

# 10

Samenvatting en vooruitzichten

## Samenvatting

Bij het behandelen van patiënten met een larynxcarcinoom is het behoud van de functies van de larynx, fonatie, ademhaling en slikken, een belangrijk doel. Om die reden hebben niet-chirurgische behandelingen aan populariteit gewonnen. Chirurgische interventie, de zogenaamde 'salvage' chirurgie, wordt achter de hand gehouden in geval van recidief. In een voorheen bestraalde larynx is het echter niet gemakkelijk om recidief carcinoom te onderscheiden van radiotherapeutische veranderingen. Dit creëert een klinisch probleem omdat vroege detectie essentieel is voor succesvolle 'salvage' chirurgie. De hoofdstukken 2-5 van deze dissertatie besteden aandacht aan dit probleem.

Als er afstandsmetastasen worden gevonden bij patiënten met een primair hoofd-halscarcinoom, wijzigt de behandeling en wordt de prognose ongunstiger. Deze patiënten worden meestal niet meer als curabel beschouwd en ondergaan palliatieve behandeling. Het opsporen van afstandmetastasen wordt verricht om deze patiënten een onnodige uitgebreide behandeling te besparen. De meest optimale manier voor het screenen op afstandsmetastasen is nog niet gevonden. De hoofdstukken 6-8 richten zich op dit klinische probleem.

Het doel van deze dissertatie was een evaluatie te verrichten van de dagelijkse klinische praktijk en van de mogelijkheden van beeldvormende technieken om recidief larynxcarcinomen na eerdere radiotherapie (**hoofdstukken 2-5**) en afstandsmetastasen bij patiënten met uitgebreide primaire hoofd-halscarcinomen (**hoofdstukken 6-8**) te detecteren. In **Hoofdstuk 2** wordt de huidige klinische praktijk beschreven door middel van een enquête onder klinische artsen en wordt een retrospectieve analyse verricht op een cohort patiënten die klinische verdenking hadden op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. Uit de enquête kwam naar voren dat 94% van de artsen, werkzaam op afdelingen van Nederlandse centra waar hoofd-halskanker wordt behandeld, directe laryngoscopie onder narcose gebruiken als diagnostische techniek. Beeldvorming (MRI, CT, <sup>18</sup>FDG-PET) speelde geen grote rol.

Alle 131 patiënten in het cohort verdacht voor een recidief larynxcarcinoom, ondergingen in totaal 207 laryngoscopieën onder narcose met het nemen van biopten. Bij 70 (53%) patiënten was de eerste laryngoscopie negatief. Hiervan bleken er 22 (31%) foutnegatief binnen 6 maanden. Er werden 65 (31%) onnodige laryngoscopieën verricht bij 37 patiënten die ziektevrij bleven.

Een systematische review wordt beschreven in **Hoofdstuk 3**. Deze werd verricht om alle beschikbare informatie samen te vatten over patiënten met verdenking op recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. Er werd een poging gedaan om in deze populatie de

diagnostische accuraatheid te bepalen van CT en MRI scans, <sup>201</sup>Tl scintigrafie en <sup>18</sup>FDG-PET.

Verrassend genoeg werden er geen artikelen gevonden over CT, MRI of <sup>201</sup>Tl scintigrafie, die voldeden aan de inclusiecriteria. Er waren 8 artikelen beschikbaar over <sup>18</sup>FDG-PET. In 3 van deze artikelen werd <sup>18</sup>FDG-PET vergeleken met CT of MRI. Om de kwaliteit van de artikelen te vergelijken, werd hun interne en externe kwaliteit beschreven. Gezien het kleine aantal artikelen, was het onmogelijk om subgroepen te maken. De samengevoegde schattingen (95% betrouwbaarheidsinterval) voor sensitiviteit en specificiteit van <sup>18</sup>FDG-PET waren respectievelijk 89% (80%-94%) en 74% (64%-83%).

