

Analisi della risposta del GTV durante radioterapia nel tumore dell'orofaringe: implicazioni per l'Adaptive Radiotherapy

a cura di Francesco Moretto



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original article

Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy

Olga Hamming-Vrieze^{a,*}, Simon R. van Kranen^a, Wilma D. Heemsbergen^a, Charlotte A.H. Lange^b, Michiel W.M. van den Brekel^c, Marcel Verheij^a, Coen R.N. Rasch^d, Jan Jakob Sonke^a

^aDepartment of Radiation Oncology; ^bDepartment of Radiology; ^cDepartment of Head and Neck Surgery, The Netherlands Cancer Institute; and ^dDepartment of Radiotherapy, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

ABSTRACT

Background and purpose: Adaptive field size reduction based on gross tumor volume (GTV) shrinkage imposes risk on coverage. Fiducial markers were used as surrogate for behavior of tissue surrounding the GTV edge to assess this risk by evaluating if GTVs during treatment are dissolving or actually shrinking.

Materials and methods: Eight patients with oropharyngeal tumors treated with chemo-radiation were included. Before treatment, fiducial markers ($0.035 \times 0.2 \text{ cm}^2$, $n=40$) were implanted at the edge of the primary tumor. All patients underwent planning-CT, daily cone beam CT (CBCT) and MRIs (pre-treatment, weeks 3 and 6). Marker displacement on CBCT was compared to local GTV surface displacement on MRIs. Additionally, marker displacement relative to the GTV surfaces during treatment was measured.

Results: GTV surface displacement derived from MRI was larger than derived from fiducial markers (average difference: 0.1 cm in week 3). During treatment, the distance between markers and GTV surface on MRI in week 3 increased in 33% > 0.3 cm and in 10% > 0.5 cm. The MRI-GTV shrank faster than the surrounding tissue represented by the markers, i.e. adapting to GTV shrinkage may cause under-dosage of microscopic disease.

Conclusions: We showed that adapting to primary tumor GTV shrinkage on MRI mid-treatment is potentially not safe since at least part of the GTV is likely to be dissolving. Adjustment to clear anatomical boundaries, however, may be done safely.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology xxx (2016) xxx-xxx

Introduzione

Le tecniche di radioterapia ad intensità modulata attualmente possono essere considerate lo standard nei trattamenti del distretto testa e collo. La distribuzione di dose viene calcolata sulla base di immagini TC ottenute prima della terapia, ma nel corso del trattamento sia il volume tumorale che l'anatomia del paziente possono cambiare. In presenza di queste alterazioni anatomiche è logico attendersi che l'effettiva distribuzione della dose possa essere differente rispetto a quanto previsto dal piano di cura: per esempio alcuni studi hanno documentato una variazione significativa della dose assorbita delle parotidi rispetto

