

University of Groningen

Prediction models for tube feeding dependence in head and neck radiotherapy

Wopken, Kim

DOI:
[10.33612/diss.831891463](https://doi.org/10.33612/diss.831891463)

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
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2023

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

Citation for published version (APA):

Wopken, K. (2023). *Prediction models for tube feeding dependence in head and neck radiotherapy*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.831891463>

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.

Chapter 8

Summary in Dutch

Samenvatting in het Nederlands

8.1. Behandeling van hoofdhalsskanker

De incidentie van hoofdhalsskanker is de laatste decennia gestegen van circa 2000 in 1990 naar circa 3000 in 2017. Desondanks is het een zeldzame vorm van kanker en vormt het slechts 3% van alle kankerdiagnoses in Nederland.

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hoofdhalsskanker zijn (voormalig of huidig) roken en alcoholgebruik. Ook wordt er de laatste jaren een toename gezien van het aantal patiënten met humaan papillomavirus (HPV) geassocieerde hoofdhalsskanker, wat relatief vaak voorkomt bij jonge patiënten. Vaak hebben zij kleine primaire tumoren en uitgebreide lymfekliermetastasen.

De behandeling van hoofdhalsskanker bestaat uit chirurgie en/of radiotherapie met of zonder chemotherapie of doelgerichte therapie (bijv. cetuximab). In geval van beperkte ziekte wordt de voorkeur gegeven aan een behandeling met slechts één behandelmodaliteit. Vaak betreft het dan alleen radiotherapie of chirurgie eventueel gevolgd door postoperatieve radiotherapie met of zonder chemotherapie in het geval van nadelige prognostische factoren die de kans op een locoregionaal recidief vergroten.

Helaas blijkt er bij de meeste patiënten bij diagnose sprake van lokaal gevorderde ziekte. Hierbij is er sprake van uitgebreide primaire tumoren en/of lymfekliermetastasen in de hals. In dat geval wordt de voorkeur gegeven aan de behandeling met radiotherapie met of zonder chemotherapie of cetuximab.

De toevoeging van chemotherapie aan de behandeling met radiotherapie heeft de overleving significant verbeterd, zoals is gebleken uit onderzoek verricht bij patiënten onder de 70 jaar. Chemoradiotherapie is dan ook de standaardbehandeling geworden voor patiënten jonger dan 70 jaar met lokaal gevorderde ziekte.

Patiënten die niet fit genoeg zijn voor chemoradiotherapie komen in aanmerking voor geaccelereerde radiotherapie eventueel gecombineerd met cetuximab. De toevoeging van cetuximab aan de behandeling met radiotherapie heeft de overleving en locoregionale controle in patiënten met gevorderde hoofdhalsskanker significant verbeterd.

Als patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met radiotherapie en cetuximab, dan wordt meestal gekozen voor behandeling met geaccelereerde

radiotherapie; ook dit resulteert in een significant hogere locoregionale tumorcontrole dan conventioneel gefractioneerde radiotherapie.

8.2 Bijwerkingen van de behandeling met (chemo-) radiotherapie

Het te behandelen doelvolumen is in hoofdhalsskanker vaak groot en wordt omgeven door verscheidene belangrijke structuren zoals het ruggenmerg, speekselklieren, optische en auditieve structuren, maar ook anatomische structuren die belangrijk zijn voor het slikken, zoals de slikspieren en de mondholte. Dosis op deze structuren resulteert in acute en late bijwerkingen die een belangrijke invloed hebben op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Met name xerostomie (droge mond) en dysfagie (slikproblemen) zijn belangrijke en veelvoorkomende bijwerkingen. Ten gevolge van dysfagie kunnen patiënten voor korte of soms zelfs langere tijd afhankelijk zijn van sondevoeding. Met de introductie van intensievere behandelmodaliteiten, zoals chemoradiotherapie, is de incidentie van radiotherapie-geïnduceerde dysfagie sterk toegenomen. Langdurige afhankelijkheid van sondevoeding wordt in sommige studies beschreven in de helft van de patiënten tot 2 jaar na de behandeling.

8.3 Gebruik van enterale voeding in hoofdhalsskanker

Sondevoeding kan worden toegediend via verschillende routes, waarbij de neusmaagsonde (NG-sonde) en percutane endoscopische gastrostomie (PEG-sonde) de meest voorkomende routes voor toediening van sondevoeding zijn. Een NG-sonde wordt via de neus ingebracht in de maag. Een PEG-sonde wordt geplaatst door een kunstmatige verbinding te maken tussen de maag en het oppervlak van de buik. De laatste procedure is niet zonder risico en kan tot complicaties leiden.

