

Kanser Tedavisinde Ultrasonik Hipertermide Sıcaklık Ölçüm Teknikleri

Temperature Measurement Techniques in Ultrasonic Hyperthermia in Cancer Treatment

Doğukan Bingöl ve Gökçe Sürücü

Fizik Bölümü İstanbul Üniversitesi
İstanbul, Türkiye

dgknbngl@gmail.com ve gokcesurucu@gmail.com

Baki Karaböce

TÜBİTAK UME
Kocaeli, Türkiye

baki.karabocce@tubitak.gov.tr

Özet— Radyoterapi onkolojisinde farklı hipertermi tekniklerinin etkin bir entegrasyonu, detaylı teorik ve deneysel araştırmalarla mümkündür. Bu yazıda, hipertermi yöntemlerinin radyoterapi ile kullanıma uygunluğunun metrolojik bakış açısıyla belirlenmesi amaçlanmıştır. Yaklaşık 26 °C - 46 °C oluşturulan sıcaklık dağılımı ve hedef fraksiyonel belirsizliğe sahip tedaviler hedeflenmiş ve gerekli hassas sistemler oluşturulmuştur. HIFU etkinliğine dayanan yeni hipertermi teknikleri, doku benzeri malzeme içinde güç dağıtımı ve sıcaklık ölçümlerini içeren in vitro deneylerde test edilmiştir. Ayrıca, sıcaklıkla yapılan deneylerde hipertermi yöntemlerinin tekrarlanabilirliği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler— Hipertermi, Ultrason, Isılçift, Doku benzeri malzeme, DBM

Abstract— Efficient integration of radiotherapy oncology with different hyperthermia techniques is possible with detailed theoretical and experimental investigations. This paper is aimed to determine the suitability of hyperthermia methods for use with radiotherapy by means of metrological point of view. Treatments with a generated temperature distribution at around 26 °C - 46 °C and a target fractional uncertainty has been aimed and required precise systems have been constructed. Novel hyperthermia techniques, based on high intensity Therapeutic Ultrasound efficacy have been tested in in vitro experiments which involves power delivery and temperature measurements, inside tissue mimicking material. Additionally, the repeatability of the hyperthermia methods in experiments have been demonstrated.

Keywords— hyperthermia, ultrasound, thermocouple, tissue mimicking material, DBM

I. GİRİŞ

Kanser tedavi tekniklerinde gelişmeye rağmen hastaların sağ kalım oranları henüz istenilen seviyelere çıkmamıştır. Kanser tedavisini önemli ölçüde iyileştirebilecek yenilikçi stratejiler ve yaklaşımlar bulmaya çalışmak için multidisipliner işbirlikler kurulması gerekmektedir. Kötü huylu ve ileri tümörlerde entegre teknikler gereklidir. Tedavinin bir parçası olarak radyoterapi, kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde kullanılmaktadır [1-3]. Radyoterapi, hastanın kanser hücreleri dâhil vücudun maruz kaldığı bölgelerdeki radyasyondan dolayı hücrelerin DNA'larına

zarar verir ve hücrelerin içinde bulunan yüklü parçacıklar (serbest radikaller) oluşturur. Radyoterapi, tek başına bir tedavi olarak veya radyoizotop tedavisi gibi diğer stratejilerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Hiperterminin radyoterapi ile birlikte kullanılması gibi multimodal tekniklerin radyoterapinin yan etkilerini azaltmada veya biyolojik etkinliğini arttırmada önemli etkileri vardır. Ayrıca DNA onarım mekanizmalarını baskılamada etkilidir. Ancak uygulama ve izlemedeki yüksek hassasiyet nedeniyle bu tür bir tedavinin yaygın kullanımı engellenmektedir. Önerilen strateji, kemoterapinin ileri safha kanser hastaları için de değerli bir alternatifi olabilir [4].

