

University of Groningen

Potential benefits of intensity-modulated proton therapy in head and neck cancer

van de Water, Tara Arpana

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Final author's version (accepted by publisher, after peer review)

Publication date:
2013

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van de Water, T. A. (2013). *Potential benefits of intensity-modulated proton therapy in head and neck cancer*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Summary

Summary

In head and neck cancer patients, target volumes are often complex shaped, large and surrounded by many critical and vital structures (e.g. the spinal cord, salivary glands, the hearing organ, the optic structures, the voice producing organ and structures involved in swallowing). Therefore, radiotherapy of the head and neck region is frequently associated with a variety of radiation-induced acute and late side effects that adversely affect quality of life. Xerostomia (the sense of a dry mouth) and swallowing dysfunction are the two most important radiation-induced late side effects that significantly affect patients' quality of life. Therefore, apart from eradication of the tumour, preservation of the function of the organs related to these side effects is of great clinical importance.

Over the years, radiotherapy treatment techniques have been improved and allow better conformation of the high dose region to the PTV, while OARs can be spared more adequately. Multiple studies indicated that compared with 2D and 3D-CRT radiotherapy, intensity modulated radiotherapy with photons (IMRT) can improve avoidance of the OARs relevant for xerostomia and swallowing dysfunction, which may subsequently result in an improved quality of life.

However, IMRT does not always result in a substantial improvement regarding sparing of the salivary glands and Swallowing Organs at Risk (SWOARs). Therefore, further dose reductions in the relevant OARs by using more advanced radiotherapy techniques, like proton therapy, can help to reduce the probability of xerostomia and swallowing dysfunction and thereby improve quality of life during and after radiotherapy treatment.

In this thesis we have investigated the potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy (IMPT) in relation to the current standard (IMRT) in terms of:

1. dose reductions to the OARs related to the two most important radiation-induced side effects, i.e. xerostomia and swallowing dysfunction, and
2. estimated reductions in the risk of these side-effects.

We have focused on *in silico* planning comparison (ISPC) studies, as clinical studies regarding toxicity outcomes are scarce and an ISPC is one of the first and necessary steps to investigate the potential of an emerging radiation technique referenced to the current standard.

When we started our project, delineation guidelines did not yet exist for OARs related to xerostomia and swallowing dysfunction. As even minimal inconsistencies in OAR volume definition and delineation may effect the outcome of estimated NTCP values, delineation guidelines will help to improve adequate reporting and interpretation of radiation treatment results. Therefore, in **chapter 2** we developed guidelines for delineation of the OARs involved, or potentially involved, in salivary dysfunction and xerostomia that eventually permit unambiguous reporting of dose-volume effect relationships for these OARs. Additionally, guidelines for delineation of the OARs involved, or potentially involved, in swallowing dysfunction were developed. These guidelines allowed us to consistently define all relevant OARs.

Subsequently, we reviewed the literature on ISPC studies that compared proton therapy with photon therapy to treat head and neck cancers (**chapter 3**). We evaluated the potential benefits of the different proton therapy techniques in terms of dose reductions to normal tissues and the potential to reduce subsequent radiation-induced side effects. The results of the reviewed ISPC studies indicated that protons have the potential to significantly reduce the normal tissue dose, while keeping similar or better target coverage. Scanned IMPT probably offers the biggest advantage and will allow for a substantial reduction of the probability of radiation-induced side effects.

In **chapter 4** we investigated whether IMPT with a 3-field setup (in this thesis referred to as standard IMPT, ST-IMPT) results in a significant dose reduction to the parotid and submandibular glands as compared with IMRT, and 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for oropharyngeal cancer. The results showed that compared with IMRT and 3D-CRT, IMPT dramatically improved sparing of

the parotid glands, without compromising target coverage. The amount of sparing varied widely among the individual patients. For most of the cases, the dose reductions obtained with IMPT translated into clinically relevant estimated reductions of salivary dysfunction and xerostomia as predicted by existing Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models. Those reductions are expected to result in improved patients' quality of life after and during treatment. IMPT did not result in significant improvements regarding sparing of the submandibular glands. Two possible explanations are given for this finding. The first explanation is that the lateral dose fall-off (the penumbra that affects the possible dose gradient steepness) of proton beams is larger than for the photon beams. Second, inhomogeneities such as bone-soft tissue and/or soft tissue-air transitions along the proton beam path can be of influence as these transitions result in degradation of the sharp distal edge of the Bragg peak and variable ranges of the individual proton pencil beams, which both degrade the dose distribution. With the ST-IMPT technique, beams were used that propagate through the oral cavity region and more caudally through the lung apex. Therefore, these beams may be affected by density inhomogeneities.

