

Radiotherapy in non-small cell lung cancer : does PET make the difference?

Citation for published version (APA):

van Baardwijk-Renkens, A. A. W. (2008). *Radiotherapy in non-small cell lung cancer : does PET make the difference?*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2008

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.

SUMMARY

Introduction

Chapter 1 contains a general introduction of the staging and treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Moreover, the general role of the positron emission tomography (PET) scan in staging of NSCLC cancer is discussed and the objectives of this thesis are described.

The main questions addressed in this thesis are:

- What is the biological meaning of FDG-uptake on PET scan?
- Can FDG-PET-CT scan further improve the characterization and definition of the target volume?
- Can the treatment of NSCLC be improved by individualization of radiotherapy?

In Chapter 2 a review is given of the current role of PET(-CT) scan in radiation treatment of NSCLC. Until recently PET scan, mainly using ^{18}F -Fluoro-deoxyglucose (FDG) as a tracer was primarily used for staging purposes in NSCLC, because of its high accuracy compared with CT. Its use has in individual patients resulted in a change in stage and treatment. Nowadays PET is also increasingly used to define target volume in radiation treatment planning for NSCLC. Although both an increase as well as a decrease in target volumes has been described, most studies have shown a mean decrease of 20 to 25%. Changes are mainly caused by a change in nodal target volume and the exclusion of atelectasis. Incorporation of PET seems to improve tumour coverage and spare normal tissues, which may lead to less toxicity or the possibility to escalate dose. Moreover, combining PET and CT reduces interobserver variability in target volume delineation compared with CT alone. However, more research is needed to assess the exact role of PET in radiation treatment of NSCLC.

The biological meaning of FDG uptake in NSCLC

The biological meaning of the uptake of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) as visualized on PET scan is discussed in Chapter 3 and Chapter 4. The maximal uptake of FDG in the primary tumour was consistently shown to be an independent prognostic factor for survival. But the actual mechanisms by which a high FDG uptake leads to a worse prognosis are not well known. Chapter 3 describes the results of a retrospective study, in which the relation between the maximal standardized uptake value (SUV_{max}) and a proliferation-related marker (Ki-67), glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) and hypoxia related markers (HIF-1 α and CAIX) was investigated. One hundred and two patients, scheduled for complete resection, received a diagnostic PET scan and their surgical specimens were used for immunohistochemical staining. It was shown that the actuarial survival was worse for patients having a tumour with a high SUV_{max} . Moreover, tumours with a high SUV_{max} expressed in a higher proportion HIF-1 α and GLUT-1 compared with tumours with a low SUV_{max} . Both markers are upregulated under hypoxic conditions. This study provides evidence that not only in vitro, but also in vivo hypoxia is associated with an increase in FDG uptake.

Tumours are heterogeneous for several biological characteristics; therefore it is the ultimate aim to visualize tumour characteristics by imaging. Variations in the FDG uptake within the tumour might reflect heterogeneity of ongoing pathophysiological processes. In Chapter 4 the feasibility to correlate intra-tumour heterogeneity as visualized on FDG PET with histology for NSCLC is evaluated. For this purpose we used an ex-vivo model. FDG was injected just before surgery and the surgical specimen were scanned. The procedure was feasible in all 5 patients. This method can also be applied to other tumour types and PET tracers, and can provide more insight information in the biological correlates of intra-tumour heterogeneity. Finally, this would allow for specific targeting and hence improvement of treatment outcome in NSCLC.

The role of FDG-PET scan in radiotherapy of NSCLC

Chapters 5 to 7 deal with the role of PET-CT before, during and after radiation treatment. First of all, before start of radiotherapy delineation accuracy can be improved using PET. The PET scan signal can be utilized to automatically delineate tumours. In Chapter 5 the Source-to-Background (SBR) based auto-contouring method is validated for NSCLC. The maximal tumour diameter of the SBR based auto-contour correlated strongly with the macroscopic diameter of primary tumours and was shown to be accurate for involved lymph nodes. Moreover, the influence on interobserver variability compared with manual PET-CT based gross tumour volume (GTV) delineation was investigated. The auto-contour based target volumes decreased the delineated target volumes and reduced the interobserver variability. Auto-contouring may therefore further improve the quality of target delineation in NSCLC patients.

