



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Predicting and evaluating side effects of radiotherapy in cervical cancer

Corbeau, A.

Citation

Corbeau, A. (2026, April 2). *Predicting and evaluating side effects of radiotherapy in cervical cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4300428>

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/1887/4300428>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Per jaar krijgen 900 vrouwen in Nederland de diagnose baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Ongeveer een derde van deze vrouwen heeft lokaal gevorderde baarmoederhalskanker, waarbij de tumor groter is dan 4 cm en/of is ingegroeid in omliggende weefsels en/of is uitgezaaid naar nabijgelegen lymfeklieren. De standaardbehandeling voor lokaal gevorderde baarmoederhalskanker bestaat uit uitwendige bestraling (radiotherapie), gecombineerd met chemotherapie, gevolgd door inwendige bestraling. De bestraling gebruikt fotonen (hoogenergetische straling) om kankercellen te vernietigen. De behandeling en de overlevingskansen zijn in de loop van de jaren sterk verbeterd. Uit een recente, grote studie blijkt een langdurige lokale tumorcontrole van 92% en een 5-jaars overleving van 82%. Echter is er nog steeds een risico op terugkeer van ziekte in de vorm van uitzaaiingen. Daarnaast kunnen vrouwen last krijgen van bijwerkingen doordat de bestraling niet alleen de tumor, maar ook omliggende, gezonde weefsels beschadigt. Zo kunnen vrouwen klachten van de darmen, blaas en vagina ontwikkelen. Ook leidt schade aan het beenmerg tot een daling in het aantal afweercellen in het bloed, waardoor het immuunsysteem mogelijk minder goed werkt. Dit kan gevolgen hebben voor de effectiviteit van zowel de huidige als innovatieve behandelingen.

Twee technieken verminderen mogelijk de bijwerkingen. De eerste is protontherapie, waarbij protonen (positief geladen deeltjes) in plaats van fotonen worden gebruikt voor de uitwendige bestraling. Met protonen kun je preciezer bestralen, waardoor gezonde weefsels minder beschadigd worden. De tweede is beenmergsparing, waarbij er minder straling op het beenmerg in de bekkenbotten komt en zo beenmergschade wordt beperkt. In dit proefschrift zijn de bijwerkingen van de behandeling van lokaal gevorderde baarmoederhalskanker onderzocht, met daarbij aandacht voor de mogelijke voordelen van protontherapie en beenmergsparing.

Het voorspellen van bijwerkingen

Dit proefschrift begint met twee onderzoeken binnen de bestaande literatuur. Allereerst is er gekeken welke factoren bijdragen aan een verminderd aantal afweercellen in het bloed bij vrouwen met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker (**hoofdstuk 2**). Dit bleek met name te komen door de stralingsdosis (hoeveelheid straling) die op de bekkenbotten komt. Daarbij zijn bepaalde grenswaarden gevonden waaronder deze stralingsdosis



moet blijven om de kans op een verminderd aantal afweercellen te verkleinen. Daarna is onderzocht wat de belangrijkste oorzaken zijn voor klachten van de darmen, urinewegen, vagina en botten (**hoofdstuk 3**). De meeste onderzoeken richtten zich voornamelijk op de invloed van de inwendige bestraling. Er was relatief weinig bekend over de rol van de uitwendige bestraling, terwijl de studies die er wel naar keken vonden dat deze bestraling wel degelijk een rol speelt. Er is meer onderzoek nodig om de invloed van de uitwendige bestraling op bijwerkingen verder in kaart te brengen en de toegevoegde waarde van nieuwe bestralingstechnieken, zoals protontherapie, te bepalen.

Idealiter kan de radiotherapeut-oncoloog (bestralingsarts) de kans op bijwerkingen met een beslismodel voorspellen. Op die manier kan de radiotherapeut-oncoloog de bestraling aanpassen of bepalen of een patiënte baat heeft bij bijvoorbeeld protontherapie. Dergelijke beslismodellen bestonden echter nog niet. Daarom zijn er in **hoofdstuk 4** modellen ontwikkeld om de kans op darmklachten te voorspellen. Hiervoor zijn de gegevens van een omvangrijk Indiaas onderzoek gebruikt. Dit onderzoek volgde vrouwen die waren geopereerd en daarna bestraald voor een vroeg stadium van baarmoederhalskanker. De modellen laten zien dat een hogere stralingsdosis op de darmen, het gebruik van oudere bestralingstechnieken en bestraling na een uitgebreidere operatie de kans op bijwerkingen vergroten. Deze modellen zijn een belangrijke eerste stap, maar moeten nog verder ontwikkeld en getest worden voordat ze gebruikt zouden kunnen worden in de kliniek.

