

WYKORZYSTANIE WŁAŚCIWOŚCI ELEKTRYCZNYCH KOMÓREK NOWOTWOROWYCH DO MONITOROWANIA TERMOABLACJI

USING ELECTRICAL PROPERTIES OF TUMOR IN THE TERMOABLATION MONITORING

Beata Szufliłowska*

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, Wydział Elektryczny,
Katedra Elektrotechniki Teoretycznej i Informatyki, 70-313 Szczecin, ul. Sikorskiego 37

* e-mail: beataszufliłowska@zut.edu.pl

STRESZCZENIE

Badania opisane w pracy dotyczą konduktywności i przenikalności elektrycznej tkanek w aspekcie termoablacji prądem wysokiej częstotliwości. Ablacja elektryczna jest jedną z metod leczenia nieresekcyjnych guzów wątroby. Wzrost konduktywności jest zwykle skorelowany z typem nowotworu i jego stadium. W artykule zaprezentowano symulację zabiegu w zależności od zastosowanego napięcia i wartości konduktywności tkanek nowotworowych.

Słowa kluczowe: konduktywność, guz wątroby, termoablacja, symulacja

ABSTRACT

The influence of the electrical conductivity and dielectric permittivity of biological tissues on the radiofrequency thermoablation outcomes is discussed. Increase of conductivity correlates with the tumor type and stage. Radiofrequency thermal ablation is one of the methods used for the treatment of unresectable liver tumors. In this paper, the simulation of the ablation process depending of the applied voltage and the tumor conductivity, is presented.

Keywords: conductivity, liver tumor, radiofrequency thermal ablation, simulation

1. Wstęp

Ablacja jest techniką niszczenia guzów za pomocą wysokich temperatur, przy czym efekt cieplny spowodowany jest przepływem prądu elektrycznego. W literaturze anglosaskiej stosuje się następujące określenia: *radiofrequency ablation* (RFA), *radiofrequency thermal ablation* (RFTA), *radiofrequency interstitial tissue ablation* (RITA), rzadziej *thermoablation* czy *thermal ablation*. W nazewnictwie polskim, dla podkreślenia przyczyny zjawiska, używa się pojęć termoablacja, termoablacja prądem wysokiej częstotliwości, radiotermoablacja [1]. Pierwsze próby wykorzystania zjawiska ablacji w leczeniu nowotworów sięgają początku lat 90. XX wieku [2]. W pracy zasymulowano zabieg ablacji w środowisku COMSOL Multiphysics.

2. Właściwości elektryczne ciała ludzkiego

Pionierskie badania J. Runge'a z 1840 r. nad właściwościami elektrycznymi ciała człowieka wykazały, że rezystancja naskórka jest wyższa niż tkanki podskórnej [3]. Impedancja Z ciała człowieka ma charakter rezystancyjno-pojemnościowy, organy wewnętrzne posiadają charakter rezystancyjny, skóra rezystancyjno-pojemnościowy. Tkanki ludzkiego organizmu zbudowane są z materiałów słabo przewodzących i niemagnetycznych. Przyjęto, że względna wartość przenikalności magnetycznej μ_r jest równa 1. Konduktywność σ [S/m] oraz przenikalność elektryczna ϵ_r są wielkościami dyspersyjnymi, zależnymi od częstotliwości f [Hz]. Wzrostowi częstotliwości towarzyszy wzrost wartości konduktywności oraz obniżenie względnej przenikalności elektrycznej. Grupa komórek charakteryzuje się przewodnością 12–18 razy wyższą niż pojedyncza komórka [4]. Konduktywność elektryczna tkanek wątroby *in vitro* przy częstotliwości 37 kHz wynosi 0,06 S/m, przy 37 MHz zaś 0,4 S/m, a przy 37 GHz osiąga wartość 3,3 S/m. Wartość względnej przenikalności elektrycznej wątroby maleje z 12 700 przy 37 kHz do 1,39 przy 37 GHz [5]. Przytoczone wartości nie dotyczą warunków *in vivo*.

