

# 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)



# Appendix A

## List of publications



## Publications

1. **Hamming-Vrieze O**, van Kranen S, Walraven I, Navran A, Al-Mamgani A, Tesselaar M, van de Brekel M, Sonke JJ. Deterioration of intended target volume radiation dose due to anatomical changes in patients with head and neck cancer. Submitted.
2. Al-Mamgani A, Kessels R, Verhoef CG, Navran A, **Hamming-Vrieze O**, Kaanders JHAM, Steenbakkers RJHM, Tans L, Hoebbers F, Ong F, van Werkhoven E, Langendijk JA. Randomized controlled trial to identify the optimal radiotherapy scheme for palliative treatment of incurable head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2020;149:181-8.
3. **Hamming-Vrieze O\***, Sanduleanu S\*, Wesseling FWR\*, Even AJG, Hoebbers FJ, Hoeben A, Vogel WV, Tesselaar MET, Parvin D, Bartelink H, Lambin P. [18F]-HX4 PET/CT hypoxia in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with chemoradiotherapy: Prognostic results from two prospective trials. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;23:9-15. \*These authors have contributed equally to this work
4. Bogowicz M, Jochems A, Deist TM, Tanadini-Lang S, Huang SH, Chan B, Waldron JN, Bratman S, O'Sullivan B, Riesterer O, Studer G, Unkelbach J, Barakat S, Brakenhoff RH, Nauta I, Gazzani SE, Calareso G, Scheckenbach K, Hoebbers F, Wesseling FWR, Keek S, Sanduleanu S, Leijenaar RTH, Vergeer MR, Leemans CR, Terhaard CHJ, van den Brekel MWM, **Hamming-Vrieze O**, van der Heijden MA, Elhalawani HM, Fuller CD, Guckenberger M, Lambin P. Privacy-preserving distributed learning of radiomics to predict overall survival and HPV status in head and neck cancer. *Sci Rep.* 2020;10:4542.
5. Karsten RT, van der Molen L, **Hamming-Vrieze O**, van Son RJH, Hilgers FJM, van den Brekel MWM, Stuiver MM, Smeele LE. Long-term swallowing, trismus, and speech outcomes after combined chemoradiotherapy and preventive rehabilitation for head and neck cancer; 10-year plus update. *Head Neck.* 2020, online ahead of print.
6. van Beek S, Jonker M, **Hamming-Vrieze O**, Al-Mamgani A, Navran A, Remeijer P, van de Kamer JB. Protocolised way to cope with anatomical changes in head & neck cancer during the course of radiotherapy. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2019;12:34-40.
7. van der Heijden M, Essers PBM, de Jong MC, de Roest RH, Sanduleanu S, Verhagen CVM, **Hamming-Vrieze O**, Hoebbers F, Lambin P, Bartelink H, Leemans CR, Verheij M, Brakenhoff RH, van den Brekel MWM, Vens C. Biological Determinants of Chemo-Radiotherapy Response in HPV-Negative Head and Neck Cancer: A Multicentric External Validation. *Front Oncol.* 2020;9:1470.
8. **Hamming-Vrieze O**, Depauw N, Craft DL, Chan AW, Rasch CRN, Verheij M, Sonke JJ, Kooy HM. Impact of setup and range uncertainties on TCP and NTCP following VMAT or IMPT of oropharyngeal cancer patients. *Phys Med Biol.* 2019;64:095001.
9. de Ridder M, Gouw ZAR, Navran A, **Hamming-Vrieze O**, Jasperse B, van den Brekel MWM, Vogel WV, Al-Mamgani A. FDG-PET/CT improves detection of residual disease and reduces the need for examination under anaesthesia in oropharyngeal cancer patients treated with (chemo-)radiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1447-55.
10. Kraaijenga SA, **Hamming-Vrieze O**, Verheijen S, Lamers E, van der Molen L, Hilgers FJ, van den Brekel MW, Heemsbergen WD. Radiation dose to the masseter and medial pterygoid muscle in relation to trismus after chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2019;41:1387-94.
11. de Veij Mestdagh PD, Janssen T, Lamers E, Carbaat C, **Hamming-Vrieze O**, Vogel WV, Sonke JJ, Al-Mamgani A. SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer: Estimation of clinical benefits using NTCP models. *Radiother Oncol.* 2019;130:18-24.
12. Petersen JF, Berlanga A, Stuiver MM, **Hamming-Vrieze O**, Hoebbers F, Lambin P, van den Brekel MWM. Improving decision making in larynx cancer by developing a decision aid: A mixed methods approach. *Laryngoscope.* 2019;129:2733-39.
13. Navran A, Heemsbergen W, Janssen T, **Hamming-Vrieze O**, Jonker M, Zuur C, Verheij M, Remeijer P, Sonke JJ, van den Brekel M, Al-Mamgani A. The impact

