

Samenvatting

Oppervlakkige hyperthermie wordt in combinatie met radiotherapie of chemotherapie toegepast bij de behandeling van kanker. Tijdens een oppervlakkige hyperthermie behandeling wordt een weefselvolume in of enkele centimeters onder de huid verwarmd tot maximaal 45°C. Gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat de toevoeging van hyperthermie de complete respons verbetert, de duur van locale controle verlengt, en dat het een waardevolle bijdrage levert in de palliatieve zorg. Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de ontwikkelingsgeschiedenis en details van oppervlakkige hyperthermie behandelingen. De Rotterdamse hyperthermie afdeling gebruikt voor het verwarmen een systeem met meerdere applicatoren (antennes) en meerdere versterkers die werken op 433 MHz. Tegelijkertijd kunnen er tot zes Lucite cone applicatoren (LCA's) worden gebruikt om een oppervlak van maximaal 600 cm² te behandelen. De weefseltemperatuur wordt continu gemeten met optische glasfiber thermometers met meerdere sensoren. Voor niet-standaard klinische gevallen wordt een hyperthermie planningssysteem ingezet om de besluitvorming rond de te volgen behandelstrategie te ondersteunen. Een complete respons (CR) wordt bereikt in 74% van de patiënten met recidief borstkanker, die behandeld zijn met een bestralingsschema van 8×4 Gy in 4 weken, plus 4 of 8 hyperthermie behandelingen. Dit responspercentage is ongeveer tweemaal zo hoog als bij herbestraling alleen. Het responspercentage voor tumoren kleiner dan 30 mm is 80-90%; voor grotere tumoren is dit 65%. Hyperthermie biedt ook voordeel voor patiënten met microscopische tumoren. Om een hoog responspercentage te bereiken is het van belang om het hele radiotherapieveld te verwarmen en om adequate verwarmingstechnieken toe te passen.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het identificeren van de factoren die de kwaliteit van oppervlakkige hyperthermie behandelingen bepalen, en om richtlijnen en gereedschappen te ontwikkelen om die kwaliteit te optimaliseren. Het onderzoek heeft zich toegespitst op: het bepalen van het behandel doel, het optimaal toepassen van de waterbolus, het verminderen van verschillen tussen behandelaars, de validatie van modellen en het optimaliseren van behandelingen voor specifieke patiënten.

Het behandel doel verschilt tussen oppervlakkige hyperthermie klinieken. De meeste klinieken passen een vaste behandelduur toe, bijvoorbeeld 1× per week 1 uur. Andere centra propageren het gebruik van een doeldosis van 10 CEM43°CT90 (cumulatief equivalente minuten op 43°C) en passen een flexibele behandelduur toe. Het voorschrijven van een CEM43°CT90 thermische dosis is - door anderen - voorgesteld als een middel voor kwaliteitsborging. In hoofdstuk 3 is de waarde van deze dosisparameter getest door middel van een retrospectieve analyse van data van borstkanker patiënten die in Rotterdam behandeld zijn. De CEM43°CT90 thermische dosis werd berekend voor 72 patiënten die 8×4 Gy herbestraling kregen en 8×1 uur hyperthermie voor terugkerend adenocarcinoom op de borstkas. Er was een zeer significant verband tussen CEM43°CT90 en de maximale tumor diameter ($p < 1e-6$). Het verband tussen CR en CEM43°CT90 was niet significant

($p > 0.7$). CEM43°CT90 hing wel samen met de duur van locale controle. Zowel CEM43°CT90 als de maximale tumor diameter waren significant gerelateerd aan de overleving ($p \leq 0.01$). Na correctie voor maximum tumordiameter was er geen significant verband tussen thermische dosis en CR, duur van locale controle, of overleving ($p > 0.2$). Kortom, de Rotterdamse data toonde geen duidelijk verband tussen CEM43°CT90 thermische dosis en de klinische eindpunten.

