

# AI BIJ TUMORKARAKTERISATIE EN RESPONSEEVALUATIE

## Gepersonaliseerde zorg met functionele MRI en moleculaire beeldvorming bij patiënten met hoofdhalsskanker



Roland Martens

Dit promotieonderzoek is gericht op kwantitatieve functionele MRI en moleculaire beeldvorming bij patiënten met hoofdhalsskanker. Dit is onderverdeeld in de optimalisatie van procedures, diagnostische en prognostische waarde van beeldvorming, voor en tijdens de behandeling, om de klinische besluitvorming te verbeteren.

**H**et plaveiselcelcarcinoom is het meest voorkomende kankertype in het hoofd-halsgebied met 3.000 nieuwe patiënten in Nederland per jaar. De belangrijkste risicofactoren zijn roken, alcoholgebruik en het humaan papillomavirus (HPV). De behandeling hangt af van de tumorlokalisatie en uitbreiding. Bij tumoren in een gevorderd stadium bestaat de behandeling uit radiotherapie, eventueel in combinatie met chemotherapie. Een primair chirurgische behandeling kan gepaard gaan met ernstig functieverlies, en wordt daarom achter de hand gehouden voor een mogelijk residu of recidief, de zogenaamde *salvage chirurgie*. Indien we vroeg weten dat een behandeling wel of niet effectief zal zijn, kan de behandeling daarop aangepast worden. Hierdoor wordt de behandeling effectiever en kan, met een vergelijkbare kans op overleving, de functie (eten, spreken, slikken) van de patiënt zoveel mogelijk worden behouden.

Dit proefschrift beschrijft de rol van functionele en moleculaire beeldvorming en de diagnostische en prognostische waarde ter verbetering van de gepersonaliseerde behandeling.

### Optimalisatie van procedures

De parameters van een kwantitatief functionele MRI-techniek dienen reproduceerbaar te zijn, om deze in de kliniek te kunnen gebruiken. We onderzochten de herhaalbaarheid van intravoxel incoherent motion (IVIM), een techniek die andere perfusieparameters uit het diffu-

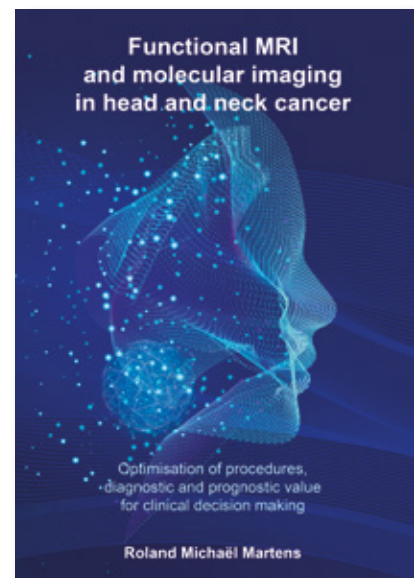
sie-gewogen MRI (DWI) berekent. De reproduceerbaarheid van IVIM-parameters is hoger met een berekening volgens de normale (Bayesaans) en neuraal netwerk (*deep learning*) methode, dan volgens de standaard lineaire regressie methode.

Een andere techniek is de dynamisch contrast-enhanced MRI (DCE), berekend volgens het uitgebreide Tofts-model. Deze techniek geeft informatie over de vascularisatie van tumorweefsel. We vonden dat de arteriële input functie (AIF) en verschillen tussen en binnen patiënten (zoals de hartfunctie), een rol spelen bij accurate en betrouwbare metingen.

Deelname van de patiënt aan beeldvorming is noodzakelijk voor het doen van onderzoek en opstellen van nauwkeurige voorspellende modellen. In een studie zagen we dat de mate van uitval van patiënten hoog was bij beeldvorming voor en tijdens behandeling. Dit was voornamelijk patiënt-gerelateerd. We hebben verbeteringen hebben aangedragen voor de tijdige identificatie, behandeling van de klachten en optimalisatie van de scanprotocollen.

### Diagnostische waarde

We onderzochten in een systematisch literatuuronderzoek welke IVIM-parameters mogelijk diagnostisch en voorspellend zijn voor de behandelrespons. We vonden dat de combinatie van IVIM parameters zeer geschikt is voor betrouwbaar onderscheid tussen de verschillende soorten tumoren zoals plaveiselcelcarcinomen, lymfomen en speekselkliertu-



moren. Daarnaast lijken IVIM-parameters voorspellend te zijn voor de respons op behandeling. Echter zijn er nog verschillen in acquisitie en *post-processing* stappen.

De patiënten die zich presenteren met een lymfekliermetastase met een onbekende primaire tumor in het hoofd-halsgebied, lopen het risico op overbehandeling als de locatie van de primaire tumor in het diagnostisch proces niet wordt gevonden. Indien we de primaire tumor wel vinden, kan er gerichte bestraling worden gegeven en kunnen bijwerkingen worden gereduceerd. We vonden een hoge accuratesse voor zowel <sup>18</sup>F-PET/CT als DWI, waarbij de combinatie geen beter resultaat opleverde.