Komórka nowotworowa w wyniku mutacji staje się zdolna do ekspansji klonalnej. Wzmoczonej aktywności fizjologicznej, obejmującej samowystarczalność w zakresie sygnałów wzrostu, unikanie apoptozy, angiogenezę, inwazję tkanek oraz nieograniczony potencjał replikacyjny, towarzyszy spadek wartości impedancji oraz wzrost konduktywności i względnej przenikalności elektrycznej. Przykładowo, konduktywność tkanek wątroby przy 100 kHz wynosi 0,1 S/m, a tkanki nowotworowej 0,3 S/m [6].

3. Ablacja prądem wysokiej częstotliwości

Rak wątrobowokomórkowy, HCC (ang. *Hepatocellular carcinoma*) jest szóstym pod względem występowania oraz trzecim pod względem umieralności rakiem na świecie. 90% wszystkich przypadków stanowią typ rozsiany oraz masywny [7]. Jedną z metod leczenia nieresekcyjnych zmian ogniskowych jest termoablacja prądem wysokiej częstotliwości (RF) z zakresu 300–500 kHz, zwykle 460 kHz oraz mocy 50–150 W. Obwód elektryczny stanowią generator, elektroda czynna, elektrody bierne przykładane do ciała człowieka i pacjent. Elektroda ma kształt igły o długości 10–15 cm wykonanej z tytanu. Długość części aktywnej waha się w granicach 1–3 cm. Mechanizm ablacji bazuje na utracie stanu homeostazy komórek ustroju człowieka po przekroczeniu temperatury 40 °C. Komórki raka prostaty giną w temperaturze 46 °C po 60 minutach, w temperaturze 52 °C po kilku minutach, a w 55 °C po kilku sekundach. Natychmiastowa śmierć komórek następuje w temperaturze 60 °C. W temperaturach powyżej 70 °C zachodzi piroliza kolagenu i odparowywanie wody. Przy około 200 °C dochodzi do karbonizacji. Wzrost impedancji skutkuje zmniejszeniem skuteczności zabiegu [8]. Ablacja mikrofalowa charakteryzuje się większą strefą zabiegu w krótszym czasie, co skutkuje dokładniejszym niszczeniem guza [9].

W celu określenia optymalnych warunków wykonania procedury przeprowadzono różne symulacje w programie COMSOL Multiphysics 5.0, rozwiązującym układy nieliniowych równań różniczkowych cząstkowych z zastosowaniem metody elementów skończonych w jednym, dwóch lub trzech wymiarach [10]. Korzystano z modułu przepływu ciepła (ang. *Heat Transfer*) oraz AC/DC [11].

Głównym celem było zasymulowanie niszczenia zmienionych nowotworowo komórek wątroby poprzez ogrzewanie ich do temperatury krytycznej. W standardowym, trójwymiarowym modelu wątroba ma kształt cylindra z naczyniem krwionośnym z zaburzeniami w postaci guza. Sonda zabiegowa składa się z izolowanego elektrycznie pręta – trokara oraz czterech ramion elektrody. Prąd wytwarza pole elektryczne i powoduje rezystancyjne ogrzewanie. Sondę umieszczono wzdłuż osi cylindra, tak, żeby jej ramiona obejmowały rejon ze zmianą nowotworową. Zadany warunkiem brzegowym ścian zewnętrznych cylindra oraz ścian naczynia krwionośnego była wartość temperatury równa 37 °C. W module AC/DC, uwzględniającym równanie przewodzenia elektrycznego, potencjał elektryczny ścian zewnętrznych cylindra wynosi 0 V, powierzchni elektrody standardowo 22 V i jest on parametrem sterującym [12].