In de hoofdstukken 4 en 5 wordt het ontwikkelen van klinische richtlijnen voor de optimale toepassing van de waterbolus (de waterzak die tussen de applicator en de patient wordt gelegd) behandeld. De eerste studie (hoofdstuk 4) richt zich op het effect van waterbolus afmetingen en configuratie op de effectieve veldgrootte (EFS). De effecten van (i) waterbolus dikte, (ii) oppervlak, (iii) lengte/breedte verhouding en (iv) excentrische plaatsing van de applicator zijn onderzocht met een finite difference time domain (FDTD) model. De voornaamste effecten zijn gevalideerd met infrarood temperatuur metingen. Het is duidelijk dat een klein waterbolus oppervlak ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) de EFS reduceert tot 25% van de optimale waarde. Wanneer de LCA bij de rand van de waterbolus wordt geplaatst, kan dit de EFS reduceren tot 50% van z'n optimum. De gevoeligheid voor een suboptimale grootte of lengte/breedte verhouding van de waterbolus neemt toe met de dikte van de waterlaag. De volgende richtlijnen voor klinische toepassing van de waterbolus zijn gedefinieerd: de waterbolus moet minimaal 2.5 cm uitsteken buiten de LCA's en de bolus moet niet hoger zijn dan 2 cm. De tweede studie (hoofdstuk 5) gaat in op de invloed van de waterbolus temperatuur op de temperatuurverdeling in het weefsel tijdens oppervlakkige hyperthermie behandelingen, met als doel een richtlijn voor de waterbolus temperatuur op te stellen. Om een abstractie van de behandeling te simuleren, is een 3D electromagnetisch en thermisch model opgesteld. De optimale waterbolus temperatuur werd bepaald voor de meest voorkomende doeldieptes (0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 1-3, 1-4 en 2-4 cm) en applicator opstellingen (1×1 , 1×2 , 2×2 en 2×3 LCA's). In het model werd een convectie coefficient toegepast voor de waterbolus/huid interface. Convectie coefficienten zijn gemeten voor verschillende waterbolus afmetingen, en varieerden van 70-152 W/(m²K). De optimale waterbolus temperatuur werd gekozen door temperatuur-volume histogrammen te evalueren, waarbij ook de effecten van doorbloeding en dikte van de vetlaag zijn meegenomen. De resulterende tabel dient als klinische richtlijn voor de selectie van de waterbolus temperatuur, gegeven een diepte van het doelgebied en applicator configuratie.

Hoofdstuk 6 behandelt de ontwikkeling van hulpmiddelen en methodes voor effectieve en efficiënte evaluaties van behandelingen. Systematische evaluatie in een multidisciplinair team wordt toegepast om de kwaliteit van sturen te borgen en om het algemene kwaliteitsbewustzijn van het team te stimuleren. Het sturen van een configuratie met meerdere antennes kan een uitdaging zijn, omdat de laborant te maken heeft met een multi-input multi-output systeem, variërende weefseldynamica en een vaak beperkt aantal temperatuur metingen. Daarbij moeten ook de signalen van de patient worden meegenomen. Het effectief uitvoeren van de stuurtaak bepaalt de kwaliteit van verwarmen. Om een op de feiten gerichte discussie te bevorderen is een evaluatiesheet geïntroduceerd

waarop de vermogens- en temperatuur data op een compacte en intuïtieve manier wordt weergegeven. Trendlijnen en een temperatuur-diepte diagram geven snel een beeld van de stuurparameters en van het verwarmingsprofiel in het doelvolumen. Daarnaast worden de belangrijkste statistieken van de applicatorvermogens en de waterbolus- en weefseltemperaturen gegeven. Voor de applicatoren wordt ook het aantal keer dat het vermogen is uitgezet, de tijd dat het vermogen uit stond en het aantal stuuracties weergegeven. Verder wordt de evaluatie van behandelingen ondersteund met een lijst van basale checks en referentiewaarden. Deze middelen en de systematische evaluatie die zij ondersteunen moeten uiteindelijk leiden tot constante prestaties en het op de individuele patiënt afstemmen van de behandelstrategie.