As it is considered worthwhile to spare the submandibular glands in addition to the parotid glands, and to improve avoidance of areas that are prone to variations in density heterogeneities, the next step was to investigate if more advanced IMPT techniques could further optimize the dose distributions. Two different advanced IMPT strategies were explored and the results were compared with the results as obtained with standard 3-field IMPT, ST-IMPT (**chapters 5 and 6**).

First we investigated whether IMPT with a reduced spot size (rsIMPT) could further reduce the parotid and submandibular gland dose compared with previously calculated ST-IMPT plans with a large spot size (**chapter 5**). This study showed that rsIMPT (using the same 3-field beam geometry as in the ST-IMPT technique) significantly reduced the dose to the parotid and submandibular glands, yielding a potential clinical benefit with regard to both parotid and submandibular gland salivary flow dysfunction and patient-rated xerostomia.

The second adaptation made to improve submandibular gland sparing, concerned the geometry of the proton beams (**chapter 6**). We investigated whether a more advanced 6-beam split-field IMPT technique could further improve (1) the reduction of radiation dose to the parotid and submandibular glands, and (2) the avoidance of those air cavities and other heterogeneities that may impair the accuracy of dose delivery. The results showed that, compared with ST-IMPT, 6-beam split-field IMPT significantly reduced unnecessary normal tissue irradiation and improved sparing of the contralateral submandibular gland, whereas similar dose results were obtained for the ipsilateral submandibular gland and the parotid glands. Moreover, 6-beam split-field IMPT significantly improved sparing of the sublingual glands, the oral cavity and the mandible in 90 to 100% of the cases (without application of dose-volume objectives for these structures), indicating an improved avoidance of the oral cavity region that may encompass variable density heterogeneities. Hence, this beam geometry may contribute to improved robustness of proton therapy in head and neck cancer.

In **chapter 7** we investigated the potential benefits of IMPT regarding the late side effect swallowing dysfunction. We compared swallowing-sparing IMRT (SW-IMRT) with swallowing-sparing IMPT (SW-IMPT). In addition to standard (ST) IMRT and ST-IMPT plans, for each patient one swallowing-sparing (SW) IMRT plan and two SW-IMPT plans with a 3-beam and a 7-beam setup, respectively, were created. In the standard plans the parotid and submandibular glands were spared as much as possible, whereas in the SW-IMRT and SW-IMPT plans, additional objectives were applied to the relevant SWOARs. On average, the mean parotid and contralateral submandibular gland doses were lowest with the IMPT plans and best with the 7-beam IMPT technique. Dose reductions to the SWOARs were largest with IMPT, in particular with 7B-SW-IMPT.

Using the recently developed NTCP models for physician-rated and patient-rated swallowing dysfunction showed that SW-IMPT has the potential to reduce the probability of swallowing dysfunction as compared with SW-IMRT. The largest

NTCP reductions were predicted for SW-IMPT with a 7-beam setup. The exact benefit of swallowing-sparing varied between patients.

Conclusions and future directions

With the individual steps made in this thesis we have explored the potential benefits of different IMPT treatment plans in head and neck cancer referenced to standard (ST)-IMRT (the current standard), regarding a reduction of the probability of the two most important radiation-induced side effects, i.e. xerostomia and swallowing dysfunction. In addition to what has previously been achieved in other studies with IMRT, regarding salivary gland sparing as well as sparing of the relevant swallowing organs at risk, the results presented in this thesis (Figures 1 and 2, **chapter 8**) indicate that protons have the potential to substantially further improve sparing of those OARs and hence, may contribute to an improved quality of life during and after curatively intended radiotherapy.

Currently, as no clinical data is available that allows for a clear distinction between head and neck cancer patients who will significantly benefit from proton therapy and those who will not (e.g. based on patient specific characteristics, like tumour size and shape in relation to surrounding anatomy), individual planning comparative studies are required to select patients that would most likely benefit from protons instead of photons. The work presented in this thesis can be used to further improve the clinical application of proton therapy in head and neck cancer.

Furthermore, to further improve and evaluate treatment plan robustness, future studies should (1) make use of recently developed treatment plan robustness analyses tools and (2) further investigate the most optimal way to implement beam-specific treatment planning margins in IMPT treatment planning.