all'atteso (con aumenti anche del +10%) (Wu et al., 2009; Hunter et al., 2013). Il concetto di *adaptive radiotherapy* (ART) include appunto la possibilità di modificare la distribuzione di dose rispetto al piano originario per tenere conto delle variazioni anatomiche del paziente. Per esempio la riduzione dei campi di trattamento di pari passo con la risposta tumorale può portare ad un migliore risparmio degli organi a rischio (OAR), specie delle parotidi. Tuttavia l'adattamento automatico dei volumi irradiati in risposta alla riduzione clinica del tumore si basa su un assunto non direttamente verificabile, ovvero che il comportamento della malattia microscopica contenuta nel *clinical target volume* (CTV) debba rispecchiare i cambiamenti visibili del *gross tumor volume* (GTV). In questo studio è stato sfruttato l'impianto di alcuni *fiducial marker* nei tessuti peritumorali per valutare i potenziali rischi che una riduzione dei campi di trattamento potrebbe comportare in termini di sotto-dosaggio della malattia microscopica.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati arruolati 8 pazienti (età mediana 63 anni, range 48-70) affetti da carcinoma dell'orofaringe localmente avanzato e trattati con radioterapia a dosi standard (70 Gy in 35 sedute) con cisplatino concomitante (tre cicli da 100 mg/m² ogni tre settimane). Previo consenso informato, ad ogni paziente sono stati impiantati in media 5 semi d'oro (range 3-8) vicino al tessuto tumorale, ovvero: parete laringea laterale (37.5%), base linguale (35%), parete faringea posteriore (20%), palato (5%) e pavimento orale (2.5%). I pazienti sono stati immobilizzati con maschera termoplastica e sottoposti a TC per piano di cura con mezzo di contrasto e RM con mezzo di contrasto (tutti entro 10-14 giorni prima dell'inizio della cura). Durante il trattamento i pazienti sono stati sottoposti a *cone beam TC* (CBCT) tutti i giorni, mentre la RM in posizione di trattamento è stata ripetuta in III e VI settimana. Il GTV è stato contornato da un singolo operatore su tutti e tre gli studi RM (in ordine di tempo GTVpre, GTVw3 e GTVw6). Il piano di cura è stato ricalcolato in tre pazienti sulla base dei CTV ottenuti dai nuovi GTVw3 e GTVw6. Quindi sono state misurate le variazioni di distanza tra la superficie del GTVpre e dei GTVw3 e GTVw6, e confrontati con lo spostamento dei *marker*. Parallelamente, la posizione di ogni *marker* è stata monitorata con CBCT misurando tutti gli spostamenti rispetto alle posizioni note dalla TC per piano di cura. La componente di questo vettore spostamento perpendicolare alla superficie del GTV era usata come parametro delle variazioni dei volumi (in particolare i valori negativi indicavano una riduzione e i valori positivi una crescita). Sono state eseguite quindi delle analisi statistiche relative al verso dei vettori e alla media degli spostamenti rispetto al tempo di trattamento e stratificando i pazienti per sede e volume del tumore. In sintesi, per studiare la risposta al trattamento sono state misurate le variazioni dei tessuti peritumorali rispetto al tumore visibile, confrontando lo spostamento del GTV in RM allo spostamento dei *marker* in III e VI settimana. Il confronto diretto è stato possibile perché entrambi i valori sono stati calcolati lungo la perpendicolare dalla posizione di ciascun seme. Dato che i semi d'oro non sono rilevabili in RM, le misure sono state effettuate dopo coregistrazione delle TC per piano di cura, delle CBCT e delle RM rispetto all'anatomia ossea.

Tumor location, tumor stage, number of markers and pre-treatment volume.

Patient	Tumor location	Stage	N [*]	Volume (cc)	Absolute volume Δ [#]		Relative volume Δ [#]	
					Week 3 (cc)	Week 6 (cc)	Week 3 (%)	Week 6 (%)
1	Base of tongue	T4N2b	5	78	40	17	49	78
2	Base of tongue	T2N2b	5	16	8	4	46	75
3	Base of tongue	T2N2c	8	17	11	6	34	64
4	Base of tongue	T4N3	5	99	63	34	36	65
5	Post pharyngeal wall	T3N0	6	54	29	13	45	76
6	Tonsillar fossa	T3N2c	3	101	53	35	48	66
7	Tonsillar fossa	T4N2c	5	60	41	15	32	75
8	Tonsillar fossa	T3N0	3	11	6	4	41	64

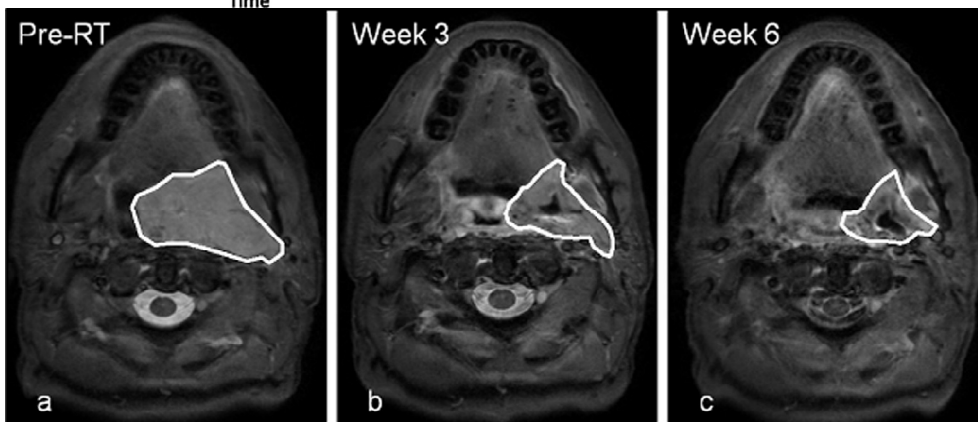
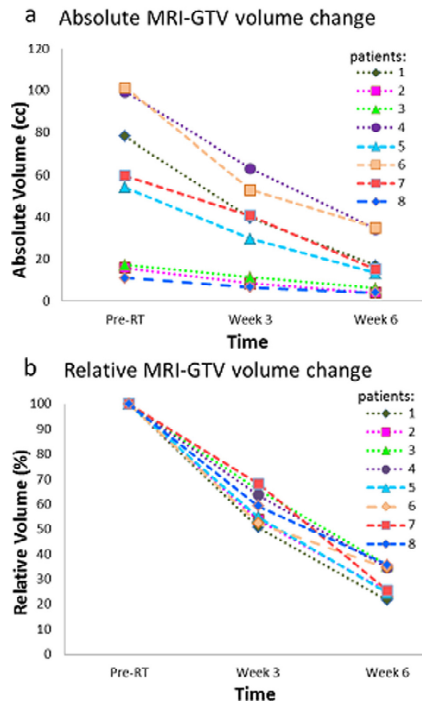
^{*} Number of markers.

