



Förbättrad behandling av hjärntumörer Modellering av kombinerad behandling med hypertermi och strålning Improved treatment of brain tumors Modeling of combined treatment with hyperthermia and radiation

Kandidatarbete inom civilingenjörsutbildningen vid Chalmers

Jakob Antonsson Cecilia Frank Julia Linderfalk Julia Ohlslöf Emilia Roos Amanda Ulefors

Förbättrad behandling av hjärntumörer

Modellering av kombinerad behandling med hypertermi och strålning

Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Bioteknik vid Chalmers Amanda Ulefors

Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Maskinteknik vid Chalmers Cecilia Frank Julia Linderfalk Julia Ohlslöf

Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Teknisk fysik vid Chalmers Jakob Antonsson

Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Teknisk matematik vid Chalmers Emilia Roos

Handledare:	Hana Dobšíček Trefná	Institutionen för Elektroteknik
	Maria Roginskaya	Institutionen för Matematiska vetenskaper
Examinator:	Ulla Dinger	Institutionen för Matematiska vetenskaper

Institutionen för Matematiska vetenskaper CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA GÖTEBORGS UNIVERSITET Göteborg, Sverige 2020

Förord

Kandidatarbetet har utförts på institutionen Matematiska Vetenskaper på Chalmers Tekniska Högskola och i samarbete med Signalbehandling och Medicinsk Teknik under institutionen Elektroteknik. Vi vill inleda med att tacka våra handledare, Hana Dobšíček Trefná och Maria Roginskaya, för deras engagemang och stöd genom arbetets gång. Ett stort tack även till Morteza Ghaderi Aram som både bidragit med data till projektet samt med värdefull kunskap om programvarorna ParaView och Matlab. Vidare vill vi tacka företaget Elekta AB för bidragande med data och ett extra tack till Håkan Nordström på Elekta som även bidragit med värdefull information om strålbehandling.

Bidragsrapport

Till att börja med så anser gruppen att alla medlemmar har bidragit lika mycket genom projektets gång. För att se i detalj hur varje person medverkat finns arbetsgången tydligt antecknad i både dagbok samt tidslogg. Den litteraturstudie som var starten till projektet genomfördes gemensamt i gruppen. Genom projektet har mycket av det resterande arbetet skett i två arbetslag. Jakob Antonsson, Cecilia Frank och Emilia Roos har främst ansvarat för bearbetningen av RT-data, beräkningar med konfidensintervall samt skapandet av grafer över temperaturdistributionen, EQD₂ och TGF. Vidare har Julia Linderfalk, Julia Ohlslöf och Amanda Ulefors ansvarat för skapandet och uppstarten av slutrapporten samt beräkningen av känslighetsparametrar, EQD₂ och TGF och visualiseringarna i ParaView. Alla gruppens medlemmar har skrivit olika delar av rapporten vilket presenteras nedan. De kapitel som inte visas nedan har gemensamt skrivits av gruppen. Även korrektionsläsning och slutlig bearbetning av texten har hela gruppen ansvarat för gemensamt.

Den populärvetenskapliga presentationen, abstract och Appendix A är skriven av Amanda. Sammanfattningen har skrivits av Julia L och Appendix D är skriven av Jakob.

Inledning

- 1.0 Cecilia, Emilia
- **1.1** Amanda
- 1.2 Cecilia, Julia O
- **1.3** Julia L
- 1.4 Julia L, Julia O

Bakgrund

- 2.1 Amanda, Cecilia, Emilia, Julia L
- 2.2 Amanda, Julia L
- 2.3 Amanda, Julia L

Teori

- **3.1** Julia L
- **3.2** Amanda
- 3.3 Jakob, Julia O
- 3.4 Cecilia, Emilia, Jakob, Julia O
- 3.5 Jakob, Julia L, Julia O
- **3.6** Jakob

Metod och genomförande

- 4.1 Emilia, Jakob
- **4.2** Julia O
- 4.3 Emilia, Julia O
- 4.4 Jakob
- 4.5 Julia O

Populärvetenskaplig presentation

Cancer är en sjukdom där celler någonstans i kroppen delar sig onormalt och bildar tumörer. Idag behandlas cancertumörer framförallt genom kirurgi, joniserande strålbehandling (RT) och kemoterapi. Det finns svagheter med alla dessa behandlingar och framförallt förkommer problem gällande stora och djupliggande tumörer då dessa är svåra att nå vid behandling. Tumörer har snabb tillväxt, vilket leder till låg blodgenomströmning och därmed till syrebrist. Detta bidrar till minskad förmåga för tumören att ta upp cellgifter och absorbera strålning.

Vid strålbehandling utsätts cancercellerna för strålning med högt energiinnehåll. Denna strålning är så kallad joniserande strålning och bildar tillsammans med kroppens vävnader elektriskt laddade partiklar som kan skada cancercellers DNA. Skador i cancercellers DNA leder vanligen till cancercellers död. Friska celler har däremot en större förmåga att reparera skador i DNA och överlever därmed vanligen den joniserande strålningen.

Stråldosen delas upp och doseras i omgångar, utifrån en individuell behandlingsplan, för att bland annat minska risken för biverkningar. Strålbehandling kan både användas för att bota en cancersjukdom, kurativ behandling, men även för att lindra en obotlig cancersjukdom, palliativ behandling. Vid strålbehandling ligger patienten på en brits och bestrålas mot det sjuka området. Strålningarna kommer då från olika håll för att minska skador på omkringliggande vävnader och för att strålningen ska fördelas jämt över tumören.

Hypertermi (HT) är en behandling där tumörens vävnad värms upp till 40-44°C. Genom att värma upp tumören ökar tumörens blodgenomströmning och därigenom syresättning, vilket gör både strålbehandlingen och kemoterapin mer effektiv. Själva uppvärmningen sker med hjälp av ett antal antenner som placeras runtom området som ska behandlas. I fallet med en hjärntumör, placeras antennerna likt en hjälm över patientens huvud. Antennerna bildar ett elektriskt fält genom att sända ut elektromagnetiska vågor i form av mikrovågor. När dessa mikrovågor hamnar i fas förstärker vågorna varandra och på så vis blir det elektriska fältet starkare just där. Detta fenomen kallas för konstruktiv interferens. I motsatts till detta uppstår destruktiv interferens när vågorna istället hamnar i motsatt fas till varandra. Genom att justera antennernas inställningar kan man anpassa det elektriska fältet så att det är starkt över området med tumören vilket i sin tur leder till en uppvärmning av tumören. För att undvika att överhetta frisk vävnad närmast antennerna, placeras en vattenbolus mellan antenn och huvud. Vattenbolusens temperatur är ungefär 20°C och har som syfte att kyla ner huden. Utmaningen med hypertermi är att justera det elektriska fältet så att enbart tumören värms upp utan att temperaturen i de friska vävnaderna runt omkring tumören påverkas.

Idag används hypertermi som behandlingsmetod i kombination med bland annat joniserande strålning. Behandlingarna genomförs med två separata behandlingsplaner vilka enbart visar effekterna från hypertermin och strålbehandlingen var för sig. Genom att ta fram en gemensam modell för hypertermi och joniserande strålning skulle de gemensamma effekterna kunna modelleras.

Målet med projektet är därför att skapa en modell där de gemensamma effekterna från hypertermi och strålbehandling av hjärntumörer kan beräknas. Syftet med detta är att visa den positiva effekten av att inkludera hypertermi i behandlingen av tumörer och även hur hypertermin kan förbättra de redan befintliga cancerbehandlingarna. Vidare är en förhoppning att, utifrån denna modell, möjliggöra för framtida optimering av cancerbehandling.

Projektet tilldelades data för hypertermi och strålbehandling vilka beräkningar genomfördes på. Beräkningar genomfördes i Matlab och därefter visualiserades resultaten i ParaView. Visualiseringen presenterade den motsvarande stråldosen från en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning. Vidare beräknades huruvida hypertermi, i kombination med joniserande strålning, har en större inverkan i tumören än för den friska vävnaden vid olika tidsintervall mellan de två behandlingarna. Resultatet bekräftade att så var fallet med undantag för korta tidsintervall. Det finns dock ett flertal osäkerheter vid beräkningarna, vilka motiverar till vidare undersökningar. Med avseende på projektets antaganden och beräkningar, kan emellertid en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning anses vara fördelaktig.

Sammanfattning

En dryg tredjedel av den svenska befolkningen förväntas någon gång under sin livstid bli diagnostiserade med cancer. Idag behandlas cancertumörer främst med kirurgi, joniserande strålning (RT) och kemoterapi. Vid strålbehandling frigörs elektroner som kan skada DNA med avseende att döda tumörceller. Hypertermi (HT) är en behandlingsmetod där tumören värms upp till 40-44°C vilket kan användas som en komplementär behandling till övriga behandlingsmetoder. Vid hypertermi ökar blodtillförseln till tumören vilket gör strålbehandling mer effektiv genom att syresättningen ökar. Målet med projektet är att skapa en modell där den gemensamma effekten med hypertermi och joniserande strålning av hjärntumörer kan beräknas. Syftet med projektet är att undersöka effekten vid inkludering av hypertermi i behandling av cancertumörer. Projektet har genomförts på institutionen Matematiska Vetenskaper på Chalmers Tekniska Högskola. Den hypotes som projektet har arbetat efter är att en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning är fördelaktig. För att styrka denna hypotes så beräknades dels den ekvivalenta stråldosen, EQD. EQD är ett mått som används för att beräkna hur mycket temperaturökningen vid hypertermibehandling tillsammans med stråldosen från den joniserande strålningen motsvarar relativt en standardiserad behandling. Därefter beräknades även den terapeutiska nyttan, TGF, vilket är ett sammanfattande värde som visar hur positiv påverkan den kombinerade behandlingen har som helhet. Resultatet på beräkningarna indikerade att hypotesen stämmer, och därmed drogs slutsatsen att en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning är fördelaktig.

Abstract

At some point in life, a third of the Swedish population is expected to be diagnosed with cancer. Today, cancer tumors are mostly treated with surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy. During radiotherapy, ionizing radiation is used to release electrons. These electrons can damage DNA and kill tumor cells. Hyperterhima (HT) is a cancer treatment which can be used as a complement to other treatments by exposing the tumor to high temperatures and thereby increasing its temperature up to 40-44°C. When increasing the temperature of the tumor, the blood flow of the tumor is stimulated, and the oxygenation increases. The effect given by hyperthermia increases the effect of other treatments such as ionizing radiation. The project aims to create a model which calculates the unified effect of hyperthermia and ionizing radiation when exposed to brain tumors. The purpose of the project is thereby to examine the effect of including hyperthermia as a part of cancer treatment. The project has been carried out at the institution of Mathematical Sciences at Chalmers University of Technology. The hypothesis which has been investigated is that a combinated treatment with hyperthermia and ionizing radiation is to be preferred. To test this hypothesis, the equivalent radiation dose distribution, EQD, was calculted. EQD demonstrates the increase of temperature from hyperterhmia combined with the ionizing radiation dose as a form of absorbed radiation. Thereafter, the therapeutic gain factor, TGF, was calculated which verifies the influence of the combined treatments. The results from the calculations indicated that the hypothesis is correct, thereby the conclusion is that a combined treatment of hyperthermia and ionizing radiation is preferable.