Bu çalışma, hipertermi oluşturmak için farklı kaynakların (radyoterapi ile birlikte) nasıl kullanıldığını deneysel olarak göstermeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, tedavi sırasında ve sonrasında sıcaklık artışlarının uzay-zaman dağılımları ile radyasyon dozunun mükemmel bilgisini ayrıca kontrolünü gerektirir. Radyoterapi ile hiperterminin kombine edilmesinin sinerjik ve faydalı etkisini ortaya koyan ve kanıtlayan birçok çalışma vardır [5]. Bununla birlikte, bu tür terapinin optimizasyonunun, dahil olan çok sayıda değişken nedeniyle son derece karmaşık olduğu kanıtlanmıştır [6]. Kombine tedavinin değerlendirilmesi ve klinik uygulamada güvenilir bir şekilde uygulanması için metrolojik bir bakış açısı gereklidir. Ultrasonik teknik, ex-vivo ve in-vitro dokularda sıcaklık yükseltme uygulamalarında kullanılmış ve detaylı olarak incelenmiştir [7,8]. Bu çalışma, ultrason hipertermi uygulaması sırasında doku benzeri malzemelerdeki sıcaklık profillerinin araştırılması için yeni deneysel ve modelleme metodolojileri geliştirilmiştir.

II. MALZEME VE METOD

Kanser tedavisinde doku ablasyonu literatürde 40 °C ile 46 °C arasındadır [9]. Ölüm genellikle 24 °C - 26 °C veya daha düşük sıcaklıklarda düzensiz kalp atımı ya da solunum durması nedeniyle meydana gelir [10]. Bu nedenle ölçümler bu aralığı kapsayacak şekilde 26 °C ve 46 °C'de gerçekleştirilmiştir. In vitro ölçümlerde genellikle Doku Benzeri Malzemeler (DBM) kullanılır ve sıcaklık değerlendirmesi için ince ısıılçiftler (İÇ) kullanılır. Bu makalede bu yöntem uygulanmıştır.

A. Dokuyu Benzeri Malzemelerin Hazırlanması

DBM üretimi için en yaygın kullanılan malzemeler Agar, Poliakrilamid, Jelatin ve Zerdin'dir. Agar, üretimde proses kontrolünün daha kolay olması nedeniyle tercih edilmektedir. Jel gibi görünen bir tür biyolojik polimerdir. Uluslararası Elektromekanik Komisyonu (IEC) agar bazlı DBM oluşturan bileşikler (Tablo I), IEC 60601-2-37 (2007) standardında [11] verilen prosedüre göre üretilmiştir. DBM, distile ve deiyonize suyun yaklaşık %90'ını içerir. Tablo I'de listelenen tüm içerikler prosedüre göre hazırlanmıştır. 100 g çözelti için 82,95 g su önce manyetik ısıtıcı/karıştırıcı ile 90 °C'ye ısıtıldı. Daha sonra, bileşenler şu sırayla suya karıştırıldı: Al₂O₃ (0,3 µm), Al₂O₃ (3 µm), SiC, Gliserol ve Benzalkonyum klorür. DBM üretiminde kullanılan bileşenleri Sigma-Aldrich'ten temin edilmiştir.

Çözelti, homojen bir görünüm elde edilinceye kadar manyetik ısıtıcı/karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Daha sonra çözeltiye agar ilave edildi ve 80 °C ile 90 °C arasındaki sıcaklık aralığında bir saat karıştırıldı. Buharlaşmayı önlemek için çözelti 250 rpm'de sürekli karıştırma altında 60°C'ye soğutuldu. Son olarak çözelti uygun kaba 45°C'de döküldü. Çözelti kap, kullanımdan önce 24 saat buzdolabında saklandı. DBM'ler hem İngiltere'den National Physics Laboratory (NPL) hem de Türkiye'den TÜBİTAK UME tarafından kontrol ve karşılaştırma amacıyla üretilmiştir. DBM'deki her bir bileşen, malzemenin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirebilir. Tablo II'de görüldüğü gibi ses zayıflaması, ses hızı ve yoğunluğu gibi önemli parametreler ölçülerek üretilen DBM'ler karşılaştırılmıştır.