NG-sondes worden meestal overwogen als het verwachte gebruik relatief kort zal zijn (dagen tot weken), terwijl een PEG-sonde de voorkeur heeft als het verwachte gebruik langer zal zijn (maanden tot jaren). Een sonde kan reactief geplaatst worden, dit betekent wanneer de voedsel- en/of vochtinname onvoldoende is. Een reactieve plaatsing vindt meestal plaats tijdens of net na afronding van de behandeling. Het alternatief is het profylactisch plaatsen van een sonde. Profylactische plaatsing van een sonde wordt nog regelmatig toegepast bij patiënten die chemoradiotherapie ondergaan en waarvan verwacht wordt dat zij op een zeker moment sondevoeding

zullen moeten gaan gebruiken. In het geval van profylactische plaatsing wordt vaak gekozen voor een PEG omdat het gebruiksgemak groot is.

Profylactische PEG plaatsing in patiënten die behandeld worden met chemoradiotherapie is onderwerp van discussie. De belangrijkste vraag hierbij is of de positieve effecten van plaatsing, minder gewichtsverlies en behandelonderbrekingen, opwegen tegen de nadelige effecten van plaatsing, zoals de mogelijke complicaties die kunnen ontstaan door de plaatsing en het mogelijk negatieve effect op de slikfunctie op de lange termijn.

8.4 Ontwikkelingen in de radiotherapie en de toepassing van predictiemodellen bij de behandeling van hoofdhalshkanker

De radiotherapietechnieken zijn in de laatste decennia sterk verbeterd en er is veel onderzoek gedaan naar het voorkomen van schade aan structuren die belangrijk zijn voor het slikken, de zogenaamde *swallowing organs at risk* (SWOARs). Eén van deze methoden is het verlagen van de dosis op deze structuren door het optimaliseren van het bestralingsplan. Een andere optie is het gebruiken van nieuwe radiotherapietechnieken, zoals bijvoorbeeld protontherapie, die gunstigere bundeleigenschappen hebben waardoor het beter mogelijk is om gezonde weefsels te sparen.

Om te kunnen voorspellen welke patiënten het meest gebaat zijn bij de toepassing van bovengenoemde nieuwe bestralingstechnieken zijn in de afgelopen jaren zogenaamde NTCP-modellen (Normal Tissue Complication Probability, ofwel de kans op schade aan normale weefsels) ontwikkeld. Dit zijn predictiemodellen die de relatie beschrijven tussen 3D-dosisverdelingen in 'risico-organen' en de kans op een bepaalde complicatie of bijwerking. NTCP-modellen kunnen op verschillende manieren worden gebruikt om de radiotherapie te optimaliseren. Ten eerste kunnen de dosisparameters van de modellen worden gebruikt voor het optimaliseren van de bestralingsdosis (i.e., model-based optimalisatie). Ten tweede kunnen deze NTCP-modellen worden gebruikt om patiënten te selecteren die het meest gebaat zijn bij een nieuwe bestralingstechniek, bv. bij protontherapie (i.e., model-based selectie). Bij model-based selectie wordt een *in-silico* (via computer simulatie) planningsvergelijkende studie verricht bij iedere individuele patiënt, waarbij twee bestralingstechnieken met elkaar worden vergeleken. Hierna worden met behulp van deze NTCP-modellen de NTCP-waarden voor de beoogde

bijwerking/complicatie vastgesteld. Op deze wijze kan worden vastgesteld wat het klinische voordeel is van nieuwe bestralingstechniek en voor welke patiënten de nieuwe bestralingstechniek mogelijk zal resulteren in een klinisch relevante reductie van (een) radiotherapie-geïnduceerde bijwerking(en). Tot slot wordt de techniek geïmplementeerd en wordt er bekeken of er daadwerkelijk een vermindering is in de prevalentie van de beoogde radiotherapie-geïnduceerde bijwerking.

8.5 Doelstellingen van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift was om NTCP-modellen te ontwikkelen voor sondevoedinggebruik en sondevoedingafhankelijkheid in patiënten met hoofdhalstkanker die behandeld zijn met (chemo-) radiotherapie.

Allereerst werd in **hoofdstuk 2** een review van de literatuur verricht met als doel prognostische factoren voor sondeplaatsing, sondevoedinggebruik (<6 maanden) en sondevoedingafhankelijkheid (≥ 6 maanden) te identificeren. Deze prognostische factoren zijn vervolgens gebruikt voor de ontwikkeling van de NTCP-modellen van **hoofdstuk 3, 4 en 5**.