Innehåll

1	Inledning 1					
	1.1 Syfte	1				
	1.2 Problemformulering	2				
	1.3 Avgransningar	2				
	1.4 Sammanenga och etiska aspekter	ა				
2	Bakgrund	3				
	2.1 Strålning som behandlingsmetod	3				
	2.2 Hypertermi som behandlingsmetod	4				
	2.3 Kombination av strålning och hypertermi	5				
3	Teori	5				
	3.1 Specifik absorptionsnivå (SAR)	6				
	3.2 Pennes ekvation	6				
	3.3 LQ-modellen	6				
	3.4 Ekvivalenta stråldosen (EQD)	7				
	3.6 Statistiska verktvo	9				
	3.6.1 Egenskaper för kovariansmatriser	9				
	3.6.2 Multivariat normalfördelning	9				
4	Mate da ale non configura da	10				
4	A 1 Bearbetning av BT-data	10				
	4.2 Känslighetsparametrar	11				
	4.3 Ekvivalenta stråldosen (EQD ₂) \ldots	12				
	4.4 Uppskattning av konfidensintervall för EQD	12				
	4.5 TGF - Terapeutiska förstärkningsfaktorn	13				
5	Resultat	13				
0	5.1 Temperaturdistribution	13				
	5.2 Ekvivalenta stråldosen	15				
	5.3 Terapeutiska förstärkningafaktorn	16				
6	Diskussion 1					
7	Förslag på vidareutveckling av projektet					
8	3 Slutsats					
AĮ	opendix					
A	Arrhenius ekvation	i				
в	B Visualisering kontinuerlighet					
С	TER vid tidsintervall i hela timmar ii					
D	LPL-modellen					

1 Inledning

Minst var tredje svensk invånare förväntas någon gång under sin livstid få cancerbesked. Under 2018 insjuknade över 63 000 personer i Sverige och siffran förväntas öka till 100 000 om tjugo år [1]. Idag är de främsta behandlingsmetoderna av cancertumörer kirurgi, strålbehandling (RT) och kemoterapi [2].

Ungefär 50% av alla insjuknande cancerpatienter behandlas någon gång under deras cancerbehandling med strålbehandling. Strålbehandling sker oftast i kombination med en annan behandlingsmetod. Vid strålbehandling används joniserande strålning vilken har förmågan att jonisera atomer och på så vis frigöra elektroner. De frigjorda elektronerna kan medföra cellskador som antingen bidrar till direkt celldöd eller till genetiska förändringar i cellerna som senare leder till celldöd. Syftet med strålbehandling är att maximera strålningen i tumören samtidigt som man minimerar exponeringen för friska celler som ligger intill eller i strålningsvägen.[3] En svårighet med strålbehandling är att frisk intilliggande vävnad kan skadas under bestrålningen. Dessutom sker tillväxten av tumörer så pass snabbt att de växer ifrån sin syretillförsel och blir hypoxiska. Hypoxiska celler har högre resistens mot strålning och kräver då också högre stråldos, vilket i sin tur skadar den friska vävnaden i större utsträckning.[2]

Hypertermi (HT) är en typ av tumörbehandling där tumörvävnaden värms upp till 40-44°C och har visat sig vara en framgångsrik behandling av tumörer och ett mycket bra komplement till övriga behandlingar [2]. Tumörceller har ofta lägre pH-värde än friska celler på grund av syrebristen som uppstår. Detta bidrar till ökad värmekänslighet. Värmekänsligheten ökar även under vissa faser av cellcykeln. Uppvärmningen från hypertermin bidrar till en ökad blodtillförsel i tumören vilket leder till reoxygenering, det vill säga en ökad syreupptagning. Genom att öka mängden syre i tumören blir den både mer mottaglig för strålbehandling och cellgifter.[2]

Hypertermi används idag i kombination med andra behandlingar, bland annat joniserande strålning, thermoradiotherapy (RT+HT), vilket görs med två separata behandlingsplaner [4]. Med två separata behandlingsplaner kan inte effekten av en kombinerad behandling förutsägas. Därför ska en gemensam modell utvecklas i detta projekt för att kunna avgöra effekten av en kombinerad behandling med hypertermi och strålbehandling.

1.1 Syfte

Målet i detta projekt är att skapa en modell som uppskattar de gemensamma effekterna av hypertermi och strålning av hjärntumörer. Vidare är målet att utföra en statistik undersökning om tidsintervallets påverkan på den gemensamma behandlingen. Syftet med detta är att undersöka om hypertermi kan användas fördelaktigt vid behandling av tumörer, samt hur hypertermi kan förbättra den befintliga cancerbehandlingen. Vidare är syftet att utifrån denna modell möjliggöra framtida optimering av cancerbehandling, specifik för varje enskild patient, i avseende på stråldos och tidsintervall mellan hypertermi- och strålbehandling.

1.2 Problemformulering

Projektet utgår ifrån hypotesen att en kombinerad behandling med hypertermi och strålning är fördelaktig [5]. Från en forskningsgrupp från Signalbehandling och Medicinsk Teknik under institutionen Elektronik på Chalmers Tekniska Högskola samt ifrån företaget Elekta AB, erhålles behandlingsplaner för hypertermibehandlingen respektive strålbehandlingen. Behandlingsplanen för hypertermi innehåller temperaturdata och behandlingsplanen för strålning innehåller data över absorberad strålning och geometrin för området som behandlas. Projektets utmaningar delas upp i fyra delar:

- Bearbetning av data

Till data erhållen från Elekta anpassas en vävnadsmatris genom att från given triangulerad geometri över huvud och tumör översätta de triangulerade ytorna till en voxelgeometri. Voxel innebär en typ av volymelement. Vävnadsmatrisen möjliggör nödvändiga beräkningar som tar hänsyn till vävnadsspecifika parametrar. Given temperaturdata är bearbetad vid start och kan appliceras direkt.

- Beräkning av känslighetsparametrar

Känslighetsparametrarna, parametrar som representerar cellernas känslighet för strålning, beräknas enligt en utökad LQ-modell som beskriver cellöverlevnad vid joniserande strålning [5]. Den utökade modellen används då den tar hänsyn till att cellerna påverkas av den temperaturhöjning som sker av hypertermi samt hur detta förändrar cellernas egenskaper vid behandling med joniserande strålning [5].

- Beräkning av den ekvivalenta stråldosen (EQD)

Beräkningen av den ekvivalenta stråldosen visar hur mycket temperaturökningen vid hypertermin tillsammans med den absorberade stråldosen från behandling med strålning motsvarar i form av absorberad strålning. EQD ger möjlighet att kunna jämföra om och hur mycket mer en kombinerad behandling påverkar jämfört med en standardiserad behandling med endast strålning. EQD uttrycks vanligtvis med ett fraktionerat konstant referensvärde på stråldosen motsvarande 2 Gy, vilket även görs i denna studie.[4] Detta benämns EQD₂.

- Avgöra den terapeutiska nyttan (TGF)

Den terapeutiska nyttan beräknas i två steg där den terapeutisk nyttan är en indikator som visar om effekten av hypertermin är större i tumören än i den friska vävnaden.[5] Först måste kvoten mellan dosmängden för kombinerad och enkel behandling fastställas, TER. Detta görs för både tumör och frisk vävnad för att sedan fastställa TGF.[5] Jämfört med EQD, som beräknas i olika punkter över hela behandlingsområdet och indikerar den lokala effekten av en kombinerad behandling, anger TGF ett sammanfattande värde som visar hur positiv påverkan den kombinerade behandlingen har som helhet. TGF varierar beroende på när de olika behandlingarna sker i förhållande till varandra. Genom att studera TGF med olika tidsintervall kan man avgöra det optimala tidsintervallet mellan behandlingarna för att erhålla bästa möjliga resultat.

Effekten av tidsintervallet mellan behandlingarna studeras statistiskt. En ytterligare frågeställning blir att besvara vilka tidsintervall som verkar mest gynnsamma i de studerade fallen, på basis av den statistiska undersökningen.

1.3 Avgränsningar

Hypotesen att en kombination av hypertermi och strålbehandling är fördelaktig kommer endast undersökas för ett enskilt fall. Notera att hypotes inte syftar till begreppet inom statistisk hypotesprövning, utan syftar till en allmän vetenskaplig hypotes. Behandlingsplanerna utförs inte av gruppen, utan arbetet utgår ifrån färdiga behandlingsplaner. Studier genomförs endast på en behandlingsplan för hypertermi respektive strålbehandling. Tidigare publicerade modeller över hur celler påverkas av strålning implementeras för att studera den gemensamma behandlingsplanen, och inga försök kommer göras till att förbättra dessa. Dessutom kommer inga försök till att optimera de parametrar som ingår i den gemensamma behandlingsplanen att genomföras. En av dessa parametrar, tiden mellan hypertermi- och strålbehandlingen, kommer att studeras statistiskt för tidsintervall upp till högst 4 h, eftersom tidigare studier visar att den största terapeutiska nyttan bör uppstå inom detta intervall.[2]

1.4 Samhälleliga och etiska aspekter

Resultatet av projektet kan medföra att behandlingen av tumörer hos cancersjuka förbättras. Därmed kan detta i framtiden ha en positiv inverkan på samhället genom att förbättra patienters och deras familjers liv. Beräkningsfel i modellen skulle dock kunna visa ett resultat som tyder på en positiv inverkan av kombinerad behandling när det i själva verket skadar patienten. Det är en stor risk som då skulle innebära en negativ inverkan på människa och samhälle. I realiteten skulle däremot inte modellens resultat användas för behandling utan att modellens riktighet både kontrolleras och stärks genom vidare forskning. Därav är risken för att projektet skulle ge en negativ inverkan inte stor.

Projekt kommer inte att använda sig av tester genomförda på varken människor eller djur. Det utförs i ett teoretiskt stadie genom beräkningar och visualisering i olika programvaror. Därav förväntas projektet inte ha någon påverkan på varken natur eller djur. Modeller som används i projektet är framtagna med hänsyn till GDPR. Därmed anses projektet inte komma att inbringa några problematiska samhälleliga eller etiska aspekter varken kortsiktigt eller långsiktigt. Det finns snarare en möjlighet till en positiv inverkan på samhället om alla beräkningar i projektet görs korrekt och kontrolleras ordentligt innan implementering i behandlingar.

2 Bakgrund

I följande kapitel presenteras strålning och hypertermi som behandlingsmetod samt en biologisk förklaring över hur cellerna påverkas av de olika metoderna. Vidare redogörs fördelar och nackdelar vid en kombination av de två behandlingsplanerna.

