnot, které by tkáň výrazně poškodily. Pro léčby, u nichž bylo rozmezí nalezených hodnot parametrů perfuze a tepelné vodivosti od  $-10 \%$  do  $+50 \%$ , se T50 pohybovalo v rozmezí  $40,44\text{--}42,05 \text{ }^\circ\text{C}$ . To jsou hodnoty, které by bylo možné očekávat. Porovnání těchto léceb je uvedeno v kapitole 5.4. Jak je vidět z porovnání teplotních rozložení na Obr.5.7.(1-4), oba modely vykazují téměř shodné teplotní rozložení v tkáni. Medián teploty T50 je možné využít pro hodnocení efektivity hypertermické léčby. Stanovuje objem léčené oblasti, který má teplotu vyšší než T50. Výhodou hodnocení léčby pomocí mediánu teploty je, že se sníží vliv odlehlých hodnot a umožňuje tak lépe hodnotit kvalitu zacílení. Nereflektuje však případný vznik lokálních maxim, horkých míst, které mohou vést k významnému poškození tkáně i k nekróze, a proto je nutné pracovat s celým teplotním rozložením v tkáni.

Z rozdílů predikovaných a naměřených teplot z jednotlivých senzorů (ze simulace pro nalezenou hodnotu perfuze a tepelné vodivosti) byly stanoveny nepřesnosti měření predikce teploty. Výběrová směrodatná odchylka  $s = 1,70\text{ }^{\circ}\text{C}$  pro model parametru perfuze a  $s = 1,68\text{ }^{\circ}\text{C}$  pro model tepelné vodivosti. Obě hodnoty byly vypočteny ze souboru 353 hodnot. Takové nepřesnosti měření jsou poměrně vysoké a ukazují na fakt, že nestačí změna pouze jednoho z parametrů. Pokud má například svalová tkáň při  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  parametr perfuze roven  $37\text{ ml/min kg}$  a parametr tepelné vodivosti  $0,49\text{ W/mK}$  a nádorová tkáň má při stejné teplotě parametr perfuze roven  $27\text{ ml/min kg}$  a parametr tepelné vodivosti  $0,51\text{ W/mK}$ , pak mají tyto parametry nerovnoměrný vliv na jednotlivé tkáně. Teplota ve svalu bude tedy více ovlivněna perfuzí a teplota v nádorové tkáni naopak tepelnou vodivostí. Modely, ve kterých je měněn pouze jeden z parametrů nám však ukazují, jakým způsobem a jakou měrou daný parametr výslednou teplotu v tkáni ovlivňuje. Nepřesnosti měření predikce teplot konstantního modelu perfuze a tepelné vodivosti byly téměř shodné s nepřesnostmi měření určenými v článku [9] pro teplotně závislý model perfuze. Konstantní model však nereflexuje nehomogenitu parametrů perfuze a tepelné vodivosti, což přesnost predikce snižuje. Řešením by mohl být teplotně závislý model zahrnující oba parametry.

Porovnála jsem výsledky léčeb, u kterých byly hodnoty hledaných parametrů perfuze a tepelné vodivosti určeny v rozmezí od  $-10\%$  do  $+50\%$ . Tyto výsledky nejlépe odpovídaly skutečnému stavu a hodnoty parametrů se pohybovaly ve fyziologicky možných rozmezích. Pro určení tohoto rozmezí jsem vycházela z článku [20], ve kterém byla tepelná vodivost pro konkrétní typy tkání určena pro teploty od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Hodnoty byly proloženy kalibrační přímkou a byl stanoven převodní vztah pro výpočet tepelné vodivosti pro konkrétní teplotu. Pro porovnání je v článku z lidských tkání uvedena pouze plicní tkáň a nádorová tkáň (adenokarcinom prsu). Jelikož byla tepelná vodivost zvyšována pro všechny tkáně stejnou měrou, porovnála jsem hodnoty pouze pro tyto dvě tkáně. Parametr perfuze dosáhl požadované hodnoty dříve než parametr tepelná vodivost. To vyplývá i z grafu na Obr. 5.3.1., kde je sklon křivky modelu perfuze výrazně strmější než sklon křivky modelu tepelné vodivosti. K výslednému rozmezí jsem pro vysoké nepřesnosti měření přidala  $10\%$  do kladné i záporné oblasti.

U léčeb, u kterých byly hodnoty měněných parametrů nalezeny v rozmezí  $-50\%$  až  $-100\%$ , byly hledané hodnoty parametrů vypočteny lineární interpolací dvou nejbližších bodů, jejichž spojnice protínala vodorovnou osu. Pro výsledky těchto léčeb bylo proložení kvadratickou funkcí nepřesné, proto byly hodnoty vypočteny lineární interpolací. Hodnoty rozptylu při proložení kvadratickou funkcí jsou uvedeny v grafech (viz Obr. 5.5.(1-4)). Pro tyto léčby byly naměřené teploty v tkáni oproti simulacím velmi vysoké. To mohlo být způsobeno automatickou metodou segmentace, která určuje typy tkání podle úrovně šedi v daném bodě CT snímku. Pokud by byla část tukové tkáně z CT snímků identifikována jako svalová tkáň, ze které je teplo velmi efektivně odváděno, pak by mohly být predikované teploty nižší než naměřené.