of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiother Oncol.* 2019;130:25-31.

14. **Hamming-Vrieze O**, Navran A, Al-Mamgani A, Vogel WV. Biological PET-guided adaptive radiotherapy for dose escalation in head and neck cancer: a systematic review. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;62:349-68.
15. Gouw ZAR, Jasperse B, Sonke JJ, Heemsbergen WD, Navran A, **Hamming-Vrieze O**, Paul de Boer J, van den Brekel MWM, Al-Mamgani A. A predictive model for residual disease after (chemo) radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: Combined radiological and clinical evaluation of tumor response. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017;6:1-6.
16. Jules Lansu, Willem Martin Klop, Wilma Heemsbergen, Arash Navran, Abraham Al-Mamgani, Johannes A. Langendijk, Johannes H. Kaanders, Chris Terhaard, Baris Karakullukcu, **Olga Hamming-Vrieze**. Local control in sinonasal malignant melanoma: comparing conventional to hypofractionated radiotherapy. *Head Neck.* 2018;40:86-93.
17. **Hamming-Vrieze O**, van Kranen SR, Heemsbergen WD, Lange CA, van den Brekel MW, Verheij M, Rasch CR, Sonke JJ. Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;122:224-8.
18. Al-Mamgani A, van Werkhoven E, Navran A, Karakullukcu B, **Hamming-Vrieze O**, Machiels M, van der Velden LA, Vogel WV, Klop WM. Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: A literature-based critical review. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:102-8.
19. de Ridder M, Klop M, **Hamming-Vrieze O**, de Boer J, Jasperse B, Smit L, Vogel W, van den Brekel M, Al-Mamgani A. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma in the era of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2017;39:1382-91.
20. Duinkerken CW, Lohuis PJFM, Crijns MB, Navran A, Haas RLM, **Hamming-Vrieze O**, Klop WMC, van den Brekel MWM, Al-Mamgani A. Orthovoltage X-rays for Postoperative Treatment of Resected Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck Area. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:243-9.
21. **Hamming-Vrieze O\***, Even AJ\*, van Elmt W, Winnepeninckx VJ, Heukelom J, Tesselar ME, Vogel WV, Hoeben A, Zegers CM, Vugts DJ, van Dongen GA, Bartelink H, Mottaghy FM, Hoebbers F, Lambin P. Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled Cetuximab using PET/CT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a theraagnostic approach. *Oncotarget.* 2017;8:3870-80. \*These authors have contributed equally to this work
22. van Kranen S, **Hamming-Vrieze O**, Wolf A, Damen E, van Herk M, Sonke JJ. Head and Neck Margin Reduction With Adaptive Radiation Therapy: Robustness of Treatment Plans Against Anatomy Changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:653-60.
23. Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW, van der Molen L. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. *Oral Oncol.* 2016;55:24-30.
24. van Monsjou HS, Schaapveld M, **Hamming-Vrieze O**, de Boer JP, van den Brekel MW, Balm AJ. Cause-specific excess mortality in patients treated for cancer of the oral cavity and oropharynx: A population-based study. *Oral Oncol.* 2016;52:37-44.
25. Timmermans AJ, Lange CA, de Bois JA, van Werkhoven E, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Tumor volume as a prognostic factor for local control and overall survival in advanced larynx cancer. *Laryngoscope.* 2016;126:E60-7.
26. Kager PM, van Weerdenburg SC, van Kranen SR, van Beek S, Lamers-Kuijper EA, Heemsbergen WD, **Hamming-Vrieze O**, Remeijer P. Geometric changes of parotid glands caused by hydration during chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015;10:246.
27. Timmermans AJ, de Gooijer CJ, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. T3-T4 larynx cancer in the Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ preserving/