PET-CT scan also be used to assess changes in tumour volume, tumour motion and FDG uptake during a course of fractionated radiotherapy. The results of repeated PET-CT scans and Respiration Correlated CT scans prior to treatment and in the first and second week of radiotherapy are reported in Chapter 6. A striking heterogeneity of tumour volume changes was observed at all time points. Although for the majority of patients the tumour volume only changed slightly (<30%), in some patients (4/23) the volume decreased >30% and in others (3/23) the volume increased >30%. No significant changes in average tumour motion or breathing frequencies were observed during fractionated radiotherapy. These findings underscore the need for repeated imaging during the course of radiotherapy, since an increase in volume without changing the radiation fields will lead to inadequate tumour coverage.

In Chapter 7 we investigated changes in FDG uptake during fractionated radiotherapy in relation to metabolic response after radiation treatment. Like for tumour volumes, the evolution of SUV_{max} showed a large intra-individual heterogeneity. Whereas for metabolic responders no change in SUV_{max} was observed during radiotherapy, metabolic non-responders showed an 48% increase during first week followed by a decrease in the second week. Furthermore, non-responders had a higher SUV_{max} compared with responders at all time points investigated and showed a significantly worse overall survival compared to metabolic responders. The difference in time trends in SUV_{max} might reflect intrinsic tumour characteristics and might finally enable adjustment of treatment.

Clinical implications: the role of individualized radiotherapy in NSCLC

The use of PET-CT scan for target volume delineation may reduce the delineated target volume and might therefore give the possibility to escalate dose. Dose-escalation is one of the approaches to overcome the high number of local recurrences, which is one of the major problems after (chemo-)radiation in NSCLC. Therefore, for each individual patient the highest therapeutic ratio should be achieved by increasing the total tumour dose (TTD) to the limits of normal tissues; the so-called individualized maximal tolerable dose.

Chapter 8 depicts the theoretical gain in estimated tumour control probability (TCP) that can be achieved when an individualized maximal tolerable dose (MTD) prescription is used. Five treatment plans were compared; the first two employed a classic fractionation of 2 Gy/day (5 days/week) to a total dose of 60 Gy (QD_{classic}) or determined by individualized MTD dependent upon normal tissue dose constraints for lung and spinal cord (QD_{MTD}). The third scheme assumed a hypofractionated schedule of 2.75 Gy fractions (QD_{hypofr}), while the fourth and fifth scheme were based on hyperfractionation and acceleration (1.8 Gy twice daily, BID_{classic} and BID_{MTD}). While both dose-escalation and hypofractionation resulted in an increase in mean estimated TCP compared with a classic fractionation to a total dose of 60 Gy, the combination of escalation and acceleration (BID_{MTD}) improved the mean estimated TCP with more than 25%.

In Chapter 9 we report the first results of a prospective feasibility trial applying the MTD prescription model. All 28 patients included in this study were irradiated using an individualized prescribed total tumour dose, based on normal tissue dose constraints (mean lung dose of 19 Gy and maximal spinal cord dose of 54 Gy) up to a maximal TTD of 79.2 Gy in 1.8 Gy fractions twice daily. The TTD was most often limited by the mean lung dose. Acute toxicity was in general mild, although 1 patient died due to pneumonitis. Concerning late toxicity, 2 patients had grade 3 toxicity. We showed that an individualized maximal tolerable dose irradiation, based on normal tissue dose constraints, is feasible and that initial results showing a median overall survival of 19.6 months are promising.

Finally, Chapter 10 contains a discussion of the results of this thesis with regard to the current standard of radiation treatment of NSCLC. Furthermore, it contains the general conclusions and future perspectives.

SAMENVATTING

Introductie

Hoofdstuk 1 bevat allereerst een algemene introductie met betrekking tot de stadiëring en de behandeling van longkanker. In Nederland bedraagt het aantal nieuwe patiënten met longkanker ongeveer 9000 per jaar. Longkanker is de tweede meest voorkomende kanker bij mannen en de derde bij vrouwen (www.ikcnet.nl). De prognose van longkanker is in het algemeen slecht met een 1-jaarsoverleving van ongeveer 40% en een 5-jaarsoverleving van 15%.

Longkanker kan worden onderverdeeld in het kleincellige (20%) en niet-kleincellige type (80%). De behandeling van niet-kleincellige longkanker is afhankelijk van het stadium van de ziekte en de algemene conditie van de patiënt. Patiënten met een vroeg stadium van longkanker, die in een goede algemene conditie zijn, komen in aanmerking voor chirurgische resectie. Patiënten met lokaal gevorderde ziekte komen in principe in aanmerking voor een gecombineerde behandeling van radiotherapie en chemotherapie. En in het geval van metastasen kan worden gekozen voor palliatieve chemotherapie en/of ondersteunende zorg. In dit stadium kan radiotherapie een belangrijke rol spelen bij de palliatie van pijnlijke (bot)metastasen.