Výsledné hodnoty parametrů perfuze a tepelné vodivosti byly vyšší než +100 % u dvou pacientů. V tomto případě byla naměřená teplota v tkáni výrazně nižší než teplota predikovaná. To mohlo být způsobeno zhoršeným přenosem MW energie do tkáně. K tomu by mohlo dojít například odchlípnutím vodního bolusu nebo nízkou vlhkostí vrstvy gázy, která je mezi vodní bolus a pokožku vložena.

Hodnota hustoty vzduchu v teplotních simulacích byla nastavena na  $1000 \text{ kg/m}^3$ . Na pěti simulacích jsem ověřila, že toto nastavení neovlivní výstupní teplotu. Vycházela jsem z článku [18], ve kterém bylo toto tvrzení ověřeno pro deset simulací s nastavenou hustotou vzduchu  $10\,000 \text{ kg/m}^3$ . Vliv nastavení na výslednou teplotu byl zanedbatelný ( $< 2 \cdot 10^{-5} \text{ }^\circ\text{C}$ ). Při nastavení  $10\,000 \text{ kg/m}^3$  byla doba trvání simulace delší než pro nastavení  $1000 \text{ kg/m}^3$ , proto byla pro simulace nastavena hustota vzduchu na  $1000 \text{ kg/m}^3$ . Při tomto nastavení je doba trvání simulace přibližně čtvrtinová než při nastavení správné hodnoty hustoty vzduchu. Výsledné odchylky teplot byly nižší než  $1,5 \cdot 10^{-2} \text{ }^\circ\text{C}$  a jsou uvedeny v Tabulce 5.2. Predikované hodnoty teploty s nastavením hustoty vzduchu  $1000$  a  $10\,000 \text{ kg/m}^3$  byly totožné, při nastavené hustotě vzduchu  $1 \text{ kg/m}^3$  se mírně lišily. Toto bylo pravděpodobně způsobeno tím, že program nedokáže správně zpracovat tak nízké nastavení hustoty prostředí a simulace nekonvergovala v maximálním počtu iterací. Přestože bylo v mnou provedených simulacích odchýlení teplot vyšší, je stále velmi nízké a je možné jej zanedbat.

## 7 Závěr

Hlavním cílem projektu bylo vyhodnotit přesnost teplotních predikcí pro průběh hypertermické léčby ve srovnání s daty naměřenými během vyšetření. Z CT snímků jsem vytvořila 3D model, který byl následně použit pro simulace. V teplotních simulacích jsem změnila nejprve hodnotu perfuze, zatímco ostatní parametry zůstaly nezměněny, a následně stejným způsobem hodnotu tepelné vodivosti. Hlavním zjištěním této práce je, že parametr perfuze ovlivňuje výslednou teplotu v tkáni více než parametr tepelné vodivosti. Shoda mezi predikovanými a naměřenými hodnotami teplot pro model perfuze závislý na teplotě byla stanovena ( $-0,01 \pm 1,68$  °C). Pro model tepelné vodivosti závislý na teplotě byla hodnota stanovena ( $-0,01 \pm 1,70$  °C). Medián teploty v léčené oblasti T50 se pro oba modely téměř nelišil a pohyboval se v rozmezí 37,40–47,49 °C.

Tato práce stanovuje závislost teplotního rozložení na změně perfuze a tepelné vodivosti při povrchové hypertermické léčbě. V navazující práci bych doporučila rozšířit výzkum na více pacientů a vyhodnotit teplotní predikce pro kombinaci obou parametrů. Bylo by zajímavé pro vyhodnocení predikcí využít transienční simulaci určující teplotní rozložení v tkáni v závislosti na čase. To by mohlo napomoci nahrazení invazivního měření teploty teplotními predikcemi a rozšíření povrchové hypertermické léčby do běžné klinické praxe.

## Seznam použité literatury

- [1]. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [2]. CIHORIC, Nikola, Alexandros TSIKKINIS, Gerard VAN RHOON, et al. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2015, **31**(6), 609-614 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2015.1040471
- [3]. OVERGAARD, J., S.M. BENTZEN, J. OVERGAARD, D. GONZALEZ GONZALEZ, M.C.C.M. HULSHOF, G. ARCANGELI, O. DAHL a O. MELLA. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *The Lancet* [online]. 1995, **345**(8949), 540-543 [cit. 2021-5-11]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(95)90463-8
- [4]. VAN DER GAAG, M. L., M. DE BRUIJNE, T. SAMARAS, J. VAN DER ZEE a G. C. VAN RHOON. Development of a guideline for the water bolus temperature in superficial hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2006, **22**(8), 637-656 [cit. 2021-04-15]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730601074409
- [5]. PAULIDES, Margarethus M., Paul R. STAUFFER, Esra NEUFELD, et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2013, **29**(4), 346-357 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2013.790092
- [6]. KOK, H. Petra, Erik N. K. CRESSMAN, Wim CEELLEN, et al. Heating technology for malignant tumors: a review. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2020, **37**(1), 711-741 [cit. 2021-03-02]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2020.1779357
- [7]. KOK, H. P., J. VAN DER ZEE, F. Navarro GUIRADO, et al. Treatment planning facilitates clinical decision making for hyperthermia treatments. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2021, **38**(1), 532-551 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2021.1903583
- [8]. SCHENA, Emiliano, Daniele TOSI, Paola SACCOMANDI, Elfed LEWIS a Taesung KIM. Fiber Optic Sensors for Temperature Monitoring during Thermal Treatments: An Overview. *Sensors* [online]. 2016, **16**(7) [cit. 2021-5-10]. ISSN 1424-8220. Dostupné z: doi:10.3390/s16071144

