

Positronemissietomografie als voorspeller van de behandeluitkomst bij hoofd-halskanker

Editorial bij de bijdrage van E.G.C. Troost, B.A.W. Hoeben, P.N. Span, C.M.L. van Herpen, J. Bussink, A.I.J. Arens, W.J.G. Oyen, en J.H.A.M. Kaanders, getiteld 'FLT-PET gedurende (chemo)radiotherapie als vroegtijdige voorspeller van de behandeluitkomst bij hoofd-halstumoren'

R. de Bree

(*Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:305-7)

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 2.900 patiënten hoofd-halskanker gediagnosticeerd. Bij een derde van deze patiënten betreft het een tumor in een vroeg stadium die doorgaans effectief kan worden behandeld met chirurgie of radiotherapie, terwijl bij tweederde van de patiënten het een tumor in een vergevorderd stadium betreft die bij voorkeur wordt behandeld met een combinatiebehandeling van chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie. Vaak moet een keuze worden gemaakt tussen een primair chirurgische behandeling met op indicatie adjuvante behandeling (radiotherapie met of zonder chemotherapie) en een niet-chirurgische behandeling bestaande uit radiotherapie met of zonder chemotherapie. Het moge duidelijk zijn dat wanneer een tumor irresectabel is deze patiënt alleen kan worden behandeld met een niet-chirurgische behandeling. Bij resectabele tumoren moet een keuze worden gemaakt tussen primaire chirurgie met eventuele adjuvante behandeling en radiotherapie met of zonder chemotherapie en salvagechirurgie bij residu of recidief van de tumor. Door verbeterde radiotherapie en chemotherapie kunnen patiënten tegenwoordig vaak (niet-chirurgisch) orgaan- en functiesparend worden behandeld. Verschillende modificaties kunnen de werking van radiotherapie verbeteren, maar gaan doorgaans wel gepaard met een toename van bijwerkingen.

Bij het maken van deze keuzes (chirurgische versus niet-chirurgische behandeling en al dan niet modificeren van de radiotherapie) worden de verwachte en geschatte kans op genezing en functioneren gewogen. Helaas gebeurt dit nog voornamelijk op basis van gemiddelde resultaten van grote groepen patiënten die ongeveer dezelfde tumor hebben en ongeveer hetzelfde zijn als de patiënt waarvoor een keuze moet worden gemaakt. Een

meer geïndividualiseerde behandelkeuze zou de kans op genezing met het beste functioneren (kwaliteit van leven) ongetwijfeld verbeteren. Factoren die zijn geassocieerd met de kans op genezing na een niet-chirurgische behandeling zijn het stadium, het volume en de HPV-status van de tumor. Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om de uitkomst van een behandeling vooraf beter te kunnen voorspellen, onder andere met moleculaire merkstoffen en het genetisch profiel van de tumor.

Troost et al. rapporteren in dit tijdschrift hun onderzoek naar de prognostische waarde van tumoropname van 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine (FLT) op een geïntegreerde PET/CT-scan bij hoofd-halskankerpatiënten die werden behandeld met (chemo)radiotherapie. Zij bevestigden dat het volume ('gross tumor volume' (GTV) bepaald op CT of visuele delineatie van het GTV op FLT-PET) een voorspeller is voor de locoregionale controle van hoofd-halskanker na radiotherapie, maar toonden ook dat de tumoropname van FLT de locoregionale controle na radiotherapie en na chemoradiotherapie en de ziekte-vrije overleving na chemoradiotherapie voorspelt.¹ Verschillende studies hebben de prognostische waarde van tumoropname van de meest toegepaste PET-tracer ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) voor behandeling van hoofd-halskankerpatiënten aangetoond.^{2,3} Zo vonden Allal et al. dat bij patiënten met stadium II-IV hoofd-halskanker de FDG-opname voor (chemo)radiotherapie de lokale tumorcontrole voorspelde: lokale controle van 86% en 55% voor respectievelijk lage (≤mediaan) en hoge 'standardized uptake value' (SUV).³ Deze beide PET-tracers hebben zo hun eigen voor- en nadelen, maar lijken nu beide een rol te kunnen spelen bij het voorspellen van de uitkomst van de behandeling.

