

Molecular imaging in the combined modality treatment of lung cancer

Citation for published version (APA):

van Loon, J. G. M. (2010). *Molecular imaging in the combined modality treatment of lung cancer*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2010

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.

English summary

Lung carcinoma is the third common malignancy in Europe and forms the major cause of cancer death. On basis of its histology, it is broadly divided in two main categories: non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC).

Combined modality treatment with radiotherapy (RT) and chemotherapy is the treatment of choice for locally advanced NSCLC patients and for SCLC patients without distant metastases. Traditionally, anatomical imaging modalities are applied for the diagnosis and staging, as well as in the follow-up of lung cancer patients. Anatomical imaging with computed tomography (CT) is very accurate with respect to anatomical information in lung cancer, but it has limitations in certain other areas, such as the distinction between vital tumour and non-malignant tissue. Recently, molecular imaging techniques have been developed, which allow the visualization of molecular processes inside tumour and normal tissues in a non-invasive manner.

In this thesis, different aspects of the potential of molecular imaging with positron emission tomography (PET) to optimize the combined modality treatment of lung cancer are assessed. **Chapter 1** provides a general introduction to the epidemiology and treatment of lung cancer, and the imaging modalities that are used. Furthermore, the outline of the thesis is described. The thesis consists of 3 main parts, which are summarized below.

Part I: FDG-PET-CT based target volume definition to optimize radiotherapy for locally advanced lung cancer

In RT planning, a margin of tissue surrounding the macroscopic tumour is added in all patients to ensure that the area with potential microscopic tumour spread is covered by the radiation field. Microscopic disease spread, however, does not occur in all patients with NSCLC. In **chapter 2**, risk factors for the presence of microscopic disease spread were identified on pre-treatment PET-CT. The pathological specimens of 34 NSCLC patients who underwent lobectomy were examined microscopically for microscopic disease extension outside the macroscopic tumour. Image based risk factors for microscopic disease were identified and a prediction model was developed based on these factors. Mean tumour density on CT and tumour volume on CT were predictive for the presence of microscopic disease. Finally, these risk factors could allow tumour tailored adaptation of the dose to the tissue surrounding the macroscopic tumour. In this way, the balance between local tumour control and sparing of normal tissue in individual patients can be optimised.

In chapter 3 and 4, selective irradiation of FDG-PET positive mediastinal lymph nodes in SCLC was evaluated. Traditionally, all mediastinal nodal areas are irradiated prophylactically, resulting in large treatment volumes. Selective nodal irradiation (SNI) on basis of CT has previously shown to result in an unacceptable amount (11%)

of isolated nodal failures in SCLC. On basis of the hypothesis that fluorodeoxyglucose (FDG)-PET based SNI would improve the coverage of involved lymph nodes, a planning study (**chapter 3**) was performed. Two conformal treatment plans were made with selective irradiation of involved lymph nodes, based on CT and on PET, respectively. A difference in the treatment plan resulting from PET- and CT-based SNI was seen in 24% of patients. Results of the subsequent prospective study are reported in **chapter 4**, in which the safety of PET-based SNI in SCLC was evaluated in 60 patients. Two patients (3%) experienced an isolated nodal failure. The median actuarial overall survival was 19 months. The treatment resulted in a remarkably low percentage (12%) of grade III or worse oesophageal toxicity.

It was concluded that this low rate of isolated nodal failures and toxicity supports the use of PET-based SNI in stage I-III SCLC. Results should be re-evaluated, however, with the application of more conformal RT techniques because these are associated with altered penumbra characteristics.

Part II: Value of FDG-PET-CT in the follow-up of locally advanced lung cancer

In the second part of this thesis, the added value of FDG-PET-CT after curative intent therapy for locally advanced NSCLC was evaluated. In **chapter 5**, we prospectively evaluated whether a PET-CT 3 months after therapy can detect potentially curable progression in 100 NSCLC patients treated with (chemo-)radiation. Progression amenable for retreatment with curative intent was detected in a small proportion of patients (2%), and only in the subgroup that did not have symptoms at the time of scanning. This progression was only detected with PET, not with CT alone.

