

# VU Research Portal

## Adaptive radiotherapy in head and neck cancer

Hamming- Vrieze, O.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Hamming- Vrieze, O. (2020). *Adaptive radiotherapy in head and neck cancer*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Adaptieve radiotherapie bij hoofd-halskanker

Dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van adaptieve radiotherapie bij patiënten met hoofd-halskanker. Adaptieve radiotherapie betekent dat de bestralingsbehandeling aangepast wordt aan individuele kenmerken van de patiënt. Dit betreft zowel aanpassing van de behandeling aan anatomische veranderingen, alsmede aan biologische kenmerken. Het doel hiervan is tumorrespons te vergroten en bijwerkingen te verminderen door individualisering van de behandeling en toename van precisie.

### Hoofd-halskanker en bestraling

Hoofd-halskanker verwijst naar een heterogene groep tumoren afkomstig van de mondholte, keelholte, strottenhoofd, neusholte, neusbijholten of oogkas. Bestraling is een belangrijke modaliteit bij het behandelen van deze kankers, al dan niet in combinatie met chirurgie en/of systemische therapie. Bestralingsbehandelingen voor hoofd-halskanker bestaan meestal uit 35 dagelijkse fracties, die in de loop van 6-7 weken toegediend worden. Helaas is de uitkomst van een curatieve behandeling niet altijd optimaal. Vooral bij lokaal gevorderde tumoren is er aanzienlijk risico dat de tumor terugkomt. Bovendien kunnen bijwerkingen van de radiotherapie de kwaliteit van leven beïnvloeden, zoals een drogere mond of slikproblemen. Om behandelresultaten te verbeteren wordt aanpassing van iedere individuele behandeling op maat onderzocht. Dit kan bijvoorbeeld door de therapie af te stemmen op voorspellende markers vóór de behandeling of door individuele aanpassing van het bestralingsplan tijdens de behandeling op basis van waargenomen anatomische vervormingen of biologische weefselparameters.

## Anatomische adaptieve radiotherapie

Individualisering van het bestralingsplan met anatomische adaptieve radiotherapie (ART) houdt in dat de dosisverdeling van een patiënt aangepast wordt aan variatie in zijn anatomie gedurende de behandeling van 6-7 weken. Voorbeelden zijn correctie van gewichtsverlies, tumorregressie of veranderde speekselklieren. Door op deze manier de nauwkeurigheid te verbeteren, kan de bestralingsdosis op risico-organen in de omgeving verminderen. Ook kan ART toegepast worden om veranderingen aan het tumorweefsel te volgen. Momenteel zijn er geen duidelijke richtlijnen voor het identificeren van patiënten die tijdens de behandeling baat kunnen hebben van ART. Het is nog onvoldoende bekend welke anatomische veranderingen een negatief effect op de dosisverdeling hebben en hoe vaak het zinvol is bestralingsplannen te corrigeren. De selectie van patiënten blijft daarom een uitdaging, zeker ook omdat ART arbeidsintensief is.

In dit proefschrift worden vormveranderingen van de tumor tijdens de behandeling bestudeerd in **Hoofdstuk 2 en 3**. De variabiliteit van de tumor wordt gevolgd op dagelijkse CT scans met kleine goudmarkers, die aan de rand van de tumor geplaatst zijn. In **Hoofdstuk 2** laat kwantificering van vormveranderingen van keeltumoren zien, dat de mate van tumor veranderingen afhangt van de sub-lokalisatie en het tumorvolume. De meeste tumoren tonen een homogene marker verplaatsing naar binnen. Echter zijn er ook tumoren met markers die naar buiten verplaatsen. Dergelijke variabiliteit van de tumor kan verband houden met daadwerkelijke toename of afname van het tumorvolume. Anderzijds kunnen gewichtsverlies, vochtverschuiving in het lichaam, verandering in spiermassa en vetverdeling ook een rol spelen.

Met adaptieve radiotherapie kan het bestralingsplan aangepast worden aan van vorm

veranderende tumor gedurende de behandeling. Om te analyseren of adaptieve verkleining van het doelgebied op basis van zichtbare tumor-krimp veilig is, worden in **Hoofdstuk 3** verplaatsing van markers in het gebied van microscopische ziekte vergeleken met verplaatsing van de zichtbare macroscopische tumor op MRI. De begin positie wordt vergeleken met twee meetpunten gedurende de behandeling (week 3 en 6). De zichtbare tumor op MRI krimpt sneller dan het omringende weefsel met microscopische ziekte. Een aanpassing van het doelgebied gedurende de behandeling op basis van MRI veranderingen lijkt derhalve niet zomaar veilig, aangezien het gebied met microscopisch ziekte niet volledig mee naar binnen beweegt.