Het evalueren van bijwerkingen

Een belangrijk doel van dit proefschrift was om protontherapie te vergelijken met de standaard fotontherapie bij vrouwen met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker. Hiervoor is de PROTECT studie opgezet (**hoofdstuk 5**). De opzet van de studie is om 15 vrouwen te behandelen met uitwendige, beenmergsparende fotontherapie en 15 vrouwen met uitwendige, beenmergsparende protontherapie. De grenswaarden uit **hoofdstuk 2** worden gebruikt om het beenmerg te sparen tijdens de uitwendige bestraling. Beide groepen krijgen de standaard wekelijkse chemotherapie en inwendige bestraling. Door logistieke en financiële uitdagingen zijn tot nu toe alleen de vrouwen met beenmergsparende fotontherapie behandeld en 1 jaar gevolgd. Dit heeft waardevolle informatie over het beenmerg en immuunsysteem opgeleverd, omdat er metingen zijn gedaan waar nog weinig over bekend was.



Bestraling en chemotherapie veroorzaken schade aan het beenmerg. Hierdoor neemt het percentage vet in het beenmerg toe en het aantal actieve beenmergcellen die afweercellen aanmaken af. In de PROTECT studie is de vervetting van het beenmerg gemeten met speciale water-vet MRI scans. Allereerst zijn deze MRI scans getest op een fantoom en een vrijwilliger (**hoofdstuk 6**). Hieruit bleek dat de scans geschikt waren om de metingen in de PROTECT studie uit te voeren. In **hoofdstuk 7** is gekeken hoe het vetpercentage in het beenmerg van de bekkenbotten en de wervelkolom verandert bij de vrouwen in de PROTECT studie. Als het beenmerg slechts 1 Gray (Gy) aan straling ontvangt, wat een heel kleine hoeveelheid is vergeleken met de 45 Gy die de tumor moet ontvangen, wordt het beenmerg al vetter. Dit kan zich echter nog herstellen. Als het beenmerg meer dan 5 Gy aan straling krijgt, blijft het een verhoogd percentage van vet behouden tot minstens 12 maanden na de behandeling. Ondanks de beenmergsparing hadden alle onderzochte vrouwen minder afweercellen in het bloed dan voor de behandeling. Dit betekent dat de beenmergsparing verbeterd kan worden waarbij een stralingsdosis van 5 Gy een belangrijke grenswaarde lijkt te zijn.

Tot slot is bij de vrouwen in de PROTECT studie regelmatig bloed afgenomen. Hierin zijn de afweercellen onderzocht en vergeleken met een groep vrouwen die in het verleden met oudere bestralingstechnieken zonder beenmergsparing zijn behandeld (**hoofdstuk 8**). De afweercellen van de vrouwen in de PROTECT studie functioneerden op sommige punten beter, maar leken in het lab niet beter te reageren op ziekteverwekkers. In beide groepen zorgde de behandeling ervoor dat het immuunsysteem zich meer richtte op de aanmaak van de standaard afweercellen in plaats van de getrainde afweercellen. Zowel **hoofdstuk 7** als **8** laten zien dat beenmergsparing verder moet worden verbeterd. Daarnaast zou protontherapie de schade aan het beenmerg kunnen verminderen, maar dit moet verder onderzocht worden in de PROTECT studie.

Conclusie

Meerdere factoren dragen bij aan bijwerkingen bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker. In dit proefschrift zijn modellen ontwikkeld die deze bijwerkingen kunnen voorspellen. Deze modellen kunnen radiotherapeut-oncologen helpen om te bepalen welke vrouwen een grotere kans op bijwerkingen hebben en hierop de bestraling mogelijk aan te passen. Daarnaast laten de studies in dit proefschrift zien dat de huidige behandeling tot een hoger vetgehalte van het beenmerg leidt en het aantal en de werking van afweercellen vermindert, ondanks het gebruik van beenmergsparing. Uit



deze resultaten volgt dat beenmergsparing verder verbeterd zou moeten worden en dat nog preciezere bestraling met protonentherapie de potentie heeft om de schade aan het beenmerg te verminderen. De bevindingen in dit proefschrift kunnen gebruikt worden voor het verbeteren, toepassen en evalueren van beenmergsparing en protonentherapie om zo een beter beeld te krijgen van de toegevoegde waarde van deze technieken bij lokaal gevorderde baarmoederhalskanker.

