



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Prediction of toxicity in concurrent chemoradiation for non-small cell lung cancer

Uijterlinde, W.I.

Publication date

2014

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Uijterlinde, W. I. (2014). *Prediction of toxicity in concurrent chemoradiation for non-small cell lung cancer*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.



Nederlandse samenvatting

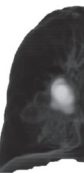
Dit proefschrift richt zich op het voorspellen van toxiciteit bij concurrente chemo radiotherapie (CCRT) voor het lokaal gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over de effectiviteit en toxiciteit van CCRT. Vanwege de slechte prognose van het lokaal gevorderde NSCLC met een 3-jaars overleving van 33% is het belangrijk effectiviteit en toxiciteit af te wegen teneinde kwaliteit van leven te behouden. Dagelijkse lage dosis radiosensiterende cisplatin wordt in dit hoofdstuk besproken alsmede andere behandel opties. Namelijk, in een gedeelte van de patiënten is CCRT niet haalbaar vanwege een vermeend verhoogd risico op toxiciteit. Ten koste van een verminderde effectiviteit wordt dan gekozen voor sequentiële chemo radiotherapie of radiotherapie alleen. Om patiënten met een verhoogd risico te kunnen selecteren, bestuurden wij diverse klinische- en dosimetrische parameters. In **hoofdstuk 2** werden klinische (leeftijd, performance status (PS), co-morbiditeit) en dosimetrische parameters (gross tumor volume (GTV) en het percentage van de slokdarm bestraald met 50Gy (V50oes) gecorreleerd met prospectief gescoorde acute toxiciteit bij patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC die behandeld werden met CCRT. In 35% van de 188 patiënten werd acute toxiciteit graad ≥ 3 gescoord. V50oes en PS ≥ 2 bleken significant gecorreleerd met acute toxiciteit graad ≥ 3 . Er werd geen verhoogde toxiciteit gezien tussen de leeftijdsgroepen < 70 jaar versus ≥ 70 jaar en patiënten met een Charlson Comorbidity Index Score (CCI) van < 5 versus ≥ 5 . De 1 en 2- jaars overleving was 78% en 52% respectievelijk. Patiënten met een slechte PS of een hoge CCI score hadden een vergelijkbare overleving. **Hoofdstuk 3** richt zich op acute en late oesophagus toxiciteit. Als eerste werd de dosis-effect relatie tussen acute oesophagus toxiciteit (AET) en de dosis- volume parameters van de oesophagus na Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) en CCRT in een groep van 139 patiënten geanalyseerd. Dosis volume parameters V5 tot V70, de gemiddelde dosis (Dmean) en de maximale dosis (Dmax) op de oesophagus werden berekend. Negen procent van de patiënten had geen oesophagus toxiciteit, 31% ontwikkelde graad 1, 38% graad 2 en 22% graad 3 AET. Er was geen verschil in de incidentie van graad 2 en 3 AET tussen patiënten die behandeld werden met CCRT en 3-Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) versus IMRT. De V50oes bleek de meest significante dosimetrische predictor voor graad ≥ 3 AET. Het ontleende V50-model bleek een significant betere voorspeller van graad ≥ 2 AET dan het klinische V35-model. In aanvulling op deze bevindingen

