

Vergroten van de reproduceerbaarheid van de oppervlakkige hyperthermie behandelingen

Voor de afstudeerstage bij het Academisch Medisch Centrum, afdeling: Radiotherapie te Amsterdam

Laatste versie ingeleverd op 04 juni 2015

Seda Guvenc
Technische Natuurkunde
De Haagse Hogeschool te Delft

Samenvatting

Voor de oppervlakkige hyperthermiebehandeling is het belangrijk dat de eigenschappen van de applicator worden gereproduceerd. De patiënten krijgen gemiddeld 5 behandelingen met een tussenperiode van één week tussen de behandelingen. Hierbij is het belangrijk dat de applicator op de zelfde positie wordt geplaatst, met dezelfde kromming en de dikte van de waterbolus.

De reproduceerbaarheid van de positie van de applicator met de huidige methode is niet voldoende nauwkeurig, daarom zijn hiervoor nieuwe methodes ontwikkeld.

De huidige methode heeft een gemiddelde afwijking $\pm$ standaard deviatie van $3,05 \pm 3,12$ mm in de x-richting en $1,9 \pm 0,1$ mm in de y-richting.

De nieuwe methode: uitlijnen met een laser met tattoo punten heeft een gemiddelde afwijking $\pm$ standaard deviatie van $0,07 \pm 0,08$ mm in de x-richting en $0,04 \pm 0,05$ mm in de y-richting. Hiermee kan de positie van de applicator het meest nauwkeurigst gereproduceerd worden.

De afdeling hyperthermie in het AMC wil een thermometrie matje ontwikkelen voor de oppervlakkige hyperthermie behandeling waarmee de huidtemperaturen met een hoge resolutie gemeten kan worden. Om de resolutie van het thermometriematje te bepalen worden zijn littekens met verschillende afmetingen en perfusie gesimuleerd. Hieruit is de resolutie voor het thermometriematje bepaald. Met een resolutie van 27 mm wordt 95% van de maximale temperatuurstijging waargenomen. Om 97% van de maximale temperatuurstijging te meten moet het thermometriematje ontworpen worden met een resolutie van 10 mm.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	6
2. CFMA-applicator	8
3. Absorptie van elektromagnetische straling.....	10
4. Treatment planning systeem.....	11
5. Beeldbewerking: translatie en rotatie.....	12
6. Procedures.....	14
6.1. Huidige methode.....	14
6.2. Nieuwe methodes	14
6.2.1. Masker methode	14

6.2.2.	Tijdelijke tattoo punten methode	15
6.2.3.	Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode.....	16
7.	Opstelling & Methode	18
7.1.	Opzet	18
7.2.	Methode.....	20
7.2.1.	Huidige methode	20
7.2.2.	Masker methode	21
7.2.3.	Tijdelijke tattoo punten methode	21
7.2.4.	Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode.....	22
7.3.	Analyse	22
8.	Simulatie.....	23
8.1.	Resolutie bepalen	23
8.2.	Analyse	25
9.	Resultaten.....	26
9.1.	Procedure	26
9.1.2.	Onnauwkeurigheidanalyse	29
9.2.	Simulatie.....	29
10.	Conclusie en discussie	31
10.1.	Procedure	31
10.2.	Simulatie.....	32
11.	Aanbevelingen.....	32
12.	Referenties	33
	Bijlagen	34
	Bijlage 1: Diëlectrische eigenschappen treatment planningsysteem	34
	Bijlage 2: Huidige behandeling met plaatsing procedure	35
	Bijlage 3: Oppervlakkige hyperthermie behandeling in het Erasmus MC in Rotterdam	38
	Bijlage 4: Fantomen	42
	Bijlage 5 : Fantomen met gemaakte markeringen	43
	Bijlage 6: Resultaten procedure	45
	Bijlage 7: Resultaten simulaties.....	47

1. Inleiding

Hyperthermie is een kankerbehandeling waarbij de temperatuur in tumorweefsel kunstmatig wordt verhoogt tot 41 – 43 °C om het effect van radiotherapie en/of chemotherapie te versterken. Het wordt veel toegepast bij patiënten die herbestraald worden voor terugkerende borsttumoren na eerdere radiotherapie en chirurgie. Deze patiënten kunnen helaas niet de optimale bestralingsdosis krijgen, omdat het gebied door eerdere behandelingen vaak te veel beschadigd is. De tumor wordt dan bestreden met een combinatie behandeling van hyperthermie en bestraling met een lagere dosis dan de benodigde dosis. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat hyperthermie gecombineerd met bestralen van 40 Gy hetzelfde effect heeft als bestralen met alleen 60 Gy zonder hyperthermie [1]. De patiënten krijgen vier tot vijf hyperthermie behandelingen met een tussentijd van één week tussen opeenvolgende behandelingen.

In het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, vanaf nu afgekort als AMC, worden twee soorten hyperthermie behandelingen gegeven. Tumoren die niet dieper dan 4 cm in het lichaam bevinden worden behandeld met oppervlakkige hyperthermie en tumoren die meer dan 4 cm diep met diepe hyperthermie.

De oppervlakkige hyperthermie behandeling wordt uitgevoerd met een applicator die elektromagnetische straling uitzendt. Door interactie tussen de elektromagnetische straling en het lichaam van de patiënt wordt het tumorweefsel kunstmatig verwarmd. De applicator die gebruikt wordt zendt 434 MHz uit en is een *Contact Flexible Microstrip Applicator* (CFMA). De applicator kan gebogen worden zodat de applicator goed aansluit op de huid van de patiënt. Ook kan de waterbolus die aan de onderkant van de applicator bevindt, verschillende diktes aannemen voor een goede aansluiting met de huid van de patiënt. De waterbolus wordt gevuld met gedestilleerd water en gecirculeerd waardoor de waterbolus op de gewenste temperatuur blijft. De waterbolus dient namelijk als tussenmedium zodat de elektromagnetische straling de patiënt ingaan en als verkoeling en verwarming voor de huid van de patiënt.

Tijdens de oppervlakkige hyperthermie behandeling wordt de temperatuur onder de applicator oppervlakkig gemeten met temperatuursensoren en inwendig door het plaatsen van een temperatuursensor in een katheter. Het is belangrijk dat de temperatuur wordt gemeten om te controleren of de gewenste temperatuur in het doelgebied wordt bereikt en om ervoor te zorgen dat de temperatuur van gezond weefsel niet hoger dan 43 °C wordt.

Door de temperatuurverdeling van de patiënt te simuleren wordt doelgericht gekeken wat de temperatuurverdeling is rondom en in het gebied van de tumor en kan bepaald worden of de katheter plaatsing noodzakelijk is. Dit wordt gedaan met het treatment planning systeem. Het treatment planning systeem is een simulatie programma dat is geschreven in C++.

Het programma wordt gebruikt voor de diepe hyperthermie behandeling maar nog niet voor de oppervlakkige hyperthermie behandeling, omdat de diepe hyperthermie behandeling wordt uitgevoerd met een vaste applicator en de oppervlakkige hyperthermie behandeling met een beweegbare applicator.

De applicator kan op de gewenste plaats op de patiënt geplaatst worden, in een gewenste kromming worden gebogen en met de gewenste dikte van de waterbolus. Dit varieert per patiënt, maar ook elke behandeling per patiënt. Het is belangrijk dat bij de vijf behandelingen de applicator precies op dezelfde positie geplaatst wordt om het doelgebied zo goed mogelijk te behandelen. Om deze variatie te beperken wordt een procedure gebruikt waarmee de eigenschappen van de applicator tijdens de behandeling zo goed mogelijk gereproduceerd kunnen worden. Echter blijkt dat de huidige procedure niet voldoende nauwkeurig is. Daarom zijn nieuwe methodes ontwikkeld om de plaatsing van de applicator nauwkeuriger te reproduceren.

De applicator wordt in het treatment planning systeem wiskundig beschreven. Hiervoor dienen de eigenschappen van de applicator gereproduceerd te worden, zodat de exacte positie, kromming en waterbolusdikte van de applicator gemodelleerd kunnen worden. Het treatment planning systeem wordt nu alleen gebruikt voor onderzoek naar temperatuurverdeling van de oppervlakkige hyperthermie.

Door eerdere behandelingen hebben bijna allen patiënten littekens in het te behandelen gebied. Een litteken heeft een kleinere perfusie dan de huid. Dit betekent dat het litteken minder doorbloed is dan de huid. Hierdoor wordt in het littekengebied, tijdens de behandeling, de warmte niet goed afgevoerd. Ook is de temperatuursensatie in het litteken gebied verstoord, waardoor de patiënt meestal weinig pijnprikkels waarneemt. Als gevolg hiervan ontstaan rondom het littekengebied blaren. Het veroorzaken van blaren met de oppervlakkige hyperthermie behandeling belemmert de verdere behandelingen en daarom moet het ontstaan van blaren zo veel mogelijk worden voorkomen.

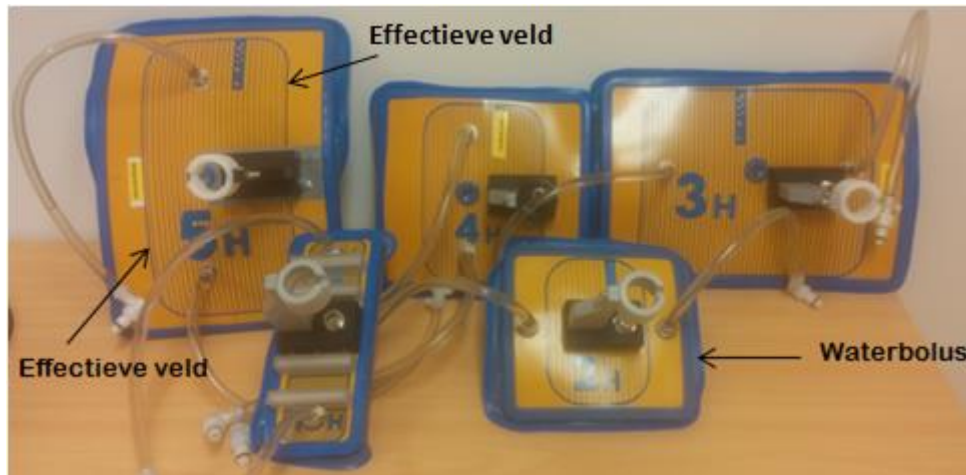
De afdeling hyperthermie in het AMC is bezig met het ontwikkelen van een thermometrie matje waarmee de huidtemperaturen met een hoge resolutie gemeten kan worden. Om de resolutie van het thermometrie matje te bepalen worden littekens met verschillende afmetingen en perfusie gesimuleerd.

Het doel van de afstudeeropdracht is het opstellen van een procedure waarmee de positie van de applicator en de kromming gereproduceerd kan worden en opgenomen in het treatment planning systeem. Hiervoor dient een model ontwikkeld te worden.

Daarnaast dient de resolutie van het thermometriematje bepaald te worden door verschillende littekens met verschillende eigenschappen te simuleren.

2. CFMA-applicator

De applicator die bij de oppervlakkige hyperthermie behandeling wordt gebruikt is een antenne die elektrische energie omzet waardoor elektromagnetische straling wordt opwekt. De applicator wordt op de patiënt geplaatst en via de waterbolus gaan de elektromagnetische straling de patiënt in. Deze applicatoren zijn gefabriceerd door *SRPC ISTOK (Moskou)* [2] en zijn in verschillende maten aanwezig en zijn weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Applicatoren van ISTOK

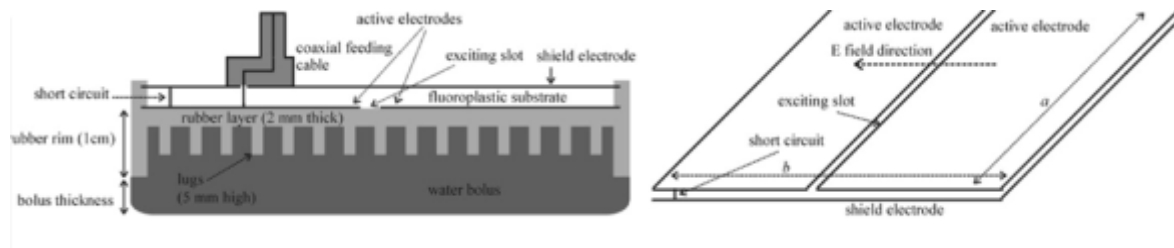
De richting van het elektromagnetische veld staat loodrecht aan de lijnen die op de applicator zijn aangegeven. De applicator kan ook alleen in dezelfde richting gebogen worden. Dit omliggend gebied, aangegeven in figuur 1, wordt het effectieve veld genoemd. De effectieve veld grootte is de oppervlakte van de applicator die daadwerkelijk het weefsel opwarmt. In dit gebied is de SAR, de absorptie van de straling door het weefsel, minimaal 50% van de opgewekte straling.

Voor het ontwikkelen van de procedure is de 1H applicator gebruikt en voor de simulaties de 2H. In tabel 1 zijn de eigenschappen van de applicatoren te vinden.

Tabel 1: Eigenschappen van de applicatoren

Applicatoren	Groote (cm)	Effectieve veldgrootte (cm)	Gewicht (kg)
1H	8×20	4×16	0,30
2H	15×16	8×12	0,35

In figuur 2 [3] is een schematische weergave van de applicator weergegeven. De applicator is opgebouwd uit een grondplaat dat bestaat uit twee metalen platen. Dit zijn de elektrodes.



Figuur 2 : Schematische weergave van de applicator

Op de twee metalen platen ligt een dun laag fluor plastic substraat met daarop een metalen elektrode toplaag. Het substraat scheidt deze twee lagen. Door de lagen bevindt zich een kleine opening, dit wordt de exciting slot genoemd en is ongeveer 5 mm groot. Hier worden de elektronen opgewekt. De elektromagnetische stralingen gaan via de coaxiale kabel door deze opening. Een short circuit bevindt zich ongeveer $\frac{1}{4} \lambda_{\text{substraat}}$ van de exciting slot, waarbij $\lambda_{\text{substraat}}$ de golflengte van het veld in het fluor plastic substraat laag is. Om de platen zit een rubberen beschermlaag. Aan de onderkant van de applicator zit een waterbolus. De rubberen beschermlaag zit binnen in de waterbolus en op de beschermlaag zit een rubberen frame van 5 mm lang, dat ervoor zorgt dat er minstens 5 mm afstand tussen de antenne en de patiënt is.