- sacrificing protocol. *Head Neck*. 2015;37:1495-503
28. Van Beek EJ, Balm AJ, Nieweg OE, **Hamming-Vrieze O**, Lohuis PJ, Klop WM. Treatment of Regional Metastatic Melanoma of Unknown Primary Origin. *Cancers (Basel)*. 2015;7:1543-53.
  29. Rozendaal RA, Mijnheer BJ, **Hamming-Vrieze O**, Mans A, van Herk M. Impact of daily anatomical changes on EPID-based in vivo dosimetry of VMAT treatments of head-and-neck cancer. *Radiother Oncol*. 2015;116:70-4.
  30. Kraaijenga SA, Oskam IM, van der Molen L, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015;51:787-94.
  31. Kraaijenga SA, van der Molen L, Jacobi I, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Prospective clinical study on long-term swallowing function and voice quality in advanced head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and preventive swallowing exercises. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3521-31.
  32. Angelo Mencarelli, Simon van Kranen, **Olga Hamming-Vrieze**, Suzanne van Beek, Coenraad Rasch, Marcel van Herk, Jan-Jakob Sonke. Deformable image registration for adaptive radiotherapy of head and neck cancer: accuracy and precision in the presence of tumor changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:680-7.
  33. Timmermans AJ, van Harten MC, Rimmelts AJ, **Hamming-Vrieze O**, Klop WM, Lohuis PJ, van den Brekel MW. Complications after transoral excision in previously irradiated head and neck cancer patients: our experience in a retrospective cohort study of fifty-two patients. *Clin Otolaryngol*. 2014;39:245-51.
  34. Van Harten MC, de Ridder M, **Hamming-Vrieze O**, Smeele LE, Balm AJ, van den Brekel MW. The association of treatment delay and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients in a Dutch comprehensive cancer center. *Oral Oncol*. 2014;50:282-90.
  35. Timmermans AJ, Lansaat L, Theunissen EA, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123:153-61.
  36. Lodder WL, Vogel WV, Lang CA, **Hamming-Vrieze O**, van Velthuysen ML, Pameijer FA, Balm AJ, van den Brekel MW. Detection of extranodal spread in head and neck cancer with [18]FDG-PET and MRI: improved accuracy? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;59:327-35.
  37. Karakullukcu B, van Veen RL, Aans JB, **Hamming-Vrieze O**, Navran A, Teerstra HJ, van den Boom F, Niatsetski Y, Sterenborg HJ, Tan IB. MR and CT based treatment planning for mTHPC mediated interstitial photodynamic therapy of head and neck cancer: description of the method. *Lasers Surg Med*. 2013;45:517-23.
  38. Wildeman MA, Fles R, Herdini C, Indrasari RS, Vincent AD, Tjokronagoro M, Stoker S, Kurnianda J, Karakullukcu B, Taroeno-Hariadi KW, **Hamming-Vrieze O**, Middeldorp JM, Hariwiyanto B, Haryana SM, Tan IB. Primary treatment results of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in Yogyakarta, Indonesia. *PLoSOne*. 2013;8:e63706.
  39. Timmermans AJ, Lansaat L, Kroon GV, **Hamming-Vrieze O**, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Early oral intake after total laryngectomy does not increase pharyngo cutaneous fistulization. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*. 2013;271:353-8.
  40. Rimmelts AJ, Hoebbers FJ, Klop WM, Balm AJ, **Hamming-Vrieze O**, van den Brekel MW. Evaluation of laser surgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumor outcome and quality of voice. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*. 2013;270:2079-87.
  41. Heukelom J, **Hamming O**, Bartelink H, Hoebbers F, Giralt J, Herlestam T, Verheij M, van den Brekel M, Vogel W, Slevin N, Deutsch E, Sonke JJ, Lambin P, Rasch C. Adaptive and innovative Radiation Treatment FOR improving Cancer treatment outcomE (ARTFORCE); a randomized controlled phase II trial for individualized treatment of head and neck cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:84.
  42. Houweling AC, Wolf AL, Vogel WV, **Hamming-Vrieze O**, van Vliet-Vroegindewij C, van de Kamer JB, van der Heide UA. FDG-PET and diffusion-weighted MRI in head-and-neck cancer patients: Implications for dose