**Hoofdstuk 4** beschrijft een pilot studie over het gebruik van <sup>18</sup>FDG-PET bij de detectie van recidief larynxcarcinoom na radiotherapie, waarin de interobserver variatie werd gemeten om de bruikbaarheid in de klinische praktijk te bepalen.

Dertig opeenvolgende patiënten ondergingen <sup>18</sup>FDG-PET en directe laryngoscopie onder algehele narcose met het nemen van biopten. De referentiestandaard was de aan- of afwezigheid van een lokaal recidief binnen 12 maanden na <sup>18</sup>FDG-PET. Acht patiënten hadden een door biopten bevestigd recidief larynxcarcinoom. Eerst werden de scans bekeken door 2 beoordelaars. Een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 82% werden gevonden. Daarna werden de scans gereviseerd door 9 beoordelaars om de interobserver variatie te bepalen. De beoordelaars hadden een matige tot redelijke overeenstemming met een gewogen kappa van 0.45 ten opzichte van de referentiestandaard. De gewogen kappa voor de interobserver variatie was 0.54.

Een schatting van de kosteneffectiviteit van <sup>18</sup>FDG-PET voor de selectie voor directe laryngoscopie bij patiënten met verdenking op recidief larynxcarcinoom na radiotherapie wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. De directe medische kosten van 30 patiënten werden berekend over een periode vanaf het eerste polikliniek bezoek waarbij verdenking op recidief was tot 12 maanden later. Een strategie waarin alle patiënten een directe laryngoscopie ondergingen werd vergeleken met een <sup>18</sup>FDG-PET strategie waarin alleen patiënten met een positieve of twijfelachtige <sup>18</sup>FDG-PET uitslag een directe laryngoscopie kregen.

De gemiddelde kosten voor de detectie van recidief larynxcarcinoom door middel van directe laryngoscopie in de conventionele strategie waren € 13.230. De gemiddelde kosten van een <sup>18</sup>FDG-PET strategie waren € 12.831. Een <sup>18</sup>FDG-PET strategie is daarom niet duurder dan de conventionele strategie.

Om de dagelijkse praktijk met betrekking tot het preoperatief screenen naar afstandsmetastasen te evalueren, werd in **Hoofdstuk 6** een enquête verricht onder artsen in de 12 afdelingen die hoofd-halskanker behandelen in Nederland.

Allen retourneerden de enquête. Er was geen consensus en zelfs een behoorlijke variatie tussen de indicaties en de methoden van screenen. Er is behoefte aan duidelijke richtlijnen voor screenen op afstandsmetastasen in patiënten met hoofd-halskanker.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de evaluatie van een diagnostische strategie. In een eerdere studie werden risicofactoren vastgesteld voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen bij hoofd-halskanker patiënten. CT scan van de thorax bleek het beste diagnosticum voor het screenen van deze patiënten voor aanvang van de behandeling. In deze studie ondergingen 109 hoofd-halskankerpatiënten met tenminste 1 risicofactor, die gepland waren voor uitgebreide behandeling, een CT scan van de thorax.

In totaal werden er bij 20 patiënten longmetastasen en bij 1 patiënt levermetastasen gevonden. De CT scan van de thorax had een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 80%. Om afstandsmetastasen nog beter te kunnen detecteren voorafgaand aan een behandeling, en om zo onnodige uitgebreide behandeling te voorkomen, is een sensitievere en bij voorkeur 'whole-body' techniek wenselijk.

Om de sensitiviteit van screenen zoals beschreven in hoofdstuk 6, te verbeteren, wordt in **Hoofdstuk 8** in een prospectieve pilot studie een vergelijking gemaakt tussen de opbrengst van whole-body  $^{18}\text{F}$ FDG-PET en CT scan van de thorax bij het opsporen van afstandsmetastasen en synchrone primaire tumoren. Vierendertig opeenvolgende patiënten, met uitgebreide hoofd-halskanker, ondergingen beide technieken. Zowel CT scan van de thorax als  $^{18}\text{F}$ FDG-PET detecteerden 2 longmetastasen, echter  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ontdekte daarbij nog 2 tweede primaire tumoren in het abdomen. Er was een toegevoegde waarde in 6% van de patiënten in  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ten opzichte van CT thorax.