3. Absorptie van elektromagnetische straling

De hoeveelheid elektromagnetische straling dat door het lichaam wordt geabsorbeerd wordt aangeduid met SAR en staat voor “Specific absorption rate”. Met formule 1 wordt de SAR berekend [3]:

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho} |E|^2 \quad (\text{W/kg}) \quad (1)$$

waarin:

σ	= Elektrische conductiviteit	(S/m)
ρ	= Dichtheid weefsel	(kg/m ³)
E	= Elektrische veldsterkte	(V/m)

De temperatuurverdeling verschilt van de SAR verdeling door warmtegeleiding en perfusie in het lichaam. De temperatuurverdeling van het weefsel wordt beschreven door de *Bioheat* vergelijking [3] dat wordt weergegeven in formule 2:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T) - c_b W_b (T - T_a) + SAR \quad (2)$$

waarin:

ρ_t	= Dichtheid weefsel	(kg/m ³)
c_t	= Soortelijke warmte weefsel	(J/kg/°C)
k_t	= Warmte geleidingscoëfficiënt weefsel	(W/m/°C)
T	= Temperatuur van het weefsel	(°C)
c_b	= Soortelijke warmte bloed	(J/kg/°C)
W_b	= perfusie van het bloed per volume	(kg/m ³ /s)
T_a	= Temperatuur van de lokale slagader	(°C)

De term: $\nabla \cdot (k_t \nabla T)$ beschrijft de warmtegeleiding in het weefsel. De warmtegeleiding gebeurt in drie richtingen in het weefsel, in x-,y- en z-richting. Daarom wordt van deze term de gradiënt genomen. De koeling van het weefsel door de warmte afvoer van het bloed wordt met de volgende term beschreven: $c_b W_b (T - T_b)$.

4. Treatment planning systeem

Het treatment planning systeem waarmee de temperatuurverdeling wordt gesimuleerd is ontwikkeld door de afdeling radiotherapie van de Universitair Medisch Centrum in Utrecht. Deze is verder ontwikkeld door het AMC. Het treatment planningsysteem werkt met het besturingssysteem Linux. Het treatment planningsysteem berekend de elektromagnetische velden door verschillende media door de Maxwell vergelijkingen op te lossen met de FDTD methode in het tijddomein [4]. Het berekenen van de temperatuurverdeling wordt benaderd met een discrete stapfunctie. Het treatment planningsysteem is gebaseerd op C++.

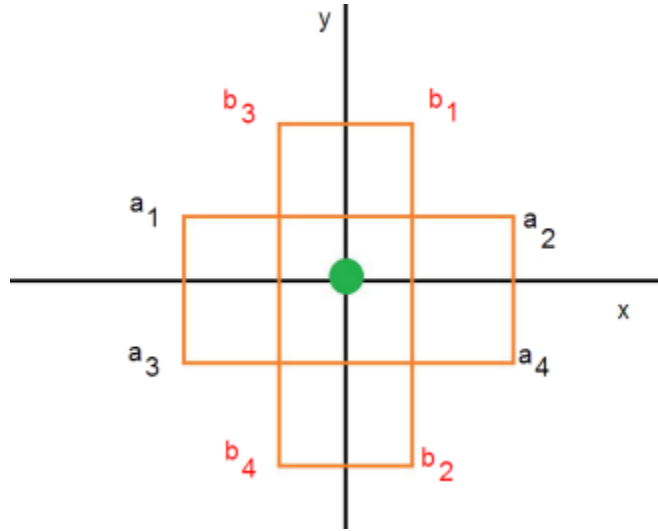
Het gebruik van het treatment planningsysteem voor de oppervlakkige hyperthermie behandelingen wordt belemmerd door het ontbreken van een betrouwbaar model van de applicator, voornamelijk de positie en de kromming. De eigenschappen van de applicator, zoals de dikte van de waterbolus en de kromming, hebben invloed op de SAR verdeling. Bij de huidige treatment planningsysteem en de module voor de applicator is het niet mogelijk om de applicator realistisch te simuleren zoals de applicator bij de behandeling gebruikt wordt.

Het huidige treatment planningsysteem wordt gebruikt voor onderzoek bij het ontwikkelen van een thermometrie matje waarmee de huidtemperaturen met een hoge resolutie gemeten kan worden [5]. Hierdoor wordt een goede terugkoppeling van de temperatuur verkregen, waardoor te hoge temperaturen, die blaren kunnen veroorzaken, voorkomen kunnen worden.

Bij het simuleren van de elektromagnetische veldverdeling met het huidige treatment planningsysteem worden de simulaties uitgevoerd met een resolutie van $1 \times 1 \times 0,5$ mm. De diëlectrische eigenschappen die gebruikt zijn voor de simulaties zijn weergegeven in bijlage 1. Om reflecties aan de randen van het domein te voorkomen, wordt bij de elektrische veld simulaties gebruik gemaakt van een zogenaamde absorberende randvoorwaarde. [6]

5. Beeldbewerking: translatie en rotatie

De translatie is een verschuiving en wordt gegeven in een x en y component. De rotatie is de draaiing van een voorwerp om een vast punt. Bij het berekenen van de translatie en rotatie wordt een rechthoekige voorwerp A met de hoekpunten a_1 , a_2 , a_3 en a_4 als voorbeeld gebruikt. De verplaatste rechthoekige voorwerp is voorwerp B met de hoekpunten b_1 , b_2 , b_3 en b_4 . In figuur 4 is hier een schematische weergave van weergegeven.



Figuur 4: Schematische weergaven van de translatie van voorwerp A.

De translatievector t wordt gevonden door het verschil in de zwaartepunten σ van de voorwerpen als gevolgd te berekenen:

$$\sigma_A = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 a_i \quad (3)$$

$$\sigma_B = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 b_i \quad (4)$$

$$t = \sigma_B - \sigma_A \quad (5)$$

De zwaartepunten zijn vectoren en hebben twee componenten, één in de x richting en één in de y richting. Door van elk van de hoekpunten van A het zwaartepunt σ_A af te trekken, wordt het rechthoekige voorwerp verplaatst naar de oorsprong en wordt weergegeven in formule 6 en in formule 7 voor het rechthoekige voorwerp B:

$$A' = A - \sigma_A \quad (6)$$

$$B' = B - \sigma_B \quad (7)$$

De standaarddeviatie van alle translaties wordt berekend met de volgende formule:

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x_{gem})^2}{n_x}} \quad (8)$$

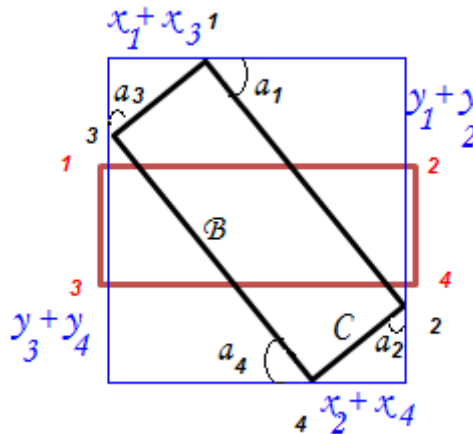
waarin:

x_i = waarde getal

x_{gem} = gemiddelde van alle getallen

n_i = aantal getallen in de reeks

Om de rotatie te berekenen wordt eerst van alle hoekpunten de translatie afgetrokken. Vervolgens wordt de rotatiehoek van elk hoekpunt berekend en hiervan wordt het gemiddelde bepaald. Het gemiddelde is de rotatie van het voorwerp. In figuur 5 is hier een schematische tekening van weergegeven.



Figuur 5: Schematische weergave van de rotatiehoeken.

De hoekpunten a_1 , a_2 , a_3 en a_4 worden met de volgende formules berekend:

$$a_1 = \sin^{-1}\left(\frac{y_1 + y_2}{B}\right) \quad (9)$$

$$a_2 = \sin^{-1}\left(\frac{x_2 + x_4}{C}\right) \quad (10)$$

$$a_3 = \sin^{-1}\left(\frac{x_1 + x_3}{C}\right) \quad (11)$$

$$a_4 = \sin^{-1}\left(\frac{y_3 + y_4}{B}\right) \quad (12)$$

6. Procedures

In dit hoofdstuk worden nieuwe ontwikkelde procedures uitgelegd waarmee de plaatsing van de applicator gereproduceerd kan worden. De huidige methode wordt ook getest en beschouwd als gouden standaard.

6.1. Huidige methode

In bijlage 2 is weergegeven hoe de plaatsing van de applicator tijdens de huidige oppervlakkige hyperthermie behandeling wordt uitgevoerd en hoe de positie wordt gereproduceerd. De nauwkeurigheid van de huidige methode is niet eerder bepaald. Om de reproduceerbaarheid van de nieuwe methodes te kunnen vergelijken met de huidige methode, dient de reproduceerbaarheid van de huidige methode ook bepaald te worden.

6.2. Nieuwe methodes

Om een procedure op te stellen waarmee de positie van de applicator goed gereproduceerd kan worden zijn verschillende methodes bedacht. Om inzicht te vergroten is eerst een radiotherapie behandeling bijgewoond en is het Erasmus MC in Rotterdam bezocht waar ook oppervlakkige hyperthermie behandelingen gegeven worden. In bijlage 3 is weergegeven hoe de oppervlakkige hyperthermie behandeling in het Erasmus MC wordt uitgevoerd.

De volgende methodes zijn bedacht om de positie van de applicator nauwkeuriger te reproduceren:

- Masker methode,
- Tijdelijke tattoo punten methode en
- Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode

6.2.1. Masker methode

Bij de radiotherapie afdeling waar patiënten worden bestraald in het hoofd en/of hals gebied, is belangrijk dat het hoofd van een patiënt bij elke behandeling altijd in dezelfde positie blijft liggen. Dit wordt met behulp van een fixatiemasker gedaan. Dit is een standaardprocedure voor het reproduceren van de positie van het hoofd van een patiënt bij een radiotherapie behandeling. Een voorbeeld van een gemaakt masker is weergegeven in figuur 6.



Figuur 6: Fixatie masker

Het materiaal waarvan de maskers worden gemaakt is een thermoplastic. Het materiaal wordt zacht als het wordt verwarmd en verhardt als het afkoelt. Het materiaal vervormt bij een temperatuur hoger dan 60 °C. Het materiaal vervormt niet bij hyperthermie temperaturen. De patiënt krijgt het materiaal over het hoofd geplaatst.

De behandelaar vervormt het materiaal naar de contouren van het gezicht van de patiënt en maakt een passend masker. Na 10 minuten is het masker verhard. Het masker wordt vast geklikt in een frame waardoor de patiënt niet kan bewegen tijdens de bestraling. Het masker wordt bewaard en gebruikt voor de volgende behandelingen van de patiënt.

Een aangepaste versie van deze techniek zou ook een mogelijke oplossing kunnen zijn om de plaats van de applicator bij een oppervlakkige hyperthermie behandeling zo goed mogelijk te reproduceren. In plaats van een masker te maken van het hoofd/halsgebied wordt het masker gemaakt van de thorax, het borstgebied. Het materiaal wordt geplaatst op het borstgebied en vervolgens vervormd naar de contouren van de patiënt. Hierbij wordt het materiaal stevig aangedrukt en over de schouders geplaatst. De omtrek van de applicator wordt op de gewenste plaats uit het materiaal gefreesd. Het masker wordt bij elke behandeling op de patiënt geplaatst waardoor de applicator maar op één positie neergelegd kan worden. Voor het experiment wordt hetzelfde thermoplastische materiaal gebruik dat bij radiotherapie gebruikt wordt [7].

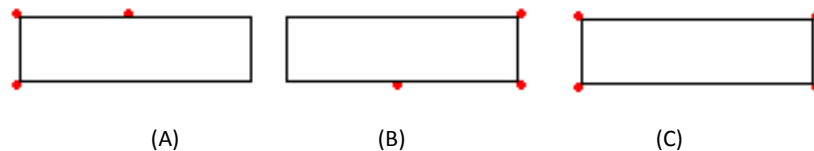
6.2.2. Tijdelijke tattoo punten methode

Het is belangrijk dat patiënten die bestraald worden bij een radiotherapie behandeling steeds op dezelfde plaats bestraald worden. Om elke keer precies hetzelfde gebied te bestralen wordt gebruik gemaakt van tijdelijke tattoo punten. Dit is een standaard procedure om de positie te reproduceren. De patiënt krijgt tattoo markeringen om de plaats waar bestraald moet worden. De tattoo markeringen zijn kleine punten, met een doorsnee van 2 mm, en lijken op moedervlekken. In figuur 7 is hier een voorbeeld van deze tattoo punten weergegeven. Deze punten worden als richtlijn gebruikt voor de radiotherapie behandeling. De inkt die gebruikt wordt voor de tattoo markeringen vervaagt en verdwijnt na ongeveer 6 tot 12 maanden.



Figuur 7: Voorbeeld tattoo punt.

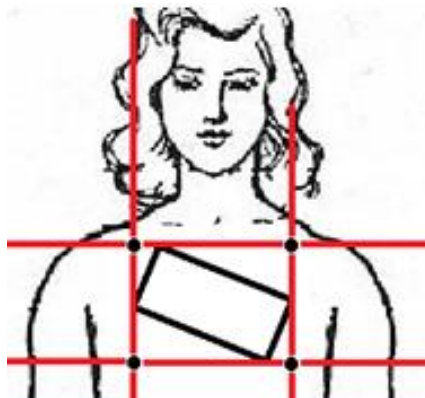
Deze techniek zou ook een mogelijke oplossing kunnen zijn om de applicator bij elke behandeling steeds op dezelfde positie te plaatsen. Doordat de tattoo punten belastend voor de patiënten kunnen zijn worden maximaal vier tattoo punten gemaakt en minimaal drie, om de applicator toch nog goed te kunnen reproduceren. Twee van deze drie punten moeten aan de hoeken van de applicator gezet worden en één punt aan de aanliggende lange zijde van hoekpunten waar een tattoo punt gezet is. In figuur 8 is enkele schematische weergaven weergegeven van hoe de tattoo punten gezet kunnen worden (a en b). Als vier tattoo punten gezet kunnen worden, komen deze aan de hoekpunten van de applicator, zoals weergegeven in figuur 8 c. Hierbij moet rekening gehouden worden met eventuele littekens en transplantaties. Hier mogen geen tattoo punten worden gezet.



