



**Nederlandse
samenvatting**

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift is de voorspellende waarde van magnetic resonance imaging (MRI)-parameters voor het optreden van een lokaal recidief larynxcarcinoom of het optreden van uitzaaiingen op afstand bij hoofd-hals tumoren, onderwerp van studie. Dit zal leiden tot een betere indicatiestelling wat betreft therapiekeuze.

Larynxcarcinoom

Jaarlijks wordt bij meer dan 2000 patiënten in Nederland een hoofd-halstumor gediagnosticeerd. De behandelingskeuze tussen een in opzet curatieve bestraling en laryngectomie is vooral gebaseerd op de klinische en radiologische staging. In geval van een laryngectomie (niet larynxsparende behandeling) kunnen mogelijkheden tot communicatie, ademhaling en slikken in ernstige mate gestoord raken met blijvende gevolgen voor het psychosociaal functioneren. Ingeval van laag-gestageerde tumoren (T1, T2) wordt veelal gekozen voor larynxsparende therapie; ingeval van hoog-gestageerde tumoren voor chirurgie. Vooral bij het in opzet-curatief bestraalde kleine larynxcarcinoom (evt. in combinatie met chemotherapie) is vroegtijdige opsporing van een recidief van belang, omdat dan soms nog een larynxsparende operatieve behandeling (partiële laryngectomie) mogelijk is. Bij larynxsparende behandeling is er echter ook een hoge kans op een lokaal recidief; 15% bij het vroegste stadium tot 50% bij een uitgebreid carcinoom. Het MRI-beeld van de larynx na radiotherapie heeft tot nu toe beperkte aandacht in de radiologische literatuur gekregen in vergelijking met reeds wel publiceerde CT studies.

Afstandsmetastasen

Indien zich uitzaaiingen hebben voorgedaan bij een patiënt met kanker kan in het meeste gevallen niet meer van genezing sprake zijn en richt de behandeling zich op palliatie. In uitzonderlijke gevallen is het soms mogelijk om tot chirurgische verwijdering van uitzaaiingen over te gaan, wat een zekere overlevingswinst geeft. Ook dan is het belangrijk om een eventuele uitzaaiing zo vroeg mogelijk op te sporen.

Er is echter onduidelijkheid over de effectiviteit van screenend onderzoek naar uitzaaiingen op afstand zowel met betrekking tot de doelgroep als de uitvoering. Screenend disseminatieonderzoek is niet effectief indien het bij iedere patiënt wordt uitgevoerd. Omdat de kans op uitzaaiingen op afstand toeneemt met het stadium, neigt men er toe om alleen te screenen bij patiënten met een uitgebreide hoofd-hals tumor, die meestal met behulp van een combinatie van uitgebreide chirurgie en radiotherapie (RT) behandeld gaan worden. Het is duidelijk dat er een relatie bestaat tussen grootte, locatie van kliermetastase enerzijds en de kans op uitzaaiingen op afstand.

MRI-onderzoek wordt routinematig in vrijwel alle belangrijke hoofd-hals centra in Nederland uitgevoerd bij een groot aantal van deze tumoren. Het MRI-onderzoek levert veel informatie over grootte, uitbreiding van primaire tumor, aanwezigheid van lymfekliermetastase, en veranderingen van de tumor voor, tijdens en na primaire behandeling, waarvan het klinisch belang nu nog onvoldoende duidelijk is. Bovendien zijn er sinds korte tijd "post-processing" technieken, zoals het opmeten van tumor volumina, beschikbaar gekomen. Wat betreft de voorspellende waarde van een aantal MRI parameters (zoals uitbreiding in kraakbeenderen, pre-epiglottische ruimte, m.vocalis, tumorvolume, extralaryngeale uitbreiding) spreken de resultaten in de literatuur elkaar soms tegen. Deze studies zijn echter gebaseerd op lage patiënten aantallen en maken veelal gebruik van computer tomografie (CT) techniek, welke door lagere weke-delen contrast minder diagnostische mogelijkheden heeft. Diagnostiek speelt vooral een cruciale rol bij het vaststellen van het beleid en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de patiënt met hoofd-halstumor. Op basis van betrouwbare diagnostiek, middels CT en MRI beeldvorming, kan met meer zekerheid aangetoond worden welke patiënten wel en welke niet in hoge risico groep komen voor het optreden van recidief. Dit kan een vermindering van de psychische belasting van de patiënt betekenen. Ook kunnen dan onnodige onderzoeken en invasieve ingrepen worden voorkomen en daarom kosten worden bespaard. Er is behoefte is aan goede pre-operative non-invasieve screeningsmethododes voor detectie van afstandmetastasen. Dit ter voorkoming van het onnodig verrichten van grote mutilerende operatieve ingrepen, die van invloed zijn op de kwaliteit van leven van de patiënten.