2.1 Strålning som behandlingsmetod

Joniserande strålbehandling kan tillämpas på olika sätt. I huvudsak för att bota en cancersjukdom, kurativ behandling, eller för att lindra en obotlig cancersjukdom, palliativ behandling [6]. Strålbehandling sker som antingen yttre eller inre bestrålning. Vid yttre strålbehandling ligger patienten på en brits och bestrålas mot det sjuka området. Bestrålningen sker från olika riktningar för att minska skador på omkringliggande vävnader samt för att få en jämn bestrålning över tumören. Vid inre bestrålning, brakyterapi, placeras strålkällan inuti kroppen och riktas mot tumören [7]. Vid behandling med joniserande strålning frigörs elektroner vilka kan medföra skador på cancercellerna.

En cancercell är, jämfört med en frisk cell, genetiskt instabil vilket försämrar dess förmåga att kontrollera cellcykeln samt reparera skadat DNA. Den joniserande strålningen används i syfte att döda cancerceller genom att skada DNA eller påverka kromosomsegregationen under mitosen.[8] Kromosomsegregationen är den process där två systerkromatider, det vill säga två identiska DNA-kedjor, separeras från varandra i celldelningen. Trots störningarna i cancercellernas cellcykelkontrollpunkter kan cellerna fortsätta att dela sig efter strålningen men dör istället några dagar senare. Även de friska cellerna påverkas av strålningen men dessa har en större förmåga att reparera sig än cancercellerna.[8]

De elektroner som frigörs vid strålning kan bryta kovalenta bindningar och på så vis skapa brott i DNA-helixen. Antingen bildas enkelsträngsbrott, SSB, eller dubbelsträngsbrott, DSB, vilket innebär att den ena strängen i DNA-helixen bryts upp respektive att DNA-helxien går av fullständigt. DSB uppkommer vanligen då ett SSB på den ena DNA-strängen inte har hunnit reparera sig samtidigt som ytterligare ett SSB på motsatt sträng skapas. När närliggande DSBs

felaktigt sammankopplas bildas kromosomskador vilket i sin tur leder till celldöd.[9] Strålningen kan även generera reaktiva syreradikaler vilka oxiderar cellens proteiner och lipider så att elektroner frigörs. De reaktiva syreradikalerna kan även skada DNA genom att bilda SSB. Vidare kan de reaktiva syreradikalerna skada DNA genom att avlägsna en kvävebas från den ena DNA-strängen, där platsen för den borttagna kvävebasen kallas för en AP-site. Om AP-siten inte repareras bildas mutationer vid transkriptionen av DNA. Dessa typer av skador kan vara potentiellt dödliga men repareras vanligen av cellen.[10]

Vid strålterapi doseras strålningen i fraktioner under en viss tidsperiod. Genom att göra på detta sätt ökar överlevnadsfördelen för friska celler och vävnader. Man utgår från individuella behandlingsplaner, vilka är baserade på den linjär-kvadratiska modellen, LQ-modellen [3]. Denna modell tar hänsyn till den totala stråldosen och specifika cellegenskaper för tumörtyper samt friska vävnader. Celldöd till följd av strålbehandling beror på den linjära energiöverföringen (LET), total dos, fraktionshastighet samt strålkänsligheten hos de celler som utsätts för behandlingen.[3]

Gammakniven är en typ av instrument som används vid strålbehandling, och kan användas när hjärntumörer ska behandlas. Vid behandling bestrålas hjärntumören med ett stort antal joniserande strålar från olika håll.[11] Varje enskild stråle har relativt låg intensitet och har därmed inte stor effekt på den friska vävnaden men eftersom alla strålar är fokuserade på tumören så får tumören en stor dos.[12] Gammakniven har använts som instrument i behandlingsplanen för joniserande strålning i detta projekt. De flesta behandlingar med gammakniven genomförs med en fraktion, och då mellan 10 till 20 Gy. Metastaser och stora strålmål kan dock behandlas med flera fraktioner. Vanligtvis rör sig detta om upp till 5 fraktioner.[13]

2.2 Hypertermi som behandlingsmetod

Hypertermi är idag en av de äldsta behandlingsmetoderna av cancertumörer. Vid behandlingen värms tumören upp till en temperatur mellan 40-44°C under 60 minuter [4]. När tumören värms upp ökar blodcirkulationen vilket resulterar i att syresättningen ökar och tumören blir mer känslig mot strålning. Därmed kan man minska stråldosen, vid en kombinerad behandling, med bibehållna resultat. Värmen kan även ha en direkt verkande effekt genom att inducera celldöd.[4]

Hypertermi kan orsaka värmeinducerad apoptos, det vill säga programmerad celldöd, och proteinförändringar. Vilken form av celldöd som cellerna antar beror både på celltyp och temperatur. Vid temperaturer i intervallet 40.5-42°C påverkas makromolekylerna till viss del och bidrar därmed till vissa förändringar i cellfunktioner. Vid temperaturer över 43°C påverkas cellens makromolekyler i större utsträckning, vilket i sin tur även påverkar cellens olika funktioner. Forskning visar även på att hypertermi kan inducera en sensibilitet för strålning genom denaturering av proteinstrukturer. Proteinveckning ger ett protein dess tredimensionella form vilket ger proteinet dess funktion. När proteinet denatureras förstörs proteinets funktion och genom interaktioner med exponerade hydrofoba grupper aggregerar proteinet. [14] Proteiner finns genom hela cellen och i cellkärnan finns en stor andel proteiner som hanterar transkription, translation och reparation av DNA. Aggregation av de proteiner som hanterar translationen av DNA orsakar kromosomskador, genetisk instabilitet och celldöd. Även vid störning av reparation av DNA på grund av proteinaggregation uppstår genetisk instabilitet och kromosomskador. Temperaturer under 40.5°C påverkar cellerna indirekt genom att perfusionen och syresättningen av cellerna ökar och på så vis blir de mer sensibla mot strålning. De effekter på proteiner som uppkommer av hypertermi kan vanligen återställas av chaperoner, proteiner som medverkar vid veckning av andra proteiner. Huruvida DNA påverkas sekundärt av hypertermi genom effekter på proteiner har dock utvecklats till en kontroversiell fråga inom forskning. [14]

Vid behandling med hypertermi skickas mikrovågor ut genom antenner som är placerade runt om den aktuella kroppsdelen. Mikrovågorna regleras i tid, frekvens och styrka för interferens på önskat sätt. Behandlingsmetoden går även att applicera på svåråtkomliga stora och djupliggande tumörer i kroppen.[15] Det finns fysikaliska svårigheter med hypertermibehandling. Vid exempelvis uppvärmning av tumören kan kringliggande frisk vävnad och organ också påverkas och värmas upp, vilket kan resultera i smärta och eventuell skada hos patienten. För att undvika att frisk vävnad överhettas placeras en vattenbolus mellan antennerna och den aktuella kroppsdelen som behandlas. Vattenbolusen har en temperatur på cirka 20°C och har som syfte att kyla ner omkringliggande vävnad. En annan utmaning är att beräkna exakt hur varje antenn ska skicka ut mikrosignalerna för att få den precision i uppvärmning som krävs. För att kunna beräkna detta så modelleras ingående kroppsvävnadernas form och elektriska materialegenskaper i den del av kroppen som ska behandlas.[16]

2.3 Kombination av strålning och hypertermi

De båda behandlingsmetoderna, joniserande strålning samt hypertermi, har som främsta avsikt att eliminera tumörer. Behandlingsmetoderna är båda elektromagnetiska, dock har den joniserande strålningen högre energi och kortare våglängd än mikrovågor som används vid hypertermi.[17] Joniserande strålning avser att bryta ner DNA och på så sätt skada tumören [9]. Vid hypertermibehandling utsätts tumören för värme så att den blir mer känslig mot en annan form av behandlingsmetod, så som joniserande strålning. Värmen kan även ha en direkt verkande effekt genom att orsaka att tumörvävnaden dör.[4]

En behandling med enbart joniserande strålning medför sidoeffekter i form av skador på friska celler. Vid en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning behöver stråldosen inte vara lika hög som vid enbart strålbehandling. Den reducerade dosen av joniserande strålning leder därmed till minskade sidoeffekter. Vidare kan hypertermi, vid en kombinerad behandling, också förstärka den totala stråldosen utan att sidoeffekterna ökar. Den ökade temperaturen i de hypoxiska cancercellerna från hypertermi ökar syremängden och därmed cellernas förmåga att absorbera strålning.[14] Den joniserande strålningen dödar cancercellerna genom att bryta ner DNA [9]. Även frisk intilliggande vävnad kan påverkas både av hypertermi och strålbehandling. Till skillnad från tumören har de friska cellerna en stor förmåga att reparera skadorna i dess DNA och de potentiella skadorna från behandlingarna repareras vanligen.[8]

Idag används en behandlingsplan för strålbehandling och en annan behandlingsplan för hypertermi. Genom att ta fram en gemensam modell för hypertermi och strålbehandling avser projektet att möjliggöra en så optimal behandling som möjligt. Eftersom den joniserande stråldosen kan sänkas vid behandling med hypertermi är förhoppningen att kunna förbättra den långsiktiga möjligheten att bota vissa cancerformer.

3 Teori

Under detta kapitel följer definitioner av de ekvationer som tillämpas genom projektet. Först definieras specifik absorptionsnivå och Pennes ekvation, vilka inte direkt används av gruppen utan har applicerats vid tidigare beräkningar för temperaturmatrisen. Därefter presenteras LQ-modellen och hur denna modell kan appliceras för beräkning av sannolikheten för cellöverlevnad efter strålbehandling. Vidare redogörs det även för vilka antaganden som har gjorts vid beräkningarna samt en omskrivning av modellen, vilken beräknar strålkänslighetsparametrarna som funktion av temperatur. Med avseende på känslighetsparametrarna definieras EQD, vilken beräknar den stråldos som den gemensamma behandlingsplanen motsvarar uttryckt i en mer standardiserad behandling. Dessutom presenteras en utvecklad ekvation för EQD som även tar hänsyn till den cytotoxiska effekten orsakad av hypertermi. Slutligen definieras TGF som används för att beräkna effekten av hypertermi och strålbehandling tillsammans.

3.1 Specifik absorptionsnivå (SAR)

Den mängd energi [Watt/kg] som absorberas av kroppen när den utsätts för elektromagnetisk strålning kallas för specifik absorptionsnivå, SAR, och beräknas enligt följande ekvation

$$S(x) = \frac{\overline{\mathbf{J}(\hat{x}, t) \cdot \mathbf{E}(\hat{x}, t)}}{\rho(\hat{x})}$$
(1)

där **E** är den elektriska fältstyrkan, **J** är strömtätheten och ρ är massdensiteten i vävnaden. Täljaren avser en medelvärdesbildning i tiden.[19]

3.2 Pennes ekvation

Pennes ekvation baseras på blodflödets förmåga att värma eller kyla vävnader i ett biologisk system. Denna förmåga bekräftas av den befintliga temperaturskillnaden mellan blod och vävnad.[20] Ekvationen beskriver på så vis temperaturdistributionen i biologiska vävnader och uttrycks genom

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho Q + \rho S - \rho_b c_b \rho \omega (T - T_b)$$
⁽²⁾

där T är temperaturen, t är tiden, T_b är blodets temperatur vid t = 0, ρ är densiteten, c är den specifika värmekapaciteten, k är den termiska konduktiviteten, ω är den volymetriska blodperfusionshastigheten, Q är den metabolistiska värmeproduktionshastigheten och S är SAR-värdet. Index b betecknar att det är en egenskap för blod, medan inget index syftar på egenskap för vävnaden.[20]

3.3 LQ-modellen

LQ-modellen, den linjär-kvadratiska modellen, är en modell som kan användas för att bestämma sannolikheten för cellöverlevnad efter strålbehandling [21]. Utifrån denna modell kan man härleda ett uttryck för sannolikheten för cellöverlevnad med vissa ingående parametrar. Därefter följer experimentellt framtagna uttryck för dessa parametrar som beror på temperatur och tidsintervall mellan hypertermi och strålbehandling. På så vis fås ett uttryck för cellöverlevnad vid en kombinerad behandling.