The results of this study formed the basis for the economic evaluation described in **chapter 6**. The long-term cost-effectiveness of a PET-CT based follow-up was compared with the “usual” follow-up with either a CT scan or repeated chest X-rays. Cost-effectiveness of the different follow-up strategies was expressed in incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), calculating the incremental costs per quality adjusted life year (QALY) gained. A PET-CT scan 3 months after treatment turned out to be potentially cost-effective, costing € 69.086 per QALY gained compared to conventional follow-up. As the advantage was confined to the asymptomatic patients, performing a PET-CT in this group only is probably as effective and more cost-effective (€ 42.265 per QALY gained). CT-based follow-up was only slightly more effective than conventional follow-up, resulting in an ICER of € 264.033 per QALY gained.

This part of the thesis thus indicates that a PET-CT scan 3 months after (chemo)radiotherapy with curative intent is a potentially cost-effective follow-up method, and is more cost-effective than CT alone. On basis of the currently avail-

able evidence, it is therefore suggested that an FDG-PET-CT scan 3 months after therapy is to be preferred above CT alone. It is worthwhile to perform additional research to reduce the uncertainty regarding the decision which imaging to perform in the follow-up of NSCLC.

Part III: Novel PET tracers for the non invasive imaging of tumour characteristics

Part III of this thesis consists of two trials evaluating the safety of new PET-tracers directed at two different biological characteristics of cancer cells. **Chapter 7** reports the results of a phase I trial in incurable cancer patients evaluating [^{18}F]HX4, a recently developed hypoxia marker of the 2-nitroimidazole family. A two-dose step study design was used, with 3 patients included in each dose step. PET-CT images of the largest tumour site were acquired at 30, 60 and 120 minutes after injection. No toxicity was observed in any of the patients at either dose level. The median tumour to muscle ratio (TMR) at 120 minutes post-injection was 1.40 (range: 0.63-1.98). In conclusion, [^{18}F]HX4 PET imaging is not associated with any toxicity. Trials are planned to determine the optimal time point of imaging, as in preclinical studies tumour to blood ratios up to 7.6 can be reached when imaging is performed at later time points post-injection.

In **chapter 8**, the safety of Zirconium-89 (^{89}Zr) labelled cetuximab, an antibody against the epidermal growth factor receptor, was evaluated in 7 patients with incurable cancer. The safety of two different dose schedules was tested. Labelled cetuximab administration was preceded by a standard loading dose of unlabelled cetuximab. PET-CT scans were acquired on day 4, 5 and 6 (step 1) and 5, 6, 7 (step 2) post injection. Five of six patients who completed the study experienced skin toxicity, a known side-effect from cetuximab administration. No additional toxicity was reported. The maximal tumour to blood ratio (TBR) was 1.6 (range: 0.42-1.60). Future trials are needed to define optimal imaging conditions, including the appropriate loading dose of unlabelled cetuximab. In the end, visualization and quantification of tumour uptake of cetuximab with PET before and during (chemo-)radiotherapy would have major benefit in the appropriate selection of patients for cetuximab treatment.

Finally, part IV of this thesis provides a discussion on the role of PET in the combined modality therapy of lung cancer. In **chapter 9**, the available literature regarding this subject is reviewed, while **chapter 10** describes the major results of this thesis in the context of the currently existing evidence. Furthermore, perspectives for future research to further improve outcome in locally advanced lung cancer are highlighted.

In conclusion, FDG-PET provides several opportunities to improve the combined modality treatment of locally advanced lung cancer, both in the field of defining the volume to be treated with RT, and in the follow-up after treatment. Prospective randomized trials are encouraged in this field. Tracers other than ¹⁸F-FDG offer potential to select patients with the highest probability to benefit from treatment with hypoxic radio-sensitizers or anticancer agents targeted at receptors on the surface of cancer cells, but additional research is needed before these tracers can be implemented in clinical practice.

Nederlandse samenvatting

Longkanker is de derde meest voorkomende maligniteit in Europa en is de belangrijkste oorzaak van kankersterfte. Op basis van de celkenmerken wordt longkanker ruwweg ingedeeld in 2 hoofdcategorieën: het niet-kleincellig longcarcinoom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) en het kleincellig longcarcinoom (small cell lung carcinoma, SCLC).

