

De onderzoeken beschreven in dit proefschrift richten zich op de rol van computer tomografie (CT) voor en na radiotherapie (RT) bij het voorspellen van de kans op lokale tumorcontrole bij patiënten met kanker van de larynx en hypofarynx.

Hoofdstuk 1 betreft een korte introductie over larynx- en hypofarynxcarcinoom en beschrijft de afzonderlijke doelstellingen van het in dit proefschrift verrichte onderzoek. Chirurgie en/of RT zijn curatieve behandelingsopties voor een patiënt met kanker van de larynx of hypofarynx. De keuze tussen deze twee behandelingen creëert een dilemma. Bij chirurgie wordt de tumor samen met de gehele larynx verwijderd. De patiënt is hierdoor genezen maar verliest als gevolg van de ingreep zijn/haar stem. Bij RT blijft de functie van de larynx, inclusief de stem, gespaard. Maar als de tumor ongunstig reageert op de bestraling en een lokaal recidief ontstaat, is de patiënt gedurende vijf tot zeven weken (onnodig) bestraald. De enige overgebleven behandelingsoptie is dan alsnog chirurgie, waarbij de stem verloren gaat.

In de dagelijkse praktijk wordt een patiënt met kanker van de larynx of hypofarynx die met RT behandeld wordt, geïnformeerd over de (te verwachten) lokale controle. Deze informatie wordt verkregen op basis van gegevens uit grote aantallen, identiek behandelde, patiënten met vergelijkbare TNM¹ staging. Een meer 'geïndividualiseerde' selectie van patiënten die een hoge kans hebben op genezing met RT zou het aantal patiënten dat alsnog chirurgie moet ondergaan kunnen reduceren en de lokale controle kunnen verbeteren. Eerder uitgevoerde studies tonen aan dat het gebruik van CT mogelijk nuttig is bij dit selectie proces.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie naar variabiliteit van tumorvolume in een groep identiek (T3) gestageerde hoofd- halstumoren. Een techniek wordt beschreven voor het meten van tumorvolume met CT: de 'summation-of-areas' techniek. Diverse eerdere publicaties hebben een positieve correlatie beschreven tussen het volume van de primaire tumor en de prognose voor alle lokaties in het hoofd- halsgebied. TNM parameters, waarvan de T-categorie de lokale uitbreiding van de primaire tumor beschrijft, worden gebruikt om patiënten in te delen in stadia met een

¹ TNM: Hoofd- halstumoren worden klinisch gestageerd met het TNM classificatiesysteem ontwikkeld door de 'American Joint Committee on Cancer' en de 'International Union Against Cancer' ('T' staat voor primaire tumor, 'N' voor regionale lymfklieren, en 'M' voor metastasen). Net als in andere delen van het lichaam dient het T-stadium om de lokale uitbreiding van tumoren in het hoofd- halsgebied te beschrijven (T1 - T4), het N-stadium beschrijft metastasering naar de regionale lymfklieren (N0 - N3) en het M-stadium betreft de aanwezigheid (M1) of afwezigheid (M0) van metastasen op afstand.

vergelijkbare prognose. Het lijkt aannemelijk dat binnen één stadium tumoren voorkomen met vergelijkbaar tumorvolume. Idealiter zou uit het T-stadium een duidelijk begrip over het tumorvolume moeten volgen. Het TNM classificatiesysteem beschrijft hoofd- halstumoren volgens anatomische of unidimensionele criteria en zou daarom de werkelijke driedimensionale tumormassa onvoldoende kunnen definiëren. Dit is onderzocht door variabiliteit van tumorvolume (Vvol) te meten in een groep van 42 patiënten met een T3 tumor van het hoofd- halsgebied. De resultaten waren als volgt: T3 larynx carcinoom ($n = 12$) Vvol: 1,7 - 17,0 cm³ (mediaan 3,7 cm³); T3 orofarynx carcinoom ($n = 13$) Vvol: 10,0 - 41,2 cm³ (mediaan 18,3 cm³); T3 hypofarynx carcinoom ($n = 10$) Vvol: 8,9 - 67,8 cm³ (mediaan 17,4 cm³); T3 nasofarynx carcinoom ($n = 3$) Vvol: 3,7 - 30,1 cm³; T3 sinus maxillaris carcinoom ($n = 4$) Vvol: 56,0 - 103,1 cm³. Voor iedere lokatie werd een aanzienlijke variatie in tumorvolume gevonden. De conclusie van dit onderzoek was dat het huidige TNM systeem niet in staat is om tumoren met vergelijkbaar volume onder te brengen in hetzelfde (T3) stadium. Incorporatie van tumorvolume kan leiden tot een verfijning van het TNM classificatiesysteem.

