

### **Samenvatting**

Dit proefschrift kan gezien worden als een exploratief onderzoek met als doel het identificeren van mogelijke prognostische inputparameters tijdens de behandeling met diepe hyperthermie, zoals rf-vermogen, patiënt gewicht, welke correleren met de gemeten temperaturen. Uitgangspunt daarbij is dat de temperatuurparameters een goede maat zijn voor de technische/fysische kwaliteit van de diepe hyperthermie behandeling, waarbij de kwaliteit van de behandeling gecorreleerd is met de effectiviteit van de behandeling.

Een eerste oppervlakkige beschouwing van de temperatuur data verzameld over een periode van meer dan 15 jaar klinische loco-regionale, diepe hyperthermie in Rotterdam confronteerde ons met een aantal vragen waarvoor een bevredigend antwoord niet beschikbaar was. In reactie hierop worden in dit proefschrift de volgende onderwerpen behandeld: 1) Hoe kunnen wij de integriteit van de gemeten data tijdens de hyperthermiebehandeling waarborgen? 2) Is een valide vergelijking van de, door de verschillende hyperthermiegroepen, gerapporteerde resultaten alleen mogelijk als de temperatuur (dus de technische kwaliteit van de behandeling) in een referentiepunt gegeven wordt? 3) Intratumor of intraluminale thermometrie? M.a.w. volstaat intraluminale thermometrie voor een representatieve temperatuur registratie tijdens een diepe hyperthermiebehandeling van tumoren centraal gelegen in het kleine bekken? 4) Geeft weefseltypering van elk

afzonderlijk temperatuur meetpunt langs de intraluminale thermometrie katheter relevante aanvullende informatie over de temperatuurdistributie? 5) Hoe reproduceerbaar was de toepassing van loco-regionale, diepe hyperthermie in Rotterdam in de afgelopen 15 jaar, waarin vier verschillende configuraties van het BSD-2000 hyperthermiesysteem met de Sigma-60 applicator zijn gebruikt? 6) Is het verantwoord dat de Sigma-60-Ellips, de Sigma-60 of de Sigma-Eye applicator vervangt zonder verlies van kwaliteit tijdens diepe hyperthermie?

*Hoofdstuk 1* geeft een algemene inleiding over hyperthermie. Na een korte uitleg van de biologische rationale, worden achtereenvolgens de volgende onderwerpen toegelicht: de ontwikkeling van de technologie, de methodiek van verwarmen en het meten van de temperatuur verdeling bij loco-regionale diepe hyperthermie, en tenslotte een samenvatting van de meest aansprekende klinische resultaten.

Het onderzoek gerapporteerd in dit proefschrift is geheel gebaseerd op de retrospectieve analyse van de gegevens zoals die door het BSD-2000 diepe hyperthermie systeem (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA) tijdens elke hyperthermie behandeling worden vastgelegd. Een belangrijk nadeel van de oudere BSD-2000 hyperthermie systemen is dat de gemeten gegevens in PDOS-format op een floppy disk bewaard worden. Het PDOS format is helaas niet leesbaar met een personal computer die onder Microsoft Windows werkt. Pas nadat er in PDOS een conversie programma beschikbaar kwam om de data onder MSDOS format op te slaan, kon er lokaal een speciaal computer programma ontwikkeld worden om de gecodeerde meetgegevens te analyseren. Dit programma, *d.w.z.* RHyThM (Rotterdam Hyperthermia Thermal Modulator) wordt beschreven in *Hoofdstuk 2*. RHyThM is een waardevol hulpmiddel, dat de gebruiker op eenvoudige wijze toegang geeft tot alle gemeten behandelgegevens. RHyThM voorziet in een integriteitscontrole van de gegevens (*d.w.z.* valideert of de gemeten data binnen vooraf vastgestelde grenzen ligt), een grafische gebruikersinterface (hiermee kan het weefsel type per meetpunt ingevoerd worden) en biedt een efficiënte procedure voor het corrigeren van onrealistische temperatuurwaarden. Verder voert RHyThM een basale gegevensanalyse uit, waarmee direct na afloop de kwaliteit van de diepe hyperthermie behandeling geëvalueerd kan worden.