Gecombineerde behandeling met bestraling (radiotherapie, RT) en chemotherapie is de behandeling van keuze voor patiënten met lokaal gevorderd NSCLC of SCLC zonder uitzaaiingen op afstand. Van oudsher worden anatomische beeldvormingstechnieken gebruikt, zowel voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker als voor de evaluatie na de behandeling. Anatomische beeldvorming met “computed tomography”, ofwel CT scans, is accuraat wat betreft anatomische informatie, maar kent beperkingen op andere gebieden, zoals het onderscheid tussen vitaal tumorweefsel en niet-kwaadaardig weefsel. Meer recent zijn moleculaire beeldvormingstechnieken ontwikkeld die het mogelijk maken moleculaire processen binnen de tumor en normale weefsels te visualiseren op een niet-invasieve manier. Positron emissie tomografie (PET) is een bekende moleculaire beeldvormingstechniek. PET maakt het mogelijk de verdeling van een radioactieve stof in het lichaam driedimensionaal in beeld te brengen. Voor de beeldvorming van kanker wordt verreweg het meest gebruik gemaakt van radioactief gelabelde suiker (^{18}F -fluorodeoxyglucose, FDG). Kankercellen gebruiken meer suiker dan de meeste niet-kwaadaardige cellen, en dit verschil in suikermetabolisme resulteert in een verhoogde opname van FDG ter plaatse van de tumor. Ook andere moleculen kunnen radioactief worden gemaakt door ze te binden aan een radioactieve tracer. Dit maakt het mogelijk om bepaalde eigenschappen van een tumor te visualiseren die geassocieerd zijn met de agressiviteit van de tumor en de te verwachten respons op antikankerbehandeling. In dit proefschrift werden verschillende mogelijkheden onderzocht om de gecombineerde modaliteitsbehandeling van longkanker te optimaliseren door middel van moleculaire beeldvorming met PET. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie in de epidemiologie en de behandeling van longkanker en de beeldvormingstechnieken die worden gebruikt. Ook wordt een overzicht gegeven van de opbouw van het proefschrift. De drie hoofdonderdelen van het proefschrift worden hieronder samengevat.

Deel 1: Definitie van het doelvolume op basis van FDG-PET-CT ter optimalisatie van de radiotherapie voor lokaal uitgebreide longkanker

Bij het plannen van de bestralingsbehandeling wordt altijd een marge weefsel rondom de macroscopisch zichtbare tumor meegenomen om te verzekeren dat het

gebied met mogelijk microscopische tumoruitbreiding wordt meebestraald. Microscopische ziekte-uitbreiding is echter slechts in een deel van de patiënten met NSCLC aanwezig. In **hoofdstuk 2** werden risicofactoren voor de aanwezigheid van microscopische tumoruitbreiding vastgesteld aan de hand van een PET-CT die voor de behandeling werd verricht bij 34 NSCLC patiënten die een lobectomie ondergingen. De pathologische preparaten van deze patiënten werden microscopisch onderzocht op ziekte-uitbreiding buiten de macroscopische tumor. Risicofactoren op PET en/of CT werden geïdentificeerd en op basis van deze factoren werd een predictie-model ontwikkeld. De gemiddelde tumordichtheid op CT en het tumorvolume op CT waren predictief voor de aanwezigheid van microscopische ziekte. Uiteindelijk zouden deze risicofactoren kunnen worden gebruikt om de bestralingsdosis op het weefsel rondom de macroscopische tumor per individu aan te passen. Op deze manier kan het evenwicht tussen lokale tumorcontrole en het sparen van het normale weefsel in elke individuele patiënt worden geoptimaliseerd.