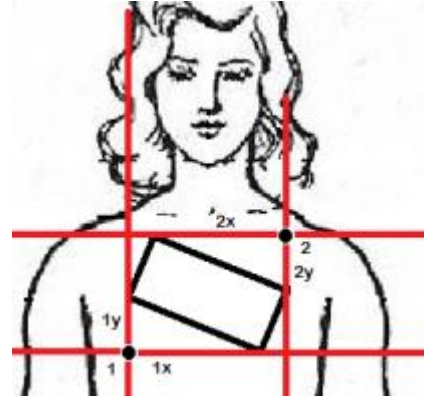
Figuur 8: Schematische weergaven van het plaatsen van de tattoo punten

6.2.3. Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode

De methode uitlijnen met de laser met tijdelijke tattoo punten is een uitbreiding op de tijdelijke tattoo punten methode. Hierbij worden de tattoo punten gezet met behulp van een laser. Bij deze methode worden de tattoo punten niet op de hoeken van de applicator geplaatst maar waar de horizontale en verticale laserlijn elkaar kruisen zoals schematisch weergegeven is in figuur 9 (A). Het kan ook voorkomen dat de tattoo punten aan de hoeken van de applicator wordt geplaatst, als de applicator horizontaal of verticaal wordt geplaatst. Bij deze methode worden geen drie of vier, maar alleen twee tattoo punten gemaakt. Aan de behandelaar is de keuze op welke twee van de vier punten een tattoo punt wordt gezet. Deze punten moeten wel tegen over elkaar worden gezet. Net als bij de tattoo punten methoden mogen geen tattoo punten gezet worden in een gebied met littekens en aanwezige transplantaties.



(A)



(B)

Figuur 9: Schematische weergave van de laserlijnen (A) en (B) waarbij de afstanden van de punten worden genoteerd.

De afstand van de tattoo punten naar de hoeken van applicator wordt genoteerd. In figuur 9 (B) is een voorbeeld hiervan weergegeven. De grootte van de afstanden zijn afhankelijk van hoe de applicator wordt geplaatst en waar de tattoo punten worden neer gezet.

7. Opstelling & Methode

Het is niet mogelijk om de reproduceerbaarheid van de applicator met de procedures die weergegeven zijn in hoofdstuk 6 uit te testen op patiënten. Hiervoor is een opstelling ontwikkeld om de reproduceerbaarheid te testen. De procedures worden uitgevoerd door de behandelaars die de oppervlakkige hyperthermie behandelingen uitvoeren.

7.1. Opzet

Op de afdeling zijn zes behandelaars aanwezig die de oppervlakkige hyperthermie behandeling uitvoeren. Het experiment wordt uitgevoerd door drie behandelaars die het meest aanwezig en beschikbaar zijn. Het experiment wordt uitgevoerd op drie fantomen en dienen als patiënten. Fantomen zijn schaalmodellen die in ziekenhuizen voor onderzoeken gebruikt worden om medische handelingen op te testen. Om verschillende lichaamsdelen na te bootsen worden bij het experiment fantomen met verschillende vormen gebruikt, die in moeilijkheidsgraad oplopen. Voor het experiment worden de volgende fantomen gebruikt:

- A. Rechthoekig fantoom,
- B. gebogen fantoom en
- C. fantoom in de vorm van het menselijk lichaam

In bijlage 4 zijn de fantomen weergegeven.

Ter bescherming zijn de fantomen eerst afgedekt. Daarna zijn markeringen op de fantomen gereconstrueerd om de oppervlakkige hyperthermie patiënten zo goed mogelijk na te bootsen. In tabel 3 is weergegeven wat de markeringen voorstellen. Op de fantomen wordt ook aangetekend wat craniaal(hoofdeinde) en caudaal (voeteinde) is.

Tabel 3: Markeringen op de fantomen

Markeringen	Reconstructie
	Litteken
	Moedervlek
	Uiteinde katheter
	Tepel

In bijlage 5 zijn de fantomen weergegeven met de markeringen.

Het experiment wordt uitgevoerd met één applicator, namelijk de 1H. De 1H is de kleinste applicator die wordt gebruikt bij het AMC. Deze is geschikt voor het experiment, omdat deze applicator op de aanwezige fantomen past. De behandelaars voeren de vier verschillende methodes allemaal uit op de drie fantomen met de 1H applicator.

Om de reproduceerbaarheid van de methodes te bepalen wordt de applicator door de behandelaars twee keer geplaatst met een periode van één week tussen de eerste en tweede plaatsing. Om de oppervlakkige hyperthermie behandeling zo goed mogelijk na te bootsen is voor een tussen periode van één week gekozen tussen de eerste en tweede plaatsing.

De positie van de applicator wordt bij de eerste plaatsing willekeurig bepaald. Dit is wel elke keer verschillend. Na de eerste plaatsing wordt de positie van de applicator overgetekend op een transparante sheet. De transparante sheet bevindt zich voor de eerste plaatsing al op het fantoom. Bij de tweede plaatsing ligt de transparante sheet niet op het fantoom. De behandelaar voert de tweede plaatsing met één van de methodes uit. Hierna wordt de positie van de applicator met de tweede plaatsing overgetekend op de transparante sheet waar de eerste plaatsing op getekend was. Om verwarring te voorkomen wordt de eerste plaatsing overgetekend met zwart en de tweede plaatsing met groen. Om de transparante sheet zo nauwkeurig mogelijk bij de tweede plaatsing zoals bij de eerste plaatsing neer te leggen, wordt op de transparante sheet alle markeringen die zich op de fantomen bevinden overgetekend.

Op de hoeken van de applicator zijn punten gemaakt en genummerd. De verschuiving van de applicator wordt voor de vier hoekpunten in x en y richting gemeten met een digitale schuifmaat met een nauwkeurigheid van 0,01 mm.

Het is mogelijk dat de behandelaars handigheid krijgen in het uitvoeren van de experimenten. Zo word de plaatsing van de applicator nauwkeuriger gedaan bij de methode waarmee de applicator als laatst wordt geplaatst dan bij de eerste plaatsing met een willekeurige methode. Dit wordt een leercurve genoemd. Een leercurve kan de resultaten van de experimenten beïnvloeden. Om het effect van een leercurve te verkleinen mogen de behandelaars eerst oefenen met het plaatsen van de applicator. Zowel de volgorde van de vier methodes worden gerandomiseerd en de verschillende fantomen.

In tabel 4 worden alle mogelijke combinaties weergegeven. Voor elke behandelaar is een schema gemaakt waarin wordt weergegeven in wat voor volgorde de applicator op welke fantoom geplaatst moet worden en met welke methode. In tabel 6 is een schema van behandelaars weergegeven. Behandelaar 1 begint als eerst met nummer 12 (C4), de applicator wordt als eerst geplaatst op een fantoom in de vorm van het menselijk lichaam met de methode: uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode. De tweede plaatsing gaat ook in dezelfde volgorde.

Tabel 4: Combinatie van de fantomen en methode

Fantomen			Methodes	
Recht	A		Huidige	1
Gebogen	B		Masker	2
Menselijk lichaam	C		Tijdelijke tattoo punten	3
			Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten	4

Tabel 5: Combinatie van de fantomen en methode

Combinatie	Nummering
A1	1
A2	2
A3	3
A4	4
B1	5
B2	6
B3	7
B4	8
C1	9
C2	10
C3	11
C4	12

Tabel 6: Volgorde voor het uitvoeren van het experiment.

Behandelaar 1	Behandelaar 2	Behandelaar 3
12	8	1
3	3	10
6	12	3
11	7	4
7	10	11
2	5	7
5	9	2
10	4	9
1	6	12
9	1	5
4	11	8
8	2	6

7.2. Methode

Met de verschillende methodes, die uitgelegd zijn in hoofdstuk, 6 wordt door de behandelaars de applicator geplaatst. In dit hoofdstuk word uitgelegd hoe de methodes door de behandelaars uitgevoerd worden.

7.2.1. Huidige methode

Zoals eerder gezegd is wordt de positie van de applicator bij de eerste plaatsing willekeurig bepaald. Aan de hand van de plaats van de applicator wordt door de behandelaar een spreadsheet gemaakt. De spreadsheet wordt overgetekend op een disposable plastic sheet en op het fantoom vast geplakt. Daarna wordt de applicator geplaatst. De spreadsheet wordt voor de behandelaar bewaard en het disposable plastic sheet niet.

Eén week later wordt aan dezelfde behandelaar gevraagd om de applicator op dezelfde positie te plaatsen. Hierbij wordt door de behandelaar de spreadsheet gebruikt als richtlijn om de positie van de applicator te reproduceren.

7.2.2. Masker methode

Bij het experiment wordt door de behandelaar als eerst het masker gemaakt. Het materiaal waarmee het masker wordt gemaakt is al geknipt in een formaat dat op het fantoom past.

Als eerst wordt door de behandelaar het materiaal 2 minuten verwarmd in een warmwaterbad. Vervolgens wordt het materiaal over het fantoom gelegd en gevormd naar de contouren van het fantoom. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de randen van de fantomen. Op het masker wordt aangegeven wat craniaal en caudaal is om de positie van het masker te onthouden. Als het masker verhard is wordt de applicator geplaatst en volledig op het masker overgetekend. Vervolgens wordt een halve centimeter om de rand getekend en vanaf deze rand door de behandelaar uitgefreesd. Dit is noodzakelijk omdat de waterbolus warm wordt, waardoor het materiaal zacht kan worden. Daarna wordt het masker op het fantoom geplaatst en dan applicator. In figuur 10 is een voorbeeld weergegeven van een gemaakte test masker.



Figuur 10: Voorbeeld van een masker

Het masker wordt bewaard voor de behandelaar. Bij de tweede plaatsing wordt het masker gebruikt als richtlijn om de applicator te plaatsen. De behandelaar plaatst dan eerste het masker en dan de applicator.

7.2.3. Tijdelijke tattoo punten methode

De behandelaar plaatst de applicator en maakt minimaal drie en maximaal vier tattoo punten rekening houdend met de anatomie, de gemaakte markeringen. Bij de tweede plaatsing staan de tijdelijke tattoo punten op het fantoom. De behandelaar hoeft alleen de applicator te plaatsen.

7.2.4. Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten methode

Bij het experiment wordt de applicator op het fantoom gelegd. De horizontale laserlijn en de verticale laserlijn worden uitgelijnd op de hoekpunten van de applicator. Hierna wordt door de behandelaar op twee gewenste punten, waar de horizontale en verticale laserlijn met elkaar kruisen, een tattoo punt gezet. De afstanden worden genoteerd van de tattoo punten naar de hoeken van de applicator en genoteerd op een schematische tekening.

Bij de tweede plaatsing staan de tijdelijke tattoo punten op het fantoom. De schematische tekening en de tattoo punten worden gebruikt als richtlijnen om de positie van de applicator bij de tweede plaatsing te reproduceren. De horizontale- en verticale laserlijn wordt uitgelijnd op de tattoo punten. Op de genoteerde afstanden wordt de applicator geplaatst.

7.3. Analyse

De afwijking van de hoekpunten, die met een digitale schuifmaat met een nauwkeurigheid van 0,01 mm zijn gemeten, worden geplot in een grafiek.

Daarnaast wordt de translatie en rotatie van de plaatsing berekend met de formules die zijn weergegeven in hoofdstuk 5.

8. Simulatie

Om de optimale resolutie van het thermometrie matje te bepalen worden de temperatuurverdeling van verschillende littekens gesimuleerd. Dit wordt gedaan met het huidige treatment planning systeem, waarbij de littekens zijn geroteerd, de perfusie van de littekens zijn veranderd en de temperatuur van de waterbolus varieert.

8.1. Resolutie bepalen

Voor het bepalen van de resolutie is de anatomie van de patiënt hierbij gesimuleerd met de grenswaardes, die in tabel 7 zijn weergegeven. De perfusie van de huid is drie keer de perfusie van het spierweefsel [8].

Tabel 7: Gebruikte waardes voor de grenzen van de simulaties

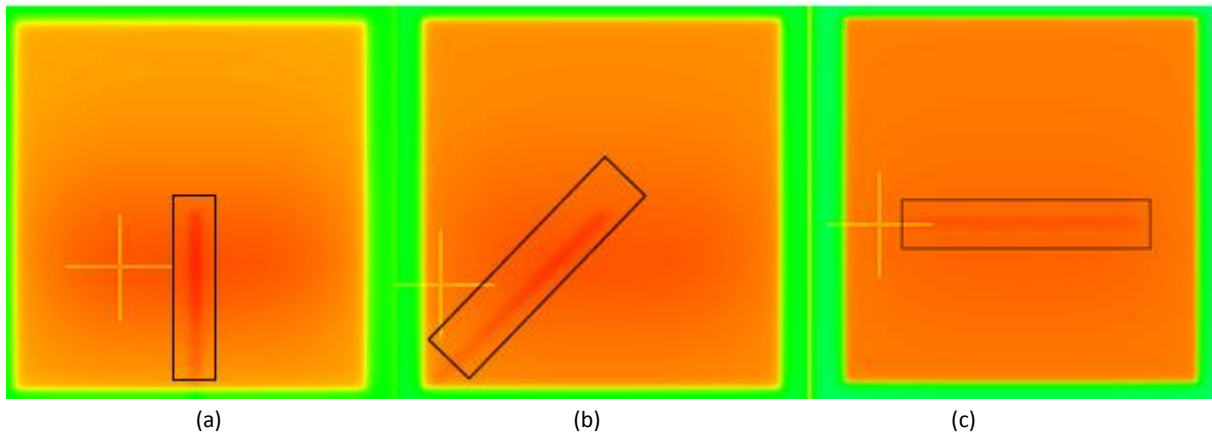
Grenzen	Temperatuur (°C)	W ($\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$)
Lucht	20	-
Huid	37	10,8
Spier	37	3,6
Waterbolus	40	-

Om een blaar te voorkomen is het belangrijk om te weten hoe ver de temperatuursensoren maximaal uitelkaar mogen liggen. Bij het bepalen van de resolutie worden littekens gesimuleerd met verschillende breedtes en lengtes. Ook worden de littekens geroteerd. Hierbij wordt gekeken naar de temperatuurverdeling in het litteken gebied. In tabel 8 is het schema van de littekens weergegeven die worden gesimuleerd. Hierbij is de perfusie waarde ingesteld op 0, wat betekend dat de littekens niet doorbloed worden.