*Hoofdstuk 3*, rapporteert een oriënterende analyse uitgevoerd op de gemeten behandeldata van 22 patiënten met vergevorderde

baarmoederhalskanker, welke behandeld werden met radiotherapie plus hyperthermie en chemotherapie. Toen wij onze temperatuurgegevens wilden vergelijken met de resultaten gerapporteerd door andere onderzoekers bij dezelfde groep van patiënten en behandeld met identieke of vrijwel identieke apparatuur, werden wij geconfronteerd met een aantal ernstige beperkingen in de huidige procedures van temperatuurmeting en rapportage. Klaarblijkelijk geven de afspraken voor thermometrie nog zoveel vrijheid in de exacte plaatsing van de temperatuurmeters, dat een goede vergelijking van de gerapporteerde temperatuur data niet mogelijk was. Hierdoor kon niet vastgesteld worden of het verschil tussen de gerapporteerde temperaturen een echt verschil in kwaliteit van verwarmen representeert of dat de verschillen in temperatuur enkel en alleen een weerspiegeling is van de variaties in de gebruikte apparatuur en lokale protocollen. De conclusie van dit deel van de studie is dat er binnen hyperthermie een duidelijke behoefte bestaat aan consensus over nieuwe richtlijnen met strakke regels omtrent de temperatuurmeting en rapportage. Pas nadat hieraan voldaan is, kunnen de, door verschillende instituten, gerapporteerde temperaturen op een valide manier worden vergeleken. Dergelijke richtlijnen zijn ook een absolute voorwaarde om de effectiviteit van belangrijke technische verbeteringen van de hyperthermie apparatuur op een objectieve wijze te kwantificeren.

In *Hoofdstuk 4* wordt de relatie tussen intratumor en intraluminaal gemeten temperaturen geanalyseerd om vast te kunnen stellen of intraluminale thermometrie tijdens loco-regionale, diepe hyperthermie van blaas, cervix en rectum tumoren voldoende informatie geeft over de bereikte temperaturen in het doelgebied. In deze studie tonen wij aan dat intraluminale temperaturen in hoge mate gecorreleerd zijn met de intratumor temperaturen en dat de intratumor thermometrie niet superieur is aan intraluminale thermometrie voor verbetering van niveau en homogeniteit van de tumortemperatuur. Bovendien werd duidelijk dat temperatuurverdeling gemeten in de tumor niet verbeterd kan worden door energiesturing met het huidige BSD-2000 hyperthermie systeem. Derhalve bevestigt dit deel van de studie dat intraluminale thermometrie voldoende informatie verstrekt om loco-regionale, diepe hyperthermie op adequate wijze uit te voeren bij patiënten met centraal in het kleine bekken gelegen rectum-, baarmoederhals- of blaastumoren. Dit resultaat is met name van belang voor het welbevinden van de patiënt, omdat hiermee de pijnlijke en belastende intratumor thermometrie achterwege kan blijven.

In *Hoofdstuk 5* worden de temperatuurgegevens van 43 patiënten met vergevorderde baarmoederhalskanker uitgebreid geanalyseerd om vast te stellen of het, bij intraluminale thermometrie, relevant is om onderscheid te maken tussen normaal weefsel en tumor-contact/indicatief, *d.w.z.* weefseltypering. De hypothese was dat weefseltypering bij intraluminale thermometrie geen relevantere informatie geeft. Voor dit onderzoek werden 100 hyperthermie behandelingen geselecteerd, waarbij de thermometrie katheters gedurende de gehele duur van de behandeling (90 minuten) niet verschoven zijn, *d.w.z.* de kwaliteit van de temperatuurmeting langs de katheter (de ‘thermal map’) is constant. In deze studie werd geen verschil gevonden tussen rectum normaal weefsel  $T_{50}$  (40.7 °C) en de tumor-indicatieve  $T_{50}$  (40.6 °C). Een significante verschil ( $p < 0.0001$ ) werd wel gevonden tussen vagina normaal weefsel  $T_{50}$  (39.7 °C) en tumor-contact  $T_{50}$  (40.1 °C). Eveneens werd een significant verschil ( $p < 0.0001$ ) gevonden tussen blaas normaal weefsel  $T_{50}$  (40.8 °C) en tumor-indicatieve  $T_{50}$  (40.9 °C). Opgemerkt dient te worden dat bij een statistische analyse van een zeer grote dataset (in deze studie gemiddeld 10.000 temperatuur uitlezingen per lumen) een zeer klein verschil (*b.v.* kan 0.1 °C) gemakkelijk statistisch significant wordt. Dat wil echter niet nog niet betekenen dat het verschil ook klinisch relevant is. Met de huidige apparatuur is zelfs een verschil van 0.4 °C maar marginaal relevant. Samengevat, de gevonden verschillen tussen de normaal en tumor-contact/indicatief temperaturen geven geen extra klinische informatie tijdens intraluminale thermometrie en de weefseltypering kan dus achterwege blijven.

