



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Optimization of adaptive radiation therapy in cervical cancer: Solutions for photon and proton therapy

van de Schoot, A.J.A.J.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van de Schoot, A. J. A. J. (2016). *Optimization of adaptive radiation therapy in cervical cancer: Solutions for photon and proton therapy*. [Thesis, fully internal, 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.

Summary

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and the sixth most common cancer type among women in the Netherlands. Radiation therapy with concomitant chemotherapy is the primary treatment for patients with locally advanced cervical tumors and consists of external beam radiation therapy followed by brachytherapy. External beam radiation therapy is the most common form of radiation therapy in which the tumor is irradiated from outside the body, generally performed using a linear accelerator (Figure 1.3). Prior to radiation therapy, computed tomography (CT) imaging is performed with the patient in treatment position and the CT image is used for target definition and radiation therapy planning. The calculated dose distribution is delivered in multiple fractions on consecutive days to maximize the effect of radiation on tumor cells while minimizing the damage to surrounding healthy tissues. Each treatment day, the patient is positioned on the treatment table under image guidance similar to the position during pre-treatment CT imaging. However, the shape and position of the target volume can vary largely between treatment days due to anatomical changes. These day-to-day anatomical variations are mainly induced by differences in bladder volume. Despite drinking protocols and the use of generous safety margins, interfraction anatomical changes result in insufficient target volume irradiation and might limit the efficiency of radiation therapy. The introduction of pre-fraction cone-beam (CBCT) imaging enabled three-dimensional soft-tissue visualization and allowed for treatment adaptations. Adaptive radiation therapy aims to achieve adequate dose delivery in the presence of patient-specific interfraction anatomical variations by adapting the dose delivery during the course of treatment.

In the Academic Medical Center, an adaptive strategy is introduced for curative radiation therapy in cervical cancer. The implemented adaptive strategy based on daily plan selection from a pre-treatment generated library of plans is described in detail in **chapter 2**. Instead of only one CT image, prior to treatment two CT images are acquired with large bladder volume differences to determine the extreme target positions. The possible intermediate target positions are derived by interpolating between both extreme target positions and multiple plans corresponding to different target positions are generated to form the plan library. Each treatment day, the plan corresponding to the target position as observed on pre-fraction CBCT imaging is selected. Next to the detailed description of the strategy, the daily plan selection adaptive strategy is evaluated in terms of target coverage and organ at risk (OAR) sparing. Compared to conventional non-adaptive radiation therapy, daily plan selection compensated for anatomical changes and consequently improved daily target coverage significantly. Daily plan selection also significantly reduced the dose to rectum and bowel, however the clinical relevance of these reductions is expected to be limited. Therefore, the largest area of improvement on adaptive radiation therapy in cervical cancer was found to be the reduction in OAR dose while maintaining adequate target coverage.

The implemented adaptive strategy improved cervical cancer radiation therapy, but each treatment day the adaptive plan is selected manually based on pre-fraction CBCT imaging. The decision time in the treatment room can be decreased using a fast and accurate automatic plan selection strategy. The correlation between bladder volume and the position of the target volume makes automatic bladder segmentation an appropriate candidate for automatic plan selection during adaptive radiation therapy in cervical cancer. The proposed method for automatic bladder segmentation on CBCT imaging is extensively described in **chapter 3**. Using a patient-specific bladder shape model based on two bladder structures with extreme volumes, the presented method automatically produced accurate bladder segmentations in a relatively short time. Additionally, incorrect segmentation results can be adapted locally by quick manual corrections. Next to the detailed description of the segmentation method, the performance of bladder segmentation is validated by comparing the segmentation results with manual bladder delineations. The accurate agreement between manual delineations and automatic segmentations is indicated by the Dice similarity coefficient (DSC) and the surface distance error (SDE). The mean DSC (SDE) of 0.82 (0.33 cm) after fully automatic segmentation was improved to 0.87 (0.25 cm) when allowing additional manual adaptations. The mean difference in bladder volume between automatic segmentation and manual delineation was 12 ml. This difference was decreased to 4 ml when applying semi-automatic segmentations. In conclusion, the presented method is suitable for online bladder segmentation on CBCT imaging and can be used for automatic plan selection in cervical cancer adaptive radiation therapy.