## Vooruitzichten

De resultaten die beschreven zijn in deze dissertatie rechtvaardigen nadere onderzoeken naar de mogelijkheden van  $^{18}\text{F}$ FDG-PET. In de populatie van patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie voor een T2-T4 tumor, wordt op dit moment een prospectieve gerandomiseerde klinische studie verricht binnen de Nederlandse Werkgroep Hoofd Hals Tumoren, de RELAPS studie [1]. Om onnodige directe laryngoscopieën onder narcose te kunnen voorkomen, wordt een selectie op basis van  $^{18}\text{F}$ FDG-PET onderzocht. Een conventionele strategie wordt vergeleken met een strategie gebaseerd op  $^{18}\text{F}$ FDG-PET. In de conventionele arm ondergaan patiënten directe laryngoscopie met biopsieën. Als er een recidief wordt gevonden, volgt uiteraard behandeling. Als de histopathologie negatief of twijfelachtig is, wordt de directe laryngoscopie herhaald na 6 weken, tenzij de symptomen verminderen. In de  $^{18}\text{F}$ FDG-PET arm ondergaan patiënten eerst  $^{18}\text{F}$ FDG-PET. Als de uitslag

positief of twijfelachtig is, wordt directe laryngoscopie verricht. Als de uitslag negatief is volgt een follow-up periode van 3 maanden, tenzij de symptomen toenemen. De referentie standaard is een negatieve follow-up van 6 maanden of directe laryngoscopie met bipten.

Om de waarde van whole-body  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, bij de detectie van afstandsmetastasen en synchrone tweede primaire tumoren van patiënten met uitgebreide hoofd-halskanker, nader te onderzoeken, werd een prospectieve observationele studie gestart in 3 Hoofd Hals centra in Nederland, de SCHOOL studie. In deze studie ondergingen patiënten zowel  $^{18}\text{F}$ FDG-PET als CT scan van de thorax. De opbrengst van de 2 technieken apart en in combinatie werd bepaald evenals de 'interobserver' overeenstemming van CT en  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, de kosten van het diagnostische traject en uitgebreide behandeling voor gevorderde hoofd-halskanker met palliatieve of curatieve opzet, en de kosteneffectiviteit van screenen gebaseerd op het conventionele traject en op  $^{18}\text{F}$ FDG-PET [2]. Daarnaast zal er een validatie van de beoordelingscriteria zoals gevonden in de SCHOOL studie plaatsvinden, alsmede een studie om de waarde (accuraatheid, vermindering van overbodige uitgebreide ingrepen en geassocieerde kosten) van een geïntegreerde PET-CT te bepalen voor het screenen op afstandsmetastasen en 2<sup>e</sup> primaire tumoren bij hoofd-halskanker patiënten, vergeleken met CT, PET en visuele correlatie van CT en PET.

Tot nu toe is  $^{18}\text{F}$ FDG de meest gebruikte tracer voor PET in het hoofd-halsgebied. Lopende onderzoeken bestuderen de mogelijkheden van nieuwe tracers. Zoals beschreven in hoofdstuk 3, vergeleken Cobben et al. [3] fluorine-18 gelabeld thymidine met  $^{18}\text{F}$ FDG bij larynxcarcinomen. Koolstof-11 gelabeld methionine liet, in een studie door Zhao et al. [4], veelbelovende resultaten zien bij het differentiëren tussen ontsteking en maligne tumor bij ratten. Een koolstof-11 gelabelde thyrosine PET werd vergeleken voor en na behandeling bij patiënten met een larynxcarcinoom door De Boer et al. [5]. Zowel de sensitiviteit als de specificiteit was 100%. Börjesson et al. [6] combineerden PET en het monoklonaal antilichaam U36 (immuno-PET) gelabeld met Zirconium-89, om lymfekliermetastasen te detecteren van hoofd-halscarcinomen. Tot op heden heeft geen van deze tracers echter zijn weg gevonden in de dagelijkse praktijk.