## De promotiedag



Op vrijdagochtend 23 september 2022 heb ik mijn proefschrift *'Functional MRI and molecular imaging in head and neck cancer'* verdedigd in de aula van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Het was een fantastische dag! Het is echt een superleuke ervaring om in aanwezigheid van familie, vrienden en collega's te laten zien waar ik al die tijd mee bezig ben geweest en te discussiëren met collega-experts. Ik heb ontzettend genoten van de verdediging, ceremonie, receptie en het diner en feest. Ik wil alle aanwezigen en iedereen die mij heeft gesteund, ontzettend bedanken.

Vervolgens zagen we in een prospectieve studie dat het gebruik van ultrafast DCE een toegevoegde waarde heeft naast DWI en  $^{18}\text{F}$ -PET/CT. Bij *ultrafast* DCE worden er snel veel beelden gemaakt tijdens het verloop van contrast in het hoofd-halsgebied, om zo de primaire tumor mogelijk te detecteren. Deze techniek verbeterde het vertrouwen van de radiologen bij de beoordeling en dat het toevoegen van deze techniek de potentie heeft om de detectie van de onbekende primaire tumor te verbeteren. De combinatie van de drie technieken leverde de hoogste accurate op.

### Prognostische waarde

De beeldvormende technieken voorafgaand aan de behandeling kunnen ook gebruikt worden om de tumor in vivo te karakteriseren. Hierdoor kan een gepersonaliseerde voorspelling van de therapierespons worden gedaan.

In eerste instantie zagen we in een retrospectieve studie met DWI en  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT dat de maximale ADC- en SUVmax-waarde voorspellend waren voor de therapierespons. Vervolgens on-

derzochten we dit met een geavanceerdere kwantitatieve methode, namelijk  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET radiomics. Hierbij worden veel parameters uit de 3D-intekening van de tumor of lymfeklier berekend. We vonden dat beeldvorming voorspellende karakteristieken van de tumor kan herkennen. De combinatie van deze karakteristieken met klinische parameters, levert een accurate voorspelling op van op welke patiënten een verhoogd of juist een verlaagd risico hebben op recidief, afstandsmetastase of sterfte.

Daarnaast hebben we gekeken naar de combinatie van functionele MRI en FDG-PET/CT-modaliteiten voorafgaand aan de behandeling. We concludeerden dat de combinatie van klinische parameters (HPV-negatieve status, intoxicatie) met de beeldvorming (tumorvolume, vasculaire permeabiliteit en interstitieel volume), voorspellend waren voor tumorrecidief en sterfte.

De vroege effecten van de chemoradiotherapie zijn mogelijk al kort na aanvang detecteerbaar met de functionele en moleculaire beeldvorming, zodat men dan nog op tijd is om de therapie aan te passen. In een systematisch literatuuronderzoek zagen we dat het optimale tijdstip van beeldvorming twee à drie weken na de start van de behandeling is. Ook zagen we dat de verandering van verschillende parameters voorspellend is voor een goede behandelrespons, zoals een stijging in de ADC-waarde en daling van de FDG-opname.

Tenslotte is deze kennis toegepast in de prospectieve Prediction-studie. Hierin hebben we alle beeldvorming voor en na 10 dagen chemoradiotherapie gecombineerd met klinische parameters. We construeerden voorspellende modellen en klinisch toepasbare calculators voor lokaal recidief, metastasen en overleving. Hierbij vonden we dat functionele en moleculaire beeldvorming in staat is om vroege veranderingen te constateren, die belangrijk zijn voor de voorspelling van de gepersonaliseerde therapierespons.

### Conclusie en toekomstperspectief

In vivo tumor karakterisatie en detectie van vroege therapie-effecten is mogelijk met functionele MRI en moleculaire beeldvorming voorafgaand en in vroege fase van de behandeling. Zodoende kunnen deze technieken bijdragen aan een gepersonaliseerde behandeling en follow-up. Om klinische implementatie mogelijk te maken, is verdere multicentrische validatie en vervolgonderzoek nodig naar technische optimalisatie, (semi) automatische segmentatie en het gebruik van kunstmatige intelligentie. ■

Amsterdam, 23 september 2022

#### dr. Roland M. Martens

Aios radiologie en nucleaire geneeskunde Amsterdam UMC

*Met veel dank aan mijn promotoren:*

Prof. dr. Jonas A. Castelijns  
Prof. dr. Ronald Boellaard

*En mijn copromotor:*  
dr. Pim de Graaf

Het proefschrift is te downloaden via:  
<https://research.vu.nl/en/publications/functional-mri-and-molecular-imaging-in-head-and-neck-cancer-opti>