Improvements in cervical cancer radiation therapy are required to further decrease radiation-associated toxicities. Therefore, the application of adaptive proton therapy is investigated in order to reduce dose to healthy surrounding tissues. Although the characteristic Bragg peak implies certain distinct advantages over conventionally used X-rays, the delivery of highly conformal dose distributions is challenging due to the sensitivity of protons to range and position uncertainties. As a consequence, proton plans are required to be robust against these possible uncertainties. Next to the inclusion of plan robustness, optimization of dose delivery in intensity-modulated proton therapy (IMPT) is required to enable a fair comparison between photon therapy and proton therapy.

In **chapter 4**, the efficiency of proton therapy in cervical cancer is improved by deriving beam configuration optimality in cervical cancer IMPT. Optimal trade-offs between conflicting objectives can be reflected by the Pareto front. Therefore, the effect of different beam configurations is investigated on plan robustness and dose-volume histogram (DVH) parameters by comparing Pareto fronts. The developed method iteratively approximated the Pareto front and resulted in three-dimensional Pareto fronts based on 200 automatically generated IMPT plans. Differences between configuration-specific Pareto fronts were quantified and the two-beam configuration was completely dominated by the three-beam configuration and the four-beam configuration. Moreover, the four-beam configuration was found to be superior for all analyzed patients in terms of robustness, target coverage and OAR sparing. Compared to the three-beam configuration, the median target coverage increased on average by 0.2 Gy when using the four-beam configuration

and the median improvements in DVH parameters for rectum and bladder were on average 3.6% and 1.3%, respectively. In conclusion, the demonstrated method relied on an objective comparison between beam configurations and resulted in the selection of the configuration using four beams in cervical cancer IMPT.

The previously selected beam configuration was used in **chapter 5** to determine the dosimetric advantages of adaptive proton therapy compared to adaptive photon therapy in cervical cancer. Based on daily plan selection, adaptive treatments for both photon therapy and proton therapy were simulated by using weekly CT images for adaptive plan selection and dose distribution recalculation. The dose to 98% of the target volume was at least 95% of the prescribed dose in 96% and 92% of the recalculated fractions for adaptive photon therapy and adaptive proton therapy, respectively. Compared to adaptive photon therapy, adaptive proton therapy maintains adequate target coverage while significant dose reductions can be achieved for bladder, small bowel and rectum. Additionally, the observed improvements in dose to rectum and small bowel indicated reductions in expected toxicity for both organs.

Adaptive radiation therapy in cervical cancer can be further improved by revising the conventional target definition strategy. According to international guidelines, the target volume in cervical cancer radiation therapy is recommended to also include the entire uterine body. By excluding the non-invaded part of the uterine body after exact tumor definition using magnetic resonance imaging (MRI), an additional reduction in radiation-associated toxicity probabilities can be achieved. However, the accuracy of tumor delineation on MRI needs to be determined to safely rely on MRI-based target volume definitions.

In **chapter 6**, the accuracy of gross tumor volume (GTV) delineation on MRI is validated using pathology data. A novel method is presented to correlate pre-operatively acquired MRI and pathology photos after macroscopic intersection in cervical cancer. The developed three-step multi-image registration strategy is based on boundary structures as well as internal structures and included corrections for possible large deformations. The application of this image registration strategy resulted in accurate correlations between MRI and pathology data. The inclusion of the deformable image registration step corrected for possible large deformations between in-vivo and ex-vivo organ shapes and resulted in a median DSC and SDE of 0.98 and 0.4 mm and 0.90 and 0.4 mm for the boundary structure and internal structures, respectively. Subsequently, the discrepancy between GTV delineations on MRI and the delineated tumor volume on pathology imaging was quantified after accurate correlations. This quantification resulted in a general underestimation of the MRI-based GTVs. Therefore, a margin around the MRI-based GTV delineation is required to safely cover the macroscopically visible tumor extension.