I den mest allmänna formen av LQ-modellen är antalet frigjorda elektroner, från jonisering vid bestrålningen, proportionell mot den absorberade stråldosen D. De DSB som bildas kan repareras med en konstant reparationsgshastighet $\tau = ln(2)/T_{1/2}$, där $T_{1/2}$ är halveringstiden för reparationen. Det kan dock uppstå olika typer av DSB som skiljer sig i reparationstid, men det är möjligt att utvidga LQ-modellen till att även ta hänsyn till detta. [9] Som beskrivet i delkapitel 2.1 sker celldöd när ett par av närliggande DSB repareras felaktigt. LQ-modellen tar hänsyn till två olika händelser, dels när en elektron ger upphov till två stycken närliggande DSB samt när två elektroner ger upphov till varsin närliggande DSB. Den förstnämnda effekten är då proportionell mot stråldosen, medan den senare är proportionell mot stråldosen i kvadrat. Däremot är det även möjligt att det ena DSB hinner repareras innan nästa inträffar, vilket är huvudorsaken till att en utdragningsfaktor G tas med i modellen. [9] Därmed ansätts väntevärdet av en slumpvariabel L, vilken anger antalet dödliga skador i en cell, till

$$\mathbf{E}[L] = \alpha D + G\beta D^2 \tag{3}$$

där α och β är positiva konstanter [9]. Sannolikheten för cellöverlevnad, under förutsättningen att antal dödliga skador är poissonfördelad från cell till cell, blir därmed

$$SF(D) = \exp\left[-\alpha D - G\beta D^2\right] \tag{4}$$

där utdragningsfaktorn ${\cal G}$ fås av den generaliserade Lea-Catcheside funktionalen, vilken definieras som

$$G = 2 \int_0^{t_{\rm RT}} f(t) dt \int_0^t \exp\left[-(t - t')/\tau\right] f(t') dt', \qquad f(t) = R(t)/D, \tag{5}$$

där $t_{\rm RT}$ är tiden som strålbehandlingen pågår, t är tid, τ är en tidskonstant för cellreparering, $D = D(t_{\rm RT})$ är den totala dosen och $R(t) = \partial D(t)/\partial t$, vilken antas slät. Notera att vid momentan bestrålning är G = 1, men för mer långvarig strålning är 0 < G < 1 och leder därmed till högre cellöverlevnad enligt ekvation 4.[22]

Då strålning används i kombination med hypertermi som i sin tur påverkar strålkänsligheten hos behandlad vävnad så kommer även känslighetsparametrarna att förändras [18]. Den utökade LQ-modellen ges av

$$SF(D, T, t_{int}) = \exp\left[-\alpha(T, t_{int})D - G\beta(T, t_{int})D^2\right].$$
(6)

Den effekt hypertermin har är därmed implementerad genom att strålkänslighetsparametrarna beräknas med avseende på temperaturen, T, som uppnås vid behandlingen, samt tidsintervallet, $t_{\rm int}$, mellan hypertermi och strålning [18]. Beräkningen av parametrarna med bidrag från hypertermi blir då

$$\alpha(T, t_{\text{int}}) = \alpha_{37} \cdot \exp\left[\frac{T - 37}{41 - 37} \cdot \ln\left[\frac{\alpha_{41}}{\alpha_{37}}\right] \cdot \exp\left[-\mu \cdot |t_{\text{int}}|\right]\right]$$
(7)

$$\beta(T, t_{\text{int}}) = \beta_{37} \cdot \exp\left[\frac{T - 37}{41 - 37} \cdot \ln\left[\frac{\beta_{41}}{\beta_{37}}\right] \cdot \exp\left[-\mu \cdot |t_{\text{int}}|\right]\right]$$
(8)

där $\alpha_{41} = \alpha(41^{\circ}\text{C}, 0), \beta_{41} = \beta(41^{\circ}\text{C}, 0)$ och μ är hastigheten, för avtagandet av strålkänslighet på grund av hypertermin, per timme. t_{int} är tidsintervallet angivet i timmar mellan hypertermi och strålning och T är temperaturen [5]. Studier som genomförts *in vitro* har visat att liknande känslighet uppkommer oavsett om strålbehandling eller hypertermi genomförs först [4].

3.4 Ekvivalenta stråldosen (EQD)

Den ekvivalenta stråldosen, EQD, kan användas för att beräkna den stråldos som en kombinerad behandling, HT+RT, motsvarar. EQD används som ett komplement till LQ-modellen för att enkelt kunna jämföra kliniska behandlingsplaner [5]. Utifrån EQD kan behandlingsplaner för strålbehandling evalueras med hänsyn till den totala stråldosen. Beräkningen för EQD kan även ta hänsyn till den planerade dosen för strålbehandling samt till temperaturdistributionen från hypertermin.[5]

I modellen antas att den kliniska behandlingseffekten E är relaterad till LQ-modellen enligt

$$E = -\ln SF = \alpha(T, t_{int})D + G\beta(T, t_{int})D^2$$
(9)

EQD definieras sedan som den stråldos som resulterar i samma kliniska behandlingseffekt som någon vald referensbehandling [21]. Det vanligaste är att man uttrycker EQD med en referensbehandling fraktionerad med en konstant dos $d_{\rm ref}$, fullständig cellreperation mellan varje fraktion och försumbar reparation under bestrålning. Ifall antalet fraktioneringar är n stycken, blir utdragningsfaktorn G = 1/n.[4] Den kliniska behandlingseffekten för behandlingen kan då skrivas som

$$E_{\text{EQD}} = -\ln(\text{SF}_{\text{EQD}}) = \alpha_{37} \cdot \text{EQD} + \frac{1}{n}\beta_{37}\text{EQD}^2 = \text{EQD}(\alpha_{37} + \beta_{37} \cdot d_{\text{ref}})$$
(10)

Notera att känslighetsparametrarna α och β här fixeras vid deras värden vid 37 °C, eftersom det i projektets studie åsyftas att jämföra med en behandling utan hypertermi. Genom att slutligen sätta $E_{EQD} = E$ där E är den kliniska behandlingsnyttan för en godtycklig behandling enligt ekvation 9, fås att

$$EQD(T, t_{int}, D, d_{ref}) = \frac{\alpha(T, t_{int}) \cdot D + G \cdot \beta(T, t_{int}) \cdot D^2}{\alpha_{37} + \beta_{37} \cdot d_{ref}}$$
(11)

där $\alpha(T, t_{int})$ och $\beta(T, t_{int})$ är givna i ekvation 7 och 8. Vanligtvis väljs $d_{ref} = 2$ Gy, vilket även är fallet i projektets studie [4]. Detta specifika val av referensbehandling för EQD, med 2 Gy fraktioner, komplett cellreperation mellan fraktioner och försumbar cellreperation under bestrålning är ett standardmått inom radiobiologi och används ofta för att jämföra behandlingar [21]. Detta kan betecknas som EQD₂.

Hypertermin ger upphov till en cytotoxisk effekt, vilket är en effekt som leder till celldöd. I den friska vävnaden kan denna effekt anses vara försumbar på grund av en högre tolerans mot värme. I tumörvävnaden kan effekten däremot inte försummas då toleransen inte är lika hög.[23] Den cytotoxiska effekten resulterar i en term baserad på Arrhenius ekvation [4]. För mer information om Arrhenius ekvation, se Appendix A. Ekvation 11 utökas därmed till

$$EQD(T, t_{int}, D, d_{ref}) = \frac{\alpha(T, t_{int}) \cdot D + G \cdot \beta(T, t_{int}) \cdot D^2}{\alpha_{37} + \beta_{37} \cdot d_{ref}} + \frac{7.38 \cdot 10^{13} \cdot (T + 273.15) \cdot \exp\left[\frac{\Delta S}{2} - \frac{\Delta H}{2 \cdot (T + 273.15)}\right]}{\alpha_{37} + \beta_{37} \cdot d_{ref}}$$
(12)

Där ΔS motsvarar entropin för inaktivering och ΔH motsvarar inaktiveringsenergin för molekylerna som avgör hastigheten på hypertermins cytotoxiska effekter [4]. Alltså är uttrycket för EQD för frisk vävnad presenterat i ekvation 11 och för tumörvävnad i ekvation 12.

3.5 Terapeutiska förstärkningsfaktorn (TGF)

Den terapeutiska nyttan av de olika behandlingarna beräknas genom den terapeutiska förstärkningsfaktorn TGF. TGF större än ett indikerar att inverkan av hypertermi är större i tumören än i de kringliggande organen. En högre terapeutisk faktor är generellt fördelaktigt. För att få fram TGF införs måttet TER, som definieras enligt

$$TER = \frac{EQD_{mean, RT+HT}}{EQD_{mean, RT}}$$
(13)

vilket motsvarar kvoten mellan en medelvärdesbildning av EQD från RT+HT och RT.[4]

Vilken referensbehandling EQD uttrycks för är oviktigt så länge det görs för samma behandling både med och utan hypertermi. Därefter kan TGF definieras enligt ekvation 14, som kvoten mellan $\text{TER}_{\text{GTV}}^1$ och $\text{TER}_{\text{OAR}}^2$. TGF kan sedan användas för att mäta behandlingsnyttan mellan olika behandlingar över samma kroppsområde.[4]

$$TGF = \frac{TER_{GTV}}{TER_{OAR}}$$
(14)

¹GTV=Gross Tumor Volume

²OAR=Organ At Risk

3.6 Statistiska verktyg

För att ta fram konfidensintervall, KI, för EQD, TER och TGF görs en statistisk analys baserad på parametrarna α_{37} , α_{37}/β_{37} , α_{41}/α_{37} , β_{41}/β_{37} , μ , ΔS och ΔH . Detta eftersom endast statistisk data finns att tillgå för dessa [5]. Sannolikheten för parameteruppsättningarna antas följa en multivariat normalfördelning vilket presenteras nedan. Dessutom används egenskaper hos kovariansmatrisen för att generera ett fåtal okorrelerade parameteruppsättningar som representerar stor del av variansen i data, och utifrån vilka man kan approximera ett konfidensintervall. Nedan följer en generell presentation av de koncept som främst används och i delkapitel 4.4 förklaras tillämpningen av dessa.

