
Samenvatting

De behandeling van gevorderde (grote) tumoren in het hoofd-hals (HH) gebied blijft lastig en de toxiciteit (bijwerkingen) bij de huidige standaardbehandelingen is nog steeds een belangrijk item. Voor veel tumor locaties is aangetoond dat de toevoeging van hyperthermie (HT) aan radiotherapie leidt tot opmerkelijk betere (complete) responses, verbeterde lokale controle, betere palliatieve effecten en/of betere overlevings cijfers. Er is een grote kans dat hyperthermie (HT) ook kan bijdragen aan een goede behandeling van kanker in het HH gebied. Voor het HH gebied echter bestaat er nog geen apparaat dat zowel oppervlakkige als diep-gelegen tumoren kan verwarmen.

Dit proefschrift beschrijft alles wat nodig was om te komen tot een dergelijk HH HT applicator. Uitgebreide theoretische parameter studies, met behulp van electro-magnetische (EM) simulatie pakketten, zijn uitgevoerd om 1) de mogelijkheid aan te tonen om diep te verwarmen in het HH gebied met radiofrequente (RF) golven en 2) om de keuzes voor het ontwerp te onderbouwen. De simulaties zijn geverifieerd met metingen en daarna gebruikt om het klinische prototype te ontwerpen en bouwen. Met behulp van behandelplanningen voor meerdere patiënten zijn verder de mogelijke "specific absorption rate" (SAR) verdelingen vastgesteld voor deze applicator. Tot slot, is in de eerste patiënt van een fase I (haalbaarheids) studie de mogelijkheid om diep te verwarmen aangetoond.

Na een algemene introductie in **Hoofdstuk 1**, wordt het onderzoek naar de mogelijkheid om centraal in de hals te verwarmen beschreven in **Hoofdstuk 2**. Voor dit onderzoek is een realistisch model van de HH anatomie gebruikt, die door een circumferentiele array (reeks) van dipool antennes wordt bestraald, en zijn de bijbehorende vermogensabsorptie distributies berekend. Het doel was hierbij om de opstelling te vinden waarmee de energie het beste kan worden gefocusseerd, d.w.z. dat de energie efficiënt naar het doelgebied wordt geleid. De frequentie die leidt tot een optimale focussing ligt tussen 400 en 600 MHz. De exacte optimale frequentie is erg afhankelijk van de grootte van het doelvolumen maar relatief robuust voor

andere hals diameters. Tot slot wordt de focusering van de energie verbeterd door het aantal antenne elementen te verhogen van vier naar zes of acht. Het voordeel van een verdere uitbreiding tot zestien antennes is echter beperkt.

De doelstelling van het werk dat in **Hoofdstuk 3** wordt beschreven is inzicht te krijgen in de vervormingen van de lokale SAR distributie door diverse belangrijke anatomische structuren in de hals. De berekeningen zijn uitgevoerd met een finite difference time domain (FDTD) gebaseerd programma, met een variabel grid en een hoge resolutie, voor een semi-3D generiek fantoom. Dit spier-equivalent fantoom was gebaseerd op gemiddelde afmetingen uit CT scans van HH patiënten en bestond uit vereenvoudigde structuren die trachea, kraakbeen, ruggemerg en ruggewervel vertegenwoordigden. Bovendien werden fantomen met afmetingen gelijk aan maximum en minimumwaarden bestudeerd. Door deze fantomen aan een circulaire coherente array van acht dipolen bloot te stellen, die golven van 433 MHz met gelijke fases uitzenden, werd een centraal gebied met hoge SAR waarden gevonden voor alle halsfantomen. Dit focus gebied verandert van een cirkelvorm in een donutvorm wanneer de anatomische structuren in het fantoom worden geplaatst. De positie van het focusgebied verandert echter niet, dus homogene fantoom metingen kunnen voorspelbaar worden geacht voor de meer complexe geometrieën.

Hoofdstuk 4 beschrijft het onderzoek naar de opties die een circumferentieel, multi-ring, array van antennes biedt om RF-energie centraal in de hals te focuseren. Voor het verkrijgen van één enkele opstelling voor alle patiënten is een vergrote straal van de antenne-ring vereist, welke tot een kleine daling van efficiëntie van de opstelling leidt. Door de orientatie van de antenne array, met betrekking tot de patiënt, te veranderen kan deze daling in efficiëntie verminderd worden. Het verhogen van het aantal antenningen leidt tot een betere focusering van het vermogen ($1 \rightarrow 2 / 3 : \sim 17\%$). De vergroting van de afstand tussen deze antenningen resulteert in een kleiner - meer doelgebied conform - focusgebied, maar ook een verminderde penetratie van de golven naar het centrum. Als gevolg van deze studie is een opstelling geselecteerd bestaande uit twee ringen van zes antennes, met een straal van 20cm en 6cm afstand tussen de twee antenne ringen. Deze opstelling biedt waarschijnlijk de mogelijkheid om de meerderheid van de tumoren te verwarmen.