Tabel 8: Eigenschappen van de gesimuleerde littekens

Simulatie	breedte (mm)	Lengte (mm)	dikte (mm)	Rotatie (°)
1	2	2	3	0
2	5	5	3	0
3	10	10	3	0
4	20	20	3	0
5	2	100	3	0
6	5	100	3	0
7	10	100	3	0
8	2	100	3	45
9	5	100	3	45
10	10	100	3	45
11	2	100	3	90
12	5	100	3	90
13	10	100	3	90

In figuur 11 is weergegeven hoe de geroteerde littekens eruit ziet in het treatment planning systeem.



Figuur 11: Litteken (a) zonder rotatie, litteken (b) 45° geroteerd en litteken (c) 90° geroteerd

Om te kijken wat de invloed van de perfusie van het litteken is op de temperatuurverdeling, wordt de perfusie gevarieerd: 25 %, 50%, 75% en 100% van de huidperfusie. Dit wordt gedaan voor simulatie 6,9 en 12. Ook wordt de temperatuur van de waterbolus veranderd van 40 °C naar 42 °C voor simulatie 6,9 en 12. Dit is weergegeven in tabel 9.

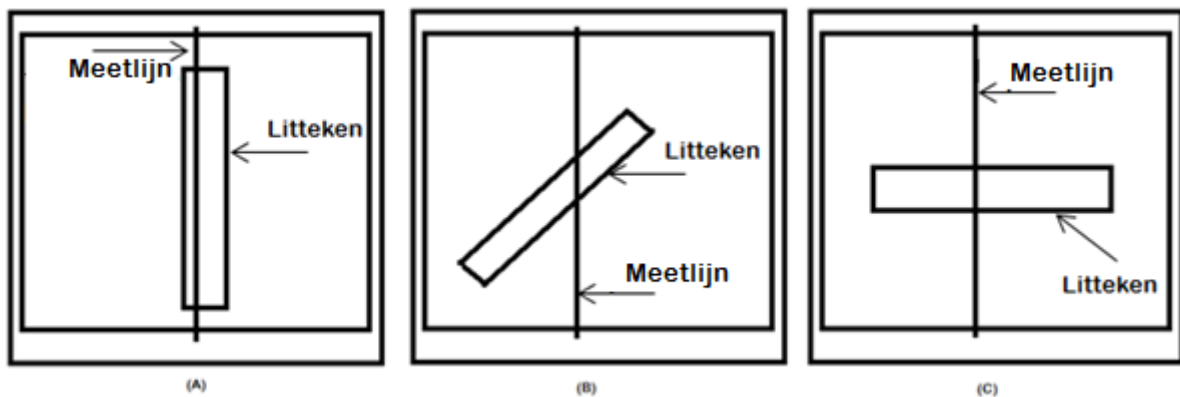
Tabel 9: Eigenschappen van de gesimuleerde littekens

Simulatie	breedte (mm)	Lengte (mm)	dikte (mm)	Rotatie (°C)	W (%)	$T_{\text{Waterbolus}}$ (°C)
14	5	100	3	0	25	40
15	5	100	3	45	25	40
16	5	100	3	90	25	40
17	5	100	3	0	50	40
18	5	100	3	45	50	40
19	5	100	3	90	50	40
20	5	100	3	0	75	40
21	5	100	3	45	75	40
22	5	100	3	90	75	40
23	5	100	3	0	100	40
26	5	100	3	0	0	42
27	5	100	3	45	0	42
28	5	100	3	90	0	42

8.2. Analyse

Van de verkregen temperatuurverdeling van elke simulatie wordt een temperatuurprofiel gemaakt tussen twee gewenste punten. Bij de oppervlakkige hyperthermie behandeling worden de temperatuursensoren parallel aan de elektromagnetische veldrichting geplaatst. Om de resolutie goed te bepalen wordt de temperatuurprofiel parallel aan de elektromagnetische veldrichting gesimuleerd.

In figuur 12 is schematisch weergegeven hoe de lijn tussen twee meetpunten is getrokken. De lijn gaat door de warmste punt van het litteken.



Figuur 12: Temperatuurprofiel door de littekens (A) zonder rotatie, (B) 45° geroteerd en (C) 90° geroteerd

De temperatuurprofielen worden in grafieken weergegeven waar de temperatuur uitgezet wordt tegen over de lengte van de temperatuurprofiel.

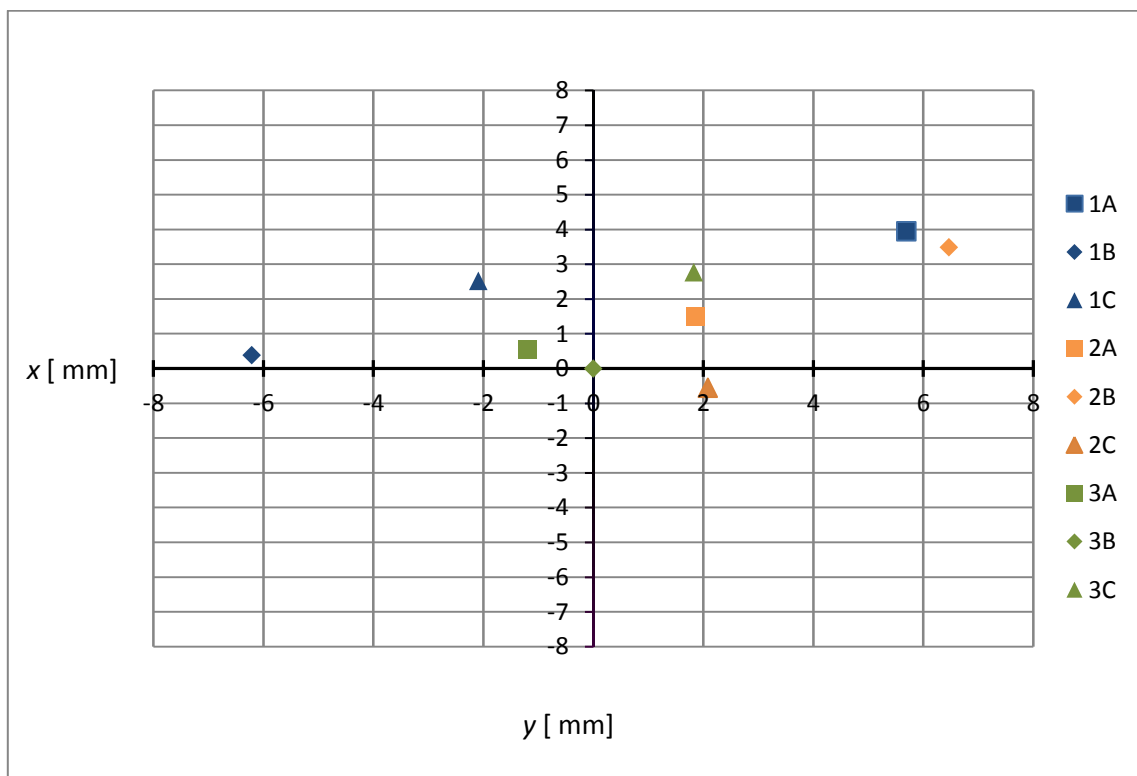
De temperatuursensoren mogen 5-10 % van de warmste punt afwijken. De resolutie wordt bepaald bij een gemeten temperatuur van 90% en 95% van de maximale temperatuur in het litteken. De resolutie wordt weergegeven in hoeveel mm de meetpunten van de temperatuursensoren maximaal uitelkaar mogen liggen. Om de resolutie te bepalen wordt de gemiddelde resolutie van alle simulaties bepaald en weergegeven met de standaardafwijking.

9. Resultaten

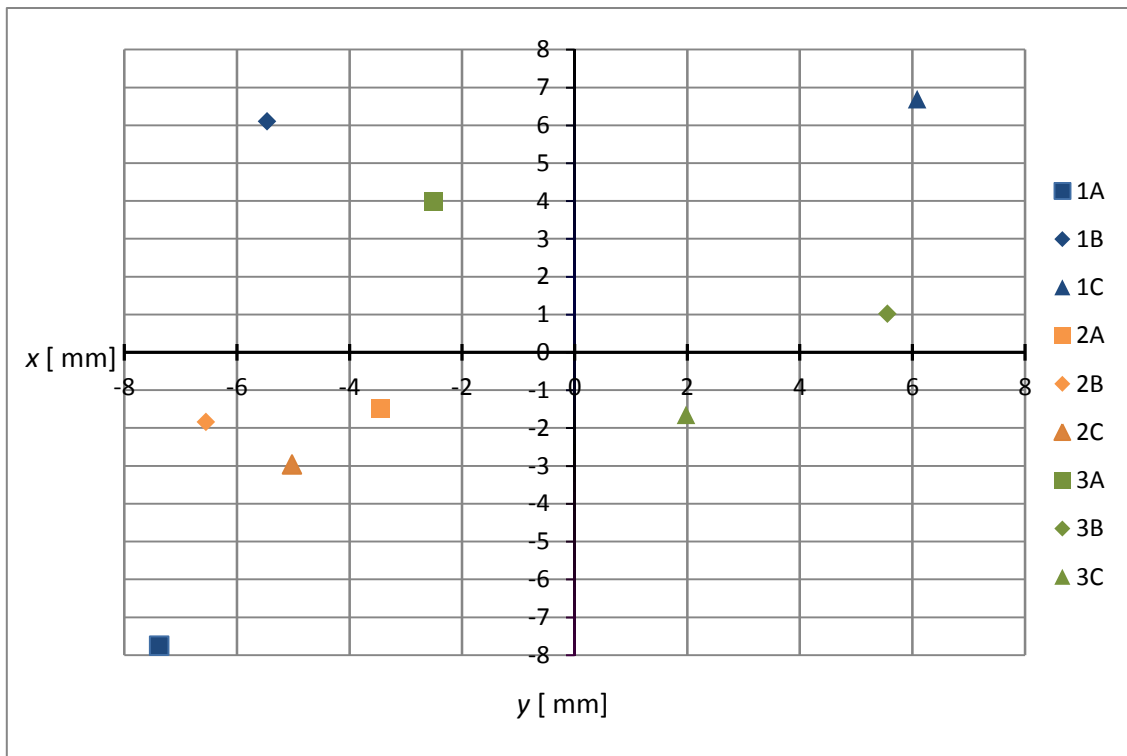
In dit hoofdstuk worden de resultaten van de procedures en de simulaties weergegeven in grafieken.

9.1. Procedure

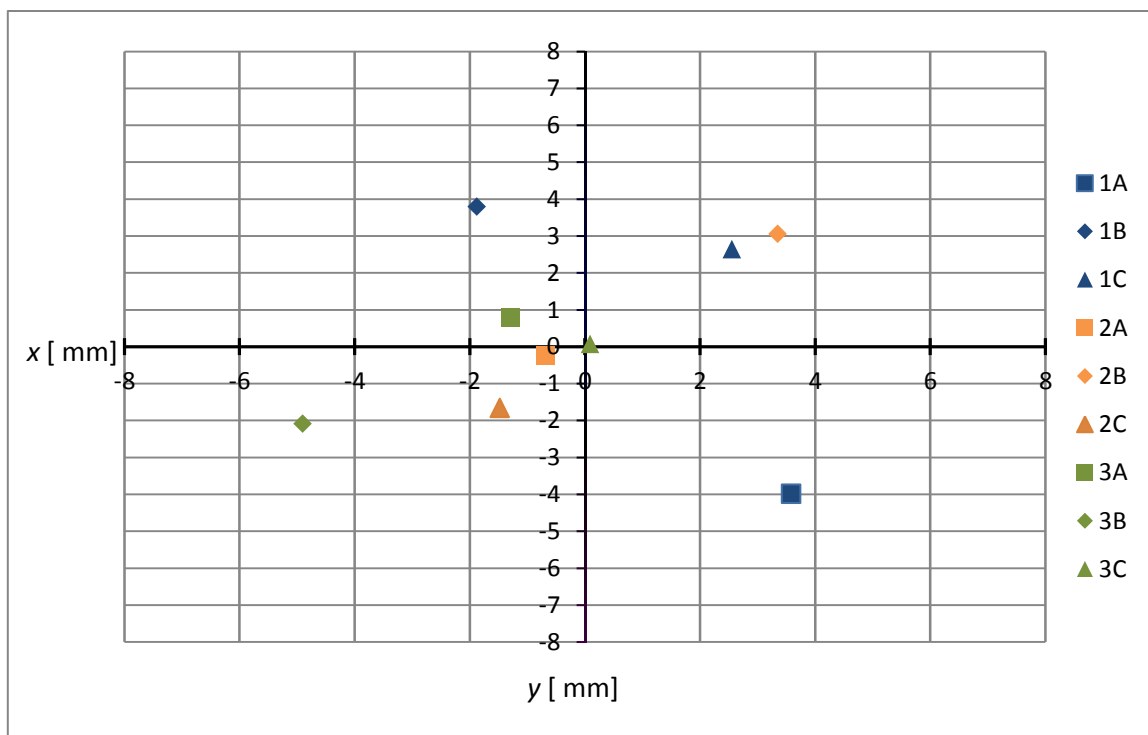
De resultaten van de procedures zijn weergegeven in bijlage 6. In figuur 13 tot en met figuur 16 is de translatie van de afwijking per methode weergegeven. De nummers geven de behandelaar weer, behandelaar 1,2 en 3, en de letters geven de fantomen weer, fantoom A, B en C.