Een andere benadering is het bepalen van de kans op genezing vroeg tijdens de behandeling zoals door Troost

Auteur: dhr. prof. dr. R. de Bree, afdeling KNO-heelkunde en hoofd-halschirurgie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 36 89, e-mailadres: r.debree@vumc.nl

et al. in dit tijdschrift beschreven. Wanneer de uiteindelijke kans op genezing kort na de start van de radiotherapie en/of chemotherapie laag is en chirurgie mogelijk is, kan de behandeling worden aangepast: intensivering van de behandeling of verandering van de behandelingsmodaliteit. Bij intensivering kan worden gedacht aan een hogere dosis radiotherapie op een bepaald gebied, acceleratie van radiotherapie of toevoeging van chemotherapie. Wanneer de behandeling wordt omgezet van (naar verwachting niet-succesvolle) (chemo)radiotherapie naar chirurgie wordt de patiënt de belasting en morbiditeit van (chemo)radiotherapie en een verhoogd risico op complicaties bij salvagechirurgie bespaard. Daarnaast zal, indien geïndiceerd, postoperatieve radiotherapie veelal nog mogelijk zijn. Dit alles zal uiteindelijk moeten resulteren in een betere kans op genezing met een betere kwaliteit van leven.

Een beperkt aantal studies heeft onderzoek gedaan naar het voorspellen van de behandeluitkomst kort na de start van radiotherapie. Naar het voorspellen van de uiteindelijke behandeluitkomst na 1 of 2 kuren inductiechemotherapie is al wel uitgebreid onderzoek gedaan. In gerandomiseerde klinische studies is het resultaat van inductiechemotherapie gebruikt om te beslissen of een patiënt verder diende te worden behandeld met (chemo)radiotherapie of chirurgie. Verschillende beoordelingscriteria zijn hiervoor gebruikt. De meeste studies gebruiken nog steeds de 'World Health Organization' (WHO)-criteria of 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST), waarbij de procentuele afname van de diameter van de tumor de basis vormt.^{4,5} Bij deze studies werd de respons op inductiechemotherapie bepaald door middel van (vaak niet verder gedefinieerd) klinisch onderzoek, bestaande uit lichamelijk onderzoek, endoscopie met of zonder bipten en conventioneel radiologisch onderzoek (CT of MRI). Dat deze responsevaluatie niet optimaal was, blijkt uit de noodzaak tot salvagechirurgie bij 4-21% van de patiënten die vanwege een (als zodanig beoordeelde) voldoende respons op inductiechemotherapie verder werden behandeld met (chemo)radiotherapie in plaats van chirurgie.⁶⁻⁸ In sommige studies was de locoregionale controle van chemoradiotherapie na (als voldoende beoordeelde) respons op inductiechemotherapie lager dan na chirurgie (bij niet-responders).⁹ Een betere diagnostische techniek voor responseevaluatie is dan ook gewenst.

Bij de behandeling van tumoren treden functionele veranderingen eerder op dan morfologische veranderingen, zoals bepaald door middel van conventionele CT en MRI. Modernere technieken om een (functionele) respons op

inductiechemotherapie te evalueren zijn PET, diffusie-gewogen MRI (DW-MRI) en perfusie-CT en -MRI. Enkele kleine studies hebben gerapporteerd over de waarde van FDG-PET na inductiechemotherapie bij hoofd-halskanker. Voor de definitie van responders en niet-responders worden verschillende afkapwaarden voor zowel absolute FDG-opname als procentuele afname gevonden en gebruikt. De studies zijn moeilijk met elkaar te vergelijken vanwege het gebruik van verschillende scanprotocollen en verschillen in correcties (bijvoorbeeld voor 'lean body mass' en glucosespiegel) en definitie van het gebied ('region of interest') waar de FDG-opname wordt gemeten (bijvoorbeeld gemiddeld, maximum of piek). Zodoende bestaan er verschillende vormen van SUV, waarvan SUV_{max} (de opnamewaarde van de pixel met de hoogste opname van een bepaalde tracer in de tumor of een ander bepaald gebied) de meest gebruikte is. Getracht wordt de standaardisatie te verbeteren door richtlijnen op te stellen.^{10,11} De ervaringen met DW-MRI, perfusie-CT en perfusie-MRI zijn nog beperkt.