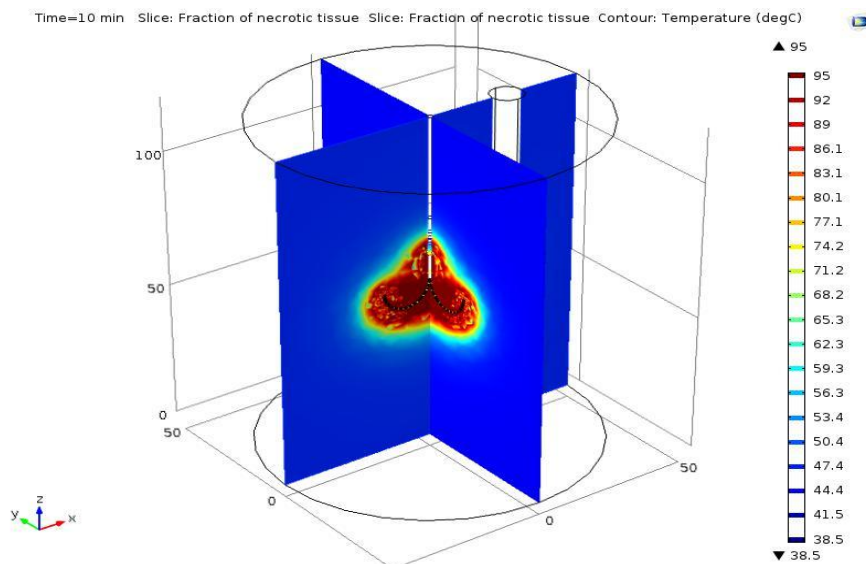
W modelu przyjęto wartości tablicowe (p. tabela 1): gęstości ρ [kg/m^3], ciepła właściwego c [$\text{J}/\text{kg}\cdot\text{K}$], przewodności cieplnej k [$\text{W}/\text{m}\cdot\text{K}$], konduktywności elektrycznej σ trokara, elektrody, krwi [13] oraz wątroby i guza [14]. Konduktywność elektryczną dla wątroby oraz guza podano dla częstotliwości $f = 500$ kHz [15]. Wygenerowana siatka posiadała 80 234 elementów, 100 344 elementów brzegowych oraz 268 024 stopni swobody.

Tabela 1. Wielkości fizyczne składowych modelu

Element	Wielkość fizyczna			
	ρ [kg/m^3]	c [$\text{J}/\text{kg}\cdot\text{K}$]	k [$\text{W}/\text{m}\cdot\text{K}$]	σ [S/m]
Trokar	21500	840	18	$1\cdot 10^8$
Elektroda	6450	132	71	$4\cdot 10^6$
Krew	1000	4180	0,543	0,667
Wątroba	1080	3455	0,173	0,36
Guz	1045	3760	0,52	0,45

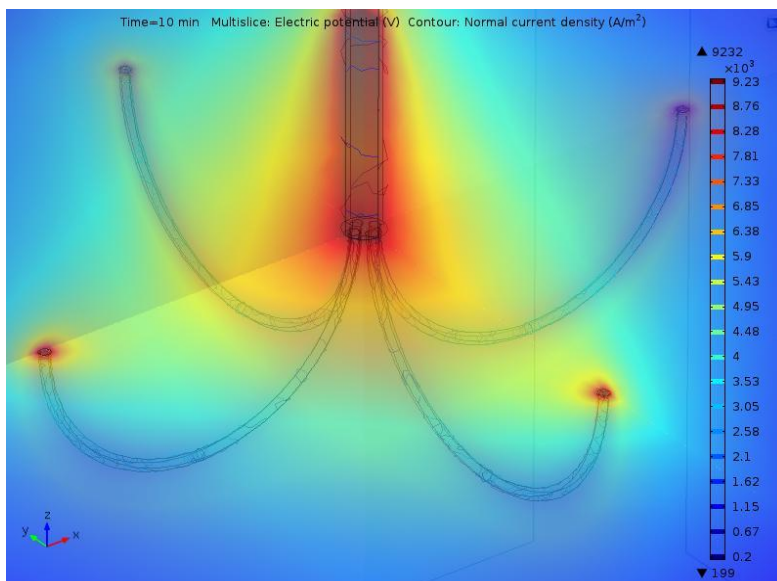
Pierwszy etap symulacji polegał na analizie zabiegu w zależności od przyłożonego napięcia. Wykorzystane wartości parametrów elektrycznych odpowiadały zdrowej tkance wątroby. Ablacja z zastosowaniem napięć o wartościach oscylujących pomiędzy 22 a 24 V okazała się zabiegiem optymalnym. Uzyskano wysoki stopień uszkodzenia guza przy zachowaniu bezpieczeństwa sąsiadujących tkanek zdrowych. Temperatura w strefie ablacji wzrosła do 95 °C. Maksymalny wzrost temperatury w obrębie guza przy napięciu 18 V nie przekraczał 80 °C. Zaobserwowano względnie niski stopień uszkodzenia tkanki nowotworowej. Najmniej korzystna okazała się procedura z zastosowaniem napięcia 30 V. Po 8 minutach zabiegu temperatura w strefie ablacji osiągnęła wartość 145 °C. Za granicę bezpieczeństwa przyjmuje się temperaturę 100 °C. Stąd zaniechano wykonania symulacji dla napięć wyższych.