Om beeldvorming in hoofd-halskanker te verbeteren worden anatomische beeldvormende technieken (CT en MRI) gecombineerd met functionele beeldvorming (PET). Op deze manier kan de ziekte zowel anatomisch als functioneel gekarakteriseerd worden. De fusie van PET en CT heeft al bewezen meer accuraat te zijn voor de detectie van maligne tumoren in het hoofd-halsgebied dan één van beide technieken apart. Agarwal et al. [7] beschrijven in een recente review de meerwaarde van PET/CT bij stadiëring van voortgeschreden hoofd-halskanker, detectie van onbekende primaire tumoren, radiotherapie planning, respons monitoren, her-stadiëring en de identificatie van recidieven.

PET/MRI is een nieuwe veelbelovende beeldvormende multi-modaliteit scanner, welke succesvol werd getest in de preklinische setting [8]. Voordelen van MRI boven CT: MRI gebruikt geen ioniserende straling en produceert een hoog weke delen contrast en verschaft spectroscopische en functionele data. Daarnaast maakt PET/MRI simultane data acquisitie mogelijk. Pichler et al. [9] geven een overzicht van werkende prototypes.

Zowel CT als MRI op zich, niet slechts in fusie technieken, hebben nieuwe mogelijkheden in de oncologie. Recente technische ontwikkelingen kunnen de resultaten van de CT en MRI, zoals beschreven in deze dissertatie, verbeteren. Tegenwoordig wordt een CT scan van de thorax verricht met een multi-detector CT scanner tijdens inademing. De coupes, die nu gebruikelijk zijn, zijn veel dunner dan voorheen en hierdoor is het heel aannemelijk dat de sensitiviteit verbeterd is. MRI is verbeterd door zowel door de introductie van snellere MRI technieken (whole-body MRI) en door nieuwere puls-sequenties (short term inversion recovery (STIR) en diffusie MRI). Door de introductie van de multi-channel MRI, is whole-body MRI klinisch mogelijk geworden, met substantieel gereduceerde onderzoekstijden [10]. Whole-body MRI heeft mogelijkheden bij de detectie van metastasen van primaire hoofdhalstumoren [11]. STIR beeldvorming is gebaseerd op een alternatieve MR beeldvormende sequentie, welke een verminderd vet signaal geeft en extra effecten aangaande T1 en T2 mechanismen bij beeldvorming van weefsels. Omdat de meeste tumor gerelateerde afwijkingen zowel lange T1 als T2 relaxatie tijden kennen, kan een dergelijk effect op weefsel een verbetering geven van zichtbaarheid en sensitiviteit van detectie van de laesie [12]. Whole-body STIR kan worden gebruikt voor de primaire tumor maar laat met name goede resultaten zien bij metastasering naar bot, lever, het centrale zenuwstelsel en bij beenmerg ziekten [10,13,14].

Diffusie gewogen MRI toont de diffusie capaciteit van het weefsel. Door tumor proliferatie, heeft de tumor regio een verhoogde cellulaire dichtheid en dat resulteert in een vermindering van de diffusie van watermoleculen in deze regio. Op deze manier wordt er informatie verschaft over de richting van de extracellulaire ruimte, de weefsel cellulariteit en de integriteit van de celmembraan [15-18]. Deze techniek heeft een heel korte scan tijd en voegt geen extra kosten toe voor de patiënten die toch al een MRI ondergaan. The moleculaire beweging kan bepaald worden door het berekenen van de apparant diffusion coefficient (ADC) op basis van diffusie MRI: hypercellulair weefsel, zoals in maligne tumoren, laat lage ADC waarden zien. Diffusie gewogen whole-body MRI zou gebruikt kunnen worden ter karakterisering van halskliermetastasen, ter differentiatie tussen residu of recidief tumor en weefsel veranderingen als gevolg van een behandeling en om gemetastaseerde ziekte en 2<sup>e</sup> primaire tumoren aan te tonen of uit te sluiten [19-21]. Beide technieken kunnen worden gebruikt bij whole-body MRI. De rol van deze nieuwe (whole-body) MRI technieken in de klinische setting moet verder worden aangetoond in vervolg studies.