3.6.1 Egenskaper för kovariansmatriser

Låt $X = [X_1, ..., X_n]^T$ vara en reell slumpvektor med ändligt väntevärde och varians. Kovariansmatrisen Σ_X för denna slumpvektor är en symmetrisk matris som ges av

$$\Sigma_{X} = \begin{bmatrix} E[(X_{1} - E[X_{1}])(X_{1} - E[X_{1}])] & \cdots & E[(X_{1} - E[X_{1}])(X_{n} - E[X_{n}])] \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ E[(X_{n} - E[X_{n}])(X_{1} - E[X_{1}])] & \cdots & E[(X_{n} - E[X_{n}])(X_{n} - E[X_{n}])] \end{bmatrix}$$
(15)

Ett element på position (i, j), där $(1 \le i, j \le n)$, i matrisen Σ_X är därför kovariansen mellan X_i och X_j [24].

Eftersom Σ_X är en reell symmetrisk matris så finns det en ortonormal bas för \mathbb{R}^n bestående av ortonormerade egenvektorer till Σ_X . Uttryckt i denna bas är kovariansmatrisens diagonal, vilket innebär att basvektorerna är parvis okorrelerade linjärkombinationer för den ursprungliga uppsättningen slumpvariabler X. Variansen i riktningarna för egenvektorerna blir dessutom egenvärdena för respektive egenvektor.[24]

3.6.2 Multivariat normalfördelning

En slumpvektor $X = [X_1, ..., X_n]^T$ sägs ha en multivariat normalfördelning med väntevektor $\mu \in \mathbb{R}^n$, kovariansmatris $\Sigma \in S_{++}^n$ och *n* frihetsgrader ifall dess täthetsfunktion ges av

$$f_X(x;\mu,\Sigma) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} |\Sigma|^{1/2}} \exp\left[-\frac{1}{2}(x-\mu)^{\mathrm{T}} \Sigma^{-1}(x-\mu)\right]$$
(16)

där S_{++}^n betecknar rummet av positivt definita $n \times n$ matriser, det vill säga $S_{++}^n = \{A \in \mathbb{R}^{n \times n} : A = A^{\mathrm{T}}, \text{ och } x^{\mathrm{T}}Ax > 0 \forall x \in \mathbb{R}^n : x \neq 0\}$. För att beteckna att X har en multivariat normfördelning skrivs $X \sim \mathcal{N}_n(\mu, \Sigma)$. [24]

Vidare gäller att $(X - \mu)^{\mathrm{T}} \Sigma^{-1} (X - \mu)$ är distribuerad som \mathcal{X}_n^2 , där \mathcal{X}_n^2 betecknar chikvadratfördelningen med *n* frihetsgrader, och att fördelningen ger sannolikhet $1 - \alpha$ för den region som utgörs av

$$\{x : (x - \mu)^{\mathrm{T}} \Sigma^{-1} (x - \mu)\} \le \mathcal{X}_{n}^{2}(\alpha)$$
(17)

där $\mathcal{X}_n^2(\alpha)$ betecknar den övre 100 α -percentilen av \mathcal{X}_n^2 distributionen [24].

4 Metod och genomförande

Följande kapitel redogör för metod och genomförande av projektet samt hur teorin har tillämpats. Som underlag för projektet erhölls behandlingsplaner för hypertermi och joniserande strålning baserad på ett verkligt fall som behandlar en hjärntumör. Behandlingsplanen för hypertermi innehöll information om hur temperaturen från hypertermibehandlingen är distribuerad i huvud och tumör i form av en 3D-matris. Denna 3D-matris behövde ingen vidare bearbetning utan kunde appliceras direkt vid beräkningar. Behandlingsplanen för strålbehandling innehöll information om hur stråldosen är distribuerad i huvud och tumör i form av en 3D-matris samt datamodeller över geometrin av huvud och tumör.

Dos- och temperaturdata har tidigare tillämpat beräkningar baserade på SAR respektive Pennes ekvation. Därav följer metodiken enligt presenterad problemformulering med ett första moment att bearbeta den data som beskriver behandlingsplanen för strålning för att sedan beräkna känslighetsparametrarna, EQD₂ och TGF enligt ekvationer som redogjorts för under kapitel 3. Samtliga beräkningar och illustrationer har genomförts i Matlab, Gmsh och i ParaView.

4.1 Bearbetning av RT-data

Dosdata erhölls i form av en 3D-matris, där varje element motsvarar en voxel med en viss dos i enheten Grey. Dessutom gavs två filer med trianguleringar för huvud och tumör hos patienten, vilka visualiseras i Figur 1. För att beräkna EQD_2 i varje voxel, som beror av vävnadsspecifika parametrar, behövde varje element i 3D-matrisen kopplas till rätt vävnad. Koordinater för voxlarna och noderna i trianguleringen var givna i samma koordinatsystem. Genom att översätta trianguleringarna till en voxelgeometri med samma upplösning och över samma volym som för dosmatrisen, kunde varje element i dosmatrisen kopplas till rätt vävnadstyp.



Figur 1: (a) Triangulering över yta av huvud. (b) Triangulering över yta av tumör.

För att göra om trianguleringarna till en voxelgeometri initierades först en 3D-matris med konstant värde 0 av samma dimensioner som dosdata. Därefter användes en metod där trianguleringen förfinades tills dess att samtliga sidor hos trianglarna var mindre än en halv voxel. För varje nod i trianguleringen tilldelades den voxel med närmst mittpunkt värdet 1 för att representera vilka voxlar som utgör ytan av tumören. Även voxlar innanför ytan tilldelades samma värde. Detta genomfördes separat för huvud och tumör, och genom att lägga ihop resulterande 3D-matriser erhölls en representation av patientgeometrin i voxelformat, se Figur 2. Denna figur kan jämföras med triangulering i Figur 1.



Figur 2: (a) Representation av geometrin i form av voxlar för huvud. (b) Representation av geometrin i form av voxlar för tumör.

4.2 Känslighetsparametrar

Känslighetsparametrarna beräknades utifrån givna dos- och temperaturmatriser samt framtagen vävnadsmatris. Vävnadskännedomen från vävnadsmatrisen krävdes för att veta vilket värde som skulle ansättas för parametrarna μ , α_{37} , α_{41} , β_{37} samt β_{41} för respektive voxel vid beräkning av α och β . Värden på alla dessa parametrar för tumörvävnad ansattes utifrån forskning gjord på livmoderhalscancer, SiHa-celler, med maximum likelihood estimation, MLE, och 95% konfidensintervall, se Tabell 1 [5]. Strålkänslighet för frisk vävnad antogs vara ungefär samma som för tumör. Däremot försvinner inverkan av strålkänsligheten snabbare i den friska vävnaden. I och med detta användes samma förhållanden för α_{41}/α_{37} samt β_{41}/β_{37} men ett högre värde på μ , 1 h⁻¹, och ett annat förhållande mellan α_{37}/β_{37} , vilket sattes till 3 Gy.[4] Slutligen kunde α och β beräknas för respektive voxel enligt ekvation 7 och 8.

Tabell 1: Data över tillämpade parametrar med 95% konfidensintervall

Parametrar och förhållanden	SiHa (MLE+95% KI)	Frisk vävnad (MLE+95% KI)
$\alpha_{37} ({\rm Gy}^{-1})$	0.39(0.36 - 0.41)	
$lpha_{37} \ / \ eta_{37} \ ({ m Gy})$	17.90(14.60 - 22.50)	3.00
$\alpha_{41} / \alpha_{37}$	1.73(1.64 - 1.83)	1.73(1.64 - 1.83)
β_{41} / β_{37}	$0.41 \ (0.28 - 0.59)$	$0.41 \ (0.28 - 0.59)$
$\mu ({\rm h}^{-1})$	$0.03 \ (0.01 - 0.04)$	1.00

4.3 Ekvivalenta stråldosen (EQD_2)

Den ekvivalenta stråldosen, EQD₂, beräknades utifrån känslighetsparameterarna i föregående delkapitel. Vid beräkningen av EQD₂ för voxlarna som representerar tumör användes ekvation 12. Inget fraktioneringsschema för den strålningsbehandling som givits fanns att tillgå, varav utdragningsfaktorn G sattes till 1. Värdena på Δ S och Δ H i denna ekvation baserades på forskningen gjord på SiHa-celler, se Tabell 2 [5].

Tabell 2: Data över tillämpade ΔS och ΔH med 95% konfidensintervall

Parametrar	SiHa (MLE+95% KI)	
Δ S (cal / deg C / mol)	392.08 (931.62 - 392.46)	
Δ H (cal / mol)	147907.80	

Vid beräkning av EQD_2 för den friska vävnaden användes en omskriven version av ekvation 11, vilken följer

$$\operatorname{EQD}(T, t_{\operatorname{int}}, D, d_{\operatorname{ref}}) = \frac{D \cdot \exp\left[\frac{T - 37}{41 - 37} \cdot \ln\left[\frac{\alpha_{41}}{\alpha_{37}}\right] \cdot \exp\left[-\mu \cdot t_{\operatorname{int}}\right]\right]}{1 + \frac{\beta_{37}}{\alpha_{37}} \cdot d_{\operatorname{ref}}} + \frac{\frac{\beta_{37}}{\alpha_{37}} \cdot \exp\left[\frac{T - 37}{41 - 37} \cdot \ln\left[\frac{\beta_{41}}{\beta_{37}}\right] \cdot \exp\left[-\mu \cdot t_{\operatorname{int}}\right]\right] \cdot G \cdot D^{2}}{1 + \frac{\beta_{37}}{\alpha_{37}} \cdot d_{\operatorname{ref}}}$$
(18)

där omskrivningen innebär att α_{37} brutits ut från nämnaren i respektive term. Därmed användes bara förhållandet β_{37}/α_{37} i ekvationen. Omskrivningen gjordes eftersom inget exakt värde på α_{37} fanns att hitta för frisk vävnad utan endast förhållandet β_{37}/α_{37} . Därmed beräknades EQD₂ för friska vävnaden med en ekvation som bara använder förhållandet mellan β_{37} och α_{37} .

4.4 Uppskattning av konfidensintervall för EQD

För att approximera ett 95% konfidensintervall för EQD_2 genomfördes en analys av de ingående parametrarna i ekvation 12 och 18. En konfidensregion för dessa parametrar togs fram, och ett antal okorrelerade parameteruppsättningar genererades på randen till denna. Därefter approximerades konfidensintervallet för EQD_2 genom beräkning med dessa parameteruppsättningar.

Analysen för tumören utgick ifrån mätdata för sex fria parametrar som studerats för SiHa-celler [5]. Dessa är α_{37} , α_{37}/β_{37} , α_{41}/α_{37} , β_{41}/β_{37} , μ och ΔS medan ΔH fixerades, enligt Tabell 2, då den visade mycket liten varians i undersökningen. Sannolikheten för parameteruppsättningar θ , där

$$\theta = [\alpha_{37}, \alpha_{37}/\beta_{37}, \alpha_{41}/\alpha_{37}, \beta_{41}/\beta_{37}, \mu, \Delta S]$$
(19)

antogs följa en multivariat normalfördelning, se delkapitel 3.6.2. Från samma undersökning erhölls MLE för väntevärdesvektorn och samplingskovariansmatrisen. MLE för väntevärdesvektorn betecknas $\hat{\theta}$ och samplingskovariansmatris betecknas S. För många datapunkter konvergerar $\hat{\theta}$ i sannolikhet mot väntevärdesvektorn, och S mot kovariansmatrisen.[24] Därför kunde framtagningen av konfidensintervall göras genom att betrakta sannolikheten för parameteruppsättningar som följer $\mathcal{N}_6(\hat{\theta}, S)$.

