



**Optimization of
Brain and Head & Neck
Radiotherapy**

Daniëlle Eekers

Summary

The aim of this thesis is to further optimise radiation therapy of Brain and Head & Neck by reducing the dose to the healthy surrounding tissue, so called organs at risk (OARs), leading to a reduction in side effects

The first objective of this doctoral thesis was to assess the value of proton therapy in reducing the dose to the OARs, in particular for re-irradiation in head and neck squamous cell carcinoma and primary irradiation of low-grade glioma. **Chapters 2 and 3** report on two *in silico* trials conducted within the international Radiation Oncology Collaborative Comparison (ROCOCO) consortium, comparing different radiotherapy modalities including proton therapy, to assess the potential gains for individual patients due to the dosimetric characteristics of particle therapy. The first trial compared intensity-modulated proton therapy (IMPT) and carbon-ion therapy (IMIT) with the golden standard volumetric modulated arc therapy (VMAT) when re-irradiating patients with head and neck squamous cell carcinoma. The second trial compared intensity-modulated radiation therapy (IMRT), IMPT and helical tomotherapy (TOMO) with the golden standard VMAT in patients with a low-grade glioma. Both trials demonstrated that particle therapy can significantly reduce the dose to OARs whilst maintaining the prescription dose. Whether this translates into a clinically relevant benefit, is the subject of future research. In order to predict such a benefit, normal tissue complication probability (NTCP) models are needed. Validated NTCP models are currently lacking for head and neck re-irradiation as well as for the primary treatment of the central nervous system (CNS).

In **Chapter 4**, the posterior cerebellum is introduced as a new, potentially relevant OAR for the future development of an NTCP model that is focused on cognition, based on the growing evidence from structural and functional imaging studies that the cerebellum plays a role in neurocognition.

Delineation of the relevant OARs on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) is needed to optimise the treatment plan before administering the corresponding dose to the patient. This manual delineation is a time-consuming process and a well-known source of error within the planning process, due to inter- and intra-observer variability¹.

Reducing this CNS OAR delineation variability is the second objective of this thesis, as described in **Chapter 5**. An international group of expert radiation oncologists in the field of neuro-oncology reached agreement on the European Particle Therapy Network

(EPTN) consensus-based CNS delineation atlas, in order to decrease the variation in CNS delineation. This CNS atlas is presented online (www.cancerdata.org) and encompasses delineation instructions for 15 CNS OARs, including the posterior cerebellum. It includes one CT-scan at two different brightness and contrast settings and two MR scans (3 and 7 Tesla) showing the OARs in three directions (axial, coronal and sagittal view). In **Chapter 6**, an EPTN consensus-based normal tissue tolerance table, including all currently known and deemed relevant CNS OARs, reports the tolerance dose in equivalent dose (EQD2), which enables a uniform comparison of different treatment modalities in the future (www.cancerdata.org). The use of the consensus-based EPTN CNS atlas and tolerance table is recommended for the Dutch model-based approach comparing photon and proton beam irradiation as well as for future prospective clinical trials including novel radiation techniques and/or modalities².

The third objective of this thesis was determining the role of radiotherapy in the treatment of epilepsy. **Chapter 7** contains a systematic review about the evidence on the efficacy of primary radiosurgery or stereotactic radiotherapy for drug-resistant non-neoplastic focal epilepsy in adults. After treatment, an average of 58% of the patients reported no or rare seizures (defined as radiotherapy-adapted Engel class [RAEC] I and II). A dose-effect model was fitted to the available response data to derive a relationship between prescribed dose and RAEC frequency of this, in the Netherlands, new indication for radiotherapy. In **Chapter 8**, the results of the previous mentioned chapters of this thesis are being discussed and future perspectives are presented. Additional research needs to be conducted to gain further knowledge to fully understand the potential of particle therapy. Thanks to solid collaborations throughout the radiotherapy community and beyond, with all our colleagues in the medical field, there is a unique possibility to further optimise the treatment of Brain and Head & Neck together.

References

1. Vinod SK, Jameson MG, Min M, Holloway LC. Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: A systematic review and recommendations for future studies. *Radiother. Oncol* 2016;121:169–79.
2. Widder J, Schaaf van der A, Lambin P, *et al.* The quest for evidence for proton therapy: the model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015. pii: S0360-3016:26569-8.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is de verdere optimalisatie van de radiotherapeutische behandeling van aandoeningen in hersenen en hoofd & hals door de dosis te verlagen in het gezonde omringende weefsel, de zogenaamde risico-organen (OAR's), wat leidt tot een vermindering van bijwerkingen.