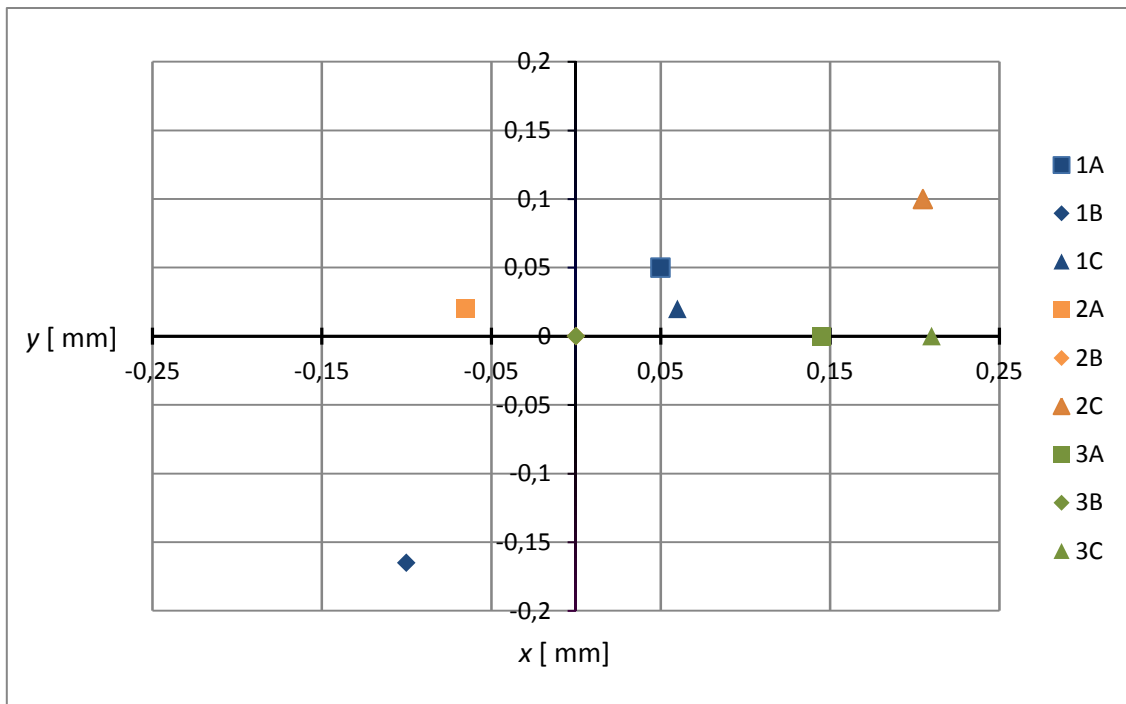
Figuur 13: Translatie van de huidige methode



Figuur 14: Translatie van de masker methode



Figuur 15: Translatie van de tijdelijke tattoo punten methode



Figuur 16: Translatie van de uitlijnen met de laser met tijdelijke tattoo punten methode

Bij de plaatsing van de applicator door de behandelaars is de applicator ook geroteerd, ten op zichte van de eerste plaatsing. Dit is duidelijk te zien in de grafieken die zijn weergegeven in bijlage 6. De metingen die zijn geroteerd zijn de meetpunten van de metingen die in verschillende kwadranten bevinden. In tabel 10 is de rotatie van de metingen weergegeven.

Tabel 10: De rotatie van de applicator bij de plaatsingen

Metingen	θ (°)
Behandelaar 1	
Methode 1 op fantoom B	3
Methode 2 op fantoom B	4
Methode 3 op fantoom B	3
Behandelaar 2	
Methode 1 op fantoom A	3
Methode 2 op fantoom B	2
Methode 3 op fantoom A	2
Methode 1 op fantoom C	1
Methode 3 op fantoom C	1
Behandelaar 3	
Methode 1 op fantoom A	1
Methode 2 op fantoom A	2
Methode 3 op fantoom A	1
Methode 3 op fantoom A	4

9.1.2. Onnauwkeurigheidanalyse

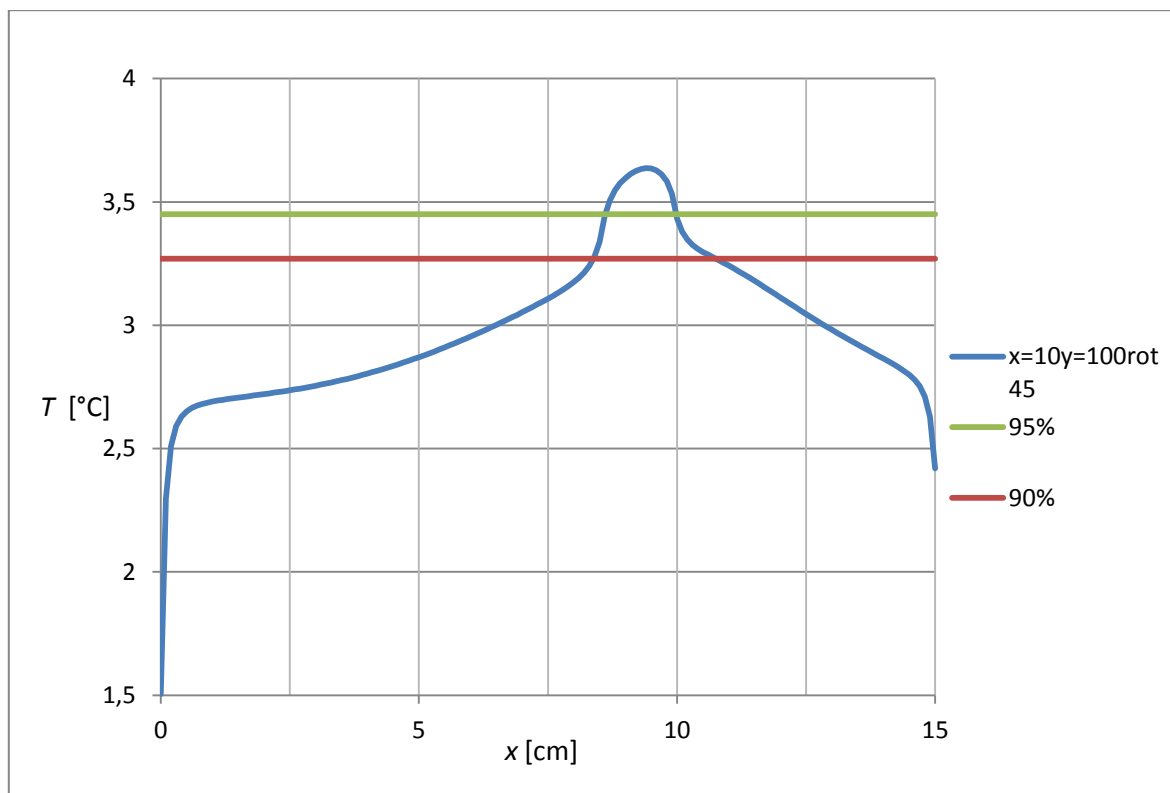
De standaarddeviatie zijn voor alle methodes berekend met formule 8. In tabel 11 zijn de standaarddeviaties weergegeven voor de verschillende methodes.

Tabel 11: Standaarddeviaties van de methodes

Methode	$x_{gem}(mm)$	$S_x (mm)$	$y_{gem}(mm)$	$S_y [mm]$
Huidige	3,05	3,12	1,73	1,97
Masker	4,84	4,61	3,91	3,74
Tijdelijke tattoo punten	2,21	2,45	2,12	1,76
Uitlijnen met een laser met tijdelijke tattoo punten	0,07	0,08	0,04	0,05

9.2. Simulatie

De resultaten van alle simulaties zijn weergegeven in bijlage 7. Hierbij is de temperatuurstijging uitgezet tegen over de afstand van het gemeten gebied. Voor alle simulaties is de resolutie uit de grafieken bepaald om 90% van de maximale temperatuurstijging waar te kunnen nemen en 95%. In figuur 17 is hier een voorbeeld van de grafiek weergegeven. In tabel 12 is de resolutie weergegeven voor alle gesimuleerde littekens.



Figuur 17: Bepalen van de resolutie voor 90% en 95% temperatuurstijging.

Tabel 12: Bepaalde resolutie bij de gesimuleerde littekens

Simulatie	Resolutie T90% [cm]	Resolutie T95% [cm]
x10=100rot90	2,0	1,0
x=20y=20	2,7	1,9
x=10y100rot45	2,7	1,4
x=5y=100rot45	3,0	0,9
x=5y=100rot90	3,9	0,7
x=10y=10	4,1	1,0
x=2y=100rot45	4,7	1,7
x=10y=100	5,2	3,8
x=5y=100	5,2	3,8
x=2y=100	5,2	3,8
x=5y=5	5,6	4,5
x=2y=100rot90	7,0	4,3
x=2y=2	7,0	4,7
T42 x=5y=100	5,5	3,2
T42x=5y=100rot45	1,0	0,7
T42x=5y=100rot90	1,3	0,5
X=5y=100per25	3,6	3,2
X=5y=100rot45per25	1,4	0,7
X=5y=100rot90per25	4,5	3,2
X=5y=100per50	2,4	1,0
X=5y=100rot45per50	4,3	2,8
X=5y=100rot90per50	4,3	3,2
X=5y=10075	4,8	3,5
X=5y=100rot4575	5,5	4,1
X=5y=100rot9075	5,5	4,1
100perfusie	8,0	6,0

De gemiddelde waarde van de resolutie voor 90% is 42 mm met een standaardafwijking van ± 18 mm.
De gemiddelde waarde van de resolute voor 95% is 27 mm met een standaardafwijking van ± 15 mm.

10. Conclusie en discussie

De resultaten die zijn weergegeven in hoofdstuk 8 van de procedure en simulaties leveren de volgende conclusies op.

10.1. Procedure

Uit de resultaten is gebleken dat met de methode: uitlijnen met een laser met tattoo punten de positie van de applicator het meest nauwkeurig gereproduceerd kan worden. De methode heeft een gemiddelde afwijking $\pm$ standaard deviatie van $0,07 \pm 0,08$ mm in de x-richting en $0,04 \pm 0,05$ mm in de y-richting.

De huidige methode heeft een gemiddelde afwijking $\pm$ standaard deviatie van $3,05 \pm 3,12$ mm in de x-richting en $1,9 \pm 0,1$ mm in de y-richting.

Het meest onnauwkeurige methode is het masker methode met een gemiddelde afwijking van $4,74 \pm 4,61$ mm in de x-richting en $3,91 \pm 3,74$ mm in de y-richting. Dit kan te maken hebben met een systematische fout. Tijdens het experiment is door de behandelaars niet precies één halve centimeter vanaf de rand van de applicator gefreesd, maar soms wel één cm. Daarnaast is bij het plaatsen van de applicator de waterbolus van de applicator tegen de rand van het masker geplaatst. Ook was het lastig om bij de masker methode de applicator over te tekenen.

Daarnaast valt op dat bij de plaatsen van de applicator op de rechthoekige fantoom, fantoom A, de applicator vaak geroteerd is. Dit kan te maken hebben met de behandelaars die het niet gewend zijn om de applicator op een recht vlak te plaatsen.

De benodigde tijd voor het vinden van de procedure om de eigenschappen van de applicator te reproduceren is onderschat. Het ontwikkelen van de procedure nam meer tijd in beslag dan was ingepland. Dit had te maken met het bedenken van verschillende procedures, testsopstelling ontwikkelen, verzamelen van de benodigde spullen, de procedures te testen met de behandelaars die de oppervlakkige hyperthermie behandeling uitvoeren en de analyse. Hierdoor is geen module ontwikkeld van de CFMA-applicator voor het treatment planning systeem.

Daarnaast is de procedure alleen getest op reproduceerbaarheid van de applicator. Om de procedure op te nemen in de huidige behandeling dient deze klinisch te worden getest waar rekening wordt gehouden met de anatomie van de patiënt om onderdeel te worden van de oppervlakkige hyperthermie behandeling

10.2. Simulatie

Uit de resultaten van de simulaties is gebleken dat de afstand tussen de meetpunten van de temperatuursensoren max 42 mm uit elkaar mogen liggen om 90% van de maximale temperatuurstijging waar te kunnen nemen. Om 95% van de maximale temperatuurstijging waar te nemen mogen de temperatuursensoren 27 mm uitelkaar liggen.

Als een thermometriematje met een resolutie van 10 mm zou worden ontworpen, zou het matje 97% nauwkeurig de maximale temperatuur meten.

11. Aanbevelingen

Tot slot is het sterk aan te bevelen dat een procedure wordt ontwikkeld waarmee ook de kromming van de applicator gemeten en gereproduceerd kan worden. Dit is belangrijk voor het treatment planning systeem. Daarna dient de module ontwikkeld te worden waarmee de applicator met alle eigenschappen in het treatment planning systeem opgenomen wordt.

Bij het ontwerpen van het thermometriematje is het aan te bevelen dat de meetpunten van de temperatuursensoren maximaal 27 mm uitelkaar worden geplaatst om 95% van de maximale temperatuurstijging te meten. Een matje met een resolutie van 10 mm zou 97% van de maximale temperatuurstijging kunnen meten. Het is daarom aan te bevelen dat een thermometriematje met een resolutie van 10 mm ontwikkeld wordt.

