



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multiparametric MRI for focal dose escalation in prostate cancer radiotherapy

Schie, M.A. van

Citation

Schie, M. A. van. (2021, June 30). *Multiparametric MRI for focal dose escalation in prostate cancer radiotherapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3192801>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3192801>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3192801> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schie, M.A. van

Title: Multiparametric MRI for focal dose escalation in prostate cancer radiotherapy

Issue Date: 2021-06-30

Samenvatting

Voor patiënten met matig- tot hoog-risico prostaatkanker wordt het integreren van een lokale dosisverhoging (bestralingsboost) op de tumor in de prostaat gezien als geschikte bestralingsstrategie om zonder extra bijwerkingen van het gezonde weefsel een verbeterde lokale controle te behalen. Onlangs heeft de FLAME studie aangetoond dat een lokale dosisverhoging een significante verbetering op de 5-jaars biochemisch recidief-vrije overleving geeft, zonder toename in toxiciteit en vermindering van kwaliteit van leven. Omdat met deze behandeling de klinische uitkomst van de patiënt verbetert, is een technische analyse van de FLAME dataset nuttig voor de verdere optimalisering van bestralingsbooststrategieën. In hoofdstuk 2 en 3 van dit proefschrift is de FLAME dataset onderzocht en worden voorspellingsmodellen toegepast om de betrouwbaarheid van klinische tumor intekeningen en dosis van de bestralingsboost te beoordelen. Hoofdstuk 4 en 5 van dit proefschrift beschrijven de toepassing van multiparametrische (mp-)MRI voor een 'dose painting' behandeling, en de rol die het kan spelen voor vroegtijdige aanpassing van de behandeling op basis van reacties van het weefsel.

In **hoofdstuk 2** wordt de betrouwbaarheid van **klinische intekeningen** van de prostaattumor in de FLAME studie beoordeeld. Het blijkt dat naast individuele intekenvariatie er op afdelingsniveau een significante trend bestaat met betrekking tot de voorkeur voor T2-gewogen, DWI en DCE-MRI sequenties ten behoeve van het intekenen van de prostaattumor. Het is daarom aanbevolen om de weging van de verschillende sequenties mee te nemen in het opstellen van intekenrichtlijnen voor de prostaattumor op basis van mp-MRI. Daarnaast bleek een tumor voorspellingsmodel in staat om handmatige intekeningen te herkennen die aangepast moesten worden. Dit resultaat laat de toegevoegde waarde van voorspellingsmodellen in de kliniek zien.

Tijdens het opstellen van het behandelplan hangt de hoogte van de lokale dosisverhoging voor een groot deel af van de anatomie van de patiënt en de complexiteit van het optimalisatieproces. In **hoofdstuk 3** worden dosis volume histogram (DVH) parameters van **geplande dosisverdelingen** uit de FLAME studie vermeld, die aangeven in hoeverre een focale bestralingboost tot aan 95 Gy is gepland op de tumor in de prostaat. In de bestralingsboostarm van de studie werd een mediane $D_{98\%}$ gevonden van 84.7 Gy, waarbij 99% van de patiënten een significante dosisverhoging boven de 82.4 Gy kregen. Tijdens het opstellen van het bestralingsplan kan een ongunstige tumorlocatie ten opzichte van gezonde organen leiden tot een bestralingsboost dosis die lager uitvalt dan gewenst. Om deze oorzaak aan te pakken, is een regressiemodel ontwikkeld dat de haalbare dosisverhoging in de prostaattumor als functie van de anatomie van de patiënt kan inschatten. Om het model te valideren is een willekeurige

selectie van bestralingplannen met een focale bestralingsboost opnieuw gepland. Voor deze bestralingsplannen werd een sterke correlatie ($r = 0.89$) gevonden tussen de voorspelde toename in tumor $D_{98\%}$ en de gerealiseerde toename tijdens de herplanning. Deze resultaten tonen aan dat het model een toekomstige klinische toepassing kan vinden in de behandeling van prostaatkanker met een focale bestralingsboost.

Met mp-MRI wordt zowel anatomische als functionele informatie verkregen. Om deze reden is een mp-MRI onderzoek aangeraden voor het identificeren van de tumor in de prostaat en het definiëren van het doelvolumen waarop een lokale dosisverhoging wordt gegeven. Op dit moment richt onderzoek met mp-MRI zich vooral op een verbeterde herkenning van de tumor in de prostaat. Met de positieve uitkomst van de FLAME studie kunnen ook andere toepassingen van mp-MRI worden onderzocht voor verdere ontwikkeling van prostaatbestraling met een lokale dosisverhoging.

Hoewel in de FLAME studie een uniforme dosisverhoging is voorgeschreven op de ingetekende prostaattumor, kan de tumor in werkelijkheid heterogeen en niet scherp begrensd zijn. Om de binaire beslissing van handmatig intekenen te omzeilen en om beter aan te sluiten bij de biologische eigenschappen, schrijft dose painting by numbers (DPbN) een onregelmatige dosisverdeling op de prostaat voor die direct gerelateerd is aan beeldkarakteristieken. Het weglaten van de handmatige intekening laat echter toe dat onzekerheden in de beelden de geplande dosisverdeling beïnvloeden. In **hoofdstuk 4** is een herhaalbaarheidsstudie uitgevoerd om de toepassing van **dose painting by numbers** te kwantificeren. De intra-class correlation (ICC) coëfficiënt als maat voor herhaalbaarheid, verbeterde van 0.84 naar 0.93 voor verkregen MRI beelden en geplande dosisverdelingen. Hieruit volgt dat variatie in beelden een minimale invloed op de gerealiseerde dosisverdeling heeft, wat DPbN aandraagt als realistisch alternatief voor contour-gebaseerde lokale dosisverhoging.

Terwijl mp-MRI zijn gebruik voor bestraling met een lokale dosisverhoging heeft bewezen en tevens geschikt blijkt voor DPbN behandeling, zou mp-MRI ook toepassing kunnen vinden tijdens de bestraling, door het in beeld brengen van respons op de radiotherapie in de tumor. In **hoofdstuk 5** is de waarde van **kwantitatieve MRI biomarkers** voor het aanpassen van de behandeling op basis van beeldinformatie onderzocht. T2 en ADC beelden van zes MRI onderzoeken tijdens een gehypofractioneerde behandeling werden geanalyseerd. Op populatieniveau werden geen veranderingen van de tumor gevonden als gevolg van de behandeling. Het is daarom onwaarschijnlijk dat in de nabije toekomst MRI biomarkers worden ontdekt die vroege aanpassing aan de gehypofractioneerde bestralingsdosis van prostaatkanker mogelijk maken.

In dit proefschrift is een technische evaluatie van de bestraling van prostaatkanker met een mp-MRI gebaseerde focale bestralingsboost uitgevoerd en is de rol van mp-MRI voor toekomstige optimalisatie van deze behandelstrategie onderzocht. De technische evaluatie toont aan dat er behoefte is aan intekenrichtlijnen voor de tumor in de prostaat op basis van mp-MRI en dat modellen kunnen bijdragen aan een verhoogde consistentie van tumor intekeningen en optimalisatie van de focale bestralingsboost. De gepresenteerde bevindingen omtrent toekomstige optimalisatie van deze behandelstrategie laten zien dat mp-MRI goed toepasbaar is in de planningsfase van de behandeling, zoals voor 'dose painting' doeleinden, en geven weinig aanleiding tot gebruik van mp-MRI voor het tussentijds aanpassen van de behandeling.