De positron emissie tomografie (PET) scan heeft een belangrijke rol in de diagnostiek van longkanker. De PET scan is een functionele beeldvormingstechniek, waarbij een radioactieve isotoop wordt ingebracht in de patiënt. Met behulp van een speciale camera kan de straling, uitgezonden door de radioactieve isotoop, gedetecteerd worden en kan er een afbeelding gemaakt worden van de verdeling van de isotoop in het lichaam. ¹⁸F-Fluoro-deoxyglucose (FDG) is de meest gebruikte radioactieve isotoop en geeft inzicht in het glucose metabolisme.

In het eerste hoofdstuk worden eveneens de doelstellingen van dit proefschrift beschreven, waarbij een drietal vragen centraal staan:

- Wat is de biologische betekenis van opname van FDG in de longtumor op de PET scan?
- Wat is de rol van de PET scan in de radiotherapeutische behandeling van niet-kleincellige longkanker?
- Kan de behandeling van niet-kleincellige longkanker verbeterd worden door de toepassing van geïndividualiseerde radiotherapie?

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de huidige rol van de PET scan in de radiotherapeutische behandeling van longkanker. De PET scan wordt veelal gebruikt voor de stadiëring van longkanker, omdat de PET scan accurater is dan de computer tomografie (CT). Op basis van de PET scan wordt in een aantal individuele gevallen een ander klinisch stadium vastgesteld, wat leidt tot een wijziging van de voorgenomen behandeling. De PET scan kan ook gebruikt worden om het doelvolume ten behoeve van de radiotherapieplanning te bepalen. Toevoeging van de PET scan informatie aan conventionele beeldvorming leidt in een aanzienlijk aantal patiënten tot een verandering van het doelvolume. Deze verandering wordt voornamelijk bepaald door een verschil in het aantal aangedane lymfeklieren op basis van de PET scan in vergelijking met de CT scan. Daarnaast biedt de PET scan de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen tumor en atelectase (een aandoening waarbij een deel van de long geen

lucht meer krijgt en daardoor samenvalt). Gemiddeld neemt het doelvolumen door het gebruik van de PET scan 20 tot 25% af. Door het gebruik van de PET scan kan de tumor beter gevisualiseerd worden, waardoor de exacte positie van de tumor met een grotere nauwkeurigheid bepaald kan worden. Dit heeft als gevolg dat er een kleiner risico is op het geografisch missen van een deel van de tumor. Daarnaast kan de PET scan leiden tot een betere sparing van het omliggende gezonde weefsel, met als consequentie een afname van de bijwerkingen en/of de mogelijkheid tot het geven van een hogere radiotherapiedosis. Een ander voordeel van de combinatie van de PET en CT scan ten behoeve van de bepaling van het radiotherapie doelvolumen, is dat de variatie van intekening tussen de verschillende artsen afneemt. Aanvullend onderzoek is echter nog nodig om de uiteindelijke rol van de PET scan in de radiotherapeutische behandeling van longkanker te bepalen.

De biologische betekenis van de opname van FDG in longkanker

De biologische betekenis van de opname van FDG, zoals deze gezien wordt op de PET scan, wordt besproken in hoofdstuk 3 en 4. De maximale opname van FDG in de primaire tumor is een prognostische factor met betrekking tot overleving. Over het onderliggende mechanisme, waarom een hoge FDG opname leidt tot een slechte prognose, is weinig bekend. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van een retrospectieve studie, waarin de relatie tussen de maximale opname van FDG uitgedrukt als 'standardized uptake value' (SUV_{max}) en de immunohistochemische expressie van diverse markers beschreven. In het totaal ondergingen 102 patiënten met longkanker een PET scan voorafgaande aan een operatie. Biopsies van de tumor genomen uit het longpreparaat werden gebruikt voor immunohistochemische kleuringen: een proliferatie gerelateerde marker (Ki-67), glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) en hypoxie gerelateerde markers (HIF-1 α and CAIX). De overleving van patiënten met een tumor met een hoge SUV_{max} was beduidend slechter dan die van patiënten met een tumor met een lage SUV_{max} . Bovendien toonden tumoren met een hoge SUV_{max} in grotere mate aankleuring voor de markers HIF-1 α en GLUT-1 in vergelijking met tumoren met een lage SUV_{max} . Beide markers komen in toenemende mate tot expressie onder hypoxische omstandigheden. Deze studie toont aan dat niet alleen *in vitro*, maar ook *in vivo* hypoxie geassocieerd is met een toename in opname van FDG.