analyseerden wij klinische parameters in relatie tot AET inclusief het V50-model. Tumor, -patiënten, -behandel en dosimetrische parameters werden gecorreleerd met AET graad ≥ 2 en 3 in een univariate en multivariate analyse. Zevenendertig procent van de 153 patiënten ontwikkelde AET graad 2 en 20% graad 3. Het mediane begin van AET was dag 15 ongeacht de graad van AET. Het mediane begin van de maximum graad AET was dag 30 voor zowel graad 2 en 3. De mediane duur van AET was 43 dagen voor graad 1, 50 dagen voor graad 2 en >80 dagen voor graad 3. Van de patiënten met een graad 3 AET herstelde 48% binnen 3 maanden. V50oes, etnische achtergrond en het aantal giften cisplatin waren significant gecorreleerd met AET graad 3. Aanvullend analyseerden wij late oesophagus toxiciteit (LET) in 171 NSCLC patiënten behandeld met hypo gefractioneerde IMRT (66Gy/2.75Gy in 24 fracties) en gelijktijdige lage dosis cisplatin. De associatie tussen AET en ernstige LET werd getest met de Cox proportional hazards regressie. Vervolgens werd de dosis RT op de oesophagus getransformeerd in een equivalente uniforme dosis (EUD) en in een percentage van het volume van de oesophagus dat bestraald werd met x Gy (V_x). Bij 11 patiënten (6%) werd ernstige LET gescoord bij een mediane follow up van 33 maanden en een mediane overleving van 24 maanden. De maximum graad AET en het percentage patiënten dat herstelde van AET waren beiden significant geassocieerd met LET. Significante predicatieve dosimetrische parameters waren: de dosis op de oesophagus en het volume van de oesophagus dat wordt bestraald met 76.7 Gy respectievelijk. **Hoofdstuk 4** toont de resultaten van een klinisch gerandomiseerde fase 2 studie. In deze studie werden 102 NSCLC patiënten behandeld met CCRT met of zonder de toevoeging van het epidermale groei factor receptor (EGFR)-monoclonale antilichaam cetuximab. In deze studie werd geen verbeterde ziektevrije overleving gezien bij patiënten die cetuximab kregen. Lokale tumor controle werd vastgesteld bij 84% van de patiënten in de CCRT arm en bij 92% in de CCRT + cetuximab arm ($p=0.36$). De 1-jaars ziektevrije overleving en totale overleving waren 69% en 84% in de CCRT arm en 73 en 71% in de cetuximab arm respectievelijk (beiden statistisch niet significant). Er was geen significant verschil in de ernst van de bijwerkingen tussen de 2 groepen. Huiduitslag werd alleen gezien bij patiënten die cetuximab kregen. In **hoofdstuk 5** testten wij de hypothese: het dagelijks intraveneus prehydreren van NSCLC patiënten die behandeld worden met CCRT, vermindert renale toxiciteit en daardoor treedt er minder uitval op tijdens de behandeling. Tweehonderd

en tweeëndertig patiënten werden verdeeld in een prehydratie (PH) en een non-prehydratie (NPH) groep. Serum kreatinine (SC) en glomerular filtration rate (GFR) werden 2 keer per week bepaald tijdens de behandeling en baseline data, toxiciteit, het aantal giften cisplatin en effectiviteit werden vergeleken. The mediane maximum daling van het GFR was 24% en 8% voor de NPH en PH groep respectievelijk ($p=0.01$). Negenzestig procent van de patiënten in de NPH groep kregen 24 giften cisplatin, bij de PH groep was dit 83% ($p=0.01$). Negentien versus 2% van de patiënten in de NPH en PH groep moesten de cisplatin staken vanwege renale toxiciteit ($p=0.001$). Een onverwachte bevinding was de lagere incidentie van acute oesophagus toxiciteit graad ≥ 2 in de PH groep: 62% versus 34% in de NPH en PH groep respectievelijk ($p=0.001$). De 1-jaars overleving was vergelijkbaar tussen beide groepen (75% in de NPH en 71% in de PH groep) ($p=0.441$). **Hoofdstuk 6** beschrijft de incidentie van wervel fracturen (VF) en de associatie met klinische parameters onder 336 lokaal gevorderde NSCLC patiënten behandeld met IMRT ≥ 51 Gy met of zonder concurrente/sequentiele chemotherapie. Aansluitend werd een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd bij 50 patiënten om de relatie tussen de radiotherapie dosis en VF te bestuderen. Achtentwintig van de 336 patiënten (8%) kregen een wervelfractuur. De mediane tijd tot het vaststellen van een fractuur was 7 maanden na behandeling. In de univariate analyse was leeftijd significant geassocieerd met VF ($p=0.01$) en geslacht borderline significant ($p=0.09$). Echter, toen de dosimetrische parameters werden toegevoegd in de patiënt-controle studie waren alleen de V30 (het volume van de wervel dat wordt bestraald met 30Gy) en de EUD (equivalente uniforme dosis) $n=1$ significant geassocieerd met VF ($p=0.01$). **Hoofdstuk 7** bevat de discussie van dit proefschrift. De behandeling met concurrente chemo radiotherapie voor het lokaal gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom is effectief maar wordt ook geassocieerd met significante acute en late toxiciteit. Klinische en dosimetrische parameters kunnen een belangrijke rol spelen in het selecteren van patiënten met een verhoogd risico op toxiciteit.

