

7. Toekomstige ontwikkelingen en discussie

Met het MECS-IHT systeem en een afstand van 1 cm tussen de katheters kunnen hersentumoren verwarmd worden tot de gewenste minimumtemperatuur van 40°C. Er zijn echter situaties te bedenken waarbij voldoende verwarming een stuk moeilijker wordt. Bijvoorbeeld als er een hogere minimum temperatuur nodig is, als de vermogensafgifte aan het weefsel minder effectief is of als de warmteafvoer groter is dan in het geval van de hersenbehandeling. De vermogensafgifte per eenheid van volume neemt onder andere af naarmate de elektrodes verder uit elkaar liggen. Voor implantaten in de tongbasis zijn afstanden tussen de katheters van meer dan 1.5 cm niet uitzonderlijk. Het in te stellen vermogen wordt soms beperkt door warmte-gerelateerde pijn, met als mogelijk gevolg een tekort aan vermogen in andere delen van het doelvolumen. Dit probleem kan niet opgelost worden met behulp van een generator die meer vermogen levert of door een efficiëntere warmteafgifte van de applicatoren. Om pijn te voorkomen moet de maximum weefseltemperatuur laag blijven. In de tong bijvoorbeeld is 45°C in het algemeen nog te verdragen maar neemt de kans op pijn snel toe als het weefsel warmer wordt. Het is dus van belang om te streven naar een zo homogeen mogelijke temperatuurverdeling, zeker naarmate de gewenste minimum temperatuur toeneemt. Wat dit betreft kan het MECS-IHT systeem goed concurreren met andere IHT-systemen. De rechtstreekse vermogensafgifte aan het weefsel op enige afstand van de katheters is een voordeel ten opzichte van verwarming via warmtegeleiding alleen zoals in het geval van de zogenaamde *hot source* IHT-systemen (ferromagnetische zaadjes, warm-water-applicatoren, weerstandsapplicatoren). Verder is, vergeleken met IHT-systemen die gebaseerd zijn op microgolf antennes of galvanisch gekoppelde RF-elektrodes, het verwarmde gebied langs een applicator minder afhankelijk van factoren als applicatorafmeting, insteekdiepte en kathetergeometrie.

De homogeniteit van de verwarming met het MECS-systeem kan echter nog verder verbeterd worden. Ten eerste, door de elektrodedichtheid te vergroten, door de afstand tussen de katheters te verkleinen en/of door het aantal elektrodes per eenheid van lengte katheter te verhogen. Ten tweede, zal de vermogensabsorptieverdeling en dus de temperatuurverdeling minder heterogeen worden als er kathetermaterialen gebruikt worden met een lage diëlektrische absorptie zoals teflon of polyethyleen. Ten derde, kan de homogeniteit van de stroomdichtheidsverdeling nog verbeterd worden als de elektrodes zo worden aangesloten dat de vermogensfases van buur-elektrodes zoveel mogelijk tegengesteld zijn. Ten slotte, kan overwogen worden om katheters met een grotere diameter te gebruiken (de vermogensabsorptie neemt namelijk af met $1/r^2$) en/of om de applicatoren met water of lucht te koelen. Hierdoor zouden de hoge temperaturen net rond de elektrodes gedrukt kunnen worden.

Methodes om de homogeniteit van de temperatuurverdeling te verbeteren hebben vaak als nadeel dat de effectieve vermogensafgifte aan het weefsel afneemt. Vergroten van de elektrodedichtheid is de enige manier om zowel de

ruimtelijke verdeling als de grootte van de vermogensabsorptie te verbeteren. Dit houdt in dat er meer katheters geïmplantéerd moeten worden, maar er is een limiet aan het aantal katheters dat een patiënt kan verdragen.