In *Hoofdstukken 1,2 en 3* wordt onderzocht of pre-RT MRI gebruikt kan worden om de kans op lokale tumorcontrole te voorspellen bij patiënten met een bestraald glottisch en supraglottisch carcinoom. Lokale controle wordt gedefinieerd als de afwezigheid van een lokaal recidief in bepaalde tijd. Voor iedere primaire tumor werd een tumorvolume berekend, en MRI gerelateerde tumor parameters gedetecteerd zoals endolaryngeale en extralaryngeale tumor uitbreiding, een abnormaal signaal intensiteit in de kraakbeenderen (t.p.v. anterior commissure, cricoarytenoid gewricht en overige delen cart. thyroidea). Bij combinatie van tumorvolume en MRI gerelateerde tumor parameters bleken er drie te onderscheiden risicogroepen te bestaan met een laag, gemiddeld en hoog risico op een lokaal recidief.

In *Hoofdstuk 1* wordt de voorspellende waarde van abnormaal signaal intensiteit in kraakbeenderen geëvalueerd in 84 patiënten met een supraglottisch carcinoom. Patiënten met supraglottisch carcinoom en met op MRI tumor invasie van de pre-epiglottische ruimte en abnormaal signaal intensiteit van cart. thyroidea grenzend aan commissura anterior en/of cart. cricoidea hadden

een hoger risico van 65% voor lokaal recidief na curatieve bestraling in vijf jaar. Patiënten zonder pre-epiglottische tumor uitbreiding of abnormaal signaal intensiteit in de kraakbeenderen hadden een laag risico van 11% voor een recidief tumor.

In *Hoofdstuk 2* wordt de abnormale signaal intensiteit in de kraakbeenderen geëvalueerd op T1- en T2-gewogen MRI beelden in 118 patiënten met een glottisch carcinoom. De interpretatie van signaal intensiteit (SI) in de kraakbeenderen op T2-gewogen MRI beelden was gedefinieerd als volgt: laag T2 SI werd gescoord als niet-verbeend kraakbeen, intermediaire T2 SI met signaal intensiteit gelijk aan signaal van intralaryngeal tumor weefsel, werd gescoord als tumorweefsel, en hoog T2 SI met signaal intensiteit hoger dan signaal van de primaire tumor, werd gescoord als inflammatoir weefsel. In combinatie met andere MRI tumor parameters, zoals eerder genoemd, konden 3 risicogroepen van patiënten met toenemende kans op een lokaal recidief gedefinieerd worden. Intermediair T2 signaal in kraakbeen verdacht voor tumor invasie en hypopharyngeal tumor uitbreiding waren de meest ongunstige voorspellers voor het optreden van een lokaal recidief bij patiënten met een glottisch carcinoom. Patiënten met intermediair T2 SI in het kraakbeen gelijk aan het signaal intensiteit van de tumor hadden 73% kans op een lokaal recidief in twee jaar (ten opzichte van laag T2 SI en hoog T2 SI met 13% en 16% respectievelijk) na in opzet curatieve bestraling. Dit lijkt een goede prognostische MRI parameter te zijn voor glottisch carcinoom voor evaluatie van tumor invasie in het kraakbeen.

In *Hoofdstuk 3* wordt naast tumor volume en tumor uitbreiding ook de voorspellende waarde van de mate van tumoraankleuring, zoals gemeten op MRI scans, als radiologische parameter geëvalueerd. De behandeling van sommige tumoren schiet te kort ten gevolge van hypoxie in de tumor. Voorlopige studies suggereren dat de radiosensitiviteit van tumor door toename van tumorvascularisatie en daarmee tumoroxigenatie kan worden verbeterd. In dit onderzoek wordt de additionele waarde van de mate van tumoraankleuring in 64 patiënten met glottisch en supraglottisch carcinoom boven al bekende MRI tumor parameters onderzocht en de correlatie met het ontstaan van een lokaal recidief wordt bestudeerd. Er wordt geëvalueerd of patiënten met een gering aankleurende tumor (<77%) op MRI meer kans hadden op lokaal recidief vergeleken met patiënten met een sterk aankleurende laryngeale tumor. In combinatie met andere MRI tumor parameters zoals primaire tumor volume en subglottische tumor uitbreiding, de mate van aankleuring was een goede prognostische MRI parameter voor het optreden van een lokaal recidief. Hierdoor worden alle patiënten met een recidief tumor na in opzet curatieve bestraling in twee jaar geïdentificeerd. Bovendien uitbreiding van tumor in de pre-epiglottische ruimte, welke voornamelijk uit vetweefsel bestaat en weinig

gevasculariseerd is, en daardoor gering aankleurend is op MRI. Dit lijkt een ongunstige prognostische betekenis te hebben.