W drugim etapie symulacji przy wartości napięcia 25 V dokonano analizy rozkładu temperatury w poszczególnych częściach sondy. Największy wzrost temperatury odnotowano w początkowych częściach elektrody.



Rys. 1. Nagrzewanie sondy po 10 minutach od rozpoczęcia zabiegu. Temperaturę podano w °C.

Na rysunku 1 kolorem burgundowym zaznaczono obszary zniszczone w 100%, kolorem pomarańczowym – w 78%, a turkusowym – w 50%. Najwyższe gęstości prądów odnotowano w trokarze oraz w początkowych częściach elektrody. Maksymalna gęstość zaindukowanego prądu w kierunku osi równoległej do zmiany w kształcie sześciangu o wymiarach 20×20×20 mm wynosiła 48 680 000 [A/m^2]. Gęstość prądu zależy od odległości od elektrody aktywnej i maleje z czwartą potęgą odległości [16].



Rys. 2 Rozkład wartości składowej normalnej gęstości prądu w elektrodzie

Trójkątny zarys z rysunku 2 odpowiada potencjałowi elektrycznemu. Najsilniejsze pole elektryczne wytwarzane jest w sąsiedztwie sondy. Trzeci etap symulacji polegał na wprowadzeniu do modelu wątroby modeli tkanki nowotworowej różniących się kształtem, wielkością oraz wartością konduktywności. Założono, że wzrost wartości konduktywności koreluje ze stopniem zaawansowania nowotworu oraz w niewielkim stopniu z podwyższaniem temperatury [17]. W najbardziej zaawansowanych procesach nowotworowych odnotowano najwyższą wartość temperatury oraz powiększenie strefy ablacji.

4. Monitorowanie zabiegu

Elektrody w guzie umieszcza się pod kontrolą ultrasonografu w sposób zapewniający uzyskanie optymalnego obszaru martwicy, przy uwzględnieniu 1 cm marginesu tkanki zdrowej sąsiadującej ze strefą ablacji. W celu określenia osiągnięcia w tkance właściwej temperatury na obrazie ultrasonograficznym zazwyczaj obserwuje się mikropęcherzyki powstające na skutek uwalniania się azotu pod wpływem wysokich temperatur [18]. Pacjenci wymagają kontrolnych badań za pomocą tomografii komputerowej ze wzmocnieniem kontrastowym, przeprowadzonych w 3 dni, 6 tygodni oraz 6 miesięcy po zabiegu.

5. Podsumowanie i plany na przyszłość

Ablacja prądem wysokiej częstotliwości jako metoda leczenia guzów wątroby zyskuje coraz większą popularność. W ostatnich latach pojawiło wiele doniesień na temat poprawienia techniki oraz podsumowujących długotrwałą obserwację pacjentów poddawanych zabiegowi. Skuteczność metody szacuje się na około 90,2%. Najlepiej rokują guzy o średnicy nieprzekraczającej 3 cm. Aplikacje wielokrotne wykonuje się w przypadku większych nowotworów. W celu uzyskania strefy zniszczenia o średnicy 6 cm wykonuje się 6 aplikacji, a strefy o średnicy 8 cm – 12, a w przypadku strefy 12 cm – 30. Prawidłowo przeprowadzona ablacja może przedłużyć życie chorego o 5 lat [19]. W celu określenia rozkładu temperatury w modelach guzów zbliżonych do rzeczywistej tkanki nowotworowej z niesymetrycznymi wtrąceniami zakłada się dalsze modelowanie zjawiska. Prace należy rozpocząć od symulacji większego obszaru. Po uzyskaniu odpowiedniego algorytmu można przejść do symulacji mniejszych zmian z obszarami o podwyższonej konduktywności. Kolejne zadanie to zastosowanie Magnetycznej Tomografii Indukcyjnej, MIT (ang. *Magnetic Induction Tomography*) do monitorowania pacjentów przed i po zabiegu. MIT należy do grupy badań nieniszczących, NDT (ang. *Non Destructive Testing*) wykorzystujących pola magnetyczne niskiej częstotliwości. Zmiana konduktywności jest pierwotnym parametrem opisującym transformację nowotworową.