[#] Decrease.

Per valutare l'impatto di una strategia di ART con riduzione dei volumi di irradiazione di pari passo con la riduzione del GTV, sono state calcolate le discrepanze tra le variazioni dei *marker* (in CBCT) e della superficie del GTV (in RM) nelle settimane III e VI. Dato che uno spostamento relativo dei *marker* verso l'esterno può comportare un sotto-dosaggio della malattia subclinica se i campi di trattamento vengono ridotti, nello studio è stato analizzato anche quanto spesso e dove questa discrepanza è stata superiore a 0.3 cm e 0.5 cm, contando anche quanti pazienti presentavano almeno un seme oltre questi valori soglia.

Risultati

I GTV sono andati gradualmente diminuendo nel corso del trattamento, con un decremento relativo del volume del 41% (32-49%) in III settimana e del 70% (64-78%) in VI settimana. La discrepanza di posizione del GTV rispetto a ciascun *marker* lungo la direzione perpendicolare è stata in media di -0.3 cm in III settimana e di -0.5 cm in VI settimana.



Sono stati identificati 40 semi, posizionati in media a circa 3 mm dalla superficie del GTV. Lo spostamento dei *marker* rispetto alla sede originaria è risultato minimo in I settimana e di circa -0.2 cm alle settimane III e VI. Nell'analisi per sottogruppi, tali spostamenti sono risultati significativamente maggiori per i tumori della base della lingua (media -0.3 cm) e della tonsilla (media -0.4 cm) rispetto ai tumori della parete faringea posteriore (media -0.1 cm) ($p < 0.001$). I tumori di volume maggiore (≥ 30 cc) sono quelli che hanno avuto le maggiori variazioni dimensionali nonché le più ampie variazioni dei *marker* rispetto ai tumori più piccoli (< 30 cc).

Alla III settimana il 48% dei semi era stabile, il 40% si era spostato verso l'interno e il 12% verso l'esterno; dalla IV settimana il 75% dei semi era in posizione stabile, il 18% si era mosso verso l'interno e solo il 7% verso l'esterno; lo spostamento verso l'esterno era peraltro limitato nella maggioranza dei casi entro 1-2 mm (max 4 mm). Paragonando gli spostamenti dei semi rispetto allo spostamento dei GTV in III settimana la proporzione era di -0.2 cm a -0.3 cm: lo spostamento dei tessuti peritumorali risultava il 56% dello spostamento medio dei GTV. Nella seconda metà del trattamento invece i semi restavano perlopiù stabili (-0.2 cm in VI settimana) mentre il GTV risultava ulteriormente spostato in media di -0.5 cm: lo spostamento relativo dei tessuti circondanti il tumore era del 39% rispetto a quello del GTV.

I nuovi piani di cura dopo riduzione dei CTV sulla base dei GTVw3 e GTVw6 hanno consentito un riduzione delle dosi agli organi a rischio.

Table 2

Displacement of GTV surface and markers in week 3 and 6 of treatment. S is the surface displacement on repeat MRI in reference to the pre-treatment MRI. $\langle d \rangle_{week}$ is the average marker displacement per week in reference to the marker position on planning CT. $\langle \Delta d \rangle_{week}$ is the average marker displacement per week in reference to the corresponding GTV surface. All values are in cm. Negative values are inward displacement, positive values are outward displacement.