De beoogde dosisverdeling, gebaseerd op beeldvorming vóór de behandeling, kan tijdens de behandeling worden beïnvloed door anatomische veranderingen. Hoe gevoelig de dosisverdeling hiervoor is, is afhankelijk van de gekozen planningsmarges en het toegepaste protocol op het bestralingstoestel bij het neerleggen van de patiënt (setup). In **Hoofdstuk 4 en 5** wordt het effect van niet-rigide setup-fouten geëvalueerd door de beoogde dosisverdeling te vergelijken met de daadwerkelijk toegediende dosisverdeling (uitgerekend met behulp van de anatomie op dagelijkse CT scans).

In **Hoofdstuk 4** onderzoeken we het verlies van doelgebied-dekking door anatomische veranderingen in functie van toegepaste planningsmarges (5/3/0 mm) bij patiënten met een keeltumor. Anatomische veranderingen zijn voornamelijk waargenomen in klierregio's en de grote speekselklieren. Margereductie verbetert orgaan sparing met ongeveer 1 Gy/mm ten koste van doelgebied-dekking in een subgroep van patiënten. Patiënten met een risico op onder-dosering zijn vroeg in de behandeling te identificeren en een eenmalige adaptieve

interventie verbetert in de meeste gevallen de dosisverdeling weer aanzienlijk. Klinisch gebruikte marges van 3 tot 5 mm creëren tamelijk robuuste behandelplannen voor doelgebied-dekking.

In **Hoofdstuk 5** is het verschil tussen de beoogde dosis ten opzicht van de daadwerkelijk gegeven dosis in het doelgebied onderzocht in een grote serie patiënten met hoofd-halskanker. Bij minder dan 20% van de patiënten is een verhoging van de maximale dosis of een verlaging van de minimale dosis waargenomen. Het risico op dosisverlaging neemt toe met het gebruik van 3 in plaats van 5 mm marge. We kunnen geen eenduidige correlatie aantonen met patiëntkenmerken of zichtbare veranderingen op herhaal CT scans, waardoor het vinden van de patiënten met dosisveranderingen een uitdaging blijft.

De gevoeligheid voor geometrische onzekerheden is groter bij behandeling met protontherapie in vergelijking met fotontherapie. Protontherapie heeft andere eigenschappen, waardoor een strakke dosisverdeling mogelijk is en sommige patiënten daardoor minder kans op bijwerkingen hebben. Er kan echter sneller een verstoring optreden door anatomische veranderingen. In **Hoofdstuk 6** is het effect van anatomische onzekerheden gemodelleerd met 8 foutscenarió's bij patiënten met zowel een fotonen- als een protonen-plan. Dosisverschillen tussen de beoogde dosisverdeling en de foutscenarió's zijn vertaald naar veranderingen in de kans op tumorcontrole, alsmede de kans op bijwerkingen. Het effect van toevallige fouten is te verwaarlozen voor zowel tumorcontrole als bijwerkingen. Met het oog op systematische fouten zijn fotonenplannen robuuster dan protonenplannen. Hoewel individuele scenarió's het risico van planverslechtering in protonenplannen tonen, is het populatie-effect op zowel de tumorcontrole als de bijwerkingen beperkt. Bij de ontwikkeling

van patiënt-selectie-methodes, kan de klinische interpretatie van dosis verschillen waardevol zijn, zowel voor doelgebieden als voor risico-organen.

## Biologische adaptieve radiotherapie

Biomarkers kunnen op verschillende manieren gebruikt worden om hoofd-halskanker behandelingen te individualiseren. Waarschijnlijk zullen niet alle patiënten baat hebben bij dezelfde behandeling en voorspellende biomarkers kunnen helpen bij de selectie van patiënten voor bepaalde behandelingschema's. **Hoofdstuk 7** beschrijft het gebruik van een Zirconium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) gelabelde Cetuximab, gemeten met nucleaire beeldvorming (PET), als een mogelijke strategie om onderscheid te maken tussen responders en non-responders bij patiënten met gevorderde hoofd-halskanker. Tussen patiënten is een grote variatie in de opname van  $^{89}\text{Zr}$ -Cetuximab gevonden. Verder onderzoek is nodig om een verband te laten zien tussen de opname van  $^{89}\text{Zr}$ -Cetuximab en het behandelresultaat.