In **chapter 7**, the dosimetric consequences of MRI-based target volume definition are determined. For photon therapy as well as proton therapy, treatment plans were generated based on defined target volumes using the conventional strategy (i.e. including the entire uterine body) and the new strategy (i.e. including only the invaded part of the uterine body). Compared to the use of conventional target volumes, target volume definition based on MRI resulted in reductions of OAR

dose while maintaining adequate target coverage when applying photon-based radiation therapy. Target volume definition using MRI combined with the application of proton therapy resulted in even less OAR dose and decreased small bowel toxicity probability substantially for individual patients. Furthermore, the proposed 10% toxicity probability reduction threshold as acceptable indication for taking proton therapy into consideration was observed in four out of the eleven patients (36%). If the non-invaded part of the uterine body is also excluded from the target volume, a toxicity probability difference of at least 10% was found in six out of the eleven patients (55%). The toxicity probability reductions based on target volume definition using MRI are promising and the addition of proton therapy is even more promising in cervical cancer radiation therapy.

In **chapter 8**, the solutions for the optimization of adaptive radiation therapy in cervical cancer presented in this thesis are summarized. For both photon therapy and proton therapy, the daily plan selection adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy enabled corrections for interfraction anatomical changes in order to achieve maximal tumor control. Daily plan selection can be automated using the presented bladder segmentation method on CBCT imaging. Compared to adaptive photon therapy, high-precision dose delivery based on adaptive proton therapy resulted in substantial improvements in dose to healthy tissues. Moreover, improvements in target volume definition using advanced pre-treatment imaging combined with proton therapy showed large potential advantages in treatment outcome in terms of radiation-induced toxicity. Furthermore, future directions in cervical cancer radiation therapy are described including the application of MRI-guided radiation therapy and the clinical introduction of proton therapy in the Netherlands. Also, alternative treatment options in cervical cancer are addressed. In future, cervical cancer patients might benefit from a combined treatment consisting of adaptive radiation therapy with concurrent chemotherapy, hyperthermia and possibly immunotherapy.

Nederlandse samenvatting

Baarmoederhalskanker is de vierde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd en onder vrouwen in Nederland is baarmoederhalskanker de zesde meest voorkomende vorm van kanker. De primaire behandeling voor patiënten met een grote maar niet uitgezaaide tumor in de baarmoederhals bestaat uit radiotherapie in combinatie met chemotherapie.

Radiotherapie bij patiënten met baarmoederhalskanker bestaat uit uitwendige radiotherapie gevolgd door inwendige radiotherapie oftewel brachytherapie. Tijdens een behandeling met radiotherapie wordt gebruik gemaakt van ioniserende straling. Deze straling zorgt voor schade aan het weefsel, maar maakt geen onderscheid tussen tumorcellen en gezonde cellen, waardoor ook deze worden beschadigd. In tegenstelling tot tumorcellen zijn gezonde cellen in staat om deze schade te herstellen op basis van goed functionerende herstelmechanismen. Uitwendige radiotherapie is de meest voorkomende vorm van radiotherapie waarbij de tumor wordt bestraald van buiten het lichaam. Deze vorm van bestraling wordt meestal toegepast met behulp van een lineaire versneller (Figuur 1.3) waarbij de patiënt op de behandeltafel ligt en de versneller om de patiënt kan draaien.