Het eerste doel van dit proefschrift was het beoordelen van de waarde van protontherapie bij het verlagen van de dosis in de OAR's, in het bijzonder voor hernieuwde bestraling bij plaveiselcelcarcinoom van hoofd & hals en de primaire bestraling van laaggradige gliomen in de hersenen. **Hoofdstukken 2 en 3** rapporteren over twee *in silico*-onderzoeken die zijn uitgevoerd binnen het internationale Radiation Oncology Collaborative Comparison (ROCOCO) consortium, waarbij verschillende radiotherapie modaliteiten, waaronder protontherapie, worden vergeleken om de potentiële voordelen voor individuele patiënten te bepalen vanwege de dosimetrische kenmerken van deeltjestherapie. Het eerste onderzoek vergeleek intensiteit gemoduleerde protontherapie (IMPT) en koolstof-iontherapie (IMIT) met de gouden standaard, zijnde volumetrisch gemoduleerde boogtherapie (VMAT) bij het opnieuw bestralen van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van hoofd & hals. In het tweede onderzoek werden intensiteit gemoduleerde bestralingstherapie (IMRT), IMPT en helical tomotherapy (TOMO) vergeleken met de gouden standaard VMAT bij patiënten met een laaggradig glioom. Beide onderzoeken toonden aan dat deeltjes therapie de dosis aanzienlijk kan verlagen in de OAR's terwijl de voorgeschreven dosis op de tumor gehandhaafd blijft. Of dit zich vertaalt in een klinisch relevant voordeel, is onderwerp van verder onderzoek. Om een dergelijk voordeel te voorspellen, zijn modellen nodig die de kans op complicaties aan gezond weefsel voorspellen (NTCP-modellen). Gevalideerde NTCP-modellen ontbreken momenteel voor hernieuwde bestraling van hoofd & hals en voor de primaire behandeling van het centrale zenuwstelsel (CZS).

In **Hoofdstuk 4** wordt het achterste deel van de kleine hersenen (posterior cerebellum) geïntroduceerd als een nieuw, potentieel relevant OAR voor de toekomstige ontwikkeling van een NTCP-model dat gericht is op cognitie. Er is groeiend bewijs op basis van structurele en functionele beeldvormingsstudies dat het posterieure cerebellum een rol speelt bij neurocognitie.

De delinatie van de relevante OAR's op computertomografie (CT) en magnetische resonantie beeldvorming (MRI) is nodig om het behandelplan te optimaliseren voordat de overeenkomstige dosis aan de patiënt wordt toegediend. Deze handmatige delinatie is een tijdrovend proces en een bekende bron van fouten binnen het planningsproces, vanwege inter- en intra-waarnemer variabiliteit¹.

Het reduceren van deze CNS OAR-delinatie variabiliteit is de tweede doelstelling van dit proefschrift, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**. Een internationale groep van deskundige Radiotherapeut Oncologen op het gebied van neuro-oncologie bereikten overeenstemming over de European Particle Therapy Network (EPTN) consensus-gebaseerde CNS-delinatie atlas, om de variatie in CNS-delinatie te verminderen. Deze CNS-atlas wordt online gepresenteerd (www.cancerdata.org) en omvat de delinatie-instructies voor 15 CNS OAR's, inclusief het posterior cerebellum. Het bevat één CT-scan met twee verschillende helderheid en contrast instellingen en twee MR-scans met verschillende veldsterkten (3 en 7 Tesla) die de OAR's in drie richtingen weergeven (axiaal, coronaal en sagittaal). **Hoofdstuk 6** rapporteert een EPTN-consensus tolerantie tabel voor normale weefsels met inbegrip van alle momenteel bekende en relevant geachte CNS OAR's en hun tolerantiedosis in equivalente dosis (EQD2) waardoor een uniforme vergelijking van verschillende behandelmodaliteiten in de toekomst mogelijk is geworden (www.cancerdata.org). Het gebruik van de consensus gebaseerde EPTN CNS-atlas en tolerantietabel wordt aanbevolen voor de Nederlandse model gebaseerde benadering ("model-based approach") waarbij fotonen- en protonen bestraling wordt vergeleken, evenals voor toekomstige prospectieve klinische onderzoeken met inbegrip van nieuwe stralingstechnieken en / of -modaliteiten².

De derde doelstelling van dit proefschrift was het bepalen van de rol van radiotherapie bij de behandeling van epilepsie. **Hoofdstuk 7** bevat een systematische review van het bewijsmateriaal over de werkzaamheid van primaire radiochirurgie of stereotactische radiotherapie voor niet-neoplastische focale epilepsie bij volwassenen die resistente zijn tegen geneesmiddelen. Na behandeling rapporteerde gemiddeld 58% van deze patiënten geen of zeldzame epilepsieaanvallen (gedefinieerd als radiotherapie-aangepaste Engel-klasse [RAEC] I en II). Een dosis-effectmodel werd gemaakt gebaseerd op deze uit de literatuur beschikbare gegevens waarbij een verband gelegd wordt tussen de voorgeschreven dosis en de epilepsie (RAEC) frequentie, voor deze in Nederland nieuwe radiotherapie indicatie. In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van de eerdergenoemde hoofdstukken van dit proefschrift besproken en worden toekomstperspectieven gepresenteerd. Bijkomend onderzoek moet worden uitgevoerd om meer kennis te verkrijgen om het potentieel van deeltjestherapie volledig te

begrijpen. Dankzij solide samenwerkingsverbanden in de gehele radiotherapie gemeenschap en daarbuiten, met al onze collega's van andere vakgebieden, is er een unieke mogelijkheid om de behandeling van hersenen en hoofd & hals samen verder te optimaliseren.