Rekonstrukcja konduktywności może okazać się przydatna w określeniu procedur wykonywania ablacji oraz wyjaśnieniu mechanizmów powstania wznów. Magnetyczna Tomografia Indukcyjna jest badaniem nieobciążającym pacjenta, niewymagającym podawania środków kontrastowych. W celu zapewnienia bezpieczeństwa należy określić wielkość indukowanych w organizmie gęstości prądów wirowych. Dalszy rozwój badań nad zjawiskiem ablacji, docelowo nad MIT, przyczyni się do skutecznej walki z jednym z najgroźniejszych typów nowotworów, rakiem wątrobowo komórkowym.

LITERATURA

- [1] J.H. Karwacki, J. Nawrot, A. Skalski, B. Woźniewicz: *Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości – zastosowanie kliniczne*, Advances in Clinical and Experimental Medicine, vol. 15, 2006, s. 153–156.
- [2] A. Pyra, P. Pyda, M. Drews: *Termoablacja ogniskowych zmian nowotworowych w wątrobie – opis metody*, Nowiny Lekarskie, vol. 76, 2007, s. 256–260.
- [3] S. Gierlotka: *Badania impedancji ciała człowieka*, Elektro Info, vol. 3, 2012, s. 80–82.
- [4] W. Xi, M.A. Stuchly: *High spatial resolution analysis of electric currents induced in men by ELF magnetic fields*, Applied Computational Electromagnetic Society, vol. 9, 1994, s. 127–134.
- [5] <http://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/>
- [6] S. Prakash, M.P. Karnes, E.K. Sequin, J.D. West: *Ex vivo electrical impedance measurements on excised hepatic tissue from human patients with metastatic colorectal cancer*, Physiological Measurement, vol. 6, 2015, s.315–328.
- [7] R. Fuchs, D. Guggenberger, Ch. Trautwein: *Nowotwory przewodzenia pokarmowego. Diagnostyka i leczenie*, Czelej, Lublin 2012.
- [8] T. Rok: *Wykorzystanie termografii w diagnostyce i terapii*, rozprawa doktorska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków 2011.
- [9] <http://www.optimedpro-office.eu/acculis/>
- [10] <http://www.kdm.wcss.wroc.pl/wiki/Comsol/>
- [11] <http://nf.nci.org.au/facilities/software/COMSOL/4.3/doc/pdf/mph/COMSOLMultiphysicsUsersGuide.pdf>
- [12] Ł. Łazdowski: *Modelowanie i symulacja właściwości termicznych biomateriałów*, inżynierska praca dyplomowa, Politechnika Poznańska, Poznań 2013.
- [13] http://www.comsol.com/model/download/226271/Hyperthermia_models.heat.tumor_ablation.pdf
- [14] G. Raniszewski, A. Miaskowski, S. Wiak: *The Application of Carbon Nanotubes in Magnetic Fluid Hyperthermia*, Journal of Nanomaterials, Article ID 52765, <http://www.hindawi.com/journals/jnm/aa/527652/>
- [15] E. Moros: *Physics of Thermal Therapy: Fundamental and Clinical Applications*, CRC_PREES, 2012.
- [16] S.N. Goldberg: *Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques*, European Journal of Ultrasound, vol. 13, 2001, s.129–147.
- [17] M. Trujillo, E. Berjano: *Modeling Electrical and Thermal Conductivities of Biological Tissue in Radiofrequency Ablation*, Excerpt from the Proceedings of the 2013 COMSOL Conference in Boston.
- [18] M. S. Breen, M. Breen, K. Butts: *MRI – guided Thermal Ablation Therapy Model and Parameter Estimates to Predict Cell Death from MR Thermometry Images*, Annals of Biomedical Engineering, vol.35, 2007, s. 1391–1403.
- [19] M. Biernacki, M. Tenderenda, M. Michałak: *Wartość termoablacji w leczeniu pierwotnych i przerzutowych guzów nowotworowych wątroby*, Rocznik Medyczny, vol. 1, 2007, s. 29–34.

otrzymano / submitted: 20.03.2015

wersja poprawiona / revised version: 06.05.2015

zaakceptowano / accepted: 12.06.2015