Voorafgaand aan radiotherapie wordt een CT (*computed tomography*) scan van de patiënt in behandelpositie gemaakt. Deze CT scan wordt vervolgens gebruikt voor het definiëren van het doelgebied, het definiëren van omliggende stralingsgevoelige organen en het berekenen van een bestralingsplan. Op basis van de anatomie zichtbaar op de CT scan wordt bepaald vanuit welke richtingen de bestralingsbundels op de tumor gericht worden. Tevens wordt de stralingsintensiteit per gekozen bundel geoptimaliseerd met als doel een zo hoog mogelijke stralingsdosis aan de tumor te geven terwijl de dosis in het gezond omliggend weefsel geminimaliseerd wordt. De berekende dosisverdeling wordt vervolgens opgesplitst in een aantal bestralingsfracties en patiënten worden gedurende enkele opeenvolgende weken dagelijks bestraald. Een gefractioneerde behandeling is erop gericht om het effect van straling op tumor cellen te maximaliseren terwijl gezonde cellen in staat zijn zich te herstellen tussen bestralings-fracties.

Voorafgaand aan iedere bestralingsfractie wordt de patiënt gepositioneerd op de behandeltafel zoals tijdens de eerder gemaakte CT scan. Lineaire versnellers zijn tegenwoordig uitgerust met een CBCT (*cone-beam CT*) systeem waarmee de positie van de patiënt geverifieerd kan worden vlak voor de feitelijke bestraling. Deze CBCT scan wordt vergeleken met de eerder gemaakte CT scan door middel van beeldregistratie en op basis van deze vergelijking kan de positie van de patiënt voorafgaand aan een bestralingsfractie nog worden bijgesteld. Echter, de vorm en positie van het doelgebied kan flink variëren van behandeldag tot behandeldag, voornamelijk door een verschil in blaasvolume. Ondanks drinkinstructies en het gebruik van veiligheidsmarges rondom het doelgebied resulteren deze anatomische veranderingen in een soms onvolledige bestraling van het doelgebied waardoor de effectiviteit van radiotherapie afneemt. De introductie van een CBCT scan maakt het echter mogelijk om de anatomie van de patiënt te visualiseren voorafgaand aan iedere

bestralingsfractie. Op basis van deze CBCT scan kan vervolgens de bestraling worden aangepast aan de dagelijkse anatomische situatie. Dit wordt adaptieve radiotherapie genoemd.

In het Academisch Medisch Centrum is recent een strategie geïntroduceerd om adaptieve radiotherapie toe te passen bij patiënten met baarmoederhalskanker. Deze adaptieve methode is gebaseerd op het dagelijks selecteren van een geschikt bestralingsplan uit een vooraf gecreëerde set van bestralingsplannen. In **hoofdstuk 2** wordt deze adaptieve methode beschreven. Voorafgaand aan de behandeling worden twee CT scans gemaakt met verschillende blaasvullingen, één met een volle blaas en één met een lege blaas, om de uiterste posities van het doelgebied in kaart te brengen. Mogelijke tussenliggende posities van het doelgebied worden bepaald door middel van interpolatie en vervolgens wordt voor iedere positie van het doelgebied een bestralingsplan gemaakt. Voorafgaand aan iedere bestralingsfractie wordt het plan gekozen dat correspondeert met de positie van het doelgebied zoals zichtbaar op de CBCT scan. De geïntroduceerde adaptieve methode is geëvalueerd waarbij de resultaten vergeleken zijn met conventionele niet-adaptieve radiotherapie. Het dagelijks selecteren van een geschikt bestralingsplan resulteert in het significant beter bestralen van het doelgebied. Daarnaast resulteert het anticiperen op anatomische veranderingen in een dosisreductie voor de endeldarm en de dunne darm. Adaptieve radiotherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker kan verder verbeterd worden door de dosis richting gezond weefsel te reduceren en daarmee de kans op complicaties te verkleinen.