Het onderwerp van de volgende twee hoofdstukken is behandelplanning in oppervlakkige hyperthermie. Kwantitatieve validatie (hoofdstuk 7) is een essentiële stap in de kwaliteitsborging van hyperthermie planningssystemen. Kwantitatieve validatie is toegepast voor de FDTD model implementatie van de LCA. De validatie omvat: (i) het vaststellen van de mate van overeenkomst van de voorspelde en de gemeten 3D SAR¹ verdeling en (ii) het bepalen van de verhouding tussen het vermogen in het model en dat in de echte wereld. De 3D SAR verdeling van zeven LCA's is gemeten in een fantoombad met het DASY4 dosimetrisch meetsysteem. Dezelfde configuratie werd gemodelleerd in het FDTD simulatiepakket SEMCAD X. De overeenkomst van de gemeten en de voorspelde SAR verdeling werd gekwantificeerd met de gamma methode, die de criteria afstand-tot-overeenkomst en dosisverschil combineert. Er werd een goede kwantitatieve overeenkomst gevonden: meer dan 95% van de meetpunten voldeed voor alle applicatoren aan de criteria 2mm / 2%. De verhouding van gemeten en voorspeld vermogen varieerde van 0.75 tot 0.92 (gemiddeld 0.85). De studie toont aan dat het kwantitatief valideren van modellen van hyperthermie applicatoren haalbaar is en dat het de moeite waard is om dit op te nemen in procedures voor kwaliteitsborging in de hyperthermie.

De meerwaarde van het toepassen van behandelplanning in oppervlakkige hyperthermie is aangetoond in hoofdstuk 8 aan de hand van vijf klinische voorbeelden. Behandelplassing werd toegepast om: (i) beperkende hot-spots te onderzoeken, (ii) het optimale applicatortype en de juiste oriëntatie te selecteren, (iii) het risico van metalen implantaten in te schatten, (iv) vast te stellen of dieper gelegen tumoren kunnen worden verwarmd, en (v) om de effectieve SAR bedekking bij meerdere incoherent gestuurde antennes te analyseren. Om de behandelopties te onderzoeken werden FDTD simulaties op basis van een gesegmenteerde of een gesimplificeerde anatomie uitgevoerd. Om een strategie te kunnen bepalen werden de voorspelde effectieve SAR bedekking van het doelgebied en de ligging van de pieken in vermogensabsorptie gevisualiseerd. De impact hiervan op volgende behandelingen was bijvoorbeeld: hogere temperaturen, het wegvallen van hot-spots die eerder de behandeling beperkten, of een verhoogd applicator vermogen.

¹ SAR = Specific Absorption Rate of absorptietempo, maat voor de absorptie van energie uit een elektromagnetisch veld in het weefsel.

Aangetoond is dat behandelplanning het kiezen van een optimale behandelstrategie, met name in niet-standaard gevallen, in belangrijke mate ondersteunt. Dit leidt tot een directe winst voor de patient. Verder is gebleken dat behandelplanning een uitstekend hulpmiddel is voor de opleiding van laboranten en artsen.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie van het onderzoek en een schets van de toekomstperspectieven die het biedt. Behalve de onderwerpen die in eerdere hoofdstukken zijn bediscussieerd, komen hier nog aan bod: het verschil van inzicht over de behandelapproach op basis van CEM43°CT90 thermische dosis en de mogelijkheden die er zijn voor kwaliteitsinspecties door onafhankelijke partijen en voor een meer formele opleiding.

De belangrijkste conclusies met betrekking tot kwaliteitsborging in oppervlakkige hyperthermie zijn samengevat in hoofdstuk 10:

- De waterbolus is een kwaliteitsbepalende factor voor de LCA. Klinische richtlijnen zijn opgesteld voor de waterbolus temperatuur en configuratie.
- Er is aangetoond dat behandelplanning waardevol is in oppervlakkige hyperthermie. Toepassing ervan maakt het vaststellen van de juiste behandelstrategie mogelijk, vooral in niet-standaard gevallen.
- Een analyse van Rotterdamse klinische data heeft laten zien dat er geen enkele meerwaarde hoeft te worden verwacht van het toepassen van de voorgestelde CEM43°CT90 doeldosis van 10 equivalente minuten.
- Menselijke factoren bepalen in sterke mate de kwaliteit van behandeling, omdat de laborant in de kliniek de terugkoppeling sluit. Daarom is het essentieel dat behandelingen goed worden geëvalueerd en dat opleiding wordt gestandaardiseerd.
- Planningssystemen voor hyperthermie moeten grondig worden gevalideerd. De gamma methode is prima geschikt om de 3D SAR verdeling van hyperthermie applicatoren, zoals voorspeld door modellen, te valideren.
- Het vervangen van de huidige kwaliteitsrichtlijnen door een keurmerk dat het kwaliteitsniveau van een kliniek aangeeft, zou een grote stap voorwaarts zijn in de kwaliteitsborging van hyperthermie behandelingen.