- painting. *Radiother Oncol* 2013;106:250-4.
43. **Hamming-Vrieze O**, van Kranen SR, van Beek S, Heemsbergen W, van Herk M, van den Brekel MW, Sonke J-J, Rasch CRN. Evaluation of tumor variability in head-and-neck cancer patients over the course of radiotherapy with implanted gold markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:e201-7.
44. E.A.R. Theunissen, A. Timmermans, C.L. Zuur, **O. Hamming-Vrieze**, J. de Boer, F.J.M. Hilgers M.W.M. van den Brekel, Total laryngectomy for a dysfunctional larynx after (chemo)radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:548-55.
45. Karakullukcu B, Nyst HJ, van Veen RL, Hoebbers FJ, **Hamming-Vrieze O**, Witjes MJ, de Visscher SA, Burlage FR, Levendag PC, Sterenborg HJ, Tan IB. mTHPC mediated interstitial photodynamic therapy of recurrent non-metastatic base of tongue cancers: Development of a new method. *Head Neck.* 2012;34:1597-606.
46. **O. Hamming-Vrieze**, W.D. Heemsbergen, T. Hooft van Huysduynen, A.J.M. Balm, C.R.N Rasch. Regional control of melanoma neck node metastasis after (selective) neck dissection +/- adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:795-800.
47. **Vrieze O**, Haustermans K, De Wever W, Lerut T, Van Cutsem E, Ectors N, Hiele M, Flamen P. Is there a role for FDG-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol* 2004;73:269-75.





# Appendix B

## Samenvatting



## 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 risicoorganen 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 foutscenari'o's bij patiënten met zowel een fotonen- als een protonen-plan. Dosisverschillen tussen de beoogde dosisverdeling en de foutscenari'o'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 scenari'o'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 bestralingdosis 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 bestralingdosis 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 dosisverhoging 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.



# Appendix C



## Dankwoord



Mijn promotietraject is te vergelijken met een lange wandeling. Spannend wat er achter de volgende bocht te zien is, regelmatig het zweet op de rug, tussensprintjes afgewisseld met even languit in het gras en uiteindelijk de streep in zicht met een gevoel van voldoening. Ik ben blij dat ik deze weg van wetenschappelijke ontwikkeling doorlopen heb en ik ben iedereen dankbaar die hieraan bijgedragen heeft.

Als eerste wil ik graag alle patiënten bedanken die bereid waren om mee te werken aan de verschillende klinische onderzoeken.

Beste **Marcel Verheij**, hartelijk bedankt dat je mij deze weg met vertrouwen hebt laten bewandelen. Ik heb je rustige en gestructureerde begeleiding als promotor erg prettig gevonden. Het is fijn dat je denkt in mogelijkheden, de kans om in 2014 gedurende 6 maanden naar Boston te gaan waardeer ik enorm en daar genieten we met het hele gezin nog steeds van!

Beste **Coen Rasch**, ik herinner mij nog goed de warme ontvangst in het hoofd-hals team in 2006 toen ik in het AVL ging werken. Je ideeën en creativiteit zijn aanstekelijk en hebben de beginselen van dit proefschrift gevormd. Na je vertrek uit het AVL was ik vereerd om de coördinatie van de Artforce hoofd-hals studie over te nemen. Gelukkig bleef je betrokken en kon ik blijven rekenen op je kritische blik en feedback.

Beste **Jan-Jakob Sonke**, met respect denk ik terug aan al die keren dat ik langs kwam om mijn vorderingen te bespreken. Je had maar een paar woorden nodig om weer helemaal in een onderwerp te zitten en tips te geven over de essentie van het onderzoek. Jouw scherpe inzicht heeft het verwerken van excel bladen vol getallen een stuk makkelijker gemaakt. Ontzettend bedankt dat je deur altijd open stond.