In hoofdstuk 3 en 4 werden de resultaten geëvalueerd van selectieve klierbestraling van FDG-PET positieve mediastinale klieren in SCLC. Bij een conventionele bestraling worden alle mediastinale klierstations profylactisch bestraald, resulterend in grote bestralingsvolumes. In NSCLC is inmiddels aangetoond dat selectieve bestraling van klieren die positief zijn op CT of PET veilig is. Selectieve bestraling van CT-positieve klieren leidde in SCLC echter tot een onacceptabele hoeveelheid (11%) geïsoleerde klierrecidieven. Op basis van de hypothese dat FDG-PET betrouwbaarder is dan CT voor de detectie van positieve klieren in SCLC, werd in **hoofdstuk 3** een planning studie uitgevoerd. Er werden twee conformele bestralingsplannen ontwikkeld, één voor selectieve bestraling van CT-positieve klieren, de andere voor PET-gebaseerde selectieve klierbestraling. In 24% van de patiënten werd een verschil gevonden tussen de bestralingsplannen voor PET- en CT gebaseerde klierbestraling. Vervolgens werd een prospectieve studie uitgevoerd welke beschreven wordt in **hoofdstuk 4**. In deze prospectieve studie werd de veiligheid van PET-gebaseerde selectieve klierbestraling geëvalueerd in 60 SCLC patiënten. Twee van hen (3%) ontwikkelden een geïsoleerd klierrecidief. De mediane overleving bedroeg 19 maanden. De behandeling resulteerde in een opvallend laag percentage patiënten met een graad 3 of hogere slokdarmtoxiciteit.

Het lage aantal geïsoleerde klierrecidieven samen met een lage toxiciteit ondersteunt de toepassing van PET-gebaseerde selectieve klierbestraling in stadium I-III SCLC. Indien in de toekomst meer conformele bestralingstechnieken worden toegepast zullen resultaten opnieuw moeten worden geëvalueerd aangezien deze nieuwe technieken gepaard gaan met een andere dosisverdeling rondom het doelvolumen van de radiotherapie.

Deel II: Waarde van FDG-PET in de evaluatie na behandeling van het lokaal uitgebreide longcarcinoom

In het tweede deel van het proefschrift werd de toegevoegde waarde onderzocht van een FDG-PET-CT na curatieve behandeling van het lokaal uitgebreide longcarcinoom. In **hoofdstuk 5** werd bij 100 NSCLC patiënten prospectief beoordeeld of een PET-CT 3 maanden na de behandeling progressie kan detecteren die in aanmerking komt voor herbehandeling met curatieve opzet. In een klein aandeel (2%) van de patiënten werd progressie vastgesteld die in opzet curatief kon worden behandeld. Dit was alleen het geval bij de patiënten die asymptomatisch waren op het moment van de PET-CT scan. Progressie werd bij deze patiënten alleen gedetecteerd met PET, niet met uitsluitend de CT-scan.

De resultaten van deze studie vormden de basis van de economische evaluatie die wordt beschreven in **hoofdstuk 6**. In deze studie werd de kosteneffectiviteit op de lange termijn vergeleken van verschillende follow-up strategieën: de PET-CT gebaseerde follow-up, een follow-up met CT-scan, of een conventionele follow-up waarbij alleen een X-thorax wordt vervaardigd. De kosteneffectiviteit van de verschillende strategieën werd uitgedrukt in zogenaamde incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICER's). Deze ratio geeft de additionele kosten aan per gewonnen levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven gedurende dit jaar (quality adjusted life-year, QALY). Uit deze analyse kon worden afgeleid dat een PET-CT scan 3 maanden na behandeling een potentieel kosteneffectieve methode is vergeleken met conventionele follow-up, resulterend in een ICER van € 69.086 per gewonnen QALY. Aangezien het voordeel beperkt was tot de groep asymptomatische patiënten, is het waarschijnlijk even effectief en meer kosteneffectief om alleen een PET-CT te verrichten in deze patiëntengroep (€ 42.265 per QALY). CT-gebaseerde follow-up was in geringe mate effectiever dan conventionele follow-up, resulterend in een ICER van € 264.033 per QALY.

Concluderend geeft deel II van dit proefschrift aan dat een PET-CT 3 maanden na curatieve (chemo)radiotherapie een potentieel kosteneffectieve methode is voor de evaluatie na behandeling, en meer kosteneffectief is dan alleen een CT-scan. Op basis van het beschikbare bewijs is daarom een FDG-PET-CT te prefereren boven alleen een CT-scan 3 maanden na behandeling. Aanvullend onderzoek is zinvol ter reductie van de onzekerheid in de besluitvorming rond beeldvorming in de follow-up.