Een andere benadering om biomarkers te gebruiken, is om rekening te houden met biologische weefselparameters bij de planning van een stralingsbehandeling. In **Hoofdstuk 8** wordt een gerandomiseerde studie genaamd Artforce ('Adaptive and innovative Radiation treatment FOR improving Cancer treatment outcome') beschreven. In deze studie wordt de bestralingsdosis verhoogd in het gebied van de tumor met de meeste metabole activiteit, dit wordt gemeten met nucleaire beeldvorming van  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) opname. De studie vergelijkt standaard radiotherapie met radiotherapie waarbij de bestralingsdosis in het centrum van de tumor verhoogd is. De definitieve resultaten van deze studie worden verwacht in het najaar van 2021.

Een andere veelbelovende biomarker, die met PET gemeten kan worden, is hypoxie. **Hoofdstuk 9** onderzoekt in dit verband de waarde van  $^{18}\text{F}$ -flortanidazole (HX4) opname in de tumor. Zowel de statische opname voor de behandeling en in week 2 gedurende de behandeling, als de verandering van de HX4-opname tussen beide meetpunten worden geëvalueerd. Onze bevindingen tonen dat het HX4-sigitaal op zichzelf minder geschikt lijkt voor focale dosis verhoging vanwege ruimtelijke instabiliteit op verschillende meetpunten, maar de verandering in hypoxie tussen beide meetpunten van de HX4 opname kan beschouwd worden als een prognostische factor en gebruikt worden om patiënten met een slechtere prognose te selecteren voor intensivering van de behandeling.

**Hoofdstuk 10** bevat een literatuur studie over biologische PET-geleide adaptieve radiotherapie met dosisverhoging bij patiënten met hoofd-halskanker. We kunnen concluderen dat het selecteren van patiënten met radio-resistente sub-volumes in de tweede week van de behandeling de meest aantrekkelijke strategie is. Of een tweede aanpassing nuttig is, bijvoorbeeld in de vierde week van de behandeling, is twijfelachtig, vooral omdat de PET-signalen rond deze tijd zwak zijn. Patiënt selectietools zijn divers en verschillende tracers voor hypoxie, proliferatie of metabolisme kunnen allemaal gebruikt worden in voorspellende modellen. Op basis van signaalstabiliteit en klinische toepasbaarheid lijkt FDG-PET het meest geschikt om de dosisverhoging te sturen. Of dergelijke biologische adaptieve strategieën resulteren in verbeterde lokale controle, overlevingsparameters of toxiciteitsprofielen, blijft onduidelijk. Het vereist verdere prospectieve klinische onderzoeken, voordat biologische adaptieve radiotherapie in de standaard klinische praktijk kan worden toegepast.

## Conclusie

In dit proefschrift tonen we aan dat er anatomische veranderingen optreden in de tumor gedurende de behandeling, maar dat anatomische adaptieve radiotherapie om de afgeleverde dosis te corrigeren slechts bij een minderheid van de patiënten noodzakelijk is. Het selecteren van deze groep patiënten is een uitdaging. De klinische interpretatie van het dosisverschil tussen de beoogde en afgegeven dosisverdelingen, zowel voor doelvolumes als voor risico organen, kan hulp bieden. Volgen van tumorresponse met verkleining van de veldgrootte tijdens de behandeling heeft een risico op onder-behandeling van microscopische ziekte. De veiligheid van deze strategie, met als doel om dosis in risico-organen te verminderen, moet eerst klinisch verder onderzocht worden.

Verder worden in dit proefschrift verschillende manieren geëvalueerd om biomarkers te gebruiken om de behandeling te individualiseren. Ten eerste om te voorspellen welke behandeling de meeste kans van slagen heeft. Hiervoor zijn multifactoriële modellen nodig waarbij klinische, pathologische en beeldvormende informatie gecombineerd worden om de individuele respons van de tumor te bepalen. Biomarkers kunnen ook gebruikt worden om het doelgebied te bepalen, bijvoorbeeld om focaal hogere bestralingsdosis toe te dienen. PET-geleide adaptieve radiotherapie, vroeg in de behandeling op basis van biologische respons, in combinatie met dosis verhoging in radioresistente sub-volumes, is een veelbelovende strategie om de uitkomsten te verbeteren.