In de komende jaren is de verwachting dat de indicaties voor  $^{18}\text{F}$ FDG-PET duidelijker worden en dat veelbelovende nieuwe tracers and scanners hun weg zullen vinden naar de dagelijkse klinische praktijk, nadat eerst hun toepasbaarheid is aangetoond.

## Literatuur

1. Bree R, Putten L van der, Hoekstra OS, Kuik DJ, Uyl-de Groot CA, Tinteren H van, Leemans CR, Boers M: RELAPS Study Group (2007) A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Contemp Clin Trials* 28:705-712
2. Senft A, Bree R de, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJG, Pruim J, Hoogen FJ van den, Roodenburg JLN, Leemans CR (2008) Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: A prospective multitrial study. *Radiother Oncol* 87:221-229
3. Cobben DCP, Laan BFAM van der, Maas B, Vaalburg W, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ, Jager PL, Elsinga PH (2004) 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 45:226-231
4. Zhao S, Kuge Y, Kohanawa M, Takahashi T, Zhao Y, Yi M, Kanegae K, Seki K, Tamaki N (2008) Usefulness of 11C-methionine for differentiating tumors from granulomas in experimental rat models: a comparison with 18F-FDG and 18F-FLT. *J Nucl Med* 49:135-141
5. De Boer JR, Pruim J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch AT, Albers FW, Vaalburg W, Van Der Laan BF (2003) Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. *Head Neck* 25:634-644
6. Börjesson PK, Jauw YW, Boellaard R, Bree R, Comans EFI, Roos JC, Castelijns JA, Vosjan MJ, Kummer JA, Leemans CR, Lammertsma AA, Dongen GA (2006) Performance of immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 12:2133-2140
7. Agarwal V, Branstetter IV BF, Johnson JT (2008) Indications for PET/CT in the Head and Neck. *Otolaryngol Clin N Am* 41:23-49
8. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, Catana C, Siegel SB, Becker M, Thielscher A, Kneilling M, Lichy MP, Eichner M, Klingel K, Reischl G, Widmaier S, Röcken M, Nutt RE, Machulla H-J, Uludag K, Cherry SR, Claussen CD, Pichler BJ (2008) Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med* 14:459-465
9. Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS (2008) Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging: The next generation of multimodality imaging? *Semin Nucl Med* 38:199-208



10. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C (2007) Whole-body Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography-Computed Tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging* 18:193-202
11. Herborn CU, Unkel C, Vogt FM, Massing S, Lauenstein TC, Neumann A (2005) Whole-body MRI for staging patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 125:1224-1229
12. Shuman WP, Patten RM, Baron RL, Liddell RM, Conrad EU, Richardson ML (1991) Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 45 suspected extremity tumors: lesion conspicuity and extent. *Radiology* 179:247-252
13. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Rühm SG (2003) Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290:3199-3206
14. Schmidt GP, Schönberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnyk A (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 17:939-949
15. Khoo VS, Joon DL (2006) New developments in MRI for target volume delineation in radiotherapy. *Br J Radiol* 79 Spec No 1:S2-15
16. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ (2008) Technology insight: water diffusion MRI—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 5:220-233
17. Koh DM, Collins DJ (2007) Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 188:1622-1635
18. Zbären P, Weidner S, Thoeny HC (2008) Laryngeal and hypopharyngeal carcinomas after (chemo)radiotherapy: a diagnostic dilemma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16:147-153
19. Abdel Razek AAK, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawy HM, Kamel Y, Nada N, Denewar A (2007) Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuradiol* 28:1146-1152
20. Hermans R, Vandecaveye V (2007) Diffusion-weighted MRI in head and neck cancer. *Cancer Imaging* 7:126-127
21. Vandecaveye V, Keyzer F de, Nuyts S, Deraedt K, Dirix P, Hamaekers P, Poorten V vander, Delaere P, Hermans R (2007) Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:960-971