In Hoofdstuk 3 wordt onderzocht of pre-RT CT gebruikt kan worden om de kans op lokale tumorcontrole te voorspellen bij patiënten met een bestraald T3 glottisch larynx carcinoom. Bij 42 patiënten is het tumorvolume en de anatomische uitbreiding bepaald op basis van een pre-RT CT scan. Dit werd uitgevoerd door twee hoofd-halsradiologen die niet op de hoogte waren van het resultaat van de bestraling. Tumorvolumes werden berekend met de 'summation-of-areas' techniek. Voor iedere primaire tumor werd een tumorscore berekend die de anatomische uitbreiding weergeeft, gebaseerd op aanwezigheid van tumor op 8 specifieke anatomische lokaties in de larynx. Tumorscores, gelijk aan het aantal anatomische lokaties aangedaan door tumor, varieerden tussen 1 en 8. Sclerose van de laryngeale kraakbeentjes (arytenoid en cricoid) in de nabijheid van tumor werd geregistreerd. Deze CT parameters (tumorvolume, tumorscore en kraakbeensclerose) werden gecorreleerd met lokale controle. De lokale controle voor alle patiënten in deze studie bedroeg 62%. Tumorvolume bleek significant gerelateerd aan lokale controle. Voor tumoren < 3,5 cm³ werd lokale controle bereikt in 85% van de patiënten, terwijl voor tumoren $\geq 3,5$ cm³ de lokale controle 25% was. Tumorscore als maat voor anatomische uitbreiding bleek ook significant gerelateerd aan lokale controle. Voor afwijkingen met een tumorscore ≤ 5 werd een lokale controle bereikt van 75%, vergeleken met 38% voor laesies met een tumor score > 6. Een significante daling van de lokale controle werd gevonden voor tumoren met uitbreiding naar de paraglottische ruimte op het niveau van de valse stemband, de antero-mediale zijde

van het arytenoid en naar het gebied tussen beide arytenoiden. Er waren 12 patiënten met gecombineerde sclerose van arytenoid en cricoid. De lokale controle bij deze patiënten was duidelijk verlaagd (33%). Bij combinatie van tumorvolume en kraakbeensclerose bleken er drie risicogroepen te ontstaan met een laag, gemiddeld en hoog risico op een lokaal recidief. De lokale controle in deze drie groepen bedroeg respectievelijk 90%, 43% en 14%. In combinatie met tumorvolume gaf géén van de bovengenoemde CT-parameters additionele informatie met betrekking tot de kans op het bereiken van lokale tumorcontrole. Geconcludeerd wordt dat patiënten met een T3 glottisch larynx carcinoom met pre-RT CT ingedeeld kunnen worden in groepen waarin het bereiken van lokale controle na RT meer en minder waarschijnlijk is. Het ideale risicoprofiel voor het radiocurabele T3 glottisch larynx carcinoom is volume $< 3,5 \text{ cm}^3$ zonder gecombineerde sclerose van arytenoid en cricoid (lokale controle in deze studie 90%).

In *Hoofdstuk 4* wordt de rol onderzocht van pre-RT CT ter voorspelling van lokale tumorcontrole bij patiënten met T1/T2 sinus pyriformis carcinoom. Bij 23 patiënten is het tumorvolume en de lokale uitbreiding bepaald op basis van een pre-RT CT scan. Dit werd uitgevoerd door twee hoofd- halsradiologen die niet op de hoogte waren van het resultaat van de bestraling. Tumorvolume werd berekend met de 'summation-of-areas' techniek. Voor iedere primaire tumor werd een tumorscore berekend die de anatomische uitbreiding weergeeft, gebaseerd op aanwezigheid van tumor op 8 specifieke anatomische lokaties in de larynx en hypofarynx. Tumoruitbreiding in de apex sinus pyriformis werd gekwantificeerd. Sclerose van de laryngeale kraakbeentjes (arytenoid en cricoid) in de nabijheid van tumor werd geregistreerd. Deze CT parameters (tumorvolume, tumorscore en kraakbeensclerose) werden gecorreleerd met lokale controle. De lokale controle voor alle patiënten in deze studie bedroeg 78%. Tumorvolume was significant gerelateerd aan lokale controle. Voor tumoren $< 6,5 \text{ cm}^3$ werd lokale controle bereikt in 89% van de patiënten, terwijl voor tumoren $\geq 6,5 \text{ cm}^3$ de lokale controle 25% was. Tumorscore als maat voor anatomische uitbreiding bleek ook significant gerelateerd aan lokale controle. Patiënten met 'minimal apex disease' ($< 10 \text{ mm}$) hadden geen daling van de lokale controle, terwijl bij 'bulk apex disease' ($\geq 10 \text{ mm}$) de lokale controle significant afnam. Patiënten met kraakbeensclerose hadden geen daling van de lokale controle. Bij combinatie van tumorvolume en tumoruitbreiding in de apex sinus pyriformis bleken er drie risicogroepen te ontstaan met een laag, gemiddeld en hoog risico op een lokaal recidief. De lokale controle in deze drie groepen bedroeg respectievelijk 94%, 50% en 0%. Geconcludeerd wordt dat patiënten met een T1/T2 sinus pyriformis carcinoom met pre-RT CT ingedeeld kunnen worden in groepen

waarin het bereiken van lokale controle na RT meer en minder waarschijnlijk is. Het ideale risicoprofiel voor het radiocurabele T1/T2 sinus pyriformis carcinoom is volume $< 6,5 \text{ cm}^3$ en geen, of minimale uitbreiding naar de apex (lokale controle in deze studie 94%).

