



for-med.nl
customized medical accessories

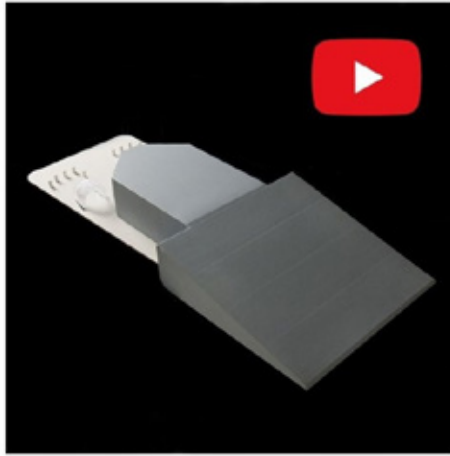


Image guided radiotherapy treatment planning optimization in locally advanced uterine cervical cancer



J.A. Adam, MD, PhD

Oktober 11, 2023

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. J. Stoker, MD, PhD

Co-promotors:

Prof. B.L.F. van Eck-Smit, MD, PhD

S. Bipat, PhD

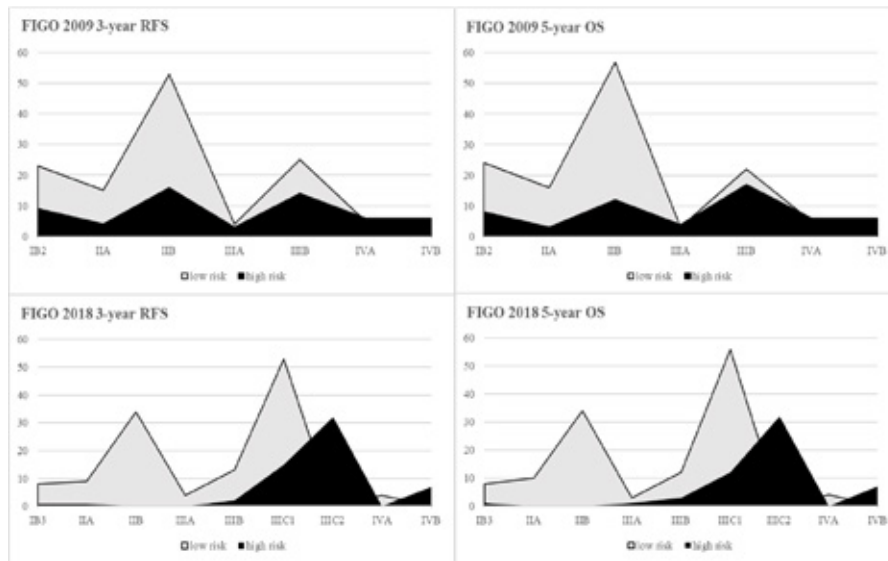
Het doel van dit proefschrift is om de mogelijkheden te onderzoeken om beeldgestuurde radiotherapiebehandelingsplanning bij lokaal gevorderde baarmoederhalskanker (LACC) verder te optimaliseren. Eerst concentreerden we ons op de rol van ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (^{18}F FDG-PET/CT) bij het plannen van radiotherapie, in het bijzonder de rol bij de beslissing over het uitbreiden van bestraling naar de para-aortale regio. Vervolgens werd onderzocht of een nieuwe beeldvormende benadering, de lymfeklierplattegrond, zou kunnen helpen bij het plannen van radiotherapiebehandelingen in LACC.

In hoofdstuk 2 evalueerden we retrospectief bij 88 patiënten of de toevoeging van ^{18}F FDG-PET/CT aan het MRI-gebaseerd radiotherapieplan een voordeel heeft. De resultaten laten zien dat toevoeging van ^{18}F FDG-PET/CT aan het op MRI-gebaseerd radiotherapieplan leidt tot een vergroting van het volume van de electieve uitwendige bestraling (EBRT) en dat meer verdachte lymfeklieren worden geboost. Echter, dit veroorzaakt een extra risico op ernstige late darmtoxiciteit. Onverwacht compenseerde de geïntensiveerde radiotherapie de ongunstige prognose van patiënten met ^{18}F FDG-positieve para-aorta-lymfeklieren niet volledig en was de overall overleving bij patiënten die para-aorta-bestraling nodig hadden significant slechter. Dit suggereert dat, ook al wordt ^{18}F FDG-PET/CT aan het radiotherapie behandelplan toegevoegd, de ziektelast nog steeds wordt onderschat.

Aangezien uitbreiding van de radiotherapievolumes verhoogde toxiciteit met zich meebrengt, is meer aandacht nodig voor de mogelijk fout-positieve, reactieve lymfeklieren op ^{18}F FDG-PET/CT. Daarom hebben we een systematische review uitgevoerd zoals beschreven in hoofdstuk 3. De sensitiviteit en specificiteit van ^{18}F FDG-PET/CT voor de detectie van lymfekliermetastasen in het bekken- en/of para-aortale gebied werd vergeleken met histopathologisch onderzoek als referentiestandaard bij patiënten met LACC. De resultaten bij 778 patiënten laten zien dat de sensitiviteit en specificiteit van ^{18}F FDG-PET/CT in het geval van bekkenklieren respectievelijk 0,88 (95%CI: 0,40-0,99) en 0,93 (95%CI:

0,85-0,97) is. In het geval van para-aortale klieren zijn deze respectievelijk 0,40 (95%CI: 0,18-0,66) en 0,93 (95%CI: 0,91-0,95). In het geval van bekkenklieren, waren de positieve voorspellende waarde (PPV) en de negatieve voorspellende waarde (NPV) bij de laagste prevalentie van 0,15 respectievelijk 0,68 en 0,98 en bij de hoogste prevalentie van 0,65 respectievelijk 0,96 en 0,81. De PPV en NPV in het geval van para-aortale klieren bij de laagste prevalentie van 0,17 waren respectievelijk 0,55 en 0,88, en bij de hoogste prevalentie van 0,50 was dit respectievelijk 0,86 en 0,61. We concludeerden dat gezien de prevalentie invloed heeft op de voorspellende waarden, met prevalentie en voorspellende waarden rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de therapeutische strategie op basis van ^{18}F FDG-PET/CT.

In hoofdstuk 4 onderzochten we bij 183 patiënten of een bestaand PET-gebaseerd predictiemodel aanvullende risicostratificatie zou kunnen bieden, naast FIGO-stadiëring in LACC. Eerst werd externe validatie van het predictiemodel uitgevoerd door de geschatte 1-, 3- en 5-jaars recidievrije, ziektevrije en totale overleving te vergelijken met de waargenomen overleving. Er werd van tevoren bepaald dat een gebied onder de curve (AUC) van circa of hoger dan 0,7 voldoende is voor een adequate voorspelling. De resultaten toonden aan dat het voorspellingsmodel toepasbaar was in onze praktijk met een AUC > 0,7, behalve voor de 5-jaars recidievrije overleving (AUC 0,684) en 5-jaars totale overleving (AUC 0,650). Vervolgens werden de afkapwaarden voor laag en hoog risico bepaald



Figuur 1. Verdeling van patiënten in hoog en laag risico volgens predictiemodel en FIGO 2009 en 2018 stadium.

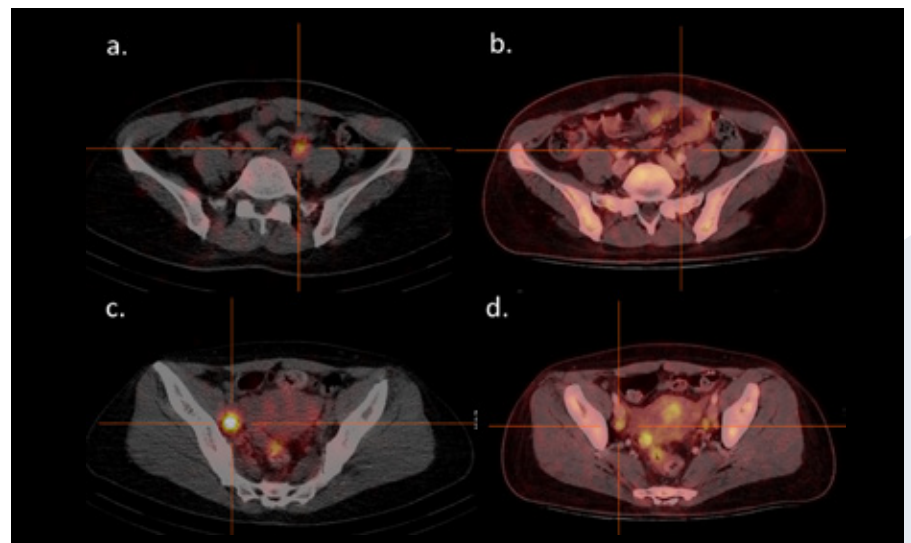
met behulp van de Youden index, die sensitiviteit en specificiteit combineert in één maatstaf. De 3-jaars recidiefvrije overleving (RFS) werd gekozen om laag- en hoogrisico op terugkerende ziekte te voorspellen. Voor de 3-jarige RFS was de afkapwaarde voor laag en hoog risicopatiënten 0,43. De 5-jaarsoverleving (OS) werd gekozen als een algemeen aanvaarde oncologische maatstaf. Voor de 5-jaars OS was de afkapwaarde tussen laag en hoog risico 0,47.