*Hoofdstuk 6* geeft een evaluatie van de reproduceerbaarheid van de toepassing van loco-regionale, diepe hyperthermie vanaf de allereerste behandeling in 1990 tot 2005. Gedurende deze gehele periode werd verwarmd met het BSD-2000 Sigma-60 systeem, waarbij vier verschillende versies van het systeem werden gebruikt. De verschillen tussen de versies betroffen vooral het gedeelte van de RF-versterkers. Aan het einde van elke behandeling kan op basis van de gemeten temperatuurverdeling (een primaire indicator) de kwaliteit van de behandeling vastgesteld worden. Helaas, binnen deze studie werd geen duidelijke patiënt- of RF-power gerelateerde parameter gevonden, welke prognostisch is voor de gemeten temperatuurverdeling. Wel liet de studie zien dat de temperatuur bij zwaardere patiënten lager was dan bij lichtere patiënten ( $W < 61$  kg,  $T_{50} = 40.6$  °C;  $61 \leq W \leq 70$  kg,  $T_{50} = 40.5$  °C;  $W > 70$  kg,  $T_{50} = 40.3$  °C). Daarnaast volgde uit de studie dat de kwaliteit van verwarmen

zeer reproduceerbaar is, met gemiddelde intraluminale temperaturen in de range van 40.0-40.5 °C, en onafhankelijk is van het versie nummer van het BSD-2000 Sigma-60 systeem. De temperatuurverdeling en het patroon van het temperatuurverloop is gedurende de afgelopen 15 jaar niet wezenlijk gewijzigd, hoewel zowel de ervaring van het hyperthermiepersoneel als ook de behandelprotocollen zeker zijn verbeterd.

*Hoofdstuk 7* geeft onze procedure om de energiedistributie van de Sigma-60-Ellips applicator te beoordelen. Doel van deze studie is om vast te stellen of de SAR (specific absorption rate)- karakteristieken, zoals vorm en oppervlak van het 50% iso-SAR gebied en ook de longitudinale/radiaale lengte van het 50% iso-SAR gebied, van de nieuwe Sigma-60-Ellips applicator overeenkomen met die van de oudere Sigma-60 en Sigma-Eye applicator. Tevens werd de stabiliteit van de SAR-distributie geëvalueerd als functie van RF-vermogen en frequentie, als ook de nauwkeurigheid van SAR-sturing gemeten als functie van de frequentie. Bij frequenties tussen 75-90 MHz zijn de SAR-karakteristieken van de Sigma-60-Ellips nagenoeg identiek aan die van de Sigma-60 en bij 100 MHz aan die van de Sigma-Eye applicator. Onze conclusie is dat de Sigma-60-Ellips een adequate vervanging kan zijn voor de Sigma-60 en de Sigma-Eye applicator mits de applicator werkt op de juiste frequentie.

Tot slot worden in *Hoofdstuk 8* de bevindingen besproken van het gehele onderzoek gericht op het meten en verbeteren van de technische/fysische kwaliteit van loco-regionale diepe hyperthermiebehandeling. Het hoofdstuk geeft tevens de finale conclusies van het onderzoek, doet een aantal suggesties voor verder onderzoek en besluit met een toekomst perspectief over de ontwikkeling van goede en patiënt vriendelijke thermometrie tijdens loco-regionale diepe hyperthermie.