List of abbreviations

3DCRT	3 dimensional radiotherapy
AET	acute esophagus toxicity
BMD	bone mineral density
CCI	Charlson comorbidity index
CCRT	concurrent chemo radiotherapy
CT	computer tomography
CTC	common toxicity criteria
Dmax	maximum dose
Dmean	mean dose
DNA	deoxyribonucleic acid
DVH	dose volum histogram
EGFR	epidermal growth factor receptor
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
EUD	equivalent uniform dose
FDG PET/CT	fludeoxyglucose positron emission tomography
GFR	glomerular filtration rate
GVT	gross tumor volume
Gy	gray
HU	hounsfield units
IMRT	intensity modulated radiotherapy
LET	late esophagus toxicity
LPFI	local progression free interval
MLD	mean lung dose
MRI	magnetic resonance imaging
NPH	non-prehydration
NSCLC	non-small cell lung cancer
OS	overall survival
PS	performance status
PH	prehydration
PRO	patient reported outcome
PTV	planned target volume
RT	radiotherapy
SBRT	stereotactic body radiotherapy
SC	serum creatinine
SNP	Single nucleotide polymorphism
TNM	tumor/nodules/metastasis staging
VF	vertebral fractures
Vx	amount of volume
WHO	world health organization





Dankwoord

Na jarenlang onderzoek doen naast werk en gezin is hier dan eindelijk het resultaat. Het viel soms niet mee. Als promovenda niet uit de reguliere koker was het regelmatig zoeken naar de te bewandelen wegen. Maar als er dan weer resultaten binnen kwamen of een manuscript afgerond viel dat allemaal weg; blij met de soms onverwachte uitkomsten en blij met een publicatie.

Promoveren betekent samenwerken met vele mensen. Anders lukt het niet. De steun, de hulp en het vertrouwen dat ik kreeg zijn hartverwarmend. Daarvoor wil ik iedereen bedanken.

In het bijzonder gaat mijn dank uit naar mijn promotoren prof. Dr. P. Baas en prof. Dr. M. Verhey. Beste Paul, dank voor het vertrouwen dat je me gaf ondanks je aanvankelijke scepsis. Ik kon altijd bij je terecht voor raad en advies. Dankzij jou kreeg ik meer tijd voor mijn onderzoeken en kon ik diverse keren naar het buitenland. Beste Marcel, dank voor je kritische blik en prettige samenwerking

Ook wil ik prof. Dr. J. Haanen danken voor zijn in mij gestelde vertrouwen. Beste John, toen ik 6 jaar geleden bij je kwam met de vraag of jij mijn promotor wilde zijn aarzelde je geen seconde. Dat was een zeer bijzonder moment. Dank daarvoor.

Beste Sjaak, Wieneke, Josine en Wanda, hartelijk dank voor jullie interesse in mijn onderzoek. Wieneke en Josine: jullie binnenkort?

Daphne, dank je wel voor het meedenken, de ondersteuning en je lieve woorden.

Marianne, steeds zo belangstellend en hulpvaardig. Geen moeite teveel.

Beste Joost, Heike, Jose, Judi, Ylanga, Maddalena, Jan Jakob en Margriet. Heel erg bedankt voor de samenwerking. De afgelopen jaren hebben we veel bereikt met elkaar in de klinische zorg en research en zijn als specialismen dichter naar elkaar toegegroeid. Jose, speciale dank voor jouw kritisch meedenken en meelesen! En Margriet tja, altijd bereidt om te helpen en geen moeite teveel. Je bent top!

Mijn collegae in het Antoni van Leeuwenhoek, veel dank voor de belangstelling. Dat heeft mij steeds heel goed gedaan. Mijn collega verpleegkundig specialisten van de dagbehandeling; Henk, Joke, Sandra, Elsbeth en Inge. Dank voor jullie betrokkenheid, interesse en flexibiliteit. Mijn aandacht voor het onderzoek was soms groter dan die voor het team. Mijn collega verpleegkundig specialisten van de thorax oncologie draag ik een warm hart toe. Suzanne, Erica en Marion wat ben ik blij met jullie ondersteuning. Mede door jullie inzet kreeg ik meer tijd om te schrijven. Marion, dank voor je peptalks en lieve woorden. Door jou voelde ik me altijd weer groeien. Marjo, je rotsvaste vertrouwen in mij heeft me diverse keren een zet in de goede richting gegeven

Alle oncologieverpleegkundigen van de dagbehandeling wil ik bedanken voor hun betrokkenheid en interesse. Ik ben ook trots op jullie! Er is zoveel kennis en professionaliteit aanwezig, ga alsjeblieft zo door!