Deel III: Nieuwe PET-tracers voor de niet-invasieve beeldvorming van tumoreigenschappen

Deel III van dit proefschrift bestaat uit 2 studies die de veiligheid van nieuwe PET-tracers evalueren, beide gericht op specifieke biologische eigenschappen van kankercellen. **Hoofdstuk 7** beschrijft de resultaten van een fase I studie met ^{18}F -HX4 in incurabele kankerpatiënten. ^{18}F -HX4 is een recent ontwikkelde radioactieve merkstof voor cellen met zuurstoftekort (hypoxie), behorend tot de familie van 2-nitroimidazolen. Er werd een studieopzet met 2 dosisstappen gebruikt. In elke stap werden 3 patiënten geïncubeerd. PET-CT beelden van de grootste tumorlokalisatie werden verkregen op 30, 60 en 120 minuten na injectie van ^{18}F -HX4. In geen van de geïncubeerde patiënten werd toxiciteit geobserveerd. De mediane tumor-spier ratio 120 minuten na injectie was 1.40 (range: 0.63-1.98). Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat PET met ^{18}F -HX4 niet gepaard gaat met toxiciteit. Momenteel worden studies opgezet met als doel het optimale tijdstip voor de PET scan te bepalen. In preklinische studies met proefdieren zijn tumor-bloed ratio's tot een waarde van 7.6 gedetecteerd indien op latere tijdstippen na injectie werd gescand.

In **hoofdstuk 8** wordt de veiligheid geëvalueerd van cetuximab gelabeld met de radioactieve tracer Zirconium-89 (^{89}Zr). Cetuximab is een antilichaam gericht tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Activatie en overexpressie van EGFR in kankercellen is geassocieerd met de ontwikkeling van resistentie voor radiotherapie en chemotherapie. De toxiciteit van twee verschillende doseringsschema's van ^{89}Zr -cetuximab werd onderzocht. In beide schema's werd de dosering van het gelabelde cetuximab voorafgegaan door een standaard "laaddosis" ongelabeld cetuximab. Op dag 4, 5 en 6 (stap 1), of dag 5, 6 en 7 (stap 2) na injectie werden PET-CT beelden verkregen. Vijf van de zes patiënten ontwikkelden huidtoxiciteit, een bekende bijwerking van cetuximab. Additionele toxiciteit ten gevolge van de toediening van het gelabelde cetuximab werd niet geobserveerd. De maximale tumor-bloedratio was 1.6 (range: 0.42-1.60). Toekomstige studies zijn nodig om de optimale beeldvormingsomstandigheden te definiëren, waaronder de optimale laaddosis ongelabeld cetuximab. Uiteindelijk kan de visualisatie en de kwantificatie van cetuximabopname door de tumor met PET voor en tijdens (chemo)radiotherapie een belangrijke invloed hebben op een juiste selectie van patiënten voor behandeling met cetuximab.

Tenslotte wordt in deel IV van dit proefschrift de rol van PET in de gecombineerde modaliteitsbehandeling van longkanker bediscussieerd. **Hoofdstuk 9** bestaat uit een review van de beschikbare literatuur over dit onderwerp. **Hoofdstuk 10** beschrijft de belangrijkste resultaten van het proefschrift in het licht van het momenteel beschikbare bewijs. Hiernaast worden toekomstperspectieven beschreven ten aanzien van verder wetenschappelijk onderzoek.

Concluderend biedt FDG-PET verschillende mogelijkheden om de gecombineerde modaliteitsbehandeling van het lokaal gevorderde longcarcinoom te verbeteren. Dit geldt zowel op het gebied van het definiëren van het doelgebied voor radiotherapie, als voor de evaluatie na de behandeling. Prospectieve gerandomiseerde studies op dit gebied worden aanbevolen. Andere tracers dan ^{18}F FDG bieden de mogelijkheid om patiënten te selecteren met de hoogste kans op baat van behandeling met radiosensitizers gericht op hypoxie of middelen gericht tegen receptoren op het oppervlak van kankercellen. Aanvullend wetenschappelijk onderzoek is echter noodzakelijk voordat deze tracers in de klinische praktijk kunnen worden geïntroduceerd.