Displacement (cm)	Week 3			Week 6		
	S	$\langle d \rangle_{week}$	$\langle \Delta d \rangle_{week}$	S	$\langle d \rangle_{week}$	$\langle \Delta d \rangle_{week}$
Minimum	-1.0	-0.9	-0.6	-1.9	-1.3	-0.9
Maximum	0.1	0.2	1.1	0.0	0.4	1.9
Mean	-0.3	-0.2	0.1	-0.5	-0.2	0.3
Standard deviation	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5

Sebbene lo spostamento medio dei marcatori rispetto al GTV ($\langle \Delta d \rangle$) fosse solo di 0.1 cm, in un terzo dei casi questo era maggiore di 0.3 cm e nel 10% dei casi di oltre 0.5 cm, valori che si presentavano rispettivamente nel 63% e nel 50% dei pazienti. Ciò potrebbe voler dire un potenziale sotto-dosaggio dei volumi bersaglio qualora si attuasse un adattamento basato semplicemente sulla risposta del GTV a metà trattamento. In VI settimana la percentuale di marcatori con distanze variate di oltre 0.5 cm dal GTV saliva addirittura al 33%.

Discussione

Le modificazioni del GTV durante il trattamento sono già state studiate da altri autori: per esempio è noto che il tasso di regressione tumorale non sia lineare ma più rapido nella prima parte del trattamento (*Barker et al., 2004*).

Secondo questo studio, una strategia di *adaptive radiotherapy* nel carcinoma dell'orofaringe potrebbe comportare un rischio di scarsa copertura del CTV poiché pare che almeno in parte il GTV risponda "dissolvendosi" piuttosto che "restringendosi" in parallelo con i tessuti immediatamente circostanti. Sia il movimento dei bordi del GTV che gli spostamenti dei *marker* (rappresentativi questi dei cambiamenti dei tessuti peritumorali) sono stati prevalentemente verso l'interno, ma con valori mediamente maggiori per i GTV. Questo ha comportato un generale aumento delle distanze tra i *marker* e il GTVw3 in III settimana. In VI settimana questa discrepanza è ancora incrementata per via un un'ulteriore riduzione dei GTVw6 associata ad una relativa stabilità dei tessuti vicini. Quindi la riduzione del CTV in parallelo con il GTV può comportare la somministrazione di dosi sub ottimali alla malattia microscopica e tale rischio aumenta man mano che la terapia procede.

Diversi sono i punti deboli dello studio, il primo ovvio è quello della scarsa numerosità del campione.

Nonostante l'introduzione della RM e della PET abbiano reso notevolmente più accurata la delineazione dei volumi bersaglio, il contorno del GTV presenta sempre un certo margine di incertezza. Queste incertezze tuttavia non dovrebbero inficiare più di tanto quanto qui evidenziato. La delineazione del CTV invece deve tener conto sia della malattia microscopica sia del risparmio degli organi a rischio; i carcinomi squamosi si diffondono nei compartimenti anatomici in maniera relativamente prevedibile, ma non esiste un consenso universale su come creare un CTV: di solito questo viene ottenuto espandendo il GTV (i margini in letteratura variano da 0 a 20 mm). Le indagini strumentali poi restano di poco valore nello studio della malattia microscopica e in ogni caso si sa molto poco sul comportamento di questa durante la radioterapia. In tempi recenti le tecniche di *deformable image registration* (DIR) stanno emergendo come modalità di ripianificazione, tramite la propagazione dei contorni da una TC per piano di cura ad un'altra. Tuttavia è possibile che la DIR, basandosi sulle riduzioni di GTV, possa sovrastimare la riduzione del CTV.

In questo studio sono stati impiantati dei *fiducial marker* nelle potenziali sedi di diffusione microscopica in sede peritumorale. I semi elicoidali impiegati sono stati ideati per minimizzare la migrazione e infatti questa è risultata entro 1 mm analizzando le immagini della I settimana. L'analisi degli spostamenti è stata eseguita dopo registrazione della TC per piano cura con le varie CBCT sulle strutture ossee significative, ricorrendo sempre alla verifica visiva degli spostamenti. Altro limite, i marcatori non potevano coprire l'intera superficie tumorale, poiché di solito erano impiantati nell'interfaccia tra tumore e mucosa. Infine anche la risoluzione e lo spessore delle fette degli studi TC, CBCT e RM introduceva delle possibili imprecisioni.