12. Referenties

- [1] J.Crezee, M. Hulshof, P. Zum Vörde Sive Vörding. *Hyperthermie en radiotherapie: een krachtige combinatie*. Medical Research, Hyperthermia , Clinical Oncology and Radio therapeutics unit 2010 Vol. 60, No. 4 p 1- 7.
- [2] <http://www.istokmw.ru/index.php?lang=en>, 03-06-2015
- [3] H. Petra Kok, Davi Correia, Martijn De Greef, Gerard Van Stam, Arjan Bel, and Johannes Crezee. *SAR deposition by curved CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia: Measurements and simulations*. Hyperthermia. 2010 Vol. 26, No. 2: p 171-184.
- [4] van de Kamer JB, De Leeuw AAC, Hornsleth SN, Kroeze H, Kotte ANTJ, Lagendijk JJW. *Development of a regional hyperthermia treatment planning system*. Int J Hyperthermia. 2001; 17 p 207–220
- [5] J. Crezee. *Improving thermal dosimetry in superficial hyperthermia to prevent blistering*. Internal document. 2015 Vol. 1 No. 1 p 1-11
- [6] Berenger JP: *A Perfectly Matched Layer for the Absorption of Electromagnetic-Waves*. Journal of Computational Physics 1994, Vol. 114 p 185-200
- [7] <http://www.macromedics.com/products/thermoplastic-masks>, 21-05-2015
- [8] Pennes HH. *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm*. J Appl Physiol. 1948 Vol. 1 p 93–122

Bijlagen

Bijlage 1: Diëlectrische eigenschappen treatment planningsysteem

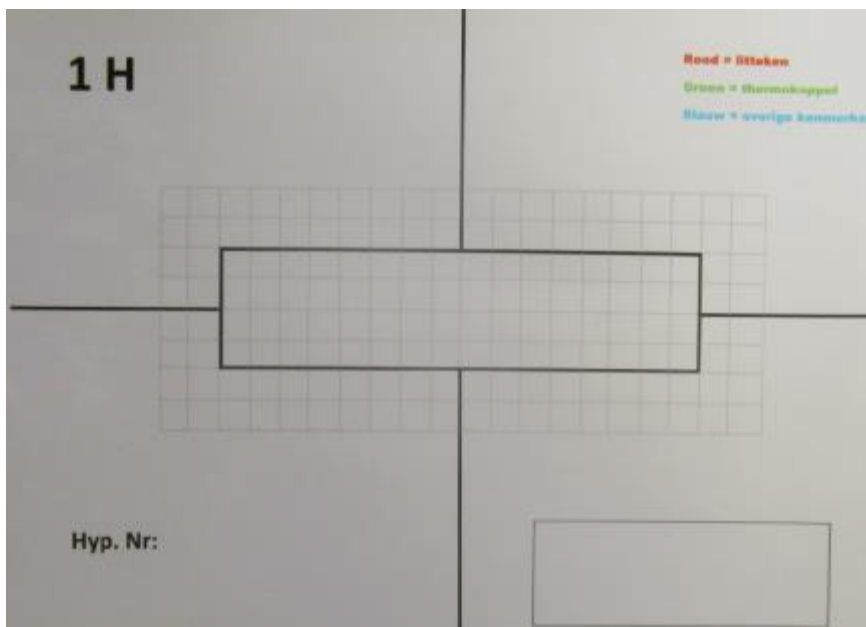
	σ (S/m)	ϵ_r (-)	ρ (kg/m ³)	c_p (J/Kg/K)
Lucht(grens)	0	1,0	1,29	10000
waterbolus	0,040	80,0	1000	4180
Applicator	$1 \cdot 10^{-7}$	1,0	7900	460
Omhuysel applicator (Teflon)	$5 \cdot 10^{-5}$	2,1	2200	1000
Fluorplastic substraat	$5 \cdot 10^{-5}$	2,5	2200	1000
Silicone rubber	$7,5 \cdot 10^{-4}$	2,8	3530	1300
litteken	0,702	46,1	1109	3391
Huid	0,702	46,1	1109	3391
spier	0,805	56,9	1090	3421

De soortelijke warmte van lucht is 10 keer groter dan normaal zodat het mogelijk is om een kleine stapgrootte in tijd in het systeem te maken voor de berekeningen.

Bijlage 2: Huidige behandeling met plaatsing procedure

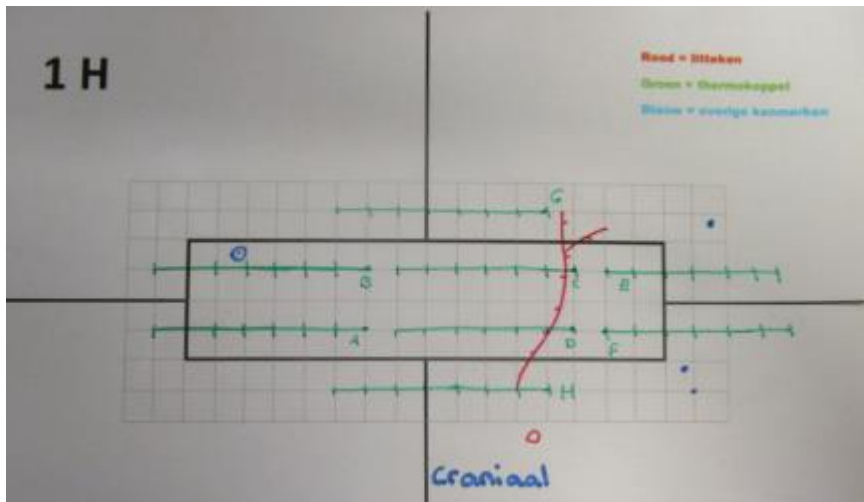
De arts van de patiënt weet waar de tumor ligt en wat het doelgebied is. De arts bepaald daarom waar de applicator op de patiënt komt te liggen. Als het mogelijk is, wordt bij de patiënt een katheter ingebracht. Hierna wordt een CT-scan gemaakt om de positie van de katheter te zien. Een thermokoppel wordt ook in de katheter geplaatst.

Bij de eerste behandeling wordt door de behandelaars bepaald waar de thermokoppels op de huid van de patiënt worden geplaatst. Deze worden verspreid over het huid wat onder de applicator komt te liggen. Om brandwonden te voorkomen wordt op eventueel aanwezige littekens altijd thermokoppels geplaatst. De posities van de thermokoppels worden getekend op een spreadsheet. In figuur 1A is een voorbeeld van een lege spreadsheet weergegeven. Deze sheet heeft dezelfde oppervlakte als de gebruikte applicator. De rechthoek ,omtrokken met een dikke zwarte lijn, geeft het gebied van het effectieve veld van de applicator weer.

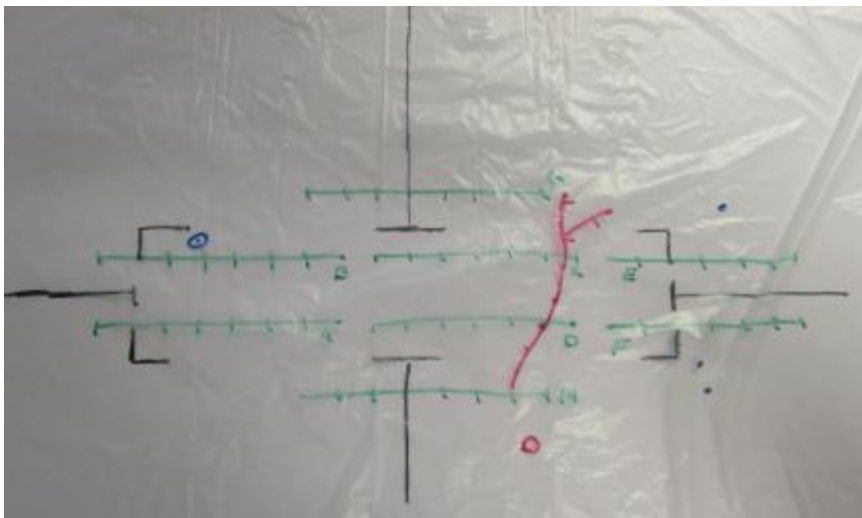


Figuur 1A: Transparante spreadsheet voor de 1H applicator

De behandelaar tekent alle uiterlijke kenmerken van de patiënt over op de spreadsheet. Vervolgens worden de posities van de thermokoppels bepaald. Deze worden ook op de spreadsheet getekend. De spreadsheet wordt overgetekend op een dunne disposable plastic sheet en op de patiënt gelegd. Hierna worden de thermokoppels op de disposable plastic sheet geplaatst en daarna de applicator. De spreadsheet van de patiënt wordt bewaard en voor elke behandeling wordt de spreadsheet overgetekend op een dunne disposable plastic sheet. Met een rode stift worden alle littekens getekend, met een groene stift de posities van de thermokoppels en met een blauwe stift overige kenmerken van de patiënt. In figuur 2A is een gemaakte spreadsheet van een patiënt te zien en in figuur 3A de disposable plastic sheet.



Figuur 2A: Gemaakte spreadsheet voor een patiënt.



Figuur 3A: Overgetekend op een disposable plastic sheet.

Voordat de behandeling kan beginnen moet de antenne helemaal aansluiten op de huid. Hiervoor wordt de waterbolus gevuld met gedestilleerd water. Het water wordt gecirculeerd om de temperatuur constant te houden. De behandeling begint eerst met een opstartfase en duurt een kwartier. In de opstartfase wordt de vermogen van de antenne stapsgewijs verhoogd om de temperatuur van 41-43°C te verkrijgen. Het is afhankelijk van het doelgebied of de vermogen verhoogd of verlaagd moet worden. Als het doelgebied dieper in de huid ligt moet de vermogen worden opgevoerd. De temperatuur op de huid van de patiënt wordt dan ook hoger. Hoe hoog de vermogen opgevoerd kan worden hangt sterk af van de temperatuursensatie van de patiënt. Om brandwonden te voorkomen is het opvoeren van de vermogen beperkt.

Het komt ook voor dat het doelgebied diep in de huid en aan de oppervlakte van de huid ligt. Hierbij moet dan een balans worden gevonden tussen de gewenste temperaturen van het hele doelgebied. Voor de behandelaars is een document gemaakt met richtlijnen. Hierin staat een tabel waar standaard begininstellingen van de vermogen worden weergegeven bij verschillende dieptes van het doelgebied. De tabel is weergegeven in figuur 4A.

Behandeling
Streefwaarde target temperatuur 60 min 42.5°C
Streefwaarde minimaal T50 41.0°C

Tabel 1. Standaard begininstellingen oppervlakkige hyperthermie

Target diepte (cm)	Benoeming huid	Bolustemperatuur (°C) (instellen ALBA)	Startvermogen (W)				
			1H/α	2H/β	3H	4H/γ	5H
0-1	T3	42 (44)	20	20	30	30	30
0-2	T3	41 (43)	25	25	30	30	30
0-3	T3	41 (43)	30	30	40	40	40
0-4	T3	41 (43)	30	30	40	40	40
1-3	S	39 (41)	40	40	50	50	50
1-4	S	39 (41)	40	40	50	50	50
2-4	S	37 (39)	40	40	50	50	50

Instellingen aanpassen pas nadat is bekeken wat de begininstellingen (of de vorige instellingen) voor effect hebben (dus als de grafiek begint af te vlakken). Niet tegelijk watertemperatuur en vermogen aanpassen. Kijk altijd of een verandering effect heeft.

- Oppervlakkig doelgebied (huid tot 2 cm diep): voorkeur waterbad aanpassen
- Diep doelgebied (>2cm vanaf huid): voorkeur vermogen aanpassen

Steady state start na 16 minuten of als >90% van de meetpunten in het targetgebied >41°C.

Max 20 min 43.5°C toestaan, een hogere limiet in tumor of normaal weefsel is alleen toegestaan na overleg met behandelend arts. Zie protocol tijd-temperatuur verhouding (*in progress*).

Figuur 4A: Richtlijnen voor de oppervlakkige hyperthermie behandeling

Na de opstartfase wordt de patiënt één uur lang behandeld. In dit uur is het belangrijk dat het temperatuur in het gehele doelgebied ongeveer 41 °C wordt. Het is ook mogelijk dat tijdens de behandeling de vermogen wordt veranderd en andere aanpassingen worden gedaan. De behandelaars noteren alle aanpassingen en handelingen die tijdens de behandeling worden uitgevoerd. De patiënt brengt de gehele behandeling liggend door. Hierbij is het voor de patiënt mogelijk om tv te kijken, naar de radio te luisteren of eventueel te gaan slapen.

Van elke behandeling wordt een evaluatie document gemaakt waarin de metingen van de thermokoppels en de notities van de behandelaars in komen te staan. De artsen en behandelaars hebben wekelijks een vergadering waarin alle behandelingen van de week met de gemaakte evaluatie documenten en de nieuwe behandelingen van de aankomende week met elkaar besproken worden.

Bijlage 3: Oppervlakkige hyperthermie behandeling in het Erasmus MC in Rotterdam

Bij het Erasmus MC in Rotterdam wordt de oppervlakkige hyperthermie behandeling ook gegeven. Hierbij wordt niet dezelfde apparatuur gebruikt. Het principe is wel hetzelfde. De gebruikte applicator voor de behandeling bestaat uit een array van antennes. Dit is weergegeven in figuur 1B.



Figuur 1B: Losse antennes die gebruikt worden voor de behandeling.

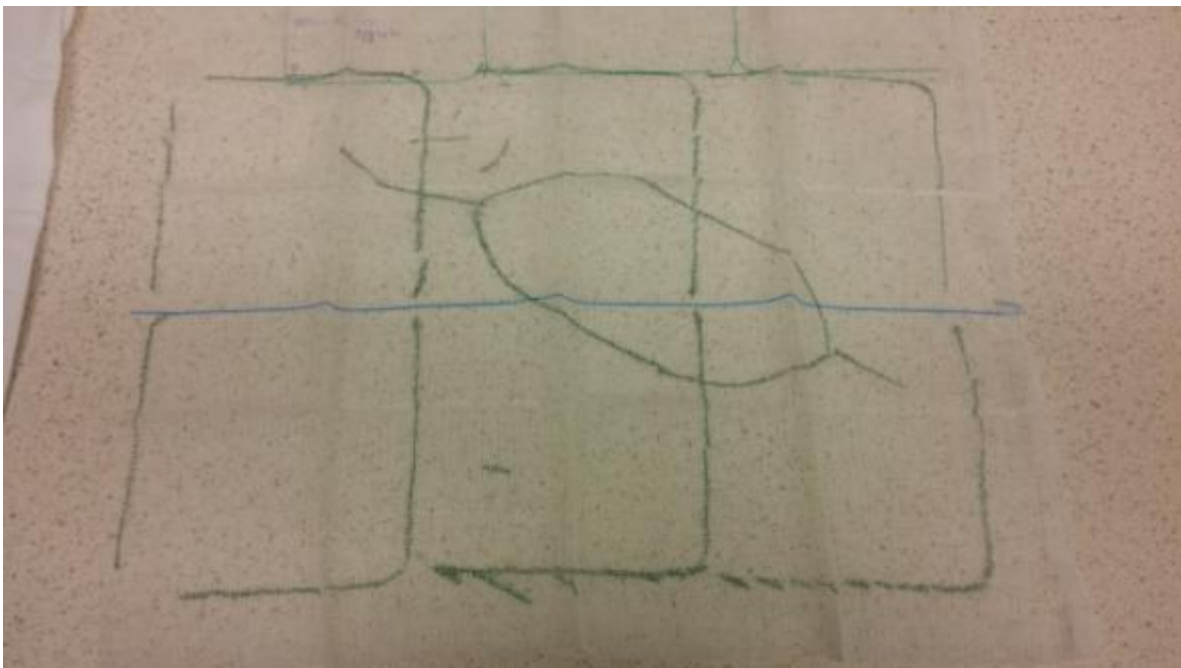
Dit heeft als voordeel dat de vermogen van alle antennes los ingesteld kunnen worden. Als een patiënt bijvoorbeeld last heeft van een plek op de huid, dan hoeft niet de totale vermogen verminderd te worden maar de vermogen van de antenne op die plek. Een nadeel van de array antennes is dat het intimiderend en meer belastend voor de patiënten zijn dan de ALBA en de gebruikte applicator.