För att generera de parameteruppsättningarna som användes till att approximera ett konfidensintervall för EQD_2 beräknades egenvärden och egenvektorer till kovariansmatrisen. Parameteruppsättningar i riktningar längs dessa egenvektorer är okorrelerade, se delkapitel 3.6.1, och ger en bra representation av variansen i data. I enlighet med ekvation 17 gäller det för en

multivariat normalfördelning att

$$(\theta - \hat{\theta})^{\mathrm{T}} S^{-1} (\theta - \hat{\theta}) \le \chi_6^2(\alpha), \tag{20}$$

vilket anger en konfidensregion för θ . Genom att betrakta randen av detta område för $\alpha = 1 - 0.95$ erhölls parameteruppsättningar för uppskattning av 95% konfidensintervall i riktningarna till egenvektorerna till S enligt

$$\begin{cases} \theta_{2i} = \hat{\theta} + \sqrt{\lambda_i \cdot \chi_6^2(\alpha)} \cdot v_i \\ \theta_{2i-1} = \hat{\theta} - \sqrt{\lambda_i \cdot \chi_6^2(\alpha)} \cdot v_i \end{cases}$$
(21)

där $i = 1, 2, ..., 6, \chi_6^2$ är Chikvadratfördelningen med sex frihetsgrader, v_i är en egenvektor till kovariansmatrisen och λ_i är motsvarande egenvärde. EQD₂ för tumören beräknades med dessa 12 parameteruppsättningar i varje voxel, och extremvärdena användes som approximation av 95% konfidensintervall.

Motsvarande analys utfördes för den friska vävnaden, men med ett färre antal fria parametrar. För den friska vävnaden fixerades $\alpha_{37}/\beta_{37} = 3$ Gy och $\mu = 1$ h⁻¹ som föreslagit av litteratur [4]. De övriga ingående förhållandena i EQD₂ för frisk vävnad är α_{41}/α_{37} och β_{41}/β_{37} , vilka antogs vara samma som för tumörvävnaden, och utgjorde de fria parametrarna i uppskattningen av konfidensintervall. På motsvarande sätt som för tumören beräknades fyra parameteruppsättningar enligt ekvation 21 fast för i = 1, 2 och chikvadratfördelningen med två frihetsgrader. Maximum och minimum för EQD₂, beräknat med dessa parameteruppsättningar, utgjorde gränserna för konfidensintervallet.

4.5 TGF - Terapeutiska förstärkningsfaktorn

Måttet TER beräknades enligt ekvation 13. Alla värden i de voxlar som representerade tumören selekterades ur den utformade matrisen för $EQD_{2,RT+HT}$ samt $EQD_{2,RT}$. Den senare beräknades genom att sätta temperaturen till konstant 37 °C. Ett medelvärde av dessa värden från respektive matris beräknades och sattes sedan in i ekvationen för TER. Med dessa medelvärden beräknades då TER_{GTV} för tumör och TER_{OAR} för frisk vävnad. Dessa värden användes för att beräknade den terapeutiska förstärkningsfaktorn, TGF, enligt ekvation 14 för 100 ekvidistanta tidsintervall mellan 0-4 h, samt vid hela timmar. Konfidensintervall för TGF baserades på de intervall som tidigare tagits fram för EQD_2 . Genom att använda den undre gränsen för EQD_2 för tumören, och den övre gränsen i den friska vävnaden, erhölls ett undre värde på TGF. På motsvarande sätt bestämdes en övre gräns på 95% konfidensintervall. Samma beräkningar genomfördes även för en modifierad temperaturmatris där dels voxlar med temperatur under 37°C samt över 44°C sattes till 37°C respektive 44°C. Ytterligare beräkningar genomfördes där temperaturen fixerades till konstant 37°C i frisk vävnad, samt konstant 44°C i tumören.

5 Resultat

Följande kapitel redogör resultatet i projektet. Resultatet presenteras i tre delar, temperaturdistributionen, den ekvivalenta stråldosen, EQD_2 , samt den terapeutiska förstärkningsfaktorn, TGF. I kapitlet presenteras resultatet med hjälp av tabeller, grafer samt bilder konstruerade i ParaView baserade på temperaturfördelningen och EQD_2 .

5.1 Temperaturdistribution

Visualiseringen av temperaturökningen vid hypertermibehandlingen och fördelningen av den presenteras i Figur 3. Figuren visar en tydlig temperaturökning i tumören. Vidare kan även höga och låga temperaturavvikelser identifieras i utkanten av huvudet.



Figur 3: (a) Temperaturfördelning vid hypertemi. (b) Skala temperatur [°C]

Figur 4 illustrerar temperaturfördelningen vid hypertermibehandlingen. Temperaturen är plottad mot volymen av tumör respektive frisk vävnad i procent. Temperaturen för 10%, 50% och 90% av tumörens volym respektive 10%, 54% och 96% av den friska vävnadens volym presenteras i Figur 4. Figur 4a visar en jämn distribution med ett relativt linjärt avtagande. I Figur 4b kan det avläsas att det endast finns ett fåtal voxlar med temperatur mellan 20°C och 25°C. Vidare syns det ett hastigt fall vid temperaturen 25°C vilket indikerar att en stor andel voxlar antagit denna temperatur. Därefter syns ett liknande fall mellan temperaturerna 37.1°C och 40.1°C. Vid låga volymprocent syns ett långsamt avtagande, vilket uppkommer på grund av de höga temperaturavvikelserna.



Figur 4: (a) Temperaturdistribution tumör. (b) Temperaturdistribution frisk vävnad

5.2 Ekvivalenta stråldosen

Visualiseringen av behandling med joniserande strålning presenteras i Figur 5a. Figuren visar att den absorberade dosen vid joniserande strålning antar ett maxvärde kring 30 Gy i tumören. Resultatet för beräkningen av den ekvivalenta stråldosen visas i Figur 5c och d. Dessa figurer redogör för den absorberade stråldosens fördelning över huvud och tumör vid en kombinerad behandling. I Figur 5c antar EQD₂ ett maxvärde kring 75 Gy i tumören, vidare syns att de höga temperaturavvikelserna, se Figur 3, i den friska vävnaden påverkar EQD vid $t_{int} = 0$ h. I Figur 5d antar EQD₂ ett maxvärde kring 100 Gy.





Figur 5: (a) Absorberad dos, behandling med joniserande strålning. (b) Skala absorberad strålning. (c) EQD₂, Absorberad dos vid kombinerasd behandling $t_{\text{int}} = 0$ h. (d) EQD₂, Absorberad dos vid kombinerasd behandling $t_{\text{int}} = 4$ h.

Hur stor del av tumörvolymen som har en viss mängd absorberad dos, Gy, för EQD_2 vid olika tidsintervall presenteras i Figur 6. Samma figur visar även volymen för frisk vävnad med viss mängd absorberad dos. I Figur 6 syns att de höga temperaturavvikelserna har en inverkan på den friska vävnaden vid $t_{\rm int} = 0$. Vidare syns generellt att den ekvivalenta dosen är betydligt högre i tumören än i frisk vävnad, samt att skillnaden mellan EQD_2 och den fysikaliska dosen är högre, vilket är fördelaktigt.



Figur 6: (a),(b),(c),(d) visar grafer över hur stor del av volymen för den friska vävnaden respektive tumören som har ett visst värde eller högre för fysikalisk dos respektive EQD_2 .

5.3 Terapeutiska förstärkningafaktorn

Resultatet för beräkningarna av TGF för de olika tidsintervallen presenteras i Figur 7. Figuren visar resultatet både i form av en graf, se Figur 7a, samt i en tabell med värden för fem specifika tidsintervall, se Figur 7b . Figur 7a visar ett stort konfidensintervall vid korta tidsintervall och därefter avtar konfidensintervallet och MLE konvergerar mot 1. MLE blir större än 1 vid $t_{\rm int}=0.24$ h och antar maximum på cirka 1.07 vid $t_{\rm int}=1.01$ h. Figur 7b anger TGF med MLE och 95% KI vid tidsintervall i hela timmar.



Figur 7: (a) Graf över TGF beräknad vid 100 olika tidsintervall mellan 0 och 4 h. (b) Tabell vilken anger TGF vid tidsintervall i hela timmar.

Resultatet i Figur 8 visar TGF med modifierad temperaturdata. I Figur 8a kan det ses att när temperaturdatan begränsas till värden mellan 37-44 °C fås ett högre TGF vid korta tidsintervall. Maximalt MLE för TGF är cirka 1.10 och inträffar vid $t_{int}=0.32$ h. Då temperaturen sätts till konstant 37 °C i frisk vävnad och konstant 44 °C i tumören, se Figur 8b, fås att maximalt MLE för TGF antas vid $t_{int} = 0$ h på 1.37.



Figur 8: (a) TGF beräknad vid 100 tidsintervall mellan 0 till 4 h med modifierad temperaturdata $37-44^{\circ}$ C. (b) TGF beräknad vid 100 tidsintervall mellan 0 till 4 h med modifierad temperaturdata, konstant 37° C i frisk vävnad och konstant 44° C i tumören.

6 Diskussion

Projektets resultat anses positivt då det visar en högre absorberad stråldos i tumören än i frisk vävnad vid en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning, se Figur 5 och Figur 6. Resultatet anses också positivt då TGF antar värden större än ett för en övervägande del av tidsintervallen, vilket indikerar att hypertermin är fördelaktig. Vidare visar Figur 4a en jämn temperaturdistribution och inga temperaturer över 44°C i tumören, vilket även det är önskvärt.

Däremot påvisar Figur 4b att en liten andel av den friska omkringliggande vävnaden blir betydligt varmare än vad som är realistiskt. Detta beror på de höga temperaturavvikelserna genererade vid modelleringen av behandlingplanen för hypertermin. Avvikelser uppkommer då effekten hos mikrovågorna var tvungen att höjas till en mycket hög nivå, högt över det normala. Detta var nödvändigt för att vågorna skulle kunna genomtränga muskelvävnaden i patientmodellen och därmed värma upp tumören till 43°C. Det uppstår även temperaturer ner till 20 °C, vilka kan förklaras av inverkan av vattenbolusen runt huvudet. Vidare antar en stor andel av den friska vävnaden också 25°C, vilket förklarar det hastiga fallet i Figur 4b. Anledningen till detta är att fel och komplikationer uppstod vid meshing samt vid definition av randvillkor vid CFD-simulering av värmeflödet utifrån Pennes ekvation, se ekvation 2. Detta bidrar i sin sin tur till fel vid konstruktionen av temperaturmatrisen.