De geïntroduceerde adaptieve strategie kan gebruikt worden om te corrigeren voor anatomische veranderingen door het dagelijks selecteren van een geschikt plan. Iedere dag wordt handmatig een geschikt bestralingsplan gekozen op basis van een CBCT scan. Deze tijdrovende handeling met de patiënt inmiddels op de behandelafel kan versneld gebeuren wanneer het geschikte bestralingsplan snel, nauwkeurig en automatisch gekozen wordt. De sterke correlatie tussen het blaasvolume en de positie van het doelgebied maakt het automatisch segmenteren van de blaas een geschikte manier om het juiste bestralingsplan automatisch te selecteren. **Hoofdstuk 3** beschrijft een methode om automatisch de blaas te segmenteren op een CBCT scan. Op basis van de volle en de lege blaasstructuur wordt een patiënt-specifiek model gemaakt dat de vorm van de blaas beschrijft. Dit model wordt vervolgens gebruikt om de blaas in een korte tijd automatisch en nauwkeurig te segmenteren op een CBCT scan. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om handmatig eventuele onjuiste segmentaties aan te passen.

Deze blaas segmentatie methode is gevalideerd door de resultaten te vergelijken met blaas structuren handmatig ingetekend door een ervaren waarnemer. De overeenkomst tussen beide structuren is gekwantificeerd door middel van de DSC (*Dice similarity coefficient*) en de SDE (*surface distance error*). Een gemiddelde DSC van 0,82 (0,0: geen overeenkomst; 1,0: identiek) na een volledig automatische segmentatie is toegenomen tot 0,87 na het toestaan van enkele manuele correcties. Een gemiddelde SDE van 0,33 cm na automatische segmentatie is gereduceerd tot 0,25 cm na enkele manuele aanpassingen. Daarnaast resulteerde automatische segmentatie in een gemiddeld verschil in blaasvolume van 12 ml in vergelijking met het volume van de ingetekende blaas structuren. Dit verschil werd gereduceerd tot 4 ml na enkele manuele correcties. Deze

methode is daarmee geschikt voor een nauwkeurige segmentatie van de blaas op een CBCT scan en kan gebruikt worden voor het automatisch selecteren van het juiste bestralingsplan tijdens adaptieve radiotherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker.

Door de methode van adaptieve radiotherapie voor patiënten met baarmoederhals-kanker te optimaliseren kunnen complicaties als gevolg van de bestraling verminderd worden. Eén mogelijkheid om de afgegeven dosis aan gezond weefsel te reduceren is door gebruik te maken van protonentherapie. In vergelijking met conventionele fotonentherapie heeft het gebruik van protonentherapie een aantal duidelijke voordelen, maar een behandeling met protonen is tevens uitdagend doordat protonen heel gevoelig zijn voor anatomische veranderingen. Een kleine verandering in anatomie of een minimale verschuiving van de patiënt kan tijdens protontherapie al leiden tot inadequate radiotherapie. Om dit te ondervangen dienen bestralingsplannen voor protonentherapie robuust te zijn ten aanzien van eventuele onzekerheden, waardoor bij een kleine verandering de gewenste dosisafgifte gewaarborgd blijft. Een eerlijke vergelijking tussen fotonentherapie en protonentherapie vereist optimale bestralings-plannen voor beide modaliteiten.

Om de effectiviteit van protonentherapie te verbeteren wordt in **hoofdstuk 4** een methode beschreven waarmee de optimale bundelconfiguratie wordt bepaald voor protonentherapie bij patiënten met baarmoederhalskanker. De bundelconfiguratie omvat het aantal bestralingsbundels en de bijbehorende invalshoek en is in protonentherapie sterk afhankelijk van de locatie van de tumor. In dit hoofdstuk wordt allereerst een methode geïntroduceerd om voor een gegeven bundelconfiguratie automatisch 200 bestralingsplannen te genereren. Uit deze 200 plannen wordt vervolgens de set van optimale bestralingsplannen gedestilleerd op basis van zowel de robuustheid van deze bestralingsplannen als de belangrijkste dosisparameters. De set van optimale bestralingsplannen op basis van deze conflicterende dosis parameters wordt het Pareto front genoemd. Voor drie verschillende bundelconfiguraties wordt het Pareto front bepaald, namelijk voor configuraties bestaande uit twee bundels, drie bundels en vier bundels. De gegenereerde Pareto fronten worden vervolgens vergeleken om een geschikte bundelconfiguratie te selecteren. Deze methode resulteert in een objectieve vergelijking tussen de verschillende bundelconfiguraties en leidde vervolgens tot het selecteren van de optimale configuratie bestaande uit vier bundels voor protonentherapie bij patiënten met baarmoederhalskanker.