De waterbolus wordt zelf gemaakt. In figuur 2B is de waterbolus weergegeven.



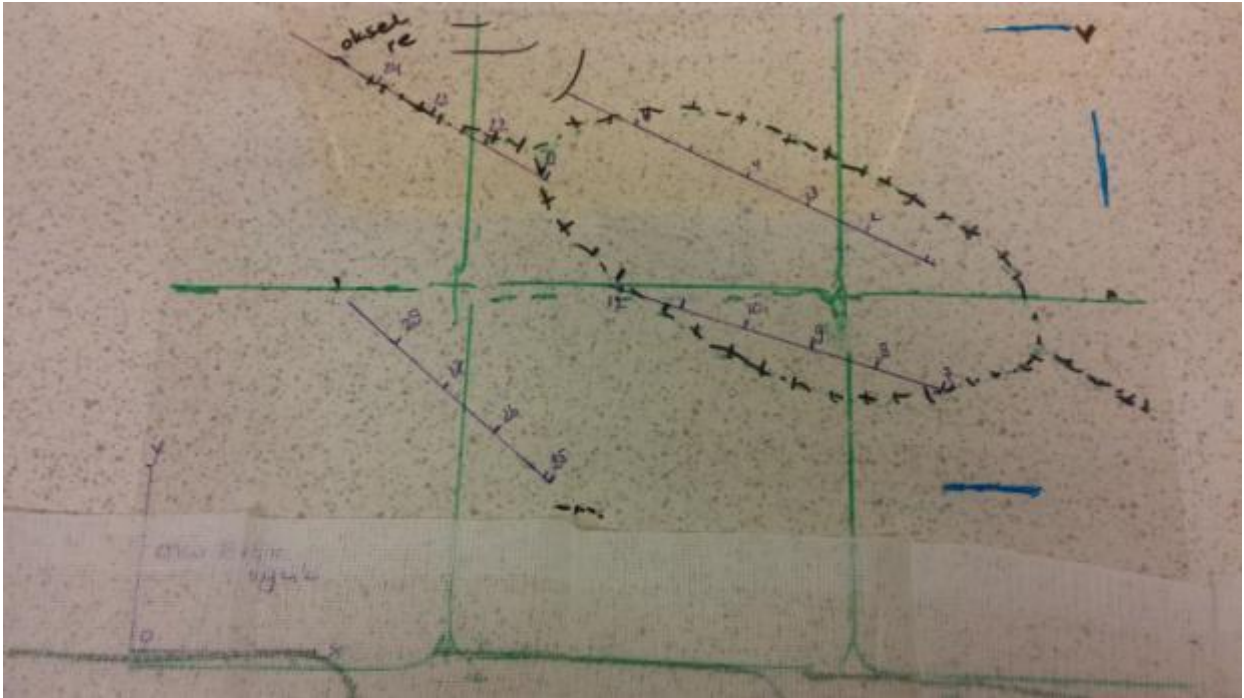
Figuur 2B: Waterbolus met een sponsachtig materiaal in de waterzak

In de waterbolus zit een sponsachtig materiaal met gaten. De sponsachtig materiaal is in de waterzak geplaatst zodat de dikte van de waterbolus bekend is en steeds hetzelfde blijft. Daarnaast zijn gaten in het sponsachtig materiaal gemaakt zodat het doelgebied van de patiënt zichtbaar blijft voor de behandelaar na het plaatsen van de waterbolus. De temperatuur van de patiënt wordt niet gemeten met thermokoppels maar met glasvezel fibers. De plaatsing van de applicator gaat wel hetzelfde als bij het AMC. Op een gaasje wordt het doelgebied overgetekend. Dit is weergegeven in figuur 3B.



Figuur 3B: Eigenschappen van de patiënt overgetekend op een gaasje.

Daarna worden de posities van de glasvezel fibers bepaald en op het gaasje getekend. Dit is weergegeven in figuur 4B.



Figuur 4B: Bepalen van de positie van de glasvezel fibers.

Daarna worden de coax kabels bevestigd op de antennes. De kabels zijn weergegeven in figuur 5B.



Figuur 5B: Coax kabels.

Na het plaatsen van het gaasje en de waterbolus worden de antennes geplaatst. In figuur 6B is weergegeven hoe de patiënt de gedurende behandeling ligt.



Figuur 6B: Oppervlakkige hyperthermie behandeling in het Erasmus MC.

Bijlage 4: Fantomen



Figuur 1C: Rechthoekig fantoom, fantoom A.



Figuur 2C: Gebogen fantoom, fantoom B.



Figuur 3C: Fantoom in de vorm van het menselijk lichaam, fantoom C.

Bijlage 5 : Fantomen met gemaakte markeringen



Figuur 1D: Fantoom A met markeringen.

1:2 cm



Figuur 2D: Fantoom B met markeringen.

1:2 cm



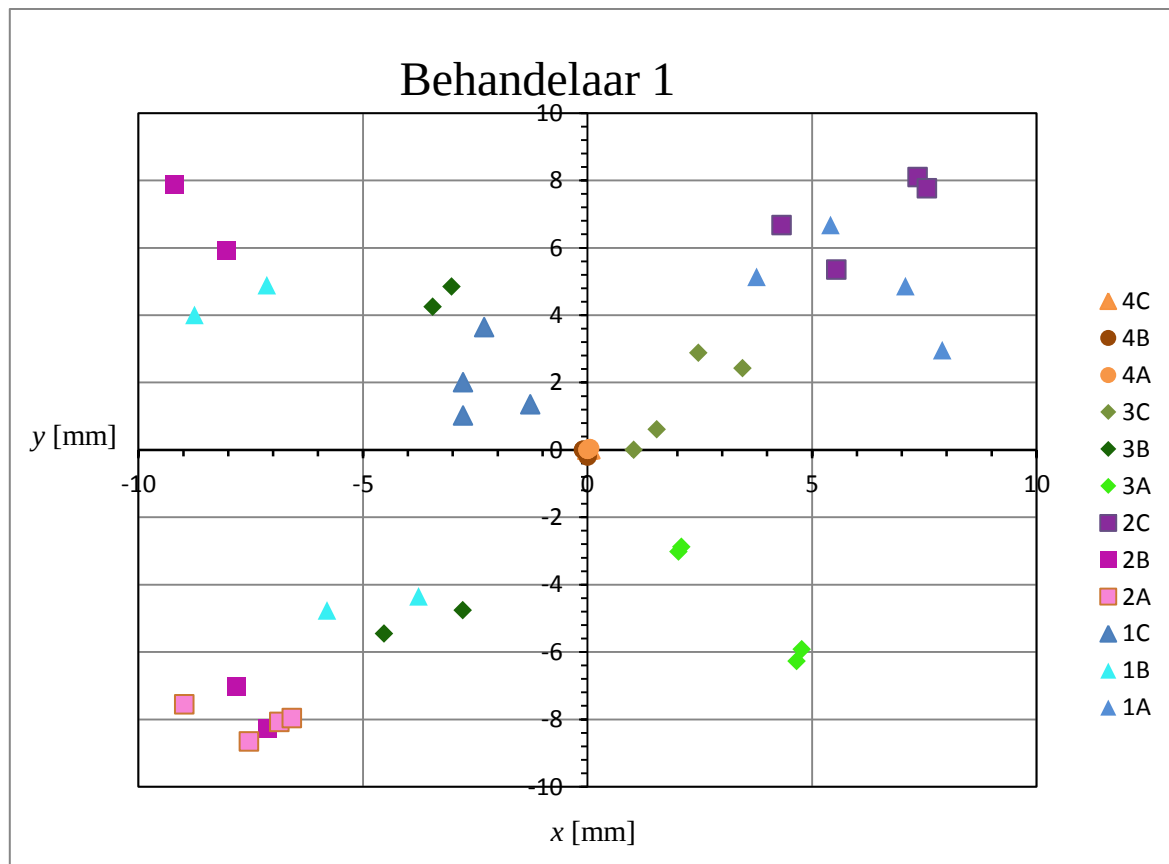


Figuur 3D: Fantoom C met markeringen.