Vid visualisering av den ekvivalenta stråldosen syns en tydlig diskontinuitet vid övergången från frisk vävnad till tumör, se Figur 5c och d. Denna diskontinuitet är förväntad och uppkommer på grund av förhållandet mellan känslighetsparametrarna. Förhållandet α_{37}/β_{37} för tumörvävnad är betydligt högre än förhållandet för frisk vävnad, se Tabell 1. Skillnaden i dessa förhållanden beskriver att de olika vävnadstyperna reagerar olika vid en kombinerad behandling. Därmed uppkommer en diskontinuitet vid gränsen mellan de två vävnadstyperna. Under beräkning och visualisering av EQD₂ genomfördes även beräkningar där α_{37}/β_{37} för båda vävnaderna ansattes till tumörens ursprungliga förhållande, 17.9. Visualiseringen visade då en betydligt mindre diskontinuitet, se Appendix B, vilket bekräftar att α_{37}/β_{37} är starkt bidragande till den stora diskontinuiteten i EQD₂.

Figurerna 6a och 6b visar hur stor del av volymen för tumören och den friska vävnaden som har ett visst EQD₂ och dosvärde. Det syns tydligt att EQD₂ för den kombinerade behandlingen är högre än enbart RT-dosen i tumören. För den friska vävnaden ökar däremot inte den ekvivalenta dosen i lika stor utsträckning. Alltså kan man argumentera för att den kombinerade behandlingen är fördelaktig eftersom dosen i tumören blir betydligt högre medan dosen i den friska vävnaden inte påverkas nämnvärt. Vidare är konfidensintervallet mindre vid tidsintervallet på 4 timmar. Däremot minskar konfidensintervallet inte lika drastiskt för tumören som för den friska vävnaden vilken är till följd av den stora skillnaden i μ -värde i Tabell 1. μ multipliceras med tidsintervallet $t_{\rm int}$ i exponenten vid beräkning av α och β , se ekvationer 7 och 8. Detta betyder att en ändring av tidsintervallet $t_{\rm int}$ kommer ha lägre inverkan när μ -värdet är nära noll vilket det är för tumören men inte för frisk vävnad. Den friska vävnadens känslighet avtar alltså avsevärt snabbare med tidsintervallet.

Vid beräkningar genom projektet användes parametervärden och förhållanden för livmoderhalscancer, SiHa-cellinjen, eftersom motsvarande forskningen gällande hjärntumörer är ett relativt nytt forskningsområde. På grund av detta fanns inte några värden eller förhållanden för hjärntumörer att tillgå. Därav användes värden, förhållanden, samplad kovarians samt konfidensintervall för SiHa-cellinjen för vilken odling av celler och forskning genomförts. Gällande den friska vävnaden fanns inte heller några värden tillgängliga och vissa parametrars värden togs även här från SiHa-cellinjen. För övriga parametrar fixerades värden utifrån litteratur. I och med att dessa inte är baserade på forskning för specifika cellinjer, utan generella egenskaper för friska cellvävnader bidrar dem till ytterligare osäkerheter än det som presenterats i resultaten. Resultatet av beräkningarna för den terapeutiska förstärkningsfaktorn visar tydligt att för alla observerade tidsintervall över 0.24 timmar infinner sig TGF med avseende på MLE över ett, se Figur 7a. Detta indikerar att inverkan av hypertermi är större i tumören än i den friska vävnaden. Med avseende på MLE för TGF kan man utifrån tabell och graf i Figur 7 se att ett tidsintervall på en timme mellan behandlingarna är att föredra. Detta då en högre terapeutisk faktor generellt är fördelaktig. Vid analys av TGF med avseende på konfidensintervallet iakttas en stor spridning för korta tidsintervall. Därefter avtar konfidensintervallet med konvergerande MLE. Ett mindre konfidensintervall kan anses fördelaktigt då det innebär mindre risk för stor variation i resultatet. Därmed kan ett längre tidsintervall omkring 2 timmar eller längre vara att föredra med avseende på konfidensintervall.

Vid vidare analys av konfidensintervall för TGF observerades ett lägre värde än förväntat då behandlingarna sker utan tidsintervall, se tabell i Figur 7b. I tidigare studier, med samma modell och parametrar, har TGF uppmätts till att vara som högst vid $t_{int} = 0$ h [4]. Denna avvikelse kan förklaras av de höga temperaturavvikelserna i den givna temperaturantrisen vilken visualieras i Figur 3. Avvikelserna är lokaliserade i utkanten av huvudet. Skalan i Figur 3 är modifierad på grund av de felaktiga temperaturavvikelserna och därmed går skalan endast upp till 44°C trots att temperaturavvikelserna uppgår till 80°C. Temperaturavvikelserna avspeglar sig dock i resultatet då de påverkar känslighetsparametrarna som i sin tur påverkar övriga beräkningar av EQD₂ och TER_{OAR}. Detta resulterar då i ett lägre TGF vid korta tidsintervall. På grund av detta genomfördes beräkningar för TGF med modifierad temperaturata, se Figur 8. Figur 8a visar en förbättring av resultatet men fortfarande med en inverkan av de höga temperaturavvikelserna.

Slutligen är det maximalt uppnådda TGF något lägre än tidigare studier tillämpade med samma modell och parametrar där TGF uppmätts till omkring 1.10-1.15 som högst [4]. Den främsta anledning till detta är troligtvis den temperaturdata som givit. Ifall uppvärmningen av frisk vävnad hade lyckats begränsas är det möjligt att det istället erhållits ett maximalt TGF vid $t_{\rm int} = 0$ h, som är större än det högsta värdet för TGF i nuläget. I samma studie har även ett högre EQD₂ beräknats för tumören, men det är rimligt eftersom behandlingsplanen som används har en högre fysikalisk dos [4].

I studier, *in vivo*, har även TER för tumören uppmätts till högre värden på 1.13-4.91 för temperaturer mellan 41.0-43.5°C [25]. Jämförelse kan göras med Appendix C där uppmätta värden för TER_{GTV} finns, som anger medelvärdesbildat TER för hela tumörvolymen. En anledning till att projektets resultat påvisar ett lägre TER kan vara att de parametrar som använts studerats *in vitro* och därmed inte tagit hänsyn till effekter såsom blodgenomströmning och reoxygenering som uppkommer i samband med klinisk hypertermi [4]. Detta får följden att tidigare hypoxiska tumörceller blir mer känsliga för strålning och skadas mer än i den modell som tillämpats [26].

7 Förslag på vidareutveckling av projektet

Den generella LQ-modellen är vanligt förekommande vid modellering av celldödlighet, och har varit den modell som detta projekt grundats på. Modellen har varit särskilt framgångsrik när det gäller att beskriva celldödlighet vid behandlingar med låg dosfraktionering, såsom med 2 Gy som varit referensdosen som använts för att beräkna EQD_2 . Däremot har det ofta varit omdiskuterat hur bra representation av celldödligheten som LQ-modellen ger vid högre doser.[27] Det bör noteras att eftersom inget fraktioneringsschema ännu tagits fram för den dosbehandling som använts i arbetet, valdes utdragningsfaktorn G till 1. Detta motsvarar en behandling där all strålning ges momentant och att ingen cellreperation hinner äga rum under behandlingen. Dosen för tumören har uppnått 31.15 Gy, vilket är ett område där LQ-modellen ofta ger för hög celldödlighet i jämförelse med experiment och vissa andra modeller.[27] Dessutom genomförs ofta behandlingar med gammakniven i större dosfraktioner än generellt sett med strålningsterapi. Därav hade det varit intressant att kunna tillämpa andra modeller av cellöverlevnad, såsom LPL-modellen, som stämmer bättre överens med experiment vid höga dosfraktioneringar, se Appendix D. Däremot innehåller den andra parametrar vars temperaturberoende behöver undersökas för att modellen ska kunna användas till en analys liknande den som gjorts i detta projekt. En ytterligare möjlighet hade varit att tillämpa vad som kallas LQL-modellen, som är en variant av LQ-modellen med en korrektion till Lea-Catcheside-funktionalen för att ge en cellöverlevnad vid höga doser som är mer i enlighet med experiment.[27] Denna korrektion kan estimeras från känslighetsparametrarna α och β , och skulle vara en intressant vidareutveckling av detta arbete.

I projektet har, som tidigare nämnt, den ekvivalenta stråldosen, EQD₂, använts för att beräkna doserna HT+RT som kombinerad behandling. När EQD₂ används innebär det att behandlingen jämförs med en behandling given i 2 Gy-fraktioneringar. Detta genomförs vanligen vid strålbehandling. Ett undantag är gammakniven vilket är instrumentet som har använts vid utformning av behandlingsplanen för joniserande strålning i detta projekt, där dosfraktionerna ofta är högre [13]. En alternativ beräkning av den ekvivalenta dosen för en gemensam behandling är att beräkna den biologiska dosen, biologically effective dose (BED). BED använder sig inte utav ett särskilt fraktioneringsschema och därför hade denna formel passat bra för våra beräkningar och visualiseringar [21]. Dock har två artiklar som centreras kring kombination av hypertermi och joniserande strålning använts som hjälpmedel i projektet. Dessa artiklar använde sig av EQD₂ istället för BED och därför kunde resultaten i projektet jämföras med resultaten i artiklarna. Generellt sett är även EQD₂ ett mycket vanligt mått inom radiobiologi då det ofta anses intressant att jämföra behandlingar relativt det som är mest vanligt förekommande.[21]

Som nämnt i diskussionen, används vävnadsegenskaper för cellinjen SiHa vid beräkningar i projektet. Då projektet har utgått från hjärntumörer hade det varit till fördel att istället utgå ifrån parametrar framtagna för cellinjer från en hjärntumör. Idag finns däremot ingen data på dessa parametrar för någon sådan cellinje att tillgå. Framtagning av dessa parametrar skulle möjliggöra ett säkrare resultat, vid studerande av hjärntumörer, och skulle därmed vara ett intressant utvecklingsområde för detta projekt. Dessutom kan framtagning av parametrar som tar hänsyn till reoxygenering bidra med ett resultat som stämmer bättre överens med kliniskt uppnådda effekter.

8 Slutsats

De antaganden som gjorts i projektet kan ifrågasättas och det finns ett flertal förbättringsområden gällande parametervärden, temperaturdata och modeller. Vidare forskning inom området behövs därför för att underbygga resultatet ytterligare. Utifrån projektets antaganden och tillämpad data överensstämmer dock resultatet med hypotesen att en kombinerad behandling med hypertermi och joniserande strålning är fördelaktig, vid vissa tidsintervall. Därmed kan slutsatsen dras att hypertermi har en positiv inverkan i kombination med joniserande strålning för behandling av hjärntumörer.