Hoofdstuk 5 beschrijft de dosimetrische voordelen van protonentherapie ten opzichte van fotonentherapie. Op basis van de eerder beschreven adaptieve strategie waarbij dagelijks het geschikte plan wordt gekozen zijn behandelingen gesimuleerd voor zowel fotonentherapie als protonentherapie. Voor protonentherapie is hierbij gebruik gemaakt van de geselecteerde bundelconfiguratie uit het vorige hoofdstuk. Met behulp van wekelijks verkregen CT scans is de afgegeven dosis berekend voor beide bestralings-modaliteiten. Deze wekelijkse CT scans bevatten anatomische variatie waardoor de gesimuleerde behandelingen een goede benadering van de werkelijkheid is. De adaptieve strategie leidde voor beide modaliteiten tot het adequate bestralen van het doelgebied. Het toepassen van adaptieve protonentherapie kan bovendien leiden tot een significante vermindering van de dosis richting gezond weefsel, te weten de blaas, de dunne darm

en de endeldarm. Deze dosisreductie wijst tevens op een sterke vermindering van de mogelijke complicaties voor endeldarm en dunne darm na adaptieve protonentherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker.

Radiotherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker kan mogelijk verder verbeterd worden door de conventionele manier van definiëren van het doelgebied te herzien. Internationale richtlijnen adviseren om naast de baarmoederhals ook de gehele baarmoeder als doelgebied te beschouwen, waardoor een groot doelvolumen ontstaat. Mogelijkerwijs kunnen complicaties als gevolg van bestraling verminderd worden door op basis van MRI (*magnetic resonance imaging*) het deel van de baarmoeder zonder ingroei van tumor niet als doelgebied te beschouwen. Om te onderzoeken of dit op een veilige manier te doen is doordat we kunnen vertrouwen op de tumordefinitie gebaseerd op MRI, is de nauwkeurigheid van tumordefinitie op basis van MRI bepaald.

In **hoofdstuk 6** wordt de nauwkeurigheid van tumordefinitie op basis van MRI gevalideerd met behulp van foto's van de baarmoeder nadat deze chirurgisch verwijderd is. Hiervoor is een methode geïntroduceerd om de baarmoeder afgebeeld op MRI voorafgaand aan een chirurgische ingreep te correleren aan een afbeelding van de operatief verwijderde baarmoeder. Deze methode bestaat uit drie achtereenvolgende stappen om beide afbeeldingen nauwkeurig te vergelijken en bevat bovendien een manier om te corrigeren voor mogelijke grote vervormingen van het orgaan. Het toepassen van deze methode resulteerde in een goede correlatie tussen de baarmoeder afgebeeld op MRI en foto's nadat deze chirurgisch verwijderd is. Deze correlatie resulteerde voor de volledige baarmoederstructuur in een mediaan voor de DSC en de SDE van 0,98 en 0,4 mm, respectievelijk. Voor de interne structuren van de baarmoeder werd een mediaan voor de DSC en de SDE gevonden van 0,90 en 0,4 mm, respectievelijk. Gebaseerd op deze goede correlatie is het tumorvolume gedefinieerd op basis van MRI vergeleken met het tumorvolume zichtbaar op de afbeelding van het chirurgische preparaat. Uit deze vergelijking bleek een algemene onderschatting van het op MRI gebaseerde tumorvolume. Hierdoor is een veiligheidsmarge rondom het MRI-gebaseerde tumor volume noodzakelijk om op een veilige manier het doelgebied te reduceren voor patiënten met baarmoederhalskanker.