Prof.dr. **Castelijns**, prof.dr. **de Bree**, prof.dr. **Hoogeman** en prof.dr. **Kaanders** veel dank voor uw deelname aan de leescommissie en oppositie. In het bijzonder bedank ik graag de twee buitenlandse opponenten. Prof.dr. **Nuyts**, beste **Sandra**, met plezier denk ik terug aan onze opleidingstijd in Leuven. Ik vind het heel erg leuk dat je de uitnodiging voor deze gelegenheid aanvaard hebt. Prof.dr. **Fuller**, dear **Dave**, each time we meet, you inspire me with your scientific ideas and enthusiasm. Thank you for your participation.

**Simon**, wat ben jij een rots in de branding voor mij geweest op de tweede verdieping. Door jouw ogen (en computerkunde) was alles terug te vinden van markers tot plannen. Ik wil je graag hartelijk bedanken voor de fijne samenwerking, voor je bereidheid om altijd weer opnieuw te kijken hoe het beter kan en voor je kritische blik op de papers. Ontzettend leuk dat je mijn paranimf wil zijn.

Lieve **Monique**, ik ben blij dat je mijn kamergenoot, vriendin en vandaag ook paranimf bent. Kletsen met jou gaat moeiteloos, bedankt voor je gezelligheid en luisterend oor! Heel erg fijn dat je naast me staat op deze bijzondere dag.

Promotieonderzoek en kliniek combineren is een flinke uitdaging geweest en heeft geresulteerd in een traject van net geen 10 jaar. Graag wil ik dan ook mijn collegae radiotherapeuten met hoofd-hals aandachtsgebied gedurende deze periode bedanken. **Abraham, Arash, Coen, Frank, Govert, Joeke, Judi, Saar, Terry, Wouter** en **Ylanga**, heel hartelijk bedankt voor de fijne samenwerking, hulp bij inclusie van patiënten, discussies en feedback als medeauteur. Datzelfde geldt voor **Marcel**



**Jonker**, die het team versterkt in de functie van PA. Dank ook aan alle assistenten die in deze periode in ons team rouleerden. In het bijzonder wil ik graag **Jolien Heukelom** bedanken voor haar inzet voor de Artforce trial.

Beste **Fons Balm**, bedankt voor de tomeloze energie waarmee je mij adviseerde toen mijn proefschrift nog in de kinderschoenen stond.

Beste **Michiel van de Brekel**, in het AVL is multidisciplinaire interactie ingevlochten, maar jij overstijgt dit door je inhoudelijke radiotherapie kennis. Heel hartelijk bedankt voor je waardevolle inbreng bij mijn jaarlijkse begeleidingscommissie vergaderingen en feedback als medeauteur.

Beste **Jelle Teerstra**, hartelijk bedankt voor je enthousiasme en adviezen in de begin fase van mijn promotietraject. Je invalshoek vanuit de radiologie is heel waardevol geweest.

Beste **Bas Jasperse**, met evenveel enthousiasme heb jij het stokje overgenomen van **Jelle** na zijn pensioen, bedankt.

Graag wil ik alle **medeauteurs** hartelijk bedanken voor hun bijdrage aan de verschillende onderzoeken en waardevolle feedback!

Beste **Hanne Kooy**, science in English, sociaal in het nederlands. Je hebt het voor mij mogelijk gemaakt om 6 maanden protonenkennis op te doen in Boston. Ik wil je graag bedanken voor de begeleiding, de Matlab coding, de 12 uur lunches en een kijkje in het leven van Bostonians.

I would like to thank all members of the **Artforce consortium** for their collaboration and inspiring discussions.

Beste **Harry Bartelink**, hartelijk bedankt voor de erg prettige samenwerking en de adviezen die je me soms influisterde.

Graag wil ik ook de **hoofd-hals onderzoeksgroep in Maastricht** bedanken. Ontzettend leuk dat onze samenwerking tot twee papers in dit boekje geleid heeft.

Veel dank, **Wilma Heemsbergen** en **Iris Walraven**, voor jullie hulp bij data-analyses en jullie onmisbare statistische adviezen.