Hoofdstuk 5 beschrijft de rol van pre-RT CT bij het voorspellen van de kans op lokale tumorcontrole bij 63 patiënten met een bestraald supraglottisch larynx carcinoom. Het voorkomen werd geregistreerd van een lokaal recidief en complicaties tengevolge van RT, die een permanent verlies van de larynxfunctie tot gevolg hadden. Tumorvolume werd berekend met de 'summation-of-areas' techniek. Tumoruuitbreiding in de pre-epiglottische ruimte werd gekwantificeerd. De lokale controle voor alle patiënten in deze studie bedroeg 70%. Tumorvolume was significant gerelateerd aan lokale controle. Voor tumoren $< 6 \text{ cm}^3$ werd lokale controle bereikt in 89% van de patiënten, terwijl voor tumoren $\geq 6 \text{ cm}^3$ de lokale controle 52% was. Het behoud van de larynxfunctie was ook significant gerelateerd aan tumorvolume: $< 6 \text{ cm}^3$ (89%) vergeleken met $\geq 6 \text{ cm}^3$ (40%). Meer dan 25% tumoruuitbreiding in de pre-epiglottische ruimte was geassocieerd met een verminderde kans op het behoud van de larynxfunctie. De conclusie van dit onderzoek was dat met pre-RT CT volumemetingen patiënten met een bestraald supraglottisch larynx carcinoom ingedeeld kunnen worden in groepen waarin het bereiken van lokale controle na RT meer en minder waarschijnlijk is. Tumoruuitbreiding in de pre-epiglottische ruimte is geen contra-indicatie voor RT als primaire behandeling van supraglottisch larynx carcinoom.

Hoofdstuk 6 betreft een onderzoek naar de rol van pre- en post-RT CT bij het voorspellen van de kans op lokale controle bij patiënten met een bestraald larynx carcinoom. Pre- and post-RT CT scans van 59 patiënten (T3 glottisch carcinoom; $n = 30$ en T1 - T4 supraglottisch carcinoom; $n = 29$) werden beoordeeld. Lokale controle werd gedefinieerd als de afwezigheid van een lokaal recidief en een functionerende larynx. Op basis van de pre-RT CT werd aan iedere primaire tumor een hoog of laag risicoprofiel voor het ontwikkelen van een lokaal recidief na bestraling toegekend. De post-RT CT scans werden met een drie-punts post-RT CT score beoordeeld op veranderingen tengevolge van de bestraling: Daarbij staat score 1 voor normale veranderingen na bestraling; score 2 voor focale massa met een maximale diameter van $< 1 \text{ cm}$ en/of asymmetrische obliteratie van de endolaryngeale weke delen en score 3 voor focale massa met een maximale diameter van $> 1 \text{ cm}$, of $< 50\%$ geschatte afname van tumorvolume. De interpretatie van de verschillende post-RT CT-scores was: 1 = lokale controle zeer waarschijnlijk;

2 = onzeker; 3 = verdacht voor lokaal recidief. De lokale controle twee jaar na bestraling, gebaseerd op evaluatie van de pre-RT CT scan bedroeg 88% voor patiënten met een laag pre-RT risicoprofiel en 34% voor patiënten met een hoog pre-RT risicoprofiel. Gebaseerd op evaluatie van post-RT CT scans was de lokale controle twee jaar na bestraling: 94% voor score 1, 67% voor score 2 en 10% voor score 3. Bij combinatie van het post-RT CT-scoringssysteem met de twee pre-RT risicogroepen ontstond in beide groepen een verdeling in drie patiëntencategoriën 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. De post-RT CT-score had een betere voorspellende waarde dan het pre-RT risicoprofiel. Geconcludeerd wordt dat zowel met pre-RT CT-risicoprofielen als met post-RT CT-evaluatie patiënten geïdentificeerd kunnen worden die na bestraling voor larynxcarcinoom een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een lokaal recidief.

In *Hoofdstuk 7* worden de onderzoeksresultaten uit dit proefschrift besproken, toekomstige ontwikkelingen geschetst, en suggesties gedaan voor verder onderzoek.