Samenvatting

Samenvatting

In patiënten met hoofd-halskanker zijn de doelvolumes vaak groot en complex van vorm en omringd door veel risico-organen en vitale structuren (zoals het myelum, de speekselklieren, het gehoororgaan, de optische structuren, het stemvormende orgaan en de structuren die betrokken zijn bij het slikproces). Radiotherapie van het hoofd-halsgebied leidt daarom vaak tot verschillende ongewenste acute en late neveneffecten die een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. Xerostomie (het hebben van een droge mond) en slikproblemen zijn de twee belangrijkste radiatie-geïnduceerde late neveneffecten die de kwaliteit van leven van patiënten significant beïnvloeden. Om deze reden is, naast het kapot stralen van de tumor, het behoud van de functionaliteit van de organen gerelateerd aan deze neveneffecten van groot belang.

Gedurende de afgelopen jaren zijn de radiotherapietechnieken verbeterd en is het mogelijk geworden om het hoge dosisgebied beter te conformeren aan het doelgebied en de risico-organen beter te sparen. Meerdere studies hebben aangetoond dat in vergelijking met 2D- en 3D-conformatie radiotherapie, de geavanceerdere intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) met fotonen de risico-organen relevant voor xerostomie en slikproblemen beter kan sparen, zodat IMRT kan resulteren in een verbeterde kwaliteit van leven.

Echter, IMRT resulteert niet altijd in een substantiële verbetering met betrekking tot het sparen van de speekselklieren en de risico-organen gerelateerd aan slikproblemen. Geavanceerdere bestralingstechnieken, zoals protonentherapie, kunnen daarentegen helpen om de dosisreductie in de relevante risico-organen verder te verbeteren en daarmee de kans op xerostomie en slikproblemen te verminderen en vervolgens de kwaliteit van leven gedurende en na radiotherapie te verbeteren.

In dit proefschrift hebben we de potentiële voordelen onderzocht van gescande intensiteitsgemoduleerde protonentherapie ('scanned intensity-modulated proton

therapy', IMPT) ten opzichte van de huidige standaard radiotherapietechniek (IMRT) in termen van:

1. de dosisreducties in de risico-organen gerelateerd aan de twee belangrijkste radiotherapie-geïnduceerde neveneffecten, xerostomie en slikproblemen, en
2. de geschatte reducties van de kans op deze neveneffecten.

Wij hebben ons gefocust op *in silico* planningsvergelijkende ('*in silico* planning comparison', ISPC) studies, omdat er 1. bijna geen klinische studies over radiotherapie-geïnduceerde toxiciteit bestaan en 2. ISPC-studies een van de eerste en nodige stappen is om de mogelijkheden van een nieuwe bestralingstechniek ten opzichte van de huidige standaardtechniek te onderzoeken.

Toen ons onderzoeksproject startte, bestonden er nog geen intekenrichtlijnen voor de risico-organen ('organs at risk', OARs) gerelateerd aan xerostomie en slikproblemen. Echter, doordat heel kleine inconsistenties in het definiëren en intekenen van de OAR-volumes al effect kunnen hebben op de uitkomst van de voorspelde 'Normal Tissue Complication Probability'-waarden (NTCP, de kans op normale weefselschade), zullen intekenrichtlijnen helpen bij het verbeteren van het adequaat rapporteren en interpreteren van radiotherapie-behandelresultaten. Om deze reden hebben we intekenrichtlijnen voor OARs gerelateerd (of potentieel gerelateerd) aan speekselklierdysfunctie en xerostomie ontwikkeld, die er uiteindelijk voor zorgen dat we de dosis-volume-effectrelaties voor deze specifieke OARs zonder ambiguïteit kunnen rapporteren (**hoofdstuk 2**). Eveneens zijn er richtlijnen voor het consistent intekenen van de OARs gerelateerd (of potentieel gerelateerd) aan slikproblemen ontwikkeld. Deze richtlijnen hebben ervoor gezorgd dat we voor onze studie alle relevante OARs consistent konden intekenen.