Mijn dank gaat uit naar alle collega's van de radiotherapie afdeling van het AVL. In het bijzonder: **Wouter Vogel**, fantastisch dat je de link bent naar de nucleaire geneeskunde. Daar heb ik dankbaar gebruik van gemaakt. **Jeroen van de Kamer**, bedankt dat je altijd bereid bent om mee te denken. **Suzanne van Beek**, wat een steun ben je geweest door je tomeloze inzet voor de zoektocht naar markers, scans, matches en intekeningen. **Peter Hoogendijk**, bedankt voor je flexibiliteit en het vinden van oplossingen voor alle extra scans die ingepland moesten worden. Bedankt **Geert, Erik, Duncan, Annelisa, Emmy, Albert** en **Casper**: jullie hulp en mooie plannen toveren een glimlach. **Pietje** en het **trialbureau**, hartelijk bedankt voor de ondersteuning. **Diedie, Vera** en **Feikje**, ontzettend fijn dat het toch altijd lukte om afspraken in te plannen ondanks hele drukke agenda's. **Patricia**, bedankt voor je hulp bij de afronding van mijn promotieonderzoek.

Beste collega's van de **hoofd-hals tumor werkgroep** in het AVL: Fantastisch om in zo'n goed geoliede machine te werken en omgeven te worden door enthousiasme voor onderzoek! Een speciaal bedankje voor de hoofd-hals chirurgen die de ruimte geboden hebben om bij het onderzoek onder narcose markers te plaatsen.

Beste **Bart**, ontzettend leuk dat je zin had om mijn proefschrift vorm te geven. Met oog voor leesbaarheid en detail heb je dit tot in de puntjes uitgewerkt. Enorm bedankt!

Lieve vriendinnen, het is genieten dat jullie in mijn leven zijn! **Nicole** en **Marion**, waar is de tijd gebleven dat we elkaar zonder telefoon toch altijd weer vonden in Leuven. Tegenwoordig maken we gelukkig van de afstand een deugd met leuke uitjes. **Marianne**, 'when the going gets tough, the tough get going'! Ik verheug me op de volgende wandeling en het wijntje daarna laat ik deskundig door jou uitzoeken. **Els**, bedankt voor alle mooie zomers! **Miriam** en **Anita**, Hageveld bonus vriendinnen, ik hoop dat we nog vele keren samen het nieuwe jaar kunnen inluiden. **Marieke**, al puffend op zwangerschapsgym leerde ik je 12 jaar geleden kennen, ondertussen puffen we rustig verder in de sportclub, heel gezellig! Lieve moeders van het schoolplein, door corona en puberende kinderen kunnen we ons niet meer op school vertonen: **Annet**, kopje koffie? Ik ben benieuwd naar je nieuwste creatie! **Christy**: lekker tennissen en met de mannen in de tuin! Inge: fanatiek Catan spelen doet bedtijd vergeten! **Kiki**: altijd in voor een gezellige borrel, tafeltennissen? **Karin**: hup hup D2! **Irma**: creatieve duizendpoot van paaseitjes tot veerplas festival! **Manon**, dát schoolplein is lang geleden, double dating houden we erin!

Lieve **Constance**, net als mijn eigen moeder, leef jij al jaren met het promotieonderzoek-proces mee. Bedankt voor al je lieve aandacht voor mij en ons gezin!

Lieve **schoonfamilie**, gelukkig zijn er 15 kleinkinderen zodat we lekker vaak een feestje kunnen vieren, ik bof maar met jullie!

Lief **zusje**, 'Alle mensen zijn hetzelfde. Het zijn slechts hun gebruiken die verschillen' (Confucius). Bedankt voor de onvoorwaardelijkheid! Lieve **Helder**, **Hester** en **Hannah**, de sleepovers geven energie!

Lieve **papa** en **mama**, 'Goed voorbeeld doet goed volgen'. Fantastisch dat jullie er altijd voor ons zijn!

Lieve **Lisanne** en **Helena**, wat ben ik immens gelukkig met jullie, mijn twee schitterende meiden!

Lieve **Maarten**, ontzettend fijn dat we samen door het leven wandelen!