I limiti ci sono, ma ciononostante questo studio ci ha permesso di gettare un po' di luce sul comportamento del tumore primitivo dell'orofaringe nel corso di un trattamento radiante e ci ha evidenziato che la riduzione del GTV di per sé rischia di far sovrastimare la riduzione del CTV. Tuttavia altre cause di deformazione anatomica sono da tenere in conto, come l'edema e la retrazione cicatriziale.

La definizione del CTV rimane difficile in *adaptive radiotherapy*: se da una parte gli aggiustamenti dei volumi di trattamento su limiti anatomici ben definiti (cavità aeree, osso e fasce non infiltrate) restano privi di rischi, dall'altra le correzioni per difetto a livello dei tessuti molli devono essere oggetto di ulteriori studi. La regressione radiologica non è sempre sinonimo di eradicazione di quelle *stem cell* che sono l'obiettivo principale di un trattamento radicale. Si può altresì ipotizzare che le sedi di presunta malattia microscopica possano essere adeguatamente trattate con dosi alleggerite e uno dei futuri scenari da indagare potrebbe essere quello di una strategia di ART che preveda un aumento di dose sul GTV e una riduzione della dose nelle sedi di risposta macroscopica.

Riferimenti bibliografici

- [1] Barker JL, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:960–70.
- [2] Castadot P, Geets X, Lee JA, Christian N, Gregoire V. Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation. *Radiother Oncol* 2010;95:209–17.
- [3] Sanguineti G, Ricchetti F, Thomas O, Wu B, McNutt. Pattern and predictors of volumetric change of parotid glands during intensity modulated radiotherapy. *Br J Radiol* 2013;86:363–87.
- [4] Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:924–32.
- [5] Hunter KU, Fernandes LL, Vineberg KA, et al. Parotid glands dose-effect relationships based on their actually delivered doses: implications for adaptive replanning in radiation therapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:676–82.
- [6] Ahmed M, Schmidt M, Sohaib A, et al. The value of magnetic resonance imaging in target volume delineation of base of tongue tumours – a study using flexible surface coils. *Radiother Oncol* 2010;94:161–7.
- [7] Bird D, Scarsbrook A, Sykes J, et al. Multimodality imaging with CT, MR and FDG-PET for radiotherapy target volume delineation in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:844–943.
- [8] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233:93–100.
- [9] Yang J, Beadle B, Garden A, Schwartz D, Aristophanous M. A multimodality segmentation framework for automatic target delineation in head and neck radiotherapy. *Med Phys* 2015;42:5310–20.
- [10] Geets X, Daisne J, Tomsej M, Duprez T, Lonnew M, Grégoire V. Impact of type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol* 2006;78:291–7.
- [11] Caudell JJ, Meredith RF, Spencer SA, Keene KS, Dobelbower MC, Bonner JA. Margin on gross tumor volume and risk of local recurrence in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:164–8.
- [12] Olteanu LA, Madani I, De Neve W, Vercauteren T, De Gerssem W. Evaluation of deformable image coregistration in adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:696–703.
- [13] Nie K, Poulliot J, Smith E, Chuang C. Performance variations among clinically available deformable image registration tools in adaptive radiotherapy – how should we evaluate and interpret the result? *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:5778.
- [14] Singhrao K, Kirby N, Poulliot J. A three dimensional head-and-neck phantom for validation of multimodality deformable image registration for adaptive radiotherapy. *Med Phys* 2014;41:121709.
- [15] Hamming-Vrieze O, van Kranen SR, van Beek S, et al. Evaluation of tumor shape variability in head and neck cancer patients over the course of radiation therapy using implanted gold markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e201–7.
- [16] Eisbruch A, Gregoire V. Balancing risk and reward in target delineation for highly conformal radiotherapy in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:43–52.
- [17] Montelius M, Ljungberg M, Horn M, Forssell-Aronsson E. Tumour size measurement in a mouse model using high resolution MRI. *BMC Med Imaging* 2012;12:12.
- [18] Sobotta B, Söhn M, Alber M. Robust optimization based upon statistical theory. *Med Phys* 2010;37:4019–28.