TABLO I. IEC AGAR BAZLI DBM İÇERİĞİ

Malzemeler	%Ağırlık
Su	82,95
Gliserol	11,21
Agar	3,02
3µm Al ₂ O ₃ tozu	0,94
0,3µm Al ₂ O ₃ tozu	0,88
400 grain SiC tozu	0,53
Benzalkonyum klorür	0,47

TABLO II. IEC AGAR DBM'İN FİZİKSEL PARAMETRELERİ

	Ses hızı (m/s)	Zayıflama Katsayısı (dB/cm-MHz)	Yoğunluk (kg/ m ³)
NPL'de üretilen DBM	1540 ± 2	0,50 ± 0,1	1070 ± 30
TÜBİTAK UME'de üretilen DBM	1543 ± 3	0.45 ± 0.05	1050 ± 40

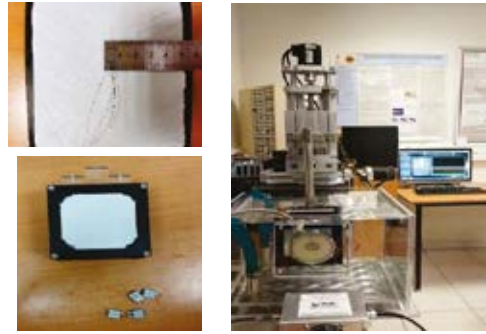
B. Deney Düzenegi

229 µm çapına sahip ve ±0,1°C hassasiyete sahip özel tasarım T tipi ısılıçift (İÇ) sensörler kullanarak (Physitemp Instruments Inc.'den IT-24P), 2,5 mm'lik aralıklarla harici olarak DBM'nin içine yerleştirildi. Sıcaklık ölçümleri farklı ultrasonik güç ve süreler için 26 ° C ve 46 ° C hedeflenerek gerçekleştirilmiştir.

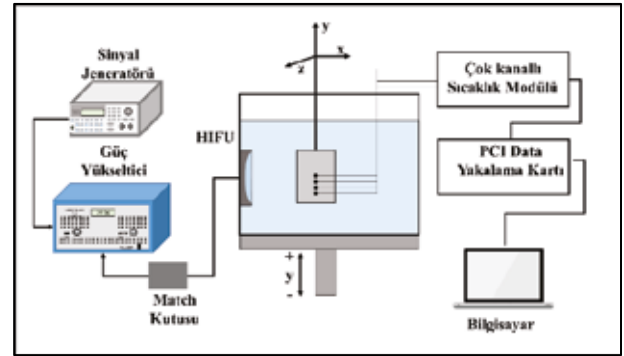
Fraunhofer bölgesinde odak noktasından 1 mm, 2 mm, 3 mm ve 4 mm uzaklıkta deneyler gerçekleştirilmiştir (Şekil 1c). Gömülü İÇ'lere ve tutucu çerçeveye sahip DBM'ler, sisteme uygun halini Şekil 1a'nın sol kısmında görülebilir.

Şekil 1a'nın sağ kısmında görüldüğü gibi odaklanmış ultrason etkisi altında sıcaklık ölçümleri için bir ölçüm düzeneği oluşturulmuştur. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) dönüştürücü havuz duvarına monte edilirken, İÇ'li DBM, 3D konumlandırma sisteminin koluna sabitlendi. HIFU dönüştürücü, sinyal jeneratörü tarafından sağlanan (Stanford Research System- DS345) 1,1 MHz (HIFU dönüştürücünün rezonans frekansında) ve 50 mV ile 100 mV arasındaki voltajlara sahip sinüzoidal bir sinyal, 26 °C ve 46 °C sıcaklıkları için gerekli ultrason güç seviyesini üretmek için güç amplifikatörü (EIN 3100L RF Güç Amplifikatörü) tarafından büyütüldü (Şekil 1b). İÇ'lerin ayrıntılı konumları Şekil 1c'de görülebilir.