Vervolgens hebben we de literatuur over ISPC-studies, die protonentherapie met fotonentherapie voor het behandelen van hoofd-halskanker vergelijken, gereviewd (**hoofdstuk 3**). We hebben de potentiële voordelen van verschillende protonentherapietechnieken geëvalueerd met betrekking tot (1) de mogelijkheid

om de dosis in risico-organen te reduceren en (2) de potentie om radiatiegeïnduceerde neveneffecten te verminderen. De resultaten van de gereviewde ISPC-studies lieten zien dat protontherapie, ten opzichte van fotontherapie, de potentie heeft om de dosis in het normale weefsel significant te verminderen, terwijl de dosisverdeling in het doelgebied gelijk blijft of beter wordt. Scannende IMPT levert waarschijnlijk de grootste verbetering op en zal een substantiële afname van de kans op radiatiegeïnduceerde neveneffecten mogelijk maken.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of IMPT met een drieveldentechniek (in dit proefschrift standaard IMPT genoemd, ST-IMPT), in vergelijking met IMRT en driedimensionale conformatie radiotherapie (3D-CRT), resulteert in een significante dosisreductie in de parotisspeekselklieren en de submandibulaire speekselklieren bij orofarynxkanker. De resultaten toonden aan dat IMPT, ten opzichte van IMRT en 3D-CRT, het sparen van de parotisspeekselklieren substantieel verbeterde zonder de dosisverdeling in het doelgebied te verslechteren. De mate van sparen varieerde sterk tussen de individuele patiënten. In de meeste gevallen resulteerde IMPT in een klinisch relevante reductie van de kans op speekselklierdysfunctie en xerostomie, zoals voorspeld met zogeheten NTCP-modellen (modellen waarmee de kans op normale weefselschade voorspeld kunnen worden). Verwacht wordt dat deze reducties zullen leiden tot een betere kwaliteit van leven van de patiënt gedurende en na de behandeling. IMPT resulteerde echter niet in significante verbeteringen met betrekking tot het sparen van de submandibulaire speekselklieren. Hiervoor worden twee mogelijke verklaringen gegeven. De eerste verklaring is dat de laterale dosisafval (de penumbra die de mogelijke steilheid van de dosisgradiënt beïnvloedt) van protonenbundels groter is dan die van fotonenbundels. Ten tweede kunnen inhomogeniteiten, zoals bot-zachtweefselovergangen en/of zachtweefsel-luchtovergangen, langs het traject van de protonenbundel van invloed zijn. Deze transitie resulteren in een degradatie van de scherpe distale dosisafval van de Bragg peak en in een variabele dracht van de individuele protonen. Beide degraderen de dosisverdeling. In de ST-IMPT-techniek worden bundels gebruikt die door de mondholte en (meer naar caudaal

toe) door de longtoppen gaan. Deze bundels kunnen daarom beïnvloed worden door inhomogeniteiten in de weefseldichtheid.

Omdat het de moeite waard is om (1) naast het sparen van de parotisspeekselklieren, de submandibulaire speekselklieren te sparen en (2) regio's met variaties in weefseldichtheden te vermijden, hebben we in de volgende stap van onze studie onderzocht of een meer geavanceerde IMPT-techniek de dosisverdeling verder kan optimaliseren. Twee verschillende geavanceerde IMPT-technieken zijn onderzocht en de resultaten zijn vergeleken met de resultaten zoals verkregen met de standaard drievelden IMPT-techniek, ST-IMPT (**hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6**).

Allereerst hebben we onderzocht of IMPT met een gereduceerde spotgrootte ('reduced spot' IMPT, rsIMPT) de dosis in de parotisspeekselklieren en de submandibulaire speekselklieren verder kan reduceren ten opzichte van de eerder gemaakte ST-IMPT-plannen met een grotere spotgrootte (**hoofdstuk 5**). Deze studie toonde aan dat rsIMPT (gebruik makend van dezelfde drievelden-bundelgeometrie als die toegepast is in de ST-IMPT-techniek) de dosis in de parotisspeekselklieren en de submandibulaire speekselklieren significant reduceert, hetgeen zal leiden tot een mogelijk klinisch relevant voordeel met betrekking tot parotisspeekselklierdysfunctie en submandibulaire speekselklierdysfunctie en patiëntgescoorde xerostomie.

De tweede wijziging, gemaakt om het sparen van de submandibulaire speekselklieren te verbeteren, betrof een aanpassing van de bundelgeometrie van de protonentechniek (**hoofdstuk 6**). We hebben onderzocht of een geavanceerdere zesbundelgeometrie met gesplitte velden (de zogenaamde '6-beam split-field IMPT', 6B-SFIMPT, techniek) het volgende verder kan verbeteren: (1) de reductie van de dosis in de parotisspeekselklieren en submandibulaire speekselklieren en (2) het vermijden van luchtholtes en andere inhomogeniteiten die de accuraatheid van de uiteindelijk gegeven dosis kunnen benadelen. De resultaten toonden aan dat, in vergelijking met ST-IMPT, 6B-SFIMPT de grootte van de onnodig bestraalde gebieden met gezond weefsel significant reduceerde en het sparen van de contralaterale submandibulaire speekselklier verbeterde, terwijl