Het effectieve vermogen per elektrode kan vergroot worden door óf het aangeboden vermogen óf de verwarmingsefficiëntie te vergroten. De eerste optie kan met het huidige MECS-systeem gerealiseerd worden door een elektrode aan meer dan één kanaal van het verwarmingssysteem aan te sluiten. Het is duidelijk dat er dan minder elektrodes gebruikt kunnen worden en dus het maximaal te behandelen doelvolume en/of de homogeniteit van de temperatuurverdeling kleiner zullen zijn. De efficiëntie van de applicatoren kan mogelijk nog iets verbeterd worden door aanpassingen van het applicator-ontwerp, maar de winst hiervan zal marginaal zijn. Een meer substantiële efficiëntiewinst kan verkregen worden door een andere methode te kiezen om de applicatorimpedantie aan de generatorimpedantie aan te passen. Als de applicatorimpedantie bijvoorbeeld wordt getransformeerd naar 200 in plaats van naar 800 Ohm, dan zou de verwarming ongeveer twee keer zo efficiënt worden. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat bij transformatie naar 200 Ohm, de efficiëntie meer zal variëren bij eventuele variaties van de applicatorimpedantie en dat de voor impedantieaanpassing benodigde inductie groter is en daardoor meer energie zal absorberen.

Met het huidige MECS-systeem zijn er situaties denkbaar waarin er onvoldoende vermogen beschikbaar is. Er zijn echter geen fundamentele beperkingen aan het aantal verwarmingskanalen of aan het vermogen per kanaal, dus uit technisch oogpunt zijn er geen beperkingen voor het maximaal verwarmbare volume of de te bereiken temperatuur.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft vooral betrekking op de kwaliteit van de temperatuurverdeling. Eventuele toekomstige studies zullen meer gericht zijn op dosis-effect relaties. Hyperthermie is in het algemeen meer effectief indien het gelijktijdig met radiotherapie wordt toegepast. Voor deze toepassing zou het interessant zijn om de katheters te integreren met holle MECS-IHT applicatoren waarin ruimte is voor de radioactieve IRT-bronnen. Daarbij zou het meten van de maximum weefseltemperaturen verbeterd kunnen worden door de thermokoppel-thermometers te bevestigen aan de buitenkant van deze MECS-IHT-katheters.

In principe kan MECS-IHT nog verder verbeterd worden. In de meeste situaties is dit echter niet strikt noodzakelijk om adequaat te kunnen verwarmen. Daarom is het alleen te rechtvaardigen om meer mankracht en middelen in de verdere ontwikkeling van MECS-IHT te steken als er voldoende klinische toepassingsmogelijkheden voor IHT zijn. In het algemeen is IHT een behandeloptie mits 1) IRT deel uitmaakt van de bestaande standaardbehandeling en 2) als het verwachte resultaat van die standaardbehandeling onbevredigend is (bijvoorbeeld een lokale controle van de ziekte van minder dan 60 à 70%). Implantatie van katheters alleen voor IHT of het toevoegen van IHT met als doel de IRT-dosis verlagen zonder verlies van effect maar met minder stralingsbijwerkingen, zijn ook mogelijkheden. Deze opties zijn echter voorlopig nog niet algemeen geaccepteerd zolang IHT nog een experimentele behande-

ling is. De enige manier om aan te tonen dat IHT in combinatie met radiotherapie wel of niet effectief is, is door middel van een gerandomiseerd onderzoek. Daarom zou de derde eis voor het toepassen van IHT moeten zijn dat de resultaten evalueerbaar zijn binnen een gerandomiseerde studie. Het belangrijkste probleem hierbij is dat het aantal patiënten per jaar dat aan de eerste twee voorwaarden voor IHT voldoet meestal te laag is om binnen een redelijke tijd een zinvol antwoord te krijgen op de effectiviteitsvraag. Afhankelijk van de uiteindelijke winst ten gevolge van IHT varieert het benodigde aantal patiënten voor een statistisch significant resultaat van enige tientallen tot een paar honderd. In de Daniel den Hoed Kliniek is de frequentie waarmee mogelijke IHT-indicaties zoals hooggradige (III/IV) glioma's (0% lokale controle) en grote (T3/T4) tumoren in de tongbasis (ongeveer 30% lokale controle) voorkomen, ongeveer 0-5 respectievelijk 5-10 patiënten per jaar. Het probleem van lage aantallen, voor een studie in aanmerking komende, patiënten is echter niet uniek in de oncologie en wordt vaak opgelost door de studie met meerdere behandelcentra samen uit te voeren.

Op dit moment, geven de goede resultaten van recente gerandomiseerde hyperthermie studies en de goede verwarmingsresultaten van het MECS-IHT systeem bij hersentumoren aanleiding om nieuwe gerandomiseerde IHT-studies te starten en MECS-IHT behandelingen verder te verbeteren.