

Er is een sterke biologische rationale voor het gebruik van hyperthermie als oncologische behandelingsmodaliteit. Vijftien gerandomiseerde onderzoeken hebben een significante verbetering laten zien in klinische uitkomst als hyperthermie wordt toegevoegd aan radiotherapie, chemotherapie of een combinatie van die twee voor verschillende tumorsoorten. Een korte introductie over de biologische en technische achtergrond van de hyperthermie en de huidige behandeling van baarmoederhalskanker wordt gegeven in hoofdstuk 1.

Bij temperaturen $\geq 40^\circ\text{C}$ kan hyperthermie direct celdood veroorzaken, in het bijzonder in het bijzonder bij die cellen die relatief ongevoelig zijn voor het celdodende effect van chemotherapie en/of radiotherapie.

In combinatie met radiotherapie verhoogt hyperthermie de effectiviteit van de radiotherapie door de zuurstofvoorziening van de tumor te verbeteren, waardoor het celdodende effect van de radiotherapie versterkt wordt. Ook interfereert de hyperthermie met de reparatie van DNA-schade, waardoor de bestraling nog effectiever wordt. De combinatie van radiotherapie en hyperthermie wordt in Nederland onder andere aangeboden aan patiënten met baarmoederhalskanker, waarbij de patiënte tijdens de ca. 5 weken durende bestralingsserie 1 keer per week behandeld wordt met hyperthermie.

Als chemotherapie wordt gecombineerd met hyperthermie, zal hyperthermie ook interfereren met de reparatie van DNA schade en ervoor zorgen dat de concentratie van de chemotherapie in de tumor hoger wordt. Ook hier verbetert hyperthermie de zuurstofvoorziening van de tumor waardoor het effect van sommige middelen versterkt wordt. Hyperthermie kan ook zorgen voor het verhogen van de potentie van het middel, resistentie tegenwerken en de farmacodynamiek veranderen.

Ook de combinatie van chemotherapie en hyperthermie wordt in Nederland gebruikt voor de behandeling van baarmoederhalskanker. Patiënten met een recidief baarmoederhalskanker na eerdere bestraling, kunnen worden behandeld met 6 wekelijkse chemotherapie-kuren die gecombineerd worden met 6 hyperthermiebehandelingen.

In dit proefschrift wordt de huidige status van hyperthermie in de behandeling van baarmoederhalskanker in Nederland gepresenteerd. Verder worden factoren die de klinische uitkomst bepalen geïdentificeerd en wordt onderzocht of de kwaliteit van de behandeling verbeterd kan worden met behulp van een hyperthermie planningssysteem.

Deel I: Verkennen van de rationale en klinische uitkomsten

In hoofdstuk 2 worden de klinische uitkomsten beschreven van de combinatie van hyperthermie en chemotherapie voor de behandeling van recidief baarmoederhalskanker in eerder bestraald gebied. De prognose voor deze patiënten is slecht, omdat slechts 10 % reageert op de standaard behandeling met chemotherapie. Als die standaard behandeling wordt gecombineerd met hyperthermie, stijgt het responspercentage naar 55 % bij de 47 onderzochte patiënten. Deze resultaten tonen aan dat voor patiënten met een recidief baarmoederhalskanker het toevoegen van hyperthermie aan chemotherapie meer dan een verdubbeling geeft van het responspercentage en goede palliatie oplevert, terwijl de bijwerkingen alleszins acceptabel zijn.

Meerdere gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat hyperthermie significant de klinische uitkomst verbetert, als het wordt toegevoegd aan de standaard radiotherapie voor primair lokaal uitgebreide baarmoederhalskanker (LUBK) na een standaard follow-up periode van 3 tot 5 jaar. Hoofdstuk 3 beschrijft de lange-termijn resultaten van een gerandomiseerd onderzoek naar radiotherapie of radiotherapie gecombineerd met hyperthermie voor 114 patiënten met LUBK (de Dutch Deep Hyperthermia Trial of DDHT). Na 12 jaar follow-up, zijn zowel de locale controle als de overleving significant beter na toevoegen van hyperthermie met respectievelijk 17% en 19 %. Deze verbetering van de klinische uitkomst werd bereikt zonder dat deze gepaard ging met een verergering van de bekende bijwerkingen.