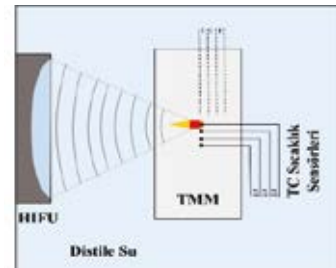
46 °C genellikle hipertermi tedavileri için kullanılır. Bu sıcaklıkta HIFU sistemini kontrol etmek daha kolaydır ve ölçüm kararlılığı deneylerde gösterilmiştir. Kontrol mekanizmasının kararlılığını göstermek için oda sıcaklığının hemen üzerinde olduğu için 26 °C sıcaklık seçilmiştir.



Şekil 1a. DBM içine gömülü İÇ'ler ve buna uygun olarak tutucu çerçeve (sol kısımda) ve sıcaklık ölçüm sistemi (sağ kısımda)



Şekil 1b. Sıcaklık ölçümleri için kurulan deney düzeneği



Şekil 1c. Sıcaklık ölçümleri şematik gösterimi. İÇ'ler arasındaki mesafe 2,5 mm ve odakta ölçüm düzlemi mesafeleri 1 mm'dir.

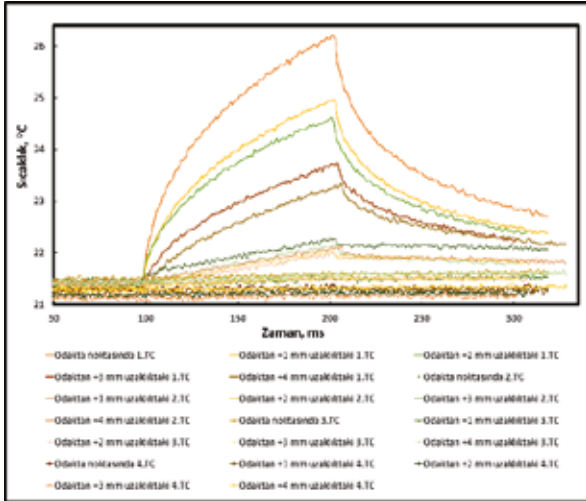
III. ÖLÇÜM SONUÇLARI

26 °C'de DBM'nin ölçüm parametreleri Tablo III'te görülebilir. Merkezi IÇ'de 26 °C'ye ulaşmak için sinyal üretici ve güç yükseltici düzeneği vasıtasıyla 14 W ultrasonik güç uygulanmıştır. Odak sıcaklığı yaklaşık 26,3 °C iken, Şekil 2'de görüldüğü gibi odak noktasından 1 mm uzakta 25 °C'ye ve odak noktasından 4 mm uzakta 23,4 °C'ye düşmüştür. HIFU basınç alanlarının logaritmik davranışı nedeniyle, odak noktasından uzaklığa karşı sıcaklıktaki azalma doğrusal değildir. Ayrıca, hassas ayarlama ve HIFU uygulamasında IÇ'lerin hizalanmasının zorluğundan dolayı bir miktar kayma gözlemlenebilir. Şekil 2'de DBM'nin homojen olmamasından kaynaklandığı düşünülen doğrusal mesafelerde IÇ'ler arasındaki doğrusal olmama durumu görülmektedir. Odaktan 2,5 mm uzakta olan 2. IÇ ile ölçülen sıcaklıklar 22,3 °C ile 21,3 °C aralığındadır. 3. ve 4. IÇ'lerle ölçülen sıcaklıkların, sıcaklık değişimi $\pm 0,2$ °C içinde olduğu için çözümlenemez.

TABLO III. 26 °C İÇİN DENEYSEL PARAMETRELER

Parametre	Değer
DBM kalınlığı	7,5 mm
Isılçiftler arasındaki mesafe	2,5 mm
Uygulanan ultrason gücü	14W
Rezonans Frekansı	1,1 MHz
Süre	10 saniye
Hedef sıcaklık	26 °C

10 s'de 14 W'lık ultrasonik güçte elde edilen 26 °C'lik ortalama sıcaklıklar ve standart sapmalar Tablo IV'te görülebilir. Sıcaklık ölçümleri için aynı başlangıç koşullarının sağlanması çok önemlidir.



Şekil 2. 26 °C'de HIFU odak noktasında 4 IÇ (2,5 mm aralıkla) ve odak noktasından 4 farklı mesafede (1 mm, 2 mm, 3 mm ve 4 mm) sıcaklık ölçümleri.