De volgende stap was het ontwerp van een antenne element die de dipool antennes van de parameterstudies kon vervangen, wat wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. Hiervoor is EM modellering gebruikt om een resonante "patch" antenne voor de HH applicator te vinden. Het belangrijkste voordeel van dit ontwerp, vergeleken met de ontwerpen die momenteel in diepe HT worden gebruikt, is de directe voeding met een coaxiale kabel, d.w.z. er is geen aanpassingscircuit vereist. Waarschijnlijk leidt deze directe aansluiting aan de coax kabel tot een gemakkelijkere en nauwkeurigere modellering, en verder tot grotere robuustheid en hogere efficiëntie. Theoretisch, waren de elektrische eigenschappen van de antenne geschikt voor temperaturen tussen 15 en

35°C, en stabiel voor patiënt-antenne afstanden vanaf 4 cm. Zoals verwacht, toonden de voorspellingen een zeer goede gelijkenis met de experimentele controlemetingen.

Het doel van het werk dat in **Hoofdstuk 6** wordt beschreven, was het experimenteel verifiëren van de haalbaarheid van het gefocusseerd verwarmen in het halsgebied door een serie van twee ringen van zes antennes, zoals gevonden in Hoofdstuk 4. SAR metingen werden uitgevoerd met een speciaal geconstrueerd laboratorium prototype van de HH applicator, inclusief een cilindervormig spier equivalent fantoom van de hals. De metingen werden uitgevoerd met gebruik van drie verschillende meetmethodes: elektrische veld Schottky-diode sheet metingen en, gebruik makend van de "power-pulse" techniek, fiberoptische thermometrie en infrarode thermografie (IR). Door middel van fase-sturing, werd aangetoond dat het met de antenne-opstelling mogelijk is om het SAR focus in radiale (x/y) richtingen en in de richting van de patiënt-as (z) aan te passen. Een centraal 50% iso-SAR focus van 35 mm (± 3 mm) diameter en ongeveer 100 mm (± 15 mm) lengte werd gevonden in het laboratorium prototype voor alle onderzochte instellingen. De SAR distributies, zoals die met alle drie de experimentele methodes zijn gemeten, werden kwalitatief goed voorspeld door de simulaties. Vanuit deze metingen werd geconcludeerd dat het Schottky-diode sheet voor quality assurance (QA) metingen het beste compromis vormt tussen moeite, snelheid en nauwkeurigheid. Echter, een aangepast ontwerp van het sheet zou hiervoor nog moeten worden ontwikkeld.

Al het voorgaande onderzoek heeft geresulteerd in de bouw van het nieuwe HYPER-collar applicator systeem voor klinische behandelingen. In **Hoofdstuk 7** worden de mogelijkheden en potentie van het applicator systeem voor HT behandelingen in het HH gebied beschreven. Door middel van infrarode (IR) thermografie in een spier-equivalent cilindrisch fantoom, werd vastgesteld dat een centraal SAR focus in de hals kan worden verkregen, met 50% iso-SAR lengtes van 35 mm in de radiale richtingen (x/y) en ongeveer 100 mm (± 10 mm) in de richting van de patiënt-as (z). Deze afmetingen zijn vergelijkbaar met het SAR focus dat met het laboratorium prototype werd verkregen. Comfort tests, bij vijf gezonde vrijwilligers, toonden aan dat de applicator voldoende comfort biedt aan de patiënt om een uur in behandelingspositie te blijven: de standaard duur van een HT behandeling in de Daniel den Hoed kliniek. De patiënt-specifieke behandelingsplanning geeft aan dat de applicator voldoende vrijheidsgraden biedt voor het simultaan omvatten, op het 25% iso-SAR niveau, van zowel een diepgelegen primaire larynx tumor als een oppervlakkige lymfeklier metastase. Daarom concluderen wij dat verwarmen van een dergelijk groot, en onregelmatig gevormd, doelgebied uitvoerbaar is met de HYPERcollar.

In **Hoofdstuk 8** wordt de eerste verwarmings sessie van de eerste patiënt in de fase I (haalbaarheids) studie beschreven. In deze studie onderzoeken wij de mogelijkheid om tumoren in het HH gebied met de HYPERcollar te verwarmen. Deze eerste sessie werd toegepast op een 82-jarige mannelijke patiënt met een squamous celcarcinoom

in het strottehoofd ($T_3N_0M_0$: een primaire tumor zonder lymfeklier of afstand metastase). In het fase I studieprotocol, is het belangrijkste doel om temperaturen boven 39°C te bereiken op alle meetpunten in het tumor volume. Tijdens de sessie vonden wij dat de tumor selectief verwarmd kan worden: temperaturen tussen 39.6 en 40.6°C werden gemeten bij alle tumor-indicatieve meetpunten en lagere temperaturen bij myelum-indicatieve meetpunten. Verder, vonden wij dat het niveau van comfort voor deze patiënt volstond om de volledige behandelingsduur van één uur te volbrengen. Door middel van behandelingsplanning werd verder aangetoond dat het tumorvolume voldoende door de 25% iso-SAR contour werd omvat en wij vonden geen aanwijzingen van HT-toxiciteit. Concluderend betekent voorgaande dat, hoewel er problemen waren, alle doelstellingen van de fase I studie zijn behaald voor deze patiënt.