Chemoradiatie, de combinatie van radiotherapie en chemotherapie, is momenteel de standaard behandeling voor patiënten met LUBK, maar hoewel het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie ook een significante verbetering geeft van de klinische uitkomst, geeft het toevoegen van chemotherapie ook meer bijwerkingen. Ook is uit onderzoek gebleken dat het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie in het bijzonder voordeel oplevert voor patiënten met lagere stadia van de ziekte (FIGO stadium Ib-IIa), terwijl het toevoegen van hyperthermie met name voordeel oplevert bij gevorderde stadia (FIGO IIb-IVa). Daarom rechtvaardigen de resultaten die in hoofdstuk 2 worden getoond het aanbieden van de combinatie radiotherapie met hyperthermie als eerstelijns behandeling voor patiënten met LUBK. Dit werd onlangs bevestigd in een meta-analyse van de Cochrane Library. Patiënten met een contra-indicatie voor chemotherapie zouden radiotherapie met hyperthermie aangeboden moeten krijgen. Voor patiënten die wel met chemotherapie behandeld zouden kunnen worden, wordt de beste behandelmethode momenteel nog onderzocht in een tweetal lopende studies.

In hoofdstuk 4 worden patiënt eigenschappen, tumor- en behandelingskarakteristieken en klinische uitkomsten geanalyseerd voor alle 378 patiënten met LUBK die tussen 1996 en 2005 zijn behandeld met radiotherapie en hyperthermie in het Erasmus MC Daniel den Hoed. De klinische uitkomst voor deze patiënten is vergelijkbaar met de klinische uitkomsten in de DDHT met 53 % locale controle 5 jaar na behandeling en 47 % ziektevrije overleving 5 jaar na behandeling. In de multivariate analyse komt, naast de bekende prognostische factoren als het tumorstadium en de tumorgrootte, het aantal hyperthermie behandelingen naar boven als onafhankelijke significante factor gerelateerd aan de klinische uitkomst. Deze dosis-effect relatie impliceert dat betere behandelingsresultaten bereikt kunnen worden door de thermische dosis te verhogen en dit effect wordt nader onderzocht in hoofdstuk 5. De correlatie van verschillende patiënt- en tumor-specifieke factoren, bestralingsdosisparameters en thermische dosisparameters (bijvoorbeeld de minimaal, gemiddeld en maximaal behaalde temperatuur, totaal toegediend vermogen en verwarmingsduur) met de klinische uitkomst werd geanalyseerd. De thermische dosisparameters die zowel de verwarmingsduur als de hoogte van de temperatuur in zich dragen, correleren significant met de locale controle en overleving in deze analyse. Een verbetering van de klinische uitkomst zou dus inderdaad te verwachten zijn als de thermische dosis wordt verhoogd. Naast het nog verder verbeteren van de klinische uitkomst, opent het vinden van een significante correlatie tussen thermische dosis en klinische uitkomst de deur voor nieuwe technologische ontwikkelingen binnen de hyperthermie.

Deel II: Verbeteren van de behandelingskwaliteit en klinische uitkomst

Het verhogen van de temperatuur tot $\geq 40^{\circ}\text{C}$ wordt in de kliniek bewerkstelligd door het te verwarmen lichaamsdeel te omringen met antennes die radiofrequente straling uitzenden. Voor het verwarmen van het kleine bekken wordt in het Erasmus Medisch Centrum de BSD-2000 gebruikt (zie figuur 3 uit hoofdstuk 1). Door tijdens de behandeling het toegediend vermogen en de samenspraak tussen verschillende antennes te variëren, wordt de tumor maximaal verwarmd, terwijl de omringende weefsels zo minimaal mogelijk worden verwarmd. Als een omringend weefsel te warm wordt, kan dit oncomfortabel zijn voor de patiënt (hotspot), waardoor het vermogen tijdelijk moet worden uitgezet. De hotspot verdwijnt dan, maar ook de tumor koelt af.

Al jaren worden het toegediend vermogen en de samenspraak van de antennes tijdens de behandeling aangepast op basis van algemene fysische principes en de ervaring en

toewijding van het personeel speelt een rol in de uiteindelijke behandelingskwaliteit. Een hyperthermie planningssysteem kan beter inzicht bieden in het effect van veranderingen van de behandelingsinstellingen op de energieverdeling binnen de patiënt, zodat het mogelijk is om nog selectiever de tumor te verwarmen en hotspots te vermijden.