De consequenties van MRI-gebaseerde tumor volumes met betrekking tot de afgegeven dosis worden in **hoofdstuk 7** bepaald. Voor zowel fotonentherapie als protonentherapie zijn bestralingsplannen gemaakt op basis van doelgebieden gedefinieerd op twee verschillende manieren. Naast het conventionele doelgebied waarbij de gehele baarmoeder is geïnccludeerd wordt ook het verkleinde doelgebied gebruikt dat op basis van MRI gedefinieerd is en waarbij het deel van de baarmoeder zonder ingroei van tumor buiten beschouwing gelaten wordt. Vergeleken met het gebruik van conventionele doelgebieden resulteert het gebruik van verkleinde doelgebieden in een dosisreductie voor gezond weefsel bij fotonentherapie. De combinatie van een gereduceerd doelgebied en protonentherapie resulteerde in nog minder dosis voor gezond weefsel. Tevens wordt de kans op dunne darmcomplicaties verkleind voor individuele patiënten.

Om in aanmerking te komen voor protonentherapie is in Nederland een richtlijn voorgesteld waarbij een minimale afname van 10% in complicatiekans als drempel genomen wordt. Op basis van deze richtlijn zouden vier van de elf patiënten in deze studie in aanmerking komen voor protonentherapie wanneer gebruik gemaakt wordt van conventionele doelgebieden. Wanneer het gezonde deel van de baarmoeder niet als doelgebied beschouwd wordt zouden zelfs zes van de elf patiënten in aanmerking komen voor protonentherapie. De reductie in de complicatiekans wanneer het doelgebied gedefinieerd wordt op basis van MRI is veelbelovend en de toevoeging van protonentherapie versterkt deze verwachtingen.

In **hoofdstuk 8** worden de gepresenteerde oplossingen voor het optimaliseren van adaptieve radiotherapie bediscussieerd. De klinische introductie van adaptieve radiotherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker zorgt voor een verbetering in het bestralen van de tumor. Daarnaast kan het adaptieve plan automatisch geselecteerd worden op basis van een automatische segmentatie van de blaas. Adaptieve radiotherapie voor patiënten met baarmoederhalskanker kan verder verbeterd worden door een mogelijke klinische introductie van adaptieve protonentherapie in de nabije toekomst. Naast het gericht bestralen van de tumor kan door het toepassen van protonentherapie de afgegeven dosis aan omliggende stralingsgevoelige organen sterk verminderd worden. Verder kan de definitie van het doelgebied verbeterd worden wanneer gebruik gemaakt wordt van betere beeldvormingstechnieken zoals MRI. Op basis van MRI kan het doelgebied uiterst nauwkeurig bepaald worden met een afname van het doelgebied tot gevolg waardoor mogelijke complicaties na radiotherapie verder zullen afnemen.

De gepresenteerde oplossingen zijn in perspectief geplaatst door ze te vergelijken met andere manieren om radiotherapie voor baarmoederhalskanker te verbeteren. Daarnaast worden mogelijke oplossingen uit de nabije toekomst besproken waarbij de introductie van MRI-gestuurde radiotherapie en de klinische introductie van protonentherapie in Nederland beschouwd worden als twee belangrijke pijlers. Ook worden alternatieve behandelmogelijkheden besproken waar patiënten met baarmoederhalskanker in de toekomst een mogelijk voordeel van hebben. Een gecombineerde behandeling bestaande uit adaptieve radiotherapie met gelijktijdige chemotherapie, hyperthermie en mogelijk ook immuuntherapie leidt in de toekomst mogelijk tot een verdere verbetering van de behandeling van baarmoederhalskanker.