



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Improving superficial hyperthermia treatment

*Temperature matters*

Bakker, A.

#### Publication date

2021

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Bakker, A. (2021). *Improving superficial hyperthermia treatment: Temperature matters*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# CHAPTER 10

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**



## VERBETEREN VAN DE OPPERVLAKKIGE HYPERTHERMIE BEHANDELING

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift dient om de hyperthermie behandeling te verbeteren van patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker in eerder bestraald gebied. In Nederland krijgen jaarlijks 15.000 vrouwen de diagnose borstkanker. Bij 6.9 % van de vrouwen keert de borstkanker binnen 10 jaar terug op dezelfde plek en/of in de omliggende lymfeklierregio's, dit noemen we locoregionale teruggekeerde borstkanker. Behandelopties voor patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker in eerder bestraald gebied zijn beperkt. Na voorbehandeling met chemotherapie en eventueel aansluitend chirurgie kan aanvullend herbestraling met hyperthermie worden gegeven. Hyperthermie is het verwarmen van de tumor tot 40 - 44 °C gedurende een uur en versterkt het effect van bestraling (radiotherapie).

In dit proefschrift hebben wij ons gericht op het effect van de hyperthermie dosis op de klinische uitkomst, de rationale voor temperatuurmonitoring tijdens de hyperthermie behandeling en wat de benodigde spatiële resolutie was voor temperatuurmonitoring van de huid tijdens de oppervlakkige hyperthermie behandeling. Verder zijn twee potentiële temperatuur meetmatjes onderzocht die het mogelijk maken om de spatiële resolutie van temperatuurmonitoring van de huid te verbeteren. Tot slot, is een van deze temperatuur meetmatjes toegepast tijdens een klinische studie.

Een recent overzicht van de literatuur liet zien dat hyperthermie het effect van radiotherapie versterkt bij patiënten met niet-operabele locoregionale teruggekeerde borstkanker. Het complete tumorresponspercentage nam toe van 38.1 % naar 60.2 % wanneer hyperthermie werd toegevoegd aan de radiotherapie behandeling. Echter, binnen de geïncludeerde studies varieerde het complete tumorresponspercentage na radiotherapie en hyperthermie aanzienlijk; van 33 % tot 95 %. In een overzicht van de literatuur in **hoofdstuk 2** laten we zien dat de behaalde temperatuur tijdens de hyperthermie behandeling een belangrijke factor is die bijdraagt aan deze variatie. Tweeëntwintig artikelen werden geïncludeerd in het overzicht, in totaal werd de uitkomst beschreven van 2330 patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker die werden behandeld met herbestraling en hyperthermie. Patiënten die werden behandeld met een hoge hyperthermie dosis hadden gemiddeld een 34 % (variatie 27 - 53 %) hoger complete tumorresponsepercentage dan patiënten die werden behandeld met een lage hyperthermie dosis. Een hogere hyperthermie dosis tijdens de behandeling verbeterde de klinische uitkomst significant - complete respons, lokale controle en overleving - maar verhoogde daarnaast ook de thermische toxiciteit voor patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker behandeld met herbestraling en hyperthermie.

Door de nieuwste ontwikkelingen in chemotherapie en hormonale therapie kunnen de meeste patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker tegenwoordig chirurgie ondergaan. Daarom wordt sinds enkele jaren herbestraling met hyperthermie vaak na de operatie gegeven aan patiënten met risicofactoren voor het nogmaals terugkeren van de borstkanker in hetzelfde gebied. Het is waarschijnlijk dat behandeling met herbestraling en hyperthermie na de operatie ook van toegevoegde waarde is voor de locoregionale controle vergeleken met chirurgie alleen, echter hier zijn geen gerandomiseerde studies naar gedaan. In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht of er ook een relatie is tussen de hyperthermie dosis en de klinische uitkomst bij 112 patiënten met locoregionale teruggekeerde borstkanker behandeld met postoperatieve herbestraling (8 x 4 Gy of 23 x 2 Gy) en hyperthermie van 2010 tot en met 2017. Na 3 jaar was bij 83 % van de patiënten de tumor nog niet teruggekeerd in het behandelde gebied en 85 % van de patiënten leefden nog. Bij patiënten die werden herbestraald gecombineerd met een hoge hyperthermie dosis keerde de tumor significant minder vaak terug in het behandelde gebied (locoregionale controle) zonder toegenomen toxiciteit ten opzichte van patiënten behandeld met een lage hyperthermie dosis. De driejaars-locoregionale controle was 92 % versus 74 %, respectievelijk. Deze studie laat zien dat behandeling met een hoge hyperthermie dosis de locoregionale controle significant verbeterd, indirect suggereert deze uitkomst dat postoperatieve herbestraling met hyperthermie na chirurgische verwijdering van teruggekeerde borstkanker effectief is.

In **hoofdstuk 4** wordt de relatie tussen thermische toxiciteit, oftewel blaren, en de hyperthermie dosis onderzocht in 262 patiënten met teruggekeerde locoregionale borstkanker behandeld met herbestraling (8 x 4 Gy) en hyperthermie van 2010 tot en met 2014. Bij 68 patiënten ontstonden één of meer blaren, in totaal ontstonden er 79 blaren. De locatie van de blaar was meestal op littekens van eerdere chirurgische ingrepen (70 %). Littekenweefsel bereikte hogere temperaturen dan andere huid, waarschijnlijk door de slechtere doorbloeding. Op de locatie van de blaar werden veel hogere maximale temperaturen gemeten (2.8 °C). Statistische modellen lieten zien dat het ontstaan van een blaar gerelateerd was aan het type weefsel (litteken vs. geen litteken), de maximale temperatuur en de hyperthermie dosis.