Alle co auteurs wil ik bedanken voor hun bijdrage

Eva en Rogier, partners in crime. Tegelijkertijd begonnen wij aan ons promotietraject c.q. zoektocht. Heel prettig om af en toe flink te sparren. Fijn dat jij al klaar bent Eva en Rogier bijna. Echt super knap. Succes met jullie opleiding tot medisch specialist. Éen ei is in ieder geval al gelegd!

Erik en Andrew, dank voor jullie eindeloos geduld als ik weer eens iets niet helemaal begreep/ thank you for your everlasting patience whenever I was lost again

Tiny en Annelies, jullie hebben de weg voor mij gebaad! Alhoewel we allemaal erg druk waren en elkaar te weinig zagen voelde ik me altijd enorm verbonden met jullie. Annelies, heel veel succes met je pad in de onderzoekswereld. Tiny, nu eindelijk lunchen?

Marieke, dank voor al je hulp, gezelligheid en ondersteuning

Speciale dank ben ik verschuldigd aan Chun Chen. Dear Chun, you have been remarkable and I can't thank you enough. Whenever I was lost running up the stairs screaming for help, you were always there for me. You are a wonderful

woman and I wish you all the best with your new, young family! I am sure we'll keep in touch.

Lieve Michel, wat kan ik zeggen. In 2007 gingen we samen aan de slag met de chemoradiatie patiënten. Allebei even gedreven maar ik heb je vaak weten te overtreffen met ideeën en nachtelijke gefrustreerde e-mails. Je hebt me vanaf het begin volkomen gesteund in het promotie traject en hebt veel kolen uit het vuur gehaald. Als nieuwkomer in de wereld van het onderzoek heb jij heel veel moeite moeten doen om mij wegwijs te maken. Ik geloof dat het gelukt is. Ik draag je een zeer warm hart toe en wens je veel succes bij jouw traject. Ik gok op de Nobel prijs.

Nicolette, mijn lieve leidinggevende. Ik voel me gezegend met jou aan het hoofd. Te allen tijde heb je mij gesteund en de ruimte gegeven mijn ambities te volgen. Jij bent werkelijk in staat het beste in mensen naar boven te halen, wat een gave. Ik denk dat ik zonder jouw onvoorwaardelijke steun en betrokkenheid niet zover gekomen zou zijn. Dank je wel!

Liesbeth, wat ben ik blij met jou. Dank voor je vriendschap, steun en betrokkenheid.

Peter, ik had me nergens veiliger kunnen voelen dan bij jou. Als een broer. Je oprechte interesse en je onvoorwaardelijke steun hebben diepe indruk op mij gemaakt.

Jos, vriend voor het leven. Ik ben je heel veel verschuldigd. Het is niet gemakkelijk geweest deze jaren maar je bent altijd achter mijn keuze om te promoveren blijven staan. Dat is op zijn minst bewonderingswaardig. Jou is alle geluk gegund.

Lieve Tess, wat ben jij mij dierbaar. Ik houd zielsveel van je.

Aan al mijn vrienden, vriendinnen en familie. Hoe fijn is het om te ervaren dat jullie zo meeleven. De laatste tijd ben ik minder in de gelegenheid geweest iedereen voldoende aandacht te geven. Nu dit klaar is ga ik dat ruimschoots goed maken.

Wilma Uijterlinde

Amsterdam, 31 oktober 2014



Curriculum

Wilhelmina Uijterlinde werd geboren op 5 september 1963 te Tiel. Tijdens de middelbare school werkte zij als verzorgende in een instelling voor mensen met een verstandelijke beperking. Na de middelbare school verbleef zij gedurende een jaar in de Verenigde Staten als uitwisselingsstudent. In 1986 behaalde zij het HBOV diploma te Diemen. Gedurende deze opleiding werkte zij als verzorgende bij de stichting Focus. Hierna werkte zij enkele jaren als (wijk) verpleegkundige in de geestelijke en maatschappelijke gezondheidszorg. Vanaf 1992 werkt zij in het Antoni van Leeuwenhoek. Na het behalen van de vervolgopleiding oncologieverpleging werkte zij enkele jaren op de research unit van dit ziekenhuis. In 1996 volgde zij de vervolgopleiding hematologie en werkte tot 2002 als researchverpleegkundige hematologie/beenmergtransplantatie coördinator. Daarna volgde enkele jaren als oncologieverpleegkundige op de dagbehandeling. In 2007 rondde zij de masteropleiding advanced nursing practice af te Utrecht en aansluitend begon zij met haar promotietraject onder begeleiding van prof. dr. P. Baas en dr. M.M. van den Heuvel.