In hoofdstuk 6 wordt de huidige manier van behandelen vergeleken met het gebruik van een hyperthermie planningssysteem tijdens de behandeling. De huidige manier van behandelen is gebaseerd op algemene fysische principes en jarenlange klinische ervaring. Deze manier heeft zijn waarde bewezen in verschillende gerandomiseerde onderzoeken, maar een gedetailleerde analyse van de onderliggende fysische principes was niet mogelijk zonder hyperthermie planningssysteem. De onderliggende principes bleken correct en de resultaten van het planningssysteem waren in nauwe overeenstemming met de resultaten van de huidige behandelstrategie.

Om een hyperthermie planningssysteem ook tijdens de behandeling te kunnen gebruiken, is een optimalisatieroutine noodzakelijk. Het planningssysteem moet namelijk niet alleen het effect van aanpassingen van de behandelinstellingen kunnen voorspellen, maar ook kunnen reageren op feedback van de patiënt betreffende hotspots. Voor een zo effectief mogelijke behandeling, moeten de behandelinstellingen zo worden aangepast dat de energie in de regio van de hotspot wordt geminimaliseerd, terwijl de energie in de tumor zo maximaal mogelijk blijft (optimalisatie). In hoofdstuk 7 worden 2 optimalisatiemethodes gepresenteerd en gedemonstreerd. De eerste houdt alleen rekening met het energieniveau in de tumor bij aanvang van de behandeling, terwijl de tweede ook alvast rekening houdt met te verwachten hotspots. De tweede methode zorgt voor betere ruimtelijke controle over de energieverdeling en bij fantoomtesten bleek dat met deze methode beter rekening kon worden gehouden met de hotspot-klachten van een patiënt.

De tweede optimalisatieroutine hebben we vervolgens gebruikt in een gerandomiseerd onderzoek waarbij onze huidige behandelstrategie werd vergeleken met het gebruik van het hyperthermie planningssysteem tijdens de behandeling bij 36 patiënten met LUBK. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven in hoofdstuk 8. Tijdens het eerste deel van de in totaal 5 behandelingen, bereikten we met het hyperthermie planningssysteem vergelijkbare resultaten als met onze huidige strategie. Maar in de 4^e en 5^e behandeling waren de resultaten slechter bij gebruik van het planningssysteem. Hoewel hyperthermie treatment planning niet meer weg te denken is uit de moderne klinische hyperthermie, is aanvullend onderzoek nodig.

Van zowel de voorbereidende handelingen die noodzakelijk waren als van de resultaten van dit onderzoek hebben we al een aantal belangrijke lessen geleerd. Zo hebben

we een beter werkende optimalisatieroutine ontwikkeld (hoofdstuk 7). Er is ook een manier gevonden om de positie van de patiënt tijdens de behandeling beter overeen te laten komen met de positie van de patiënt in het computermodel van het hyperthermie planningssysteem. Maar daarmee hebben we het verschil tussen het eerste deel van de behandeling, waarbij het planningssysteem even goed werkt als de huidige strategie, en het tweede deel waarbij dat niet het geval is, nog onvoldoende verklaard.

Verder onderzoek is vooral nodig op het gebied van de invloed van veranderingen in anatomie en fysiologie van de patiënt en de tumor tijdens de behandeling. Maar ook de correlatie tussen hotspots die de patiënt aangeeft en energieniveaus in het computermodel verdient meer aandacht. Daarnaast lijkt het potentieel van hyperthermie planning voor het optimaliseren van de energieverdeling beperkt te worden door de huidige apparatuur. Recent hebben we een nieuwe subsidie gekregen van de Nederlandse Kankerbestrijding om deze factoren nader te onderzoeken (EMC 2009-4448).

Een verbeterd hyperthermie planningssysteem kan immers een belangrijke tol spelen in het vergroten van de acceptatie van hyperthermie als oncologische behandelingsmodaliteit en het verbeteren van de kwaliteit van de behandeling.

Uit dit proefschrift blijkt dat hyperthermie een effectieve oncologische behandelingsmodaliteit is voor patiënten met lokaal uitgebreide baarmoederhalskanker, met bovendien weinig bijwerkingen. In het bijzonder voor behandeling van primaire lokaal uitgebreide baarmoederhalskanker is het nut van hyperthermie evident, ook op lange termijn en in een grote groep ongeselecteerde patiënten. Recente technologische ontwikkelingen zullen uiteindelijk leiden tot betere reproduceerbaarheid en kwaliteit van de behandelingen en daarmee de acceptatie vergroten.