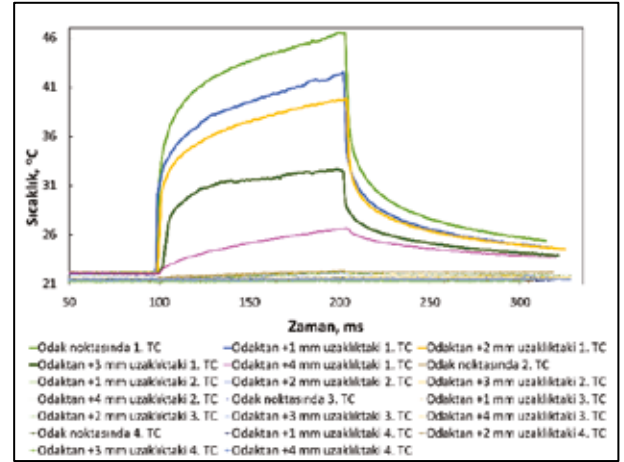
TABLO IV. ODAK NOKTASINDA 26 °C'DE ORTALAMA SICAKLIKLAR VE STANDART SAPMALAR

Parametre	IÇ odakta	1 mm'de IÇ	2 mm'de IÇ	3 mm'de IÇ	4 mm'de IÇ
Ortalama Sıcaklık, °C	26,27	25,14	24,73	23,83	23,38
Standart Sapma, °C	0,13	0,10	0,06	0,04	0,05

Benzer şekilde DBM'nin 46 °C'deki ölçüm parametreleri Tablo V'te görülebilir. HIFU odak noktasında bulunan IÇ'de 46 °C'ye ulaşmak için 33 W ultrasonik güç uygulanmıştır. Odak sıcaklığı yaklaşık 46,5 °C iken, Şekil 3'te görüldüğü gibi odak noktasından 1 mm uzakta 42,6 °C'ye, odak noktasından 4 mm uzakta ise 26,7 °C'ye düşmektedir. 26 °C ölçümleri ile karşılaştırıldığında, 46 °C'de, ortam sıcaklığı (yaklaşık 23 °C) daha az etkili olduğundan daha kararlı görünüyor. Odak noktasından uzaklığa karşı sıcaklıktaki azalma, HIFU basınç alanı karakterinden bu yana logaritmik davranışa sahiptir. Benzer şekilde, hassas ayarlama ve HIFU uygulamasında IÇ'lerin hizalanmasının zorluğu, sıcaklık değerlerinde bir miktar kayma yaratır. Odaktan 2,5 mm uzakta olan 2. IÇ ile ölçülen sıcaklıklar 22,4 °C ile 21,6 °C aralığında olup varyasyon çok küçüktür. Tablo V'de 46 °C için ölçümlerde kullanılan NPL'de üretilen IEC DBM'nin deneysel parametreleri gösterilmektedir.

TABLO V. 46 °C İÇİN DENEYSEL PARAMETRELER

Parametre	Değer
DBM kalınlığı	7,5 mm
Isılçiftler arasındaki mesafe	2,5 mm
Uygulanan ultrason gücü	33 Watt
Rezonans Frekansı	1,1 MHz
Süre	10 saniye
Hedef sıcaklık	46 °C



Şekil 3. 46 °C'de HIFU odak noktasında ve odak noktasından 4 farklı mesafede (1 mm, 2 mm, 3 mm ve 4 mm) 4 IÇ ile (2,5 mm aralıklarla) sıcaklık ölçümleri

Tekrarlanabilirlik ölçümleri ve ortalama değerleri Tablo VI'da görülebileceği gibi 10 saniye boyunca 33 W ve 46 °C'de gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, başlangıç sıcaklığına ulaşmak için daha uzun süre nedeniyle odakta sürenin daha uzun olduğuna dikkat edilmelidir.