144

Hoofdstuk 4 beschrijft de evaluatie van een diagnostische strategie welke leidt tot een betere indicatiestelling ten aanzien van uitvoeren van aanvullend onderzoek voor detectie van afstandsmetastasen. Indien op grond van de predictieregels, bestaande uit relevante MRI-parameters, de kans op metastasen op afstand hoog is, zal aanvullend onderzoek (CT thorax, PET-scan, etc.) nodig zijn om eventuele aanwezigheid van metastase op te sporen. Wanneer op basis van deze predictieregels de kans op afstandsmetastase gering geacht wordt, zal aanvullend onderzoek op dat moment niet nodig zijn en kan de beoogde therapie uitgevoerd worden. Dit deel van het onderzoek richt zich op 311 patiënten met larynx, mondholte en pharynx tumoren, die kans hebben op uitzaaiingen op afstand. Door combinatie van verschillende MRI lymfeklierparameters (grootte, locatie, lymfeklier volume, centrale necrose en extra-nodale tumorgroei) kon een verdeling in drie patiëntencategorieën verkregen worden met een toenemend risico op het krijgen van afstandsmetastasen. De lymfeklieren op MRI in de hals met kortste diameter van ≥ 8 mm in levels I-V of kortste diameter van ≥ 4 mm in paratracheaal level of retropharyngeal gelegen zijn als vergrote lymfeklieren gedefinieerd. Na een follow-up van twee jaar hadden patiënten zonder positieve MRI lymfeklieren (= lage risicogroep) een kans van 6% op afstandsmetastasen; patiënten met positieve MRI lymfeklieren en zonder extra-nodale tumorgroei (= intermediaire groep) hadden een kans van 19%, terwijl 41% van de patiënten met positieve MRI lymfeklieren en extra-nodale tumorgroei (= hoge risicogroep) kans op ontstaan van uitzaaiingen op afstand hadden. De aanwezigheid van extra-nodale tumorgroei blijkt een sterke risicofactor voor het ontstaan van afstandsmetastasen. Geconcludeerd wordt dat indien curatieve behandeling (bestraling, chirurgie) wordt overwogen bij patiënten met een N+ stadium of bij vergrote lymfeklieren laag in de hals en patiënten met extra-nodale tumorgroei gezien op MRI, een aanvullende screening op afstandsmetastasen is geïndiceerd.

Hoofdstuk 5 betreft een onderzoek naar de rol van pre-en post-RT MRI bij het voorspellen van de kans op lokale controle bij 80 patiënten met een bestraald larynx carcinoom. Op basis van de pre-RT MRI werd aan iedere primaire tumor een hoog of laag risicoprofiel voor het ontwikkelen van een lokaal recidief na bestraling toegekend. De post-RT MRI scans werden met een drie-punts post-RT MRI score beoordeeld op veranderingen tengevolge van de bestraling (score 1= normale veranderingen na bestraling, score 2= focale massa met een maximale diameter van < 1 cm en/of asymmetrische obliteratie van de endolaryngeale weke delen, en score 3= focale massa met een maximale diameter van > 1 cm

of <50% geschatte afname van tumor volume). Gebaseerd op evaluatie van post-RT MRI scans was de lokale controle twee jaar na bestraling: 100% voor score 1, 64% voor score 2, en 4% voor score 3. Bij combinatie van het post-RT MRI-scoringsysteem met de twee pre-RT risicogroepen ontstond in beide groepen een verdeling in drie patiëntencategorieën met een toenemend risico op het krijgen van een lokaal recidief. Hierdoor was het mogelijk om patiënten te detecteren die een laag pre-RT risicoprofiel hadden en ongunstig reageerden op bestraling. Ook werden patiënten geïdentificeerd die een hoog pre-RT risicoprofiel hadden en gunstig reageerden op bestraling. Geconcludeerd wordt dat zowel met pre-RT MRI risicoprofielen als met post-RT MRI evaluatie patiënten geïdentificeerd kunnen worden die na bestraling voor larynxcarcinoom een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een lokaal recidief.