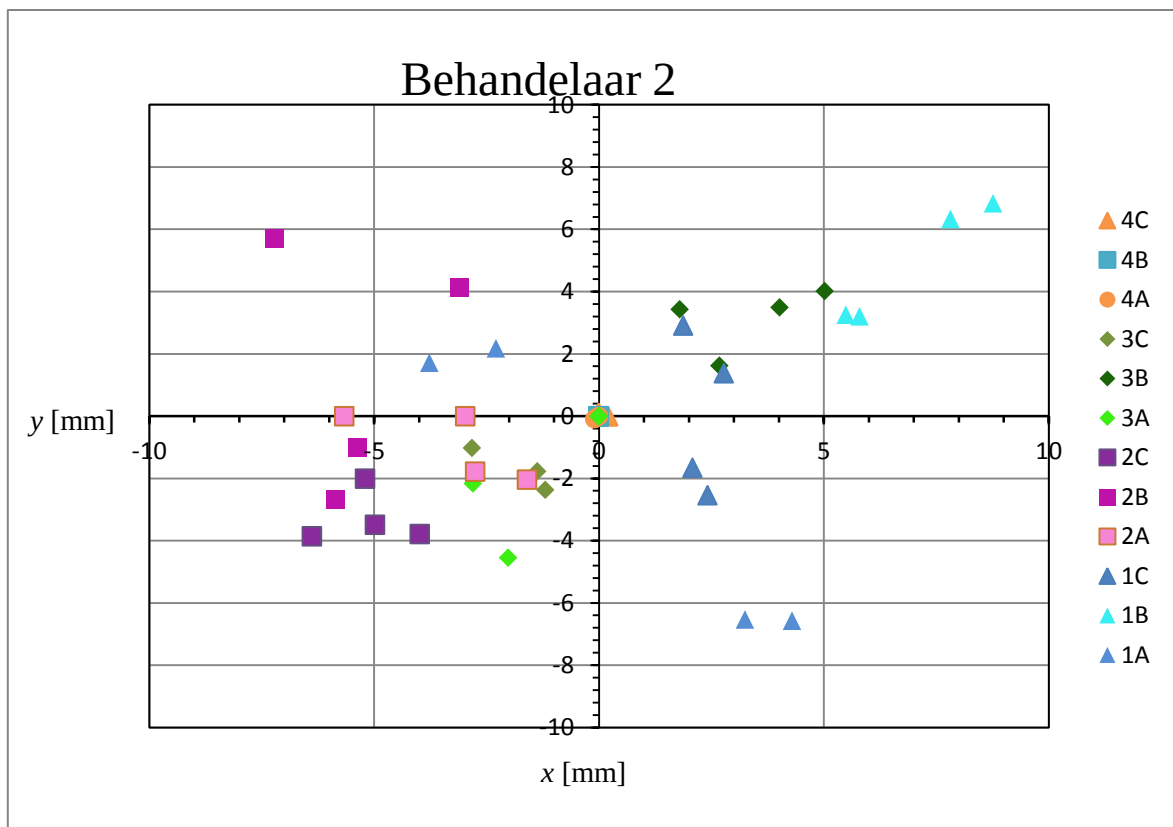
1:4 cm



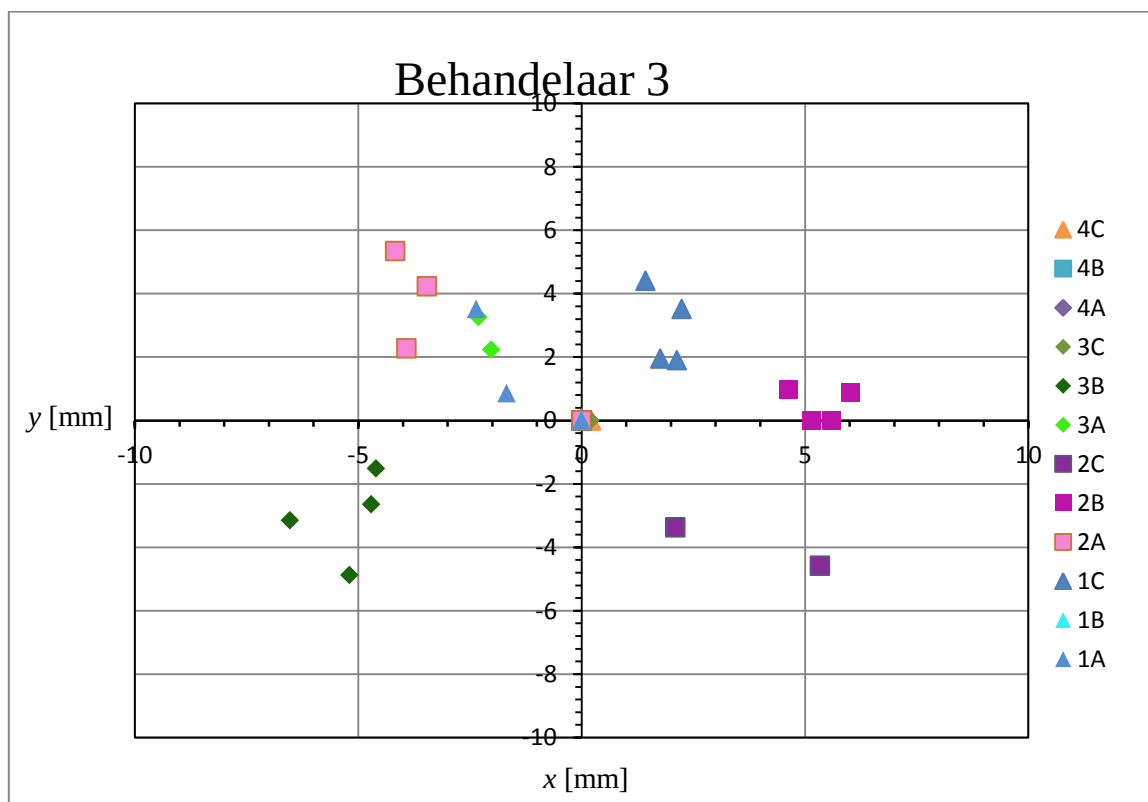
Bijlage 6: Resultaten procedure



Figuur 1E: Afwijking van de plaatsing door behandelaar 1

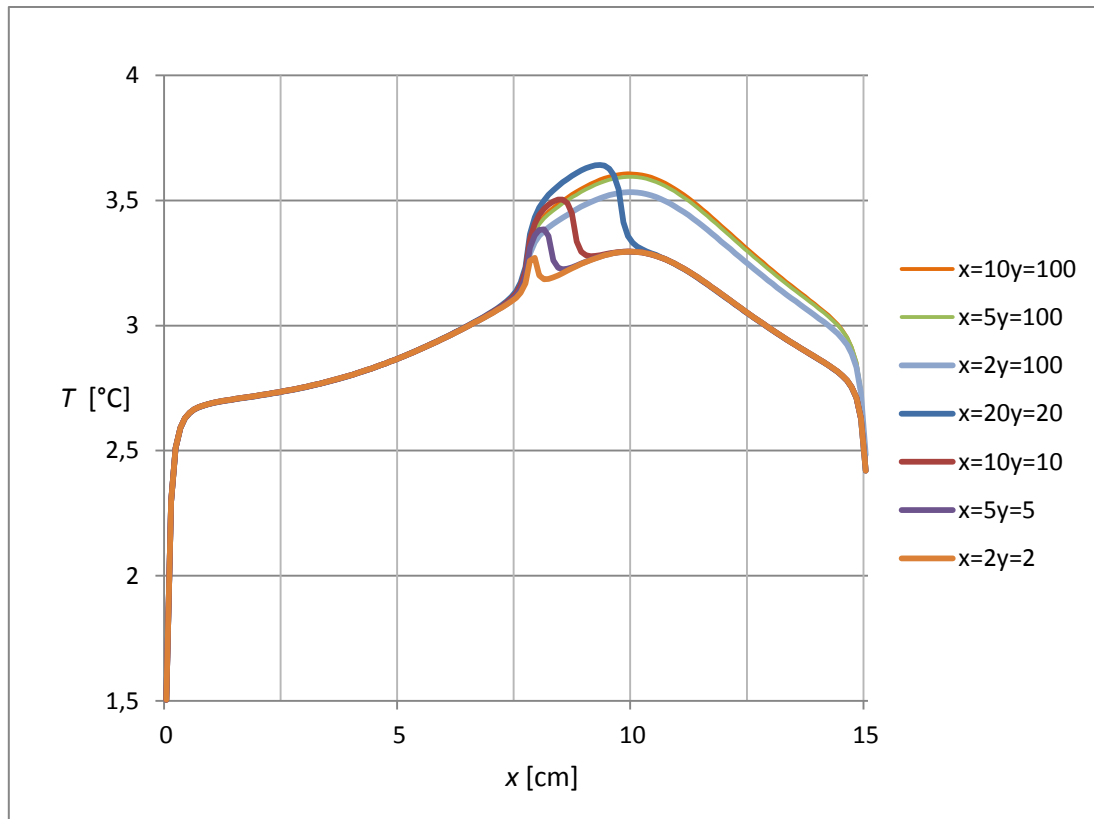


Figuur 2E: Afwijking van de plaatsing door behandelaar 2

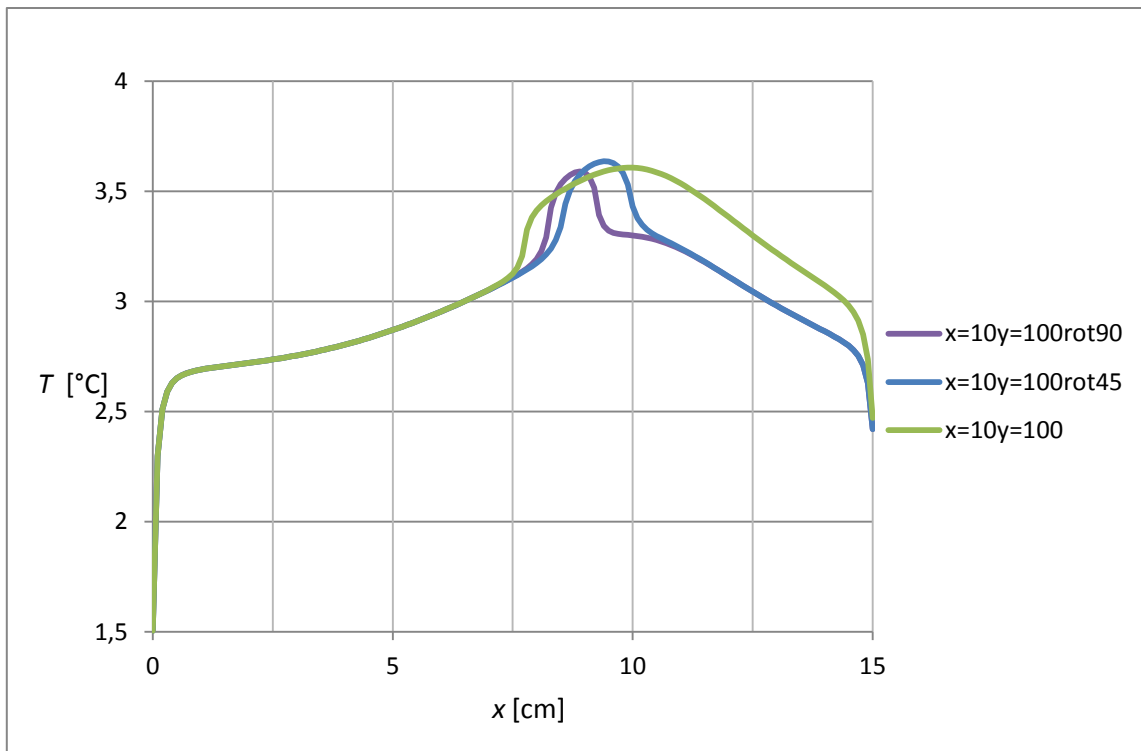


Figuur 3E: Afwijking van de plaatsing door behandelaar 3

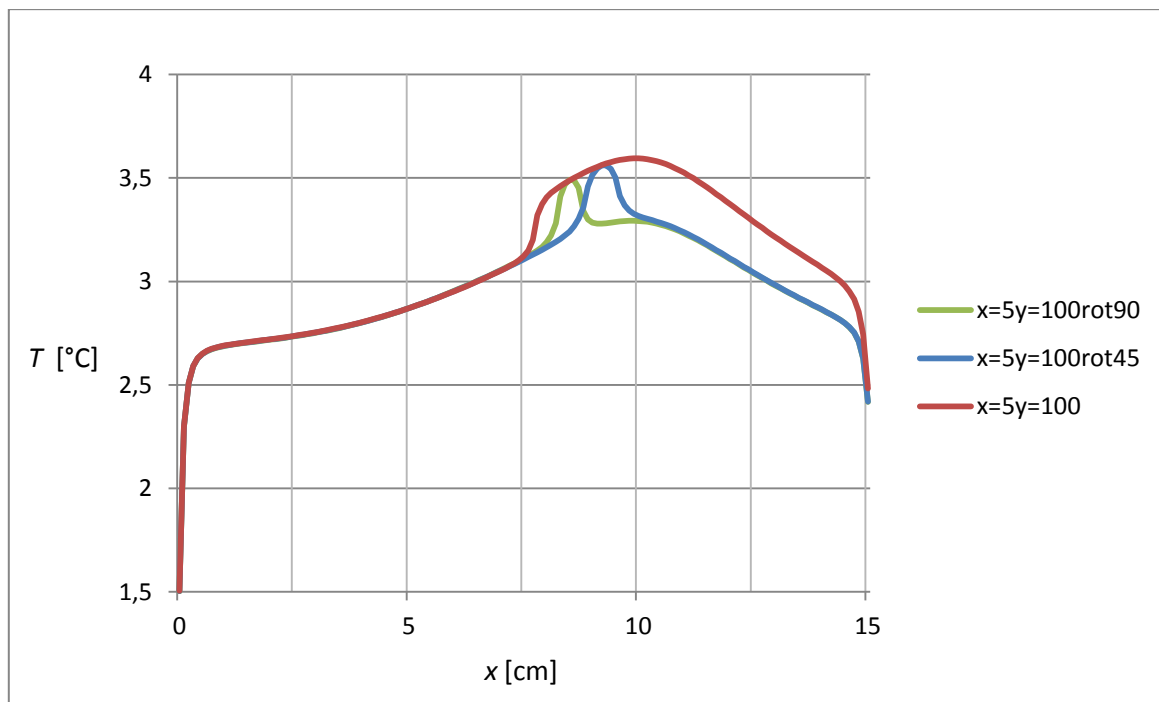
Bijlage 7: Resultaten simulaties



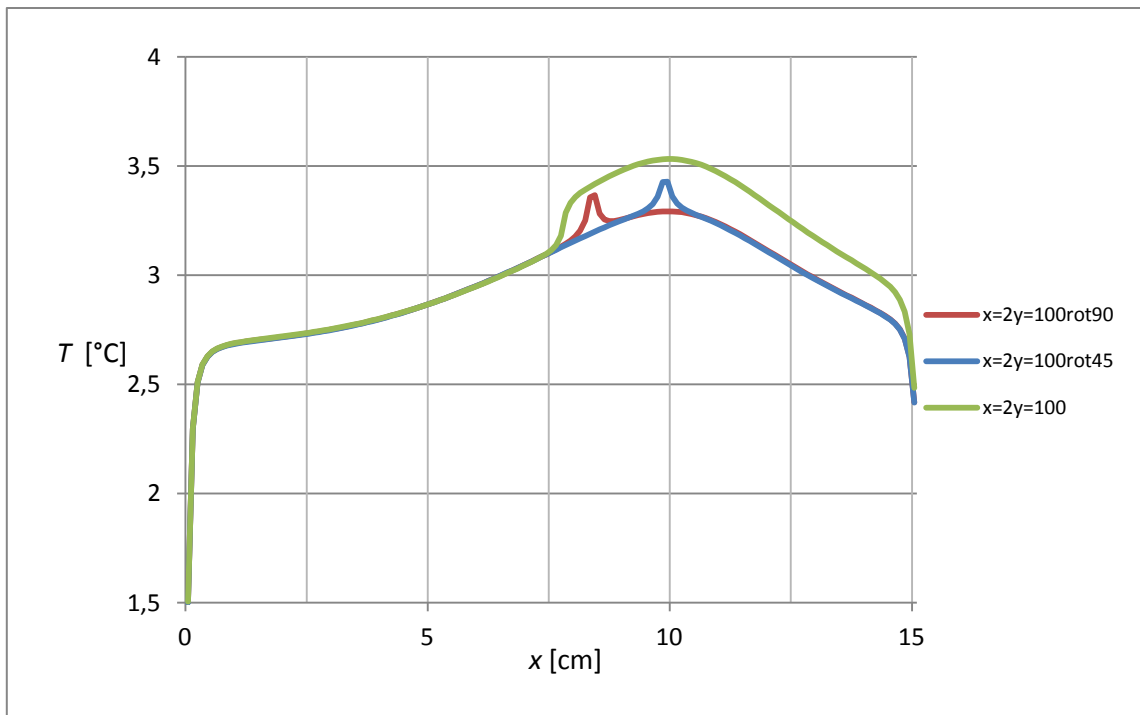
Figuur 1F: Het temperatuurprofiel van de littekens met verschillende breedte en lengte



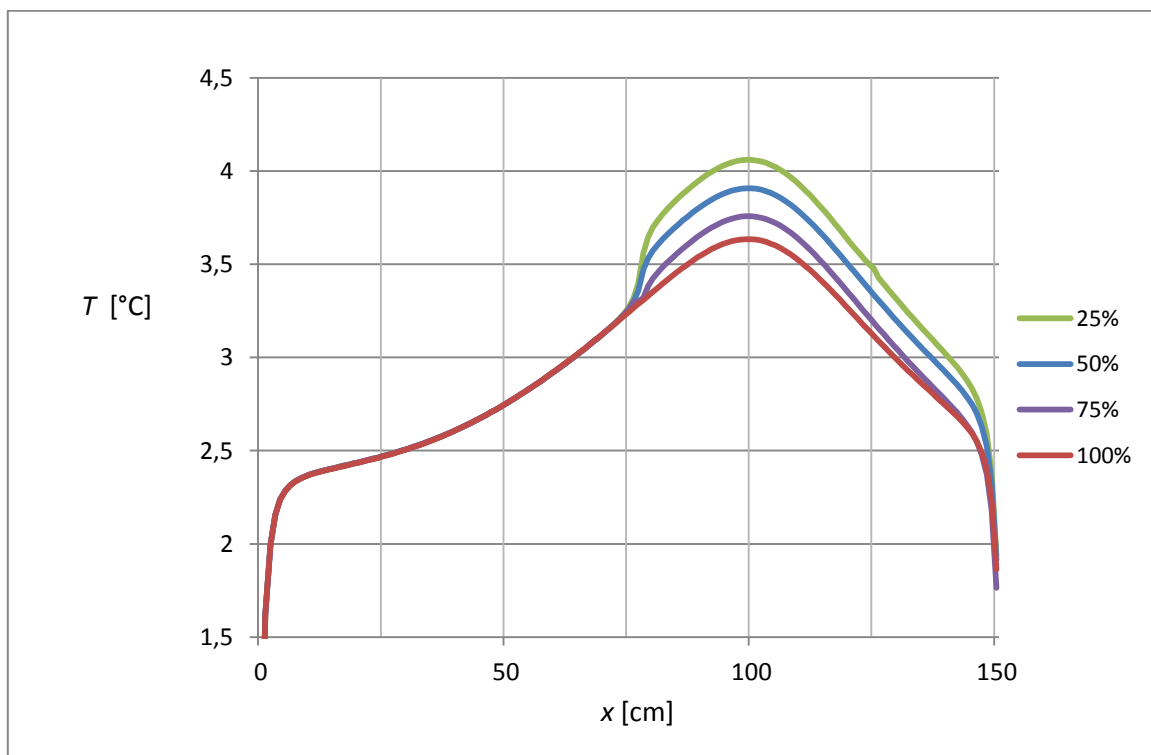
Figuur 2F: Het temperatuurprofiel van de litteken met verschillende rotaties



Figuur 3F: Het temperatuurprofiel van de litteken met verschillende rotaties



Figuur 4F: Het temperatuurprofiel van de littekens met verschillende rotaties



Figuur 4G: Het temperatuurprofiel van de littekens met verschillende perfusie voor litteken $x=5y=100$