TABLO VI. ODAK NOKTASINDA 46 °C'DE ORTALAMA SICAKLIKLAR VE STANDART SAPMALAR

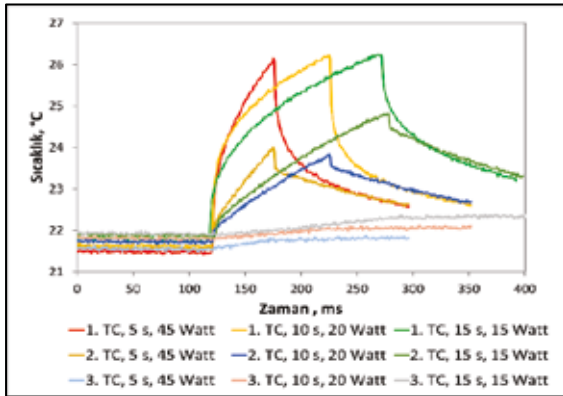
Parametre	IÇ odakta	1 mm'de IÇ	2 mm'de IÇ	3 mm'de IÇ	4 mm'de IÇ
Ortalama Sıcaklık, °C	46,57	42,29	39,81	32,59	26,70
Standart Sapma, °C	0,11	0,19	0,07	0,09	0,11

Ultrasonik güç ve süre arasındaki ilişkiyi özetlemek için 26 °C'de DBM'nin ölçüm parametreleri Tablo VII'de görülebilir. 3 İÇ'nin kullanıldığı bu ölçümlerde bir İÇ odakta, ikinci İÇ 2,5 mm mesafede ve üçüncü İÇ 5 mm mesafede konumlandırılıyor. 45 W, 20 W ve 15 W olmak üzere üç ultrasonik güç seviyesi araştırılmıştır. DBM'lerin jöle yapısından dolayı istenilen kalınlıkta kesilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Isıtma, yoğunluk, ses hızı ve ses zayıflaması gibi parametrelerini değiştirebildiğinden, her gün yeni bir DBM kullanılmıştır. İÇ hizalama kolay olmadığından ve odakta tekrarlanabilirlik düşük olabileceğinden, sıcaklık ölçümleri odak dışında gerçekleştirilmiştir. 26 °C için 45 W, 20 W ve 15 W'da sıcaklık ölçüm sonuçları Şekil 4'de görülebilir.

TABLO VII. ULTRASON GÜCÜ BAĞIMLILIĞI DEĞERLENDİRMESİ İÇİN DENEYSEL PARAMETRELER

Parametre	Değer
DBM kalınlığı	6,8 mm
Isılçiftler arasındaki mesafe	2,5 mm
Uygulanan ultrason gücü	45 W, 20 W ve 15 W
Rezonans Frekansı	1,1 MHz
Süre	~5 sn, ~10 sn, ~15 sn
Hedef sıcaklık	26 °C

Şekil 4'de görüldüğü gibi 45 W için 6 s, 20 W için 11 s ve 15W için 16 s'de 26,2 °C'ye ulaşılabilir. 6 s'de 23,8 °C, 11 s'de 23,8 °C ve 16 s'de 24,8 °C. Yine merkezi İÇ'den 2.5 mm uzakta olan ikinci İÇ tarafından ölçülen sıcaklıkların doğrusal olmaması, İÇ ve HIFU dönüştürücünün yanlış hizalanmasından kaynaklanmaktadır. Merkezi İÇ'den 5 mm uzakta olan üçüncü İÇ ile sıcaklık ölçümleri yeterince çözümlenememektedir.



Şekil 4. 45 W, 20 W ve 15 W farklı güç seviyelerine sahip HIFU'nun odak noktasının 5 mm arkasındaki DBM merkezinden sıcaklık değişimi.

IV. TARTIŞMA

TÜBİTAK UME'de hipertermi uygulamaları için sıcaklık ölçüm sistemleri yapılmıştır. 26 °C ve 46 °C'deki ölçümler ölçüldü ait datarlar elde edildi. Tekrarlanabilirlik ve uzun süreli stabilite araştırıldı. İÇ'leri özellikle odakta konumlandırmak çok önemlidir. Odak dışı ölçümler daha kararlı ve daha tekrarlanabilir. Başlangıç koşulları aynı olduğunda deneylerin tekrarlanabilir olduğu gözlemlendi. 5s uygulama süresi ile ölçümlerin standart sapmasının en düşük olduğu görülmüştür. DBM'deki ısılçift yerleşimindeki mikron hatalarından kaynaklanan sonuçlar, deneysel ölçümlerin odağını bulmakta bazı zorluklara neden olmuştur.