Ondanks het gebruik van een hoog aantal temperatuur sensoren (mediaan 42, variërend van 29 - 82) op de huid in **hoofdstuk 4**, werd de temperatuur op 56 % van de ontstane blaren niet gemeten. In **hoofdstuk 5** hebben we daarom door middel van numerieke simulaties onderzocht hoeveel temperatuursensoren er minstens nodig zijn om het huidoppervlak adequaat te kunnen monitoren tijdens oppervlakkige hyperthermie behandelingen. Voor dit onderzoek werden hyperthermie behandelingen geselecteerd die gemonitord waren met meer dan 60 temperatuur sensoren, deze data kwam uit een database met patiënten met teruggekeerde borstkanker behandeld met herbestraling (23 x 2 Gy) en hyperthermie

tussen 2015 en 2017. Tachtig patiënten met in totaal 400 hyperthermie behandelingen werden geïncludeerd. Als eerste werd het herhaaldelijk heen en weer bewegen van temperatuursensoren over het doelgebied gesimuleerd voor alle 400 behandelingen. Ten tweede selecteerden we 5000 keer een willekeurige patiënt en een willekeurig bijbehorende behandeling. Van deze geselecteerde patiënt en behandeling werden zes kleinere subsets met verschillende grootte van temperatuursensoren willekeurig geselecteerd en één keer de complete set temperatuursensoren. Uit dit onderzoek konden we concluderen dat wanneer er minder temperatuursensoren werden geselecteerd dan de complete set, de maximale temperatuur werd onderschat en de minimumtemperatuur werd overschat. Om de huidtemperatuur adequaat te kunnen meten ( $\leq 0.5$  °C afwijking) tijdens een behandeling met een 400 cm<sup>2</sup> hyperthermie antenne, zijn meer dan 50 temperatuur sensoren nodig. Om de maximale huidtemperatuur adequaat te meten zijn meer dan 100 temperatuursensoren nodig voor een hyperthermie behandeling met een 400 cm<sup>2</sup> antenne.

Op dit moment bieden commerciële oppervlakkige hyperthermie systemen maximaal acht temperatuursensoren aan. Hierdoor wordt de temperatuur van het grootste gedeelte van het huidoppervlak niet gemonitord tijdens de behandeling. Daarom werden in **hoofdstuk 6** twee verschillende temperatuur meetmatjes onderzocht die werden ontwikkeld voor oppervlakkige hyperthermie. Het eerste matje was van siliconen met daardoorheen meerdere multisensor thermokoppels geregen. Het tweede temperatuur meetmatje bestond uit een rekbare printplaat met daarop meerdere thermistors gemonteerd aangesloten via kronkelende kopersporen. Voor beide meetmatjes zijn de volgende parameters getest: accuraatheid, temperatuur resolutie, stabiliteit en thermische geleidingsfouten en beoordeeld of de meetmatjes adequaat waren voor klinisch gebruik. Beide meetmatjes voldeden aan deze parameters en konden daarnaast de lichaamscontouren volgen, waarbij de verhouding lucht vs. water bolus oppervlak minder was dan 5 %. Echter, de thermistors vertoonden zelfopwarming wanneer de kronkelende kopersporen van het rekbare printplaatje loodrecht werden uitgelijnd ten opzichte van 434 of 915 MHz elektromagnetische velden, terwijl dit niet het geval was bij de thermokoppels. Het meetmatje bestaande uit thermokoppels was het meest veelbelovend voor klinisch gebruik, aangezien aan zes van de zeven eisen voor temperatuur monitoring van de huid werd voldaan, zolang het meetmatje loodrecht ten opzichte van het elektromagnetische veld werd gepositioneerd.

**Hoofdstuk 7** continueert het onderzoek naar het temperatuur meetmatje met een hoge spatiële resolutie bestaande uit meerdere multisensor thermokoppels. De invloed van het meetmatje op de antenne prestatie werd onderzocht en de klinische haalbaarheid werd geëvalueerd. Fantom experimenten werden gedaan om de invloed van het meetmatje te onderzoeken op de vermogensdepositie patronen, de efficiëntie van de antenne

en de warmte overdracht van de water bolus voor zowel 434 en 915 MHz antennes. De klinische haalbaarheid werd geëvalueerd in tien vrouwen met locoregionaal teruggekeerde borstkanker. De huidtemperatuur werd gedurende opeenvolgende behandelingen afwisselend gemonitord met het meetmatje en met de standaard thermometrie. Het meetmatje veranderde de vermogensdepositiepatronen en antenne efficiëntie (1 - 2 %) niet significant, hoewel het de warmteoverdracht van de water bolus verminderde (51 - 56 %). Dit kan worden gecompenseerd door de water doorstroming in de bolus te verhogen. Huidtemperaturen konden betrouwbaar worden gemonitord en er werd geen verandering in thermische toxiciteit waargenomen. Deze resultaten ondersteunen de klinische toepassing van het meetmatje.

Dit proefschrift wordt voltooid in **hoofdstuk 8** met een algemene discussie over de huidige status van temperatuurmonitoring gedurende oppervlakkige hyperthermie en de uitdagingen in de meetmethoden, als ook de klinische implicaties, de positie van hyperthermie in de oncologie en de toekomstige onderzoeksrichtingen met aansluitend de conclusie.