Referenser

- [1] Cancerbesked [Internet]. Stockholm: Cancerfonden; 2020 [citerad 14 feb 2020]. Tillgänglig från: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik/cancerbesked
- [2] Stanley B Field, and Cafiero Franconi. Physics and Technology of Hyperthermia. Dordrecht: Springer; 1987.
- Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. International Journal of Medical Sciences. 2012 feb;9(3): 193–199. doi: 10.7150/ijms.3635
- [4] van Leeuwen CM, Crezee J, Oei AL, Franken NAP, Stalpers LJA, Bel A et. al. The effect of time interval between radiotherapy and hyperthermia on planned equivalent radiation dose. International Journal of Hyperthermia. 2018;34:7:901-909. doi: 10.1080/02656736.2018.1468930
- [5] van Leeuwen CM, Crezee J, Oei AL, Franken NAP, Stalpers LJA, Bel A et. al. Measurement and analysis of the impact of time-interval, temperature and radiation dose on tumour cell survival and its application in thermoradiotherapy plan evaluation. International Journal of Hyperthermia. 2018;34(1):30-38. doi: 10.1080/02656736.2017.1320812
- [6] Björk-Eriksson T. Strålbehandling [Internet]. Göteborg: Cancerfonden; 2019 [citerad 31 maj 2019]. Tillgänglig från: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/behandlingar/stralbehandling
- [7] Nordin E. Brachyterapi strålbehandlingens prickskytte. Svensk Onkologi [Internet]. 2015
 [citerad 4 maj 2015]; 6(3):48. Tillgänglig från https://onkologi.org/wp-content/uploads/ 2015/06/SOF_3-2015_ua.pdf
- [8] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K et. al. *Cancer.* I: Molecular Biology of the Cell. Upplaga 6. New York: Garland Science; 2015. s. 1132-1133.
- Brenner D. Point: The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction. Seminars in Radiation Oncology. 2008 okt;18(4):234-239. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004
- [10] Borrego-Soto G, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A. Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. Genetics and Molecular Biology. 2015 nov; 38(4):420–432. doi: 10.1590/S1415-475738420150019
- [11] Gamma Knife Treatment Process [Internet]. Elekta; 2020 [citerad 3 maj 2020]. Tillgänglig från: https://www.elekta.com/patients/gammaknife-treatment-process/
- [12] Brain Stereotactic Radiosurgery [Internet]. Mayo Clinic; 2019 [citerad 3 maj 2020]. Tillgänglig från: https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ brain-stereotactic-radiosurgery/about/pac-20384679
- [13] Nordström H. Senior R&D Physicist. Elekta Instrument AB
- [14] Joseph L, Roti Roti. Cellular responses to hyperthermia (40-46°C): Cell killing and molecular events. International Journal of Hyperthermia. 2009 juni;24(1):3-15. doi: 10.1080/02656730701769841
- [15] Ulfvarson M. Tumöruppvärmning ett starkt vapen mot cancer [Internet]. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola; 2016 [citerad 29 april 2020]. Tillgänglig från: https://www.chalmers.se/ sv/institutioner/e2/forskningsomraden/Signalbehandling-och-Medicinsk-teknik/ Sidor/hypertermi.aspx
- [16] Brömssen E, Henrysson R, Johansson E, Stensöta O. Optimering av kylanordning för behandling med hypertermi [Internet]. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola och Göteborgs Universitet; 2019 [citerad 4 maj 2020]. Tillgänglig från: https://odr.chalmers.se/handle/ 20.500.12380/257359

- [17] Hellborg R. Strålning inom medicinen. Analysgruppen vid KSU [Internet]. 2001 aug [citerad 25 april 2020]; (30):7. Tillgänlig från: https://analys.se/wp-content/uploads/2015/06/ Faktablad_30_Medicinsk_bestralning.pdf
- [18] van Leeuwen CM, Crezee J, Oei AL, Franken NAP, Stalpers LJA, Bel A et. al. 3D radiobiological evaluation of combined radiotherapy and hyperthermia treatments. International Journal of Hyperthermia. 2016 nov;33(2):160–169. doi: 10.1080/02656736.2016.1241431
- [19] Andersson M, Andrée A, Dimovski E, Jendle C, Pettersson M. Hypertermi av djupliggande tumörer. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola och Göteborgs Universitet; 2018.
- [20] Kutz M. Heat transfer applications in biological systems. Biomedical Engineering and Design Handbook: Volume 1. New York, New York: McGraw-Hill Education; 2009.
- [21] McMahon SJ. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. Physics in Medicine Biology. 2018 dec;64(1). doi: 10.1088/1361-6560/aaf26a
- [22] Sachs RK, Hlatky LR, Hahnfeldt P. Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. Mathematical and Computer Modelling. 2001;33(12-13):1297-1305. doi: 10.1016/S0895-7177(00)00316-2
- [23] Behourzkia Z, Joveini Z, Keshavarzi B, Eyvazzadeh N, Aghdam RZ. Hyperthermia: How Can It Be Used?. Oman Medical Journal. 2016 mars;31(2):89-97. doi:10.5001/omj.2016.19.
- [24] Johnson RA, Wicherin DW. Applied Multivariate Statistical Analysis. Upplaga 6. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2007.
- [25] Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1980 juni;6(11):1507–1517. doi: 10.1016/0360-3016(80)90008-5.
- [26] Hong B et al. Tumor hypoxia and reoxygenation: the yin and yang for radiotherapy. Radiation oncology journal. 2016 dec;34(4):239-249. doi: 10.3857/roj.2016.02012
- [27] Guerrero M, Carlone M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: Split-dose experiments and exponentially decaying sources. Medical Physics. 2010 aug;37(8):4173-4181. doi: 10.1118/1.3456927
- [28] Carvalho-Silva VH, Coutinho ND, Aquilanti V. Temperature Dependence of Rate Processes Beyond Arrhenius and Eyring: Activation and Transitivity. Frontiers in Chemistry. 2019 maj;7(380). doi: 10.3389/fchem.2019.00380
- [29] Curtis S. Lethal and Potentially Lethal Lesions Induced by Radiation A Unified Repair Model. Radiation Research. 1986 maj;106(2):252-270.

Appendix

A Arrhenius ekvation

Arrhenius ekvation beskriver hur en kemisk reaktion är temperaturberoende genom en hastighetskonstant, k. Arrhenius ekvation beror av aktiveringenergin, E_A , vilken är den energi som krävs för att den kemiska reaktionen ska starta. Vidare beror ekvationen på frekvensfaktorn, A, vilket motsvarar sannolikheten för en kollision mellan molekyler. Arrhenius ekvation definieras därmed enligt

$$k = A \cdot \exp[-\frac{\mathbf{E}_A}{RT}],\tag{22}$$

där R är den allmänna gaskonstanten vilken är lika med 8,314570 J·K⁻¹ · mol⁻¹ [28].

B Visualisering kontinuerlighet



Figur 9: EQD₂, absorberad dos vid kombinerad behandling med förhållande $\alpha_{37}/\beta_{37} = 17.9$ Gy, vid $t_{\rm int} = 4$ h.

C TER vid tidsintervall i hela timmar

Tabell 3: $\mathrm{TER}_{\mathrm{GTV}}$ för MLE och 95% KI

Tid [h]	TER _{GTV} (MLE+95% KI)
0	1.05(1.02-1.09)
1	1.04(1.01-1.08)
2	1.04(1.00-1.07)
3	1.03 (0.99-1.06)
4	1.02(0.99-1.06)

Tid [h]	TER _{OAR} (MLE $+95\%$ KI)
0	1.19(0.96-3.50)
1	0.97 (0.92 - 1.03)
2	0.98 (0.96 - 1.00)
3	0.99 (0.98-1.00)
4	1.00 (0.99-1.00)

D LPL-modellen

I LPL-modellen, lethal and potentially lethal model, antas det att två olika typer av biologisk skada äger rum under bestrålning, dödlig skada och potentiellt dödlig skada [29]. Båda dessa är kopplade till olika typer av DSBs som utgör olika stor fara mot cellen. Dödliga skador leder till celldöd, medan en potentiellt dödlig skada kan repareras. Man kan anta att detta sker med en konstant reparationshastighet $\epsilon_{\rm PL}$, samt att potentiellt dödliga skador interagerar med varandra och leder till dödliga skada med konstant hastighet $\epsilon_{\rm 2RT}$. Vidare antas att väntevärdena för båda typer av skador är proportionella mot bestrålningshastigheten för absorberade dosen Dmed proportionalitetskonstanter $\eta_{\rm L}$ respektive $\eta_{\rm PL}$. Från dessa antaganden kan vi ställa upp efterföljande system av ODE:er. De ingående funktionerna $N_{\rm L}(t)$ och $N_{\rm PL}(t)$ är väntevärden för dödliga och potentiellt dödliga skador vid tiden t.

$$dN_{\rm PL}(t)/dt = \eta_{\rm PL}\dot{D} - \epsilon_{\rm PL}N_{\rm PL} - \epsilon_{\rm 2RT}N_{\rm PL}^2, \qquad \eta_{\rm PL}, \epsilon_{\rm 2RT} = konst. \ge 0$$
(23)

$$dN_{\rm L}(t)/dt = \eta_{\rm L}\dot{D} + \epsilon_{\rm 2RT}N_{\rm PL}^2; \qquad \eta_{\rm L}, \epsilon_{\rm 2RT} = konst. \ge 0, \tag{24}$$

med initialvilkor $N_{\rm PL} = N_{\rm L} = 0$. Ekvationerna 23 och 24 beskriver alltså mekanismerna för skada av strålning och effekter från reparation under bestrålning [29].

Utifrån ekvation 23 och 24 kan man härleda ett uttryck för cellöverlevnad vid tiden $t_{\rm RT} + t_r$ där $t_{\rm RT}$ är tiden för behandlingen och t_r är tiden efter att behandlingen slutat. [29] Med antaganden att alla potentiella skador som är kvar vid tid $t_{\rm RT} + t_r$ går över till dödliga skador och betecknas N_{TOT} , kan man ställa upp ett uttryck för cellöverlevnad, SF, genom att anta poissondistribution för antal dödliga skador mellan olika celler. Cellöverlevnaden ges då av

$$SF = e^{-N_{\rm L}(t_{\rm RT}) - N_{\rm PL}(t_{\rm RT})} \left[1 + \frac{N_{\rm PL}(t_{\rm RT})}{\epsilon} (1 - e^{\epsilon_{\rm PL}t_r})\right]$$
(25)

Beroende på D, \dot{D} och $t_{\rm RT}$ kan olika approximationer göras för cellöverlevnaden SF.

I specialfallet då

$$\dot{D} \ll \frac{\epsilon_{\rm PL}^2}{4\eta_{\rm PL}\epsilon_{\rm 2PL}}, \, t_{\rm RT} \ll 2/\epsilon_0 \, \, {\rm och} \, \, D \ll 3\epsilon/(2\eta_{\rm PL}(1-e^{-\epsilon_{\rm PL}t_r}))$$

kan man med god approximation återfå formen för LQ-modell SF = exp $(-\alpha D - \beta D^2)$ med $\alpha = \eta_{\rm L} + \eta_{\rm PL} \exp(-\epsilon_{\rm PL} t_r)$ och $\beta = \frac{\eta_{\rm PL}^2 \epsilon_{\rm 2RT}}{2\epsilon_{\rm PL}} (1 - \exp(\epsilon_{\rm PL} t_r))$. Därmed ger LPL-modellen endast samma karakteristik som LQ-modellen under särskilda förutsättningar. Typiskt kan detta ställa krav på att dosen kan uppgå till ungefär 5 Gy [22].