Bu çalışmada kullanılan DBM'lerin fiziksel ve akustik özellikleri insan vücudundaki yumuşak doku hücreleri ile uyumludur. Ayrıca NPL ve TÜBİTAK UME'de farklı laboratuvarlarda üretilen IEC DBM'ler karşılaştırılabilir niteliktedir. Deneylerde tekrarlanabilirlik ve uygulama sıklığı açısından önemli sonuçlar elde edilmiştir. HIFU'nun DBM'deki ısıtma etkisi, düşük standart sapma ölçülebilmektedir. 46 °C genellikle hipertermi tedavileri için kullanılır. Bu sıcaklık için HIFU sistemini kontrol etmek daha kolaydır ve stabilite deneylerde gösterilmiştir. Kontrol mekanizmasının kararlılığını ve kalitesini göstermek için oda sıcaklığının hemen üzerinde olduğu için 26 °C sıcaklık seçilmiştir.

TEŞEKKÜR

TÜBİTAK UME received funding within the JRP "RaCHY" from the EMPIR programme co-financed by the Participating States and from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (Funder name: European Metrology Programme for Innovation and Research, Funder ID: 10.13039/100014132, Grant number: 18HLT06 RaCHY).

REFERANSLAR

- [1] K. B. Alex, M. P. Bryant, M. E. M Banegas, et al., Trends in Radiation Therapy among Cancer Survivors in the United States, 2000 –2030, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Published OnlineFirst January 17, 2017, doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-1023, American Association for Cancer Research AACR
- [2] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, K. W. Yeoh, Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. Int J Med Sci 2012; 9(3):193-199. doi:10.7150/ijms.3635. Available from <https://www.medsci.org/v09p0193.htm>
- [3] H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan et al., editors., Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). David A Jaffray and Mary K Gospodarowicz, Chapter 14 Radiation Therapy for Cancer, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 1. Washington (DC)
- [4] M. Mallory, E. Gogineni, G. C. Jones, L. Greer, C. B. Simone, "Therapeutic hyperthermia: the old, the new, and the upcoming", Crit. Rev. Onc/Hema; 97, (2016)
- [5] J. C. Peeken, et al. "Integrating hyperthermia into modern radiation oncology: what evidence is necessary?" Front. Oncol. 7:132 (2017).
- [6] C. M. van Leeuwen, et al. "3D radiobiological evaluation of combined radiotherapy and hyperthermia treatments", International Journal of Hyperthermia, 2017, 33:2, 160-169, (2016).
- [7] B.Karaboce, E. Cetin and H. O. Durmus, "Investigation of Temperature Rise in Tissue - Mimicking Material Induced by a HIFU Transducer (2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA))", IEEE Conference Publications , DOI:10.1109/MeMeA.2016.753373 (2016) : 1-6
- [8] B.Karaböce, B. B Apaydın, G. Sürücü, D. Bingöl, Temperature Measurement Methodologies in Ultrasound Hyperthermia for Cancer Treatment, 2022 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC), 16-19 May 2022 10.1109/I2MTC48687.2022.9806709
- [9] L. R. Roti, Cellular responses to hyperthermia (40–46°C): Cell killing and molecular events, International Journal of Hyperthermia, Volume 24, 2008 - Issue 1, Pages 3-15, 2009, <https://doi.org/10.1080/02656730701769841>
- [10] F. MacDonald, "This Is How a Norwegian Woman Survived The Lowest Body Temperature Ever Recorded". Science Alert. 14 Oct 2016, Retrieved 9 May 2020

IEC 60601-2-37 (2007) Medical electrical equipment - Part 2-37: Particular requirements for the basic safety and essential performance of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment