Maastricht University

Visualization and quantification of tumour biology for personalized radiotherapy

Citation for published version (APA):

Even, A. J. G. (2017). *Visualization and quantification of tumour biology for personalized radiotherapy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20171220ae

Document status and date:
Published: 01/01/2017

DOI:
10.26481/dis.20171220ae

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

Summary

Background and aim of the thesis

Cancer is a worldwide health problem with over 14 million new cases in 2012. The number of new cancer cases is expected to increase and is estimated to reach almost 24 million by 2035. Despite substantial advances in treatment options, survival for many cancer types remains poor. Treatment is challenging due to the similarity between cancerous and healthy cells, and due to the heterogeneity of the disease.

To improve patient survival, and to reduce unnecessary toxicity and cost, it is essential to quickly select the treatment with the highest expected benefit. Functional imaging has the potential to guide treatment personalization by stratifying patients based on their prognosis and on the predicted treatment benefit. Functional imaging biomarkers can map tumour heterogeneities, identify resistant tumour regions, and guide treatment adaptation.

In this thesis, the use of functional imaging to characterize the tumour and tumour subvolumes was explored. Positron emission tomography (PET) was used to image drug uptake, hypoxia levels, and tumour metabolism. Dynamic contrast-enhanced CT (DCE-CT) was used to image tumour vasculature. Subsequently, these functional imaging characteristics were tested as prognostic markers, for patient stratification, and for treatment adaptation in non-small cell lung cancer and head and neck cancer.

Non-invasive imaging of drug uptake

In the first part of this thesis, non-invasive visualization and quantification of the monoclonal antibody cetuximab was explored. Monoclonal antibodies have the capability to bind to their targets with high specificity and affinity. Cetuximab, for example, targets the epidermal growth factor receptor (EGFR). The clinical benefit of monoclonal antibodies depend on the expression of the target in the tumour and on how well the antibody can reach these targets. We investigated the accessibility of the tumour to cetuximab with PET, by labelling cetuximab with radioactive Zirconium-89.

The clinical feasibility of this approach was first examined in a phase I study, as described in **Chapter 2**. Nine patients, six lung cancer and three head and neck cancer patients, were injected with two consecutive doses of 60 MBq ^{89}Zr-cetuximab or a single dose of 120 MBq ^{89}Zr-cetuximab. No additional toxicity was associated with administration of ^{89}Zr-cetuximab compared to standard cetuximab, and both presented dose schedules were considered safe. The higher ^{89}Zr-cetuximab dose did not result in improved image contrast and, therefore, a dose of 60 MBq was recommended for future studies.

The promising results of the phase I trial, inspired a larger phase II trial in locally advanced head and neck squamous cell carcinomas, as described in **Chapter 3**. A large variation in ^{89}Zr-cetuximab uptake was observed between the 17 scanned patients. We

found that the best contrast in the tumour was achieved at 6–7 days after injection of the PET tracer. Furthermore, it was shown that ^{89}Zr-cetuximab PET provides additional information on the accessibility of the tumour, which cannot be extracted from EGFR expression levels or FDG PET/CT scans.

Hypoxia and DCE-CT imaging for outcome prediction and treatment adaptation

In Part 2 we used functional imaging for outcome prediction and treatment adaptation. In **Chapter 4**, the prognostic value of hypoxia HX4 PET/CT and dynamic contrast-enhanced CT (DCE-CT) were evaluated. We found that patients with a hypoxic tumour, as measured on the HX4 PET, had worse overall survival compared to patients with non-hypoxic tumours. The patients in this chapter received, in addition to standard (chemo)radiotherapy, the vasodilating drug nitroglycerin. Nitroglycerin was added to target and reduce tumour hypoxia. The differences on the scans at baseline and after administration of nitroglycerin revealed, however, a mixed response to nitroglycerin: both increases and decreases in hypoxia levels and tumour blood flow and blood volume were observed on HX4 PET and DCE-CT.

Several radiotherapy adaptation strategies, to selectively increase the radiotherapy dose in radioresistant areas, were compared in the planning study in **Chapter 5**. We found that selective boosting subvolumes based on FDG PET or hypoxia PET was feasible in non-small cell lung cancer patients, without increasing the dose to the organs at risk. The highest dose was achieved for the hypoxia-boosting plans. For most patients, boosting the high metabolic subvolume (determined on FDG PET), also resulted in boosting the hypoxic areas, although to a lower dose, but not vice versa.

Combining multiparametric imaging characteristics

In the third part of this thesis, different strategies were examined to combine multiple (functional) imaging modalities on a subtumour level. In **Chapter 6**, we created multiple models to predict hypoxia levels in non-small cell lung cancer. Hypoxia is an interesting target for personalized radiotherapy treatment, however, hypoxia PET imaging is not widely available, expensive, and time-consuming. We presented a methodology to create virtual hypoxia images, based on the more widely available FDG PET/CT and DCE-CT imaging.

The same multiparametric imaging data set, containing hypoxia HX4 PET/CT, DCE-CT and FDG PET/CT, was utilized in **Chapter 7** to identify subregions with characteristics phenotypes and to relate these subregions to treatment outcome. Two different clustering steps were performed based on all available imaging. First,

clustering voxels in larger tumour regions to reduce registration uncertainties and noise. Next, grouping these subregions of all patients into phenotypic clusters. We found that one of the clusters, with high hypoxia levels, high metabolism (FDG uptake), and intermediate tumour blood flow and blood volume, was related to a high-risk tumour type. Patients with a large volume of this cluster had significantly worse survival compared to patients with no, or only a small volume of this cluster.

How to move forward?

In **Chapter 8**, we discussed the opportunities and the challenges of the combined use of multiple imaging modalities. We distinguished two complementary strategies, a data-driven and biological-driven approach, to move forward with multiparametric imaging. Finally, in **Chapter 9**, we discussed the results presented in this thesis and the future perspectives of functional imaging in radiotherapy. We believe that the combination of very accurate radiation delivery modalities with biologically validated targets, will allow further optimization and personalization of treatment to increase tumour control and reduce normal tissue toxicities.

Samenvatting

(Dutch summary)

Achtergrond en doel van het proefschrift

Kanker is een wereldwijd gezondheidsprobleem met meer dan 14 miljoen nieuwe diagnoses in 2012. Het wordt verwacht dat het aantal kankergevallen zal blijven toenemen tot bijna 24 miljoen nieuwe gevallen in 2035. Voor vele kankersoorten zijn de overlevingskansen van patiënten nog steeds gering, ondanks de substantiële verbeteringen van de behandelopties. De behandeling van kanker wordt bemoeilijkt doordat kankercellen erg lijken op gezonde cellen en door de heterogeniteit van de ziekte.

Om de prognose van patiënten te verbeteren en om onnodige toxiciteit en kosten te voorkomen, is het essentieel om zo snel mogelijk de meest geschikte behandeling te kiezen. Functionele medische beeldvorming kan de personalisatie van behandelingen verbeteren door patiënten te groeperen op basis van hun prognose en verwachte profijt van een bepaalde behandeling. Functionele beeldvorming maakt het mogelijk om de heterogeniteit van een tumor in kaart te brengen, resistente tumorgebieden te identificeren en adaptieve behandeling te ondersteunen.

In dit proefschrift is het gebruik van functionele beeldvormingstechnieken voor het karakteriseren van de tumor en tumor subvolumes verkend. Positronemissietomografie (PET) is gebruikt voor het visualiseren van een gelabeld medicijn, zuurstoftekort (hypoxie) en het metabolisme van de tumor. Dynamische contrast-versterkte computertomografie (DCE-CT) is gebruikt voor het analyseren van de tumor vasculatuur. Vervolgens zijn de biomarkers berekend op basis van deze beeldvormingstechnieken getest als potentiële prognostische markers, als markers voor patiënt stratificatie en voor het aanpassen van de radiotherapie behandelplannen. Patiënten met niet-kleincellige longkanker en hoofd-halstumoren zijn in de studies geanalyseerd.

Niet-invasieve beeldvorming van gelabelde medicijnen

In het eerste deel van dit proefschrift is de tumoropname van monoklonale antilichamen gevisualiseerd en gekwantificeerd. Monoklonale antilichamen kunnen zich met erg hoge affiniteit en specificiteit binden aan een doelwit. Cetuximab is een voorbeeld van zo een antilichaam dat zich bindt aan de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Het succes van een behandeling met monoklonale antilichamen is afhankelijk van de expressie van receptoren in de tumor en afhankelijk van hoe goed het medicijn de tumor kan bereiken. Wij hebben de bereikbaarheid van de tumor onderzocht met PET, door cetuximab te labellen met radioactief Zirconium-89.

De klinische haalbaarheid van deze methode is eerst onderzocht in een fase I studie, zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**. Negen patiënten, zes longkanker en drie hoofd-halskanker patiënten, zijn geïnjecteerd met twee opeenvolgende doses van 60 MBq ^{89}Zr-cetuximab of een enkele dosis van 120 MBq ^{89}Zr-cetuximab. Geen extra

toxiciteit werd geobserveerd na de toediening van ^{89}Zr-cetuximab vergeleken met standaard cetuximab en beide dosis schema's zijn veilig bevonden. De hogere dosis ^{89}Zr-cetuximab resulteerde niet in een verbeterd beeldcontrast en daarom wordt een dosis van 60 MBq aangeraden voor toekomstige studies.