de dosis in de ipsilaterale submandibulaire speekselklier en de parotis-speekselklieren gelijk waren gebleven. Verder verbeterde de 6B-SFIMPT-techniek in 90-100% van de gevallen het sparen van de sublinguale speekselklieren, de mondholte en de kaak significant (zonder toepassing van dosis-volume-eisen voor deze structuren), hetgeen een verbeterde vermijding van de mondholteregio, waar variaties in dichtheidsinhomogeniteiten kunnen voorkomen, aangeeft. Om deze reden zou deze nieuwe bundelgeometrie kunnen bijdragen in het verbeteren van de robuustheid van protontherapie in hoofd-halskanker.

In **hoofdstuk 7** hebben we de potentiële voordelen van IMPT met betrekking tot het late neveneffect slikproblemen onderzocht. We hebben slikstructuursparende IMRT ('swallowing-sparing IMRT', SW-IMRT) vergeleken met slikstructuursparende IMPT ('swallowing-sparing IMPT', SW-IMPT). Naast de standaard IMRT- (ST-IMRT) en IMPT- (ST-IMPT) plannen, zijn er voor elke patiënt één SW-IMRT-plan en twee SW-IMPT-plannen, met respectievelijk een drievelden- en een zevenveldenbundelgeometrie, gemaakt. In de standaardplannen zijn de parotisspeekselklieren en de submandibulaire speekselklieren zo goed mogelijk gespaard, terwijl in de SW-IMRT- en de SW-IMPT-plannen additionele dosiseisen zijn gesteld aan de relevante slikstructuren (de zogenaamde 'swallowing organs at risk', SWOARs). De gemiddelde dosis in de parotisspeekselklieren en de contralaterale submandibulaire speekselklieren was gemiddeld genomen het laagst met IMPT. Het beste resultaat werd met de zevenvelden IMPT-techniek behaald. De verkregen dosisreducties in de relevante slikstructuren waren het grootst met IMPT en met name met de zevenvelden IMPT-techniek.

Toepassing van de ontwikkelde NTCP-modellen voor artsgescoorde en patiëntgescoorde slikklachten toonde aan dat SW-IMPT, in vergelijking met SW-IMRT, de potentie heeft om de kans op slikklachten te verminderen. De grootste reducties in NTCP werden voorspeld voor de SW-IMPT-techniek met de zevenbundelgeometrie. De mate van profijt van de slikstructuursparende IMPT-techniek varieerde van patiënt tot patiënt.

Conclusies en toekomstperspectieven

Met de individuele stappen, zoals gemaakt in dit proefschrift, hebben we de potentiële voordelen van verschillende IMPT-behandelplannen, ten opzichte van IMRT-behandelplannen, voor hoofd-halskanker met betrekking tot het reduceren van de kans op de twee belangrijkste radiotherapie-geïnduceerde neveneffecten, xerostomie en slikproblemen, onderzocht. Naast de in voorgaande studies verkregen resultaten met IMRT, met betrekking tot het sparen van de speekselklieren en de relevante slikstructuren, tonen de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift (figuren 1 en 2, **hoofdstuk 8**) aan dat protonentherapie, ten opzichte van IMRT, de potentie heeft om het sparen van deze OARs substantieel te verbeteren. Om deze reden kan protonentherapie een bijdrage leveren aan een verbeterde kwaliteit van leven tijdens en na curatieve radiotherapie.

Omdat er op dit moment geen klinische data beschikbaar is die het mogelijk maakt om een duidelijk onderscheid te kunnen maken tussen hoofd-halskankerpatiënten die wel en niet significant baat zullen hebben bij protonentherapie (gebaseerd op patiëntspecifieke karakteristieken, zoals tumorgrootte en tumorvorm in relatie tot de omliggende anatomie), zijn individuele planningsvergelijkende studies noodzakelijk om patiënten te kunnen selecteren die hoogstwaarschijnlijk baat zullen hebben bij protonentherapie in plaats van fotonentherapie. Het in dit proefschrift gepresenteerde werk kan gebruikt worden om de klinische toepassing van protonentherapie in hoofd-halskanker verder te verbeteren.

Bovendien zouden toekomstige studies, om de robuustheid van behandelplannen te verbeteren en te evalueren, (1) gebruik moeten maken van de recent ontwikkelde planrobuustheidanalyse tools en (2) verder moeten onderzoeken wat de optimale manier is om bundelspecifieke planningsmarges te implementeren voor IMPT.