Tumoren tonen heterogeniteit voor diverse biologische kenmerken. Het zou daarom uiterst interessant zijn als deze heterogeniteit in beeld gebracht kan worden door middel van beeldvorming. Mogelijk geeft de variatie in opname van FDG binnen een tumor, zoals deze gezien wordt op de PET scan, heterogeniteit in biologische processen binnen de tumor weer. In hoofdstuk 4 wordt een *ex-vivo* methode beschreven, waarin de intra-tumor heterogeniteit in FDG opname wordt gecorreleerd met onderliggende pathofysiologische processen. Hiervoor werd bij 5 patiënten FDG toegediend juist voor de operatie en werd de verwijderde tumor gescand in de PET scanner. Deze methode is bruikbaar en kan eveneens toegepast worden in andere tumoren en met behulp van andere PET tracers. De *ex-vivo* methode kan meer inzicht geven in de biologische achtergrond van intra-tumor heterogeniteit zoals gevisualiseerd op de PET scan. De informatie verkregen via deze methode geeft de mogelijkheid voor specifieke, doel-

gerichte behandeling van de verschillende subvolumina binnen een tumor met als uiteindelijke doel de verbetering van de behandelingsresultaten van niet-kleincellige longkanker.

De rol van de FDG-PET scan in de radiotherapeutische behandeling van niet-kleincellige longkanker

Hoofdstuk 5 tot en met 7 beschrijven de rol van de PET-CT scan voorafgaande aan, gedurende en na afloop van de radiotherapeutische behandeling van niet-kleincellige longkanker. Voorafgaande aan de radiotherapie kan de PET scan gemaakt worden om het doelvolumen van de radiotherapie te bepalen. Het PET signaal kan gebruikt worden om de tumor automatisch in te tekenen. In hoofdstuk 5 wordt de automatische intekening van de tumor gebaseerd op de 'Source-to-Background' (SBR) methode gevalideerd voor niet-kleincellige longkanker. De maximale diameter van de primaire tumor vastgesteld door middel van de SBR methode toonde een goede correlatie met de macroscopische diameter zoals vastgesteld bij pathologisch onderzoek. Eveneens blijkt de SBR methode accuraat te zijn voor de intekening van aangedane lymfeklieren. In deze studie is ook gekeken naar de invloed van de automatische intekening op de variatie van intekening van de tumor door verschillende artsen. Als uitgangssituatie werd de intekening van 33 longtumoren door 5 artsen gebruikt. Vervolgens werd deze 5 artsen gevraagd de 33 tumoren nogmaals in te tekenen, nu met de SBR autocontour als uitgangspunt. Hierdoor nam het gemiddelde ingetekende volume af en de variatie tussen de diverse intekeningen van de artsen nam eveneens af. De SBR automatische intekeningmethode verbetert de kwaliteit van de intekening bij niet-kleincellige longkanker en dient te worden gebruikt als basis voor klinische studies en in de dagelijkse praktijk.

De PET-CT scan kan eveneens gebruikt worden om veranderingen gedurende de radiotherapeutische behandelingen in beeld te brengen. In dit proefschrift worden de veranderingen in het tumor volume, de tumor beweging en de mate van opname van FDG beschreven. In hoofdstuk 6 worden de resultaten van herhaalde PET-CT scans en herhaalde ademhalingsgecorrleerde CT scans voorafgaande aan de radiotherapie en gedurende de eerste 2 weken van de radiotherapie gepresenteerd. Er werd een grote variatie in individuele tumorvolumeveranderingen gezien. Bij sommige patiënten (4/23) neemt het tumorvolume af (>30%), terwijl bij anderen (3/23) het tumorvolume met meer dan 30% toeneemt. Het merendeel van de patiënten toont echter geen evidente verandering in het tumorvolume gedurende de bestralingsperiode. Deze studie toonde geen significante veranderingen in gemiddelde tumorbeweging en/of ademhalingsfrequentie gedurende de bestraling. Echter gezien het feit dat een toename in tumorvolume zonder aanpassing van de radiotherapievelen kan leiden tot een inadequate dekking van de dosis ter plaatse van de tumor, is het van wezenlijk belang om het tumorvolume gedurende de radiotherapie door middel van CT te controleren.