In **hoofdstuk 3** werden multivariabele predictiemodellen ontwikkeld voor sondevoedinggebruik in de acute fase. Het doel van deze modellen was om te kunnen voorspellen welke hoofdhalstkanker patiënten langer afhankelijk zouden zijn van sondevoeding. De modellen voor langdurig sondevoedinggebruik in de acute fase van de behandeling met chemoradiotherapie ($TF_{>6 \text{ weeks}}$), gedefinieerd als gebruik langer dan 6 weken, en voor totale lengte van sondevoedinggebruik (TF_{duration}) hadden als doel om te ondersteunen in de selectie van patiënten voor profylactische versus reactieve sondeplaatsing.

In **hoofdstuk 4 en 5** werden NTCP-modellen gepresenteerd die voor iedere individuele patiënt de kans voorspellen om sondevoedingafhankelijk te worden na de behandeling (op 6 maanden). De rationale achter het basismodel zonder DVH parameters van hoofdstuk 4 was dat patiënten al geselecteerd kunnen worden voor preventieve maatregelen voordat het bestralingsplan gereed is.

In **hoofdstuk 6** wordt een studie beschreven waarin is bekeken of het mogelijk is om NTCP-model-gebaseerde bestralingsplanoptimalisatie voor sondevoedingafhankelijkheid door het planningssysteem te laten uitvoeren middels

inverse planning. Bij inverse planning wordt de bijdrage van elke bundel bepaald op een manier waarbij de resulterende dosis van alle bundels samen voldoen aan de criteria die voorafgaand aan het starten van de optimalisatie zijn ingegeven aan het planningssysteem. Deze criteria worden meestal ingegeven in de vorm van dosis of dosis-volume vereisten, of juist biologische indices zoals bijvoorbeeld NTCP. Bij deze optimalisatie is het NTCP-model van **hoofdstuk 5** gebruikt en een NTCP-model voor dysfagie graad 2-4. Verder is bekeken of deze NTCP-model-gebaseerde optimalisatie leidde tot klinisch acceptabele bestralingsplannen met een lagere NTCP waarde voor sondevoedingafhankelijkheid (door een lagere dosis op de SWOARs). Dit laatste bleek het geval te zijn voor een subgroep patiënten.

8.6 Conclusies en toekomstperspectieven

We identificeerden prognostische factoren voor sondevoedinggebruik en sondevoedingafhankelijkheid en valideerden NTCP-modellen voor sondevoedinggebruik en sondevoedingafhankelijkheid. Ook voerden we NTCP-model-gebaseerde bestralingsplanoptimalisaties voor dysfagie en sondevoedingafhankelijkheid uit, wat leidde tot klinisch acceptabele plannen met een lagere voorspelde NTCP waarde voor sondevoedingafhankelijkheid.

Voor een optimale balans tussen tumorcontrole en toxiciteit in individuele patiënten is gedetailleerde informatie nodig over de relatie tussen bestraling van gezonde weefsels en het risico op een verscheidenheid aan radiotherapie-geïnduceerde bijwerkingen waaronder sondevoedingafhankelijkheid. Om dit te kunnen bereiken hebben we extern gevalideerde modellen nodig met betrouwbare schattingen van de dosis-respons in risico-organen. Deze modellen moeten een hoge voorspellende waarde hebben en de relatie tussen dosis op de gezonde weefsels en het risico op de complicatie zo precies mogelijk beschrijven. Recent is een uitgebreid NTCP-profiel gepubliceerd waarbij het risico op een breed scala aan bijwerkingen die voorkomen bij hoofdhalshalkanker patiënten die behandeld worden met (chemo-) radiotherapie kan worden bepaald. Dit risicoprofiel kan worden gebruikt om de totale last van de bijwerkingen van de behandeling met radiotherapie te minimaliseren voor een individuele patiënt. Dit is mogelijk door optimalisatie van het bestralingsplan en door patiënten met het hoogste risico op bijwerkingen te selecteren voor nieuwe behandelstrategieën.

De modellen zijn op dit moment alleen gebaseerd op klinische factoren en bestralingsdosisparameters. Mogelijk kunnen nog betere voorspellende modellen

ontwikkeld worden door het meenemen van image biomarkers. Deze image-biomarkers worden onttrokken aan de medische beeldvorming die is verricht in de patiënten waarop de risico-organen zijn gesegmenteerd met 'machine learning' methodes.