Vervolgens hebben we de patiënten verdeeld in laag- en hoogrisicogroepen en de risicostratificatie vergeleken met het FIGO-stadium. We zagen dat het FIGO 2009 systeem geen onderscheid kon maken tussen de risicoprofielen. Na herindeling volgens FIGO 2018 is de verdeling meer duidelijk geworden (figuur 1). Alle patiënten met stadium rIIIC2 (verdachte para-aortale klieren) en rIVB (verdachte supraclaviculaire klieren) vielen in de hoogrisicogroep. Dus bij deze patiënten is de kans klein dat [^{18}F]FDG-positieve klieren op PET/CT fout-positief zijn. Daarom zouden deze klieren bestraald moeten worden, ook al brengt dit extra toxiciteit met zich mee. Bij patiënten met stadium rIIIC1-ziekte (verdachte

bekkenklieren) vielen echter zowel hoog- als laagrisicopatiënten in dit stadium. Dit suggereert dat het

FIGO 2018 stadium in deze groep onvoldoende risicostratificatie biedt. Een op PET gebaseerd predictiemodel zou een extra hulpmiddel kunnen zijn om behandelbeslissingen bij deze patiënten te begeleiden. Aangezien de keuze van beeldvorming in FIGO 2018 open is gelaten, ondersteunen deze resultaten ook de keuze van [^{18}F]FDG-PET/CT voor stadiëring van patiënten met LACC.

In hoofdstuk 5 is het probleem van fout-negatieve resultaten op [^{18}F]FDG-PET/CT behandeld. Eerst evalueerden we prospectief de haalbaarheid van het maken van een lymfeklierplattegrond bij zeventien patiënten met LACC. Het doel was om lymfeklieren in het drainagegebied van de tumor, de risicoklieren, in beeld te brengen (figuur 2). Vervolgens werd het standaard behandelplan



Figuur 2. Lymfeklierplattegrond (gefuseerde transversale SPECT/CT beelden met [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-nanocolloid 24u p.i.) en [^{18}F]FDG-PET/CT beelden (gefuseerde transversale PET/CT met [^{18}F]FDG) 1u p.i.) van een patiënte met stadium rIIIC1 plaviscelcarcinoom:

- Lymfeklierplattegrond: visualisatie van een lymfeklier langs de arteria iliaca communis links.
- Dezelfde lymfeklier op [^{18}F]FDG-PET/CT: korte as <1cm, geen [^{18}F]FDG uptake.
- Lymfeklierplattegrond: visualisatie van een lymfeklier langs de arteria iliaca externa rechts.
- Dezelfde lymfeklier op [^{18}F]FDG-PET/CT: korte as 1,3cm, pathologische [^{18}F]FDG-uptake.

voor radiotherapie, gebaseerd op MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT, vergeleken met het behandelvolume, waarbij ook de gevisualiseerde risicoklieren waren meegenomen. De resultaten laten zien dat het maken van een lymfeklierplattegrond mogelijk was bij veertien van de zeventien patiënten en dat er geen complicaties waren tijdens de procedure. In vergelijking met MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT werden bij acht van de veertien patiënten meer lymfeklieren zichtbaar op de lymfeklierplattegrond. Vergeleken met het standaard radiotherapiebehandelingsvolume (gebaseerd op MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT) kreeg 58,8% van de

gevisualiseerde risicoklieren geen optimale behandeling. 20,6% kreeg helemaal geen radiotherapiedosis en 38,2% kreeg alleen EBRT en geen simultaneous integrated boost (SIB) tijdens chemoradiotherapie. We concludeerden dat het falen van de behandeling verklaard zou kunnen worden door (micro)metastasen in sommige van de risicoklieren die niet werden behandeld tijdens bestraling. Het opnemen van risicoklieren in het radiotherapiebehandelingsvolume kan daarom het effect van radiotherapie in LACC mogelijk verbeteren. De belangrijkste beperking van de studie was het lage aantal patiënten, maar dit is wel gebruikelijk voor een

haalbaarheidsstudie; en het ontbreken van histopathologische bevestiging van de risicoklieren, aangezien deze vaak in niet voor punctie benaderbare anatomische gebieden liggen. Voor de toekomst is het belangrijk om te evalueren of het toevoegen van de lymfeklierplattegrond aan radiotherapieplanning overlevingsvoordeel kan geven. Daarom zou een prospectieve studie met voldoende follow-up moeten worden uitgevoerd met als eindpunten totale overleving, recidief-vrije overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven. Ons onderzoek is een eerste aanzet om een dergelijke studie uit te kunnen voeren. ♦