De veelbelovende resultaten van de fase I studie zijn de inspiratie geweest voor een grotere fase II studie in patiënten met lokaal gevorderde hoofd-halstumoren, zoals beschreven in **Hoofdstuk 3**. Een grote variatie in ^{89}Zr-cetuximab opname werd geobserveerd tussen de 17 gescande patiënten. Het beste contrast in de tumor werd 6–7 dagen na injectie van de PET tracer bereikt. Daarnaast hebben we laten zien dat ^{89}Zr-cetuximab PET extra informatie geeft die niet verkregen kan worden door EGFR expressie analyses of FDG PET/CT scans.

Hypoxie en DCE-CT beeldvorming voor prognose bepaling en therapieadaptatie

In deel 2 hebben we functionele beeldvormingstechnieken gebruikt voor het bepalen van de patiënt prognose en voor het aanpassen van radiotherapie behandelplannen. In **Hoofdstuk 4** zijn de prognostische waarde van HX4 PET/CT en dynamische contrast-versterkte computertomografie (DCE-CT) onderzocht. We hebben gevonden dat patiënten met hypoxische tumoren, bepaald met HX4 PET, slechtere overlevingskansen hebben vergeleken met patiënten met niet-hypoxische tumoren. De patiënten onderzocht in dit hoofdstuk kregen naast de standaard chemo(radiotherapie) het vaatverwijdende middel nitroglycerine met als doel om hypoxie te verminderen. Het verschil tussen de scans met en zonder nitroglycerine liet echter gemixte resultaten zien: zowel toenames als afnames in hypoxie, perfusie en bloedvolume werden geobserveerd op de HX4 PET en DCE-CT scans.

Verschillende strategiën om selectief de bestralingsdosis in radioresistente gebieden te verhogen zijn vergeleken in **Hoofdstuk 5**. Selectieve dosis verhoging in subvolumes gebaseerd op FDG PET en hypoxie PET was haalbaar in niet-kleincellige longkanker patiënten, zonder de dosis in de omliggende organen te verhogen. De hoogste dosis kon behaald worden in de hypoxie plannen. Voor de meeste patiënten resulteerde het verhogen van de dosis in de metabolisch actieve gebieden (FDG PET opname) ook in een verhoging in de hypoxische gebieden, maar niet vice versa.

Combineren van multiparametrische beeldkarakteristieken

In het derde deel van dit proefschrift zijn verschillende manieren onderzocht om multiparametrische beeldkarakteristieken op een subtumor niveau te combineren. In **Hoofdstuk 6** hebben we verschillende modellen gemaakt om hypoxie te voorspellen

in niet-kleincellige longkanker. Hypoxie is een interessant doelwit voor gepersonaliseerde radiotherapie. Hypoxie PET is echter niet overal beschikbaar, duur en tijdrovend. Wij hebben een methodologie ontwikkeld om virtuele hypoxie beelden te reconstrueren op basis van de meer gangbare beeldvormingstechnieken FDG PET/CT en DCE-CT.

Dezelfde multiparametrische dataset, bestaande uit hypoxie HX4 PET/CT, DCE-CT en FDG PET/CT, is in **Hoofdstuk 7** gebruikt voor het identificeren van tumor subvolumes met karakteristieke fenotypes en om deze te linken aan de prognose van de patiënten. Twee opeenvolgende clustering stappen zijn uitgevoerd op de beschikbare data. Eerst zijn de voxels in grotere tumorregio's gegroepeerd om beeldregistratie onzekerheden en ruis te verminderen. Vervolgens zijn deze subregio's van alle patiënten gegroepeerd in fenotypische clusters. Eén van deze clusters, gekenmerkt door zuurstoftekort (hoge HX4 PET opname), een hoog metabolisme (hoge FDG PET opname) en een gemiddelde perfusie en bloedvolume, correleerde met een hoog-risico tumor type. Patiënten met een groot (relatief) volume van dit cluster hadden significant slechtere overlevingskansen vergeleken met patiënten zonder dit cluster of met alleen een klein volume van het cluster.

Toekomstperspectieven

In **Hoofdstuk 8** zijn de kansen en uitdagingen van het combineren van verschillende beeldvormende technieken beschreven. Twee strategiën zijn beschreven voor de toekomst van multiparametrische medische beeldvorming: een datagestuurde en een biologiegestuurde strategie. In **Hoofdstuk 9** zijn tenslotte de resultaten van dit proefschrift en de toekomstperspectieven van functionele beeldvorming in radiotherapie beschreven. De combinatie van precieze bestralingstechnieken en gevalideerde biologische targets wordt verwacht bij te dragen aan de verdere optimalisatie en personalisatie van radiotherapie om zodoende locale tumorcontrole te verbeteren en de toxiciteit in normale weefsels te verminderen.