In hoofdstuk 7 worden de veranderingen in opname van FDG gedurende en na afloop van de radiotherapie beschreven. De veranderingen in maximale FDG opname (SUV_{max}) in de tumor tonen een grote variatie tussen de verschillende patiënten. De PET-CT scan

zeventig dagen na de laatste fractie radiotherapie werd gebruikt om de mate van metabole respons te bepalen. Patiënten, die op dit tijdstip een complete of partiele respons toonde, leefden significant langer dan de zgn. metabole non-responders. Bovendien toonden deze 2 groepen patiënten verschillende patronen van SUV_{max} gedurende de bestraling. Terwijl er bij metabole responders sprake was van een stabiele SUV_{max} gedurende de radiotherapie, toonde de groep metabole non-responders een gemiddelde toename van 48% van de SUV_{max} gedurende de 1^e week, gevolgd door een afname in de 2^e week van de radiotherapie. Op alle onderzochte tijdstippen hadden de metabole non-responders een hogere SUV_{max} als de metabole responders. Het verschil in de hoogte van de SUV_{max} en het verschillende tijdsbeloop kan mogelijk veroorzaakt worden door intrinsieke tumorkarakteristieken. De veranderingen in volume dan wel opname van FDG zouden uiteindelijk gebruikt kunnen worden om de behandeling gedurende de radiotherapie aan te passen.

Klinische implicaties: de rol van geïndividualiseerde radiotherapie van niet-kleincellige longkanker

Het gebruik van de PET-CT scan voor de bepaling van het doelvolume kan leiden tot een afname van het doelvolume. Dit geeft de mogelijkheid om de radiotherapiedosis te verhogen, zonder dat daarbij een veranderd bijwerkingsprofiel van normale weefsels verwacht hoeft te worden. Na (chemo-)radiatie is het aantal patiënten, dat een lokaal recidief ontwikkelt echter nog erg hoog. Dosis-escalatie wordt gezien als één van de mogelijkheden om het aantal lokale recidieven te verminderen. Het is daarom van belang dat iedere individuele patiënt de hoogst mogelijke radiotherapiedosis (de zgn. totale tumor dosis, TTD) toegediend krijgt ter plaatse van de lokale tumor en de aangedane lymfeklieren. Hierbij dient de tolerantie van de gezonde weefsels wel in acht genomen te worden. Dit principe wordt de geïndividualiseerde maximaal tolerabele dosis genoemd.

In hoofdstuk 8 wordt het theoretische model van de geïndividualiseerde maximaal tolerabele dosis beschreven en de mogelijke winst in tumor controle, die hiermee behaald kan worden. In dit hoofdstuk worden 5 radiotherapieschema's met elkaar vergeleken: een conventioneel klassiek schema, een geaccelereerd radiotherapie-schema (meerdere fracties per dag), een gehypofractioneerd schema (een hogere fractiedosis) en twee geïndividualiseerde schema's (een schema in éénmaal dagelijkse fracties en een geaccelereerd schema). Deze planningsstudie laat zien dat er een grote winst is te verwachten met betrekking tot de kans op tumor controle bij de toepassing van een geïndividualiseerd, geaccelereerd schema in vergelijking met alle andere radiotherapieschema's.

In hoofdstuk 9 worden de eerste resultaten beschreven van een prospectieve, klinische studie waarin het geïndividualiseerde maximaal tolerabele dosis schema werd toegepast. In totaal werden 28 patiënten geïncludeerd in de studie. De patiënten werden bestraald tot een maximaal tolerabele dosis gebaseerd op de normale weefsel-tolerantie, te weten een gemiddelde longdosis van 19 Gy en een maximale dosis op het ruggenmerg van 54 Gy. De maximaal voorgeschreven dosis bedroeg 79,2 Gy gegeven in fracties van 1,8 Gy tweemaal daags. De totale bestralingsdosis werd het vaakst

beperkt door de gemiddelde longdosis. De acute bijwerkingen waren in het algemeen mild, hoewel 1 patiënt is overleden ten gevolge van een longontsteking. Met betrekking tot de bijwerkingen op lange termijn hadden 2 patiënten een graad 3 bijwerking. Deze studie heeft aangetoond dat radiotherapie op basis van een geïndividualiseerde maximaal tolerabele dosis, waarbij rekening wordt gehouden met de normale weefsel-tolerantie, haalbaar is. De eerste resultaten zijn veelbelovend, en tonen een mediane overleving van 19,6 maanden en een 1-jaars en 2-jaars overleving van respectievelijk 57,1% en 47,1%.

Ten slotte, bevat hoofdstuk 10 de discussie van de resultaten beschreven in dit proefschrift ten aanzien van de huidige standaard behandeling en de recente literatuur. In dit hoofdstuk worden eveneens de toekomstperspectieven beschreven.