- [9]. DRIZDAL, Tomas, Margarethus M. PAULIDES, Citlalli J. TRUJILO-ROMERO a Gerard C. VAN RHOON. Prediction of temperature distribution for superficial hyperthermia treatment: Accuracy of temperature dependent blood perfusion model. *2014 44th European Microwave Conference* [online]. IEEE, 2014, 2014, 782-785 [cit. 2021-01-06]. ISBN 978-2-8748-7035-4. Dostupné z: doi:10.1109/EuMC.2014.6986551
- [10]. VAN DER ZEE, J., M. DE BRUIJNE, J.W.M. MENS, A. AMEZIANE, M.P. BROEKMEYER-REURINK, T. DRIZDAL, M. LINTHORST a G.C. VAN RHOON. Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: Overview of experience in Erasmus MC. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2010, 26(7), 638-648 [cit. 2021-01-11]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2010.495104
- [11]. VRBA, Jan. *Lékařské aplikace mikrovlnné techniky*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2003. ISBN 80-01-02705-8.
- [12]. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-246-0468-x.
- [13]. DIEDERICH, Chris J a Kullervo HYNYNEN. *Ultrasound technology for hyperthermia* [online]. 1999, 25(6), 871-887 [cit. 2021-04-14]. ISSN 03015629. Dostupné z: doi:10.1016/S0301-5629(99)00048-4
- [14]. ISSELS, Rolf D., Lars H. LINDNER, Jaap VERWEIJ, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma. *JAMA Oncology* [online]. 2018, 4(4) [cit. 2021-01-11]. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2017.4996
- [15]. DE BRUIJNE, Maarten, Jacoba VAN DER ZEE, Ali AMEZIANE a Gerard C. VAN RHOON. Quality control of superficial hyperthermia by treatment evaluation. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2011, 27(3), 199-213 [cit. 2021-5-11]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2010.525226
- [16]. VAN RHOON, G. C., P. J. M. RIETVELD a J. VAN DER ZEE. A 433 MHz Lucite Cone waveguide applicator for superficial hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, 14(1), 13-27 [cit. 2021-01-11]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.3109/02656739809018211
- [17]. RIETVELD, Paul J.M, Wim L.J VAN PUTTEN, Jacoba VAN DER ZEE a Gerard C VAN RHOON. Comparison of the clinical effectiveness of the 433 MHz lucite cone applicator with that of a conventional waveguide applicator in applications of superficial hyperthermia. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [online]. 1999, 43(3), 681-687 [cit. 2021-02-17]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/S0360-3016(98)00443-X

- [18]. KOK, H. P., P. M. A. VAN HAAREN, J. B. VAN DE KAMER, et al. Prospective treatment planning to improve locoregional hyperthermia for oesophageal cancer. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2009, **22**(5), 375-389 [cit. 2021-03-02]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656730600760149
- [19]. DOBŠÍČEK TREFNÁ, Hana, Johannes CREZEE, Manfred SCHMIDT, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. 2017, **193**(5), 351-366 [cit. 2021-01-11]. ISSN 0179-7158. Dostupné z: doi:10.1007/s00066-017-1106-0
- [20]. BALASUBRAMANIAM, T. A. a H. F. BOWMAN. Thermal Conductivity and Thermal Diffusivity of Biomaterials: A Simultaneous Measurement Technique. *Journal of Biomechanical Engineering* [online]. 1977, **99**(3), 148-154 [cit. 2021-5-5]. ISSN 0148-0731. Dostupné z: doi:10.1115/1.3426282



## Obsah přiloženého ZIP archivu

- Zadání bakalářské práce
  - o Zadani\_BP.pdf
- Bakalářská práce
  - o 17PBBBP\_474325\_Veronika\_Ulovцова.pdf
- Abstrakt v českém jazyce
  - o Abstrakt\_CZ.pdf
- Abstrakt v anglickém jazyce
  - o Abstract\_EN.pdf
- Klíčová slova v českém a anglickém jazyce
  - o Klicova\_slova-Keywords.pdf
- Soubory .xlsx s naměřenými a predikovanými teplotami včetně výpočtů, které byly v práci použity
  - o Data.zip