Brun et al. beschreven al in 2002 dat vroeg tijdens behandeling met chemotherapie of radiotherapie van hoofd-halskanker een FDG-opname lager dan de mediane waarde was geassocieerd met een significant betere locoregionale controle in vergelijking met hogere FDG-opname.¹² Farrag et al. vonden bij 43 hoofd-halskankerpatiënten dat de SUV_{max} na 4 weken (chemo)radiotherapie (47 Gy) voorspellend was voor de algehele overleving, maar niet voor de locoregionale controle.²

Hentschel et al. analyseerden bij 37 patiënten FDG-opnames tijdens chemoradiotherapie voor vergevorderde hoofd-halskanker. Hoofd-halskankerpatiënten waarbij de SUV_{max} na 1 of 2 weken radiotherapie (10 of 20 Gy) meer dan 50% afnam, hadden een betere locoregionale controle en overleving dan patiënten met minder dan 50% afname.¹³

Hoewel FDG-opname met tumorrespons correleert, zou behandeling-geïnduceerde inflammatie (met verhoogde FDG-opname) de accuraatheid van FDG-opname als voorspellende factor kunnen beperken. Bij schildklierkanker werd na 3 dagen radiotherapie een verhoogde FDG-opname als gevolg van een inflammatoire reactie gevonden. Deze verhoging na 6 Gy werd gevolgd door een constante afname tijdens de behandeling.¹⁴ Een korte periode na chemotherapie kan de FDG-opname fluctueren, waarschijnlijk door een verhoogd metabolisme als gevolg van cellulair stress en instroom van FDG door beschadiging van celmembranen.¹⁵ Een FDG-opname 2 weken na de start van radiotherapie en bij voorkeur enkele dagen na chemotherapie lijkt daarom

een betrouwbare parameter voor het daadwerkelijke metabolisme van de tumor te zijn. Of deze timing ook voor andere tracers, zoals FLT, geldt is nog niet duidelijk. Troost et al. geven wel andere belangrijke redenen om voor dit tijdstip te kiezen: geen aanvullende informatie van latere scans, afname van signaal-achtergrondverhouding bij latere scans en de betere toepassing van eventuele therapiemodificaties.

Wanneer bekend is welke diagnostische techniek op welk tijdstip moet worden gebruikt, moeten nog afkappwaarden worden gevonden op basis waarvan de keuze voor een bepaalde behandelingsstrategie kan worden gemaakt. Hierbij spelen niet alleen de voorspellende waarde van de test, maar ook de te verwachten functionele uitkomst, belasting van de behandeling en de waardering van arts en patiënt voor deze aspecten een rol. Hoeveel respons tijdens de behandeling minimaal nodig is om een goed eindresultaat van de behandeling te krijgen, is nog niet duidelijk.

Er zijn aanwijzingen dat PET tijdens radiotherapie een rol kan gaan spelen bij het individualiseren en aanpassen van de behandeling van hoofd-halskankerpatiënten. Protocollen dienen nog te worden verfijnd, geoptimaliseerd en gestandaardiseerd voordat deze toepassing met daadwerkelijke aanpassing van behandeling in grote (gerandomiseerde) multicentrumstudies kan worden onderzocht.

Referenties

1. Troost EG, Hoebe BA, Span PN, et al. FLT-PET gedurende (chemo)radiotherapie als vroegtijdige voorspeller van de behandeluitkomst bij hoofd-halstumoren. *Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:308-17.
2. Farrag A, Ceulemans G, Voordeckers M, et al. Can 18F-FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? *Nucl Med Commun* 2010;31:495-501.
3. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, et al. Standardized uptake value of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1398-1404.
4. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
6. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998;34:224-8.
7. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
8. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:593-8.
9. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
10. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:181-200.
11. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, et al. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:294-301.
12. Brun E, Kjellen E, Tennvall J, et al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:127-35.
13. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1203-11.
14. Hautzel H, Muller-Gartner HW. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. *J Nucl Med* 1997;38:1384-6.
15. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-50.