



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Automated proton therapy planning: clinical validation for head-and-neck cancer and chordoma

Huiskes, M.

Citation

Huiskes, M. (2026, September 3). *Automated proton therapy planning: clinical validation for head-and-neck cancer and chordoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309083>

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/1887/4309083>

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





Appendices

Nederlandse samenvatting

Portfolio

Curriculum Vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Automatische protonentherapieplanning: Klinische validatie voor hoofd-halskanker en chordomen

Hoofdstuk 1 Algemene Introductie

Protonentherapie is een vorm van radiotherapie (bestraling) met positief geladen deeltjes dat een belangrijke rol speelt in de behandeling van patiënten met tumoren in het hoofd-halsgebied, waaronder hoofd-halskanker (HNC) en bottumoren van de schedelbasis (chordomen). Het doel van radiotherapie is om de tumor zo effectief mogelijk te behandelen, terwijl schade aan omliggend gezond weefsel en risico-organen (organs at risk, OARs) zo veel mogelijk wordt beperkt. Protonen geven hun energie zeer precies af op een specifieke diepte in het lichaam (de Bragg-piek) en stoppen daarna vrijwel volledig, waardoor gezond weefsel beter kan worden gespaard dan bij conventionele (gebruikelijke) bestraling. Een veelgebruikte vorm van protonentherapie is intensiteits-gemoduleerde protonentherapie (IMPT), waarbij de sterkte van de protonenbundel tijdens de bestraling wordt aangepast.

Voorafgaand aan de behandeling wordt een protonenbestralingsplan gemaakt, waarin nauwkeurig wordt bepaald hoe de dosis in de tumor wordt verdeeld. Dit planningsproces is complex, omdat er een balans moet worden gevonden tussen voldoende dosis in de tumor en het beperken van dosis in omliggende gezonde organen. Dit is met name uitdagend in het hoofd-halsgebied, waar veel organen dicht bij de tumor liggen, zoals de speekselklieren en slikspieren. Bij chordomen van de schedelbasis is dit nog ingewikkelder, omdat deze tumoren zich vaak bevinden in de nabijheid van zeer kwetsbare organen, zoals de hersenstam en belangrijke zenuwen en bloedvaten. Hierdoor is handmatige behandelplanning arbeidsintensief, tijdrovend en afhankelijk van de expertise van de planner. Geautomatiseerde behandelplanning kan hier uitkomst bieden door de benodigde handmatige planningstijd te verminderen en de kwaliteit en consistentie van plannen te verbeteren.

Een voorbeeld van zo'n geautomatiseerde planningsmethode is Erasmus-iCycle. Deze software maakt gebruik van een zogenoemde wish-list: een gestructureerde lijst van klinische doelstellingen die in volgorde van hun prioriteit zijn opgesteld en de klinische vereisten van de bestraling weerspiegelen. Voordat geautomatiseerde IMPT-planningsmethoden veilig en verantwoord in de klinische praktijk kunnen worden toegepast, is het noodzakelijk om hun prestaties zorgvuldig te evalueren. Hierbij moet worden vastgesteld of de automatisch gegenereerde plannen daadwerkelijk voldoen aan de klinische eisen en vergelijkbaar of beter zijn dan

handmatig gemaakte plannen. Dit proefschrift richt zich daarom op de ontwikkeling en klinische validatie van volledig geautomatiseerde IMPT-planning met behulp van Erasmus-iCycle voor patiënten met hoofd-halskanker en schedelbasischordomen.

De specifieke doelstellingen van dit proefschrift zijn:

1. Het ontwikkelen en klinisch valideren van volledig geautomatiseerde IMPT-planning door middel van dosimetrische evaluatie en geblindeerde vergelijking door artsen (**Hoofdstuk 3 en 4**).
2. Het evalueren van de dosimetrische impact van adaptieve protontherapie en de toevoeging van transmissiebundels aan IMPT (**Hoofdstuk 2 en 5**).
3. Het ontwikkelen en klinisch valideren van volledig geautomatiseerde IMPT-planning voor complexe en uitdagende casussen, waarin klinische doelstellingen niet altijd worden gehaald (**Hoofdstuk 5 en 6**).

Hoofdstuk 2: Dosimetrische impact van adaptieve protontherapie bij hoofd-halskanker – een literatuuroverzicht

Een mogelijke toepassing van geautomatiseerde IMPT-planning is adaptieve protontherapie (APT). Hierbij wordt het bestralingsplan aangepast aan veranderingen in de (dagelijkse) anatomie van de patiënt, zoals het kleiner worden van de tumor, gewichtsverlies of het ontstaan van oedeem ten gevolge van radiotherapie. Deze veranderingen kunnen ertoe leiden dat de daadwerkelijke toegediende stralingsdosis afwijkt van de oorspronkelijk geplande dosisverdeling. Het is echter onduidelijk wanneer en hoe vaak aanpassing van een protonen bestralingsplan nodig is bij patiënten met HNC, en welk effect deze aanpassingen hebben op de dosis in het doelgebied en in de omliggende OARs. Daarom werd in Hoofdstuk 2 de dosimetrische impact van adaptieve protontherapie bij HNC onderzocht door middel van een literatuuronderzoek. Uit de literatuur bleek dat planadaptaties voornamelijk werden uitgevoerd wanneer de dosis die in het tumorvolume terecht kwam verslechterde. APT was in staat om deze verminderde doelvolume dekking te herstellen. In de meeste gevallen was één adaptieve herplanning voldoende om opnieuw adequate doelvolume dekking te bereiken, terwijl aanvullende adaptaties de doelvolume dekking verder konden verbeteren. De dosis in de OARs bleven doorgaans gelijk of namen licht af na APT. In de literatuur werd een grote variatie gevonden in zowel het tijdstip als de frequentie van planadaptaties, waardoor geen eenduidige conclusies konden worden getrokken over het optimale moment voor adaptieve protontherapie. Deze bevindingen benadrukken zowel de klinische noodzaak van APT als de potentiële rol van geautomatiseerde behandelplanning binnen dit proces. Aangezien herplanning tijdrovend is en het enkele uren tot dagen kan duren voordat een aangepast plan

klinisch beschikbaar is, zijn geautomatiseerde IMPT-planningstools essentieel om de werkdruk te verlagen en adaptieve protonbehandelingen efficiënt en tijdig te kunnen uitvoeren.

Hoofdstuk 3: Validatie van volledig geautomatiseerde robuuste multi-criteria planning voor hoofd-halskanker IMPT

In Hoofdstuk 3 werd geautomatiseerde IMPT planning met Erasmus-iCycle voor HNC onderzocht. Hiervoor werd eerst een specifieke wish-list voor HNC ontwikkeld. Het opstellen van deze wish-list gebeurde op basis van het klinische planningsprotocol en in overleg met radiotherapeuten (bestralingsartsen) en treatment planners (laboranten). Vervolgens werd deze wish-list uitgetest op een aantal patiënten. Deze eerste gegenereerde plannen werden geëvalueerd en vergeleken met de handmatig gemaakte klinische plannen. Indien nodig werd de wish-list verder aangepast, zodat de plannen konden worden verbeterd. Na het ontwikkelen van de HNC wish-list, werden hiermee automatisch IMPT plannen gegenereerd voor in totaal 30 HNC patiënten met orofarynxcarcinoom (mondkeelholtekanker) of hypofarynxcarcinoom (onderste-keelholtekanker). Deze automatisch gegenereerde plannen werden vergeleken met de klinische, handmatig gemaakte IMPT plannen. De automatisch gegenereerde IMPT plannen lieten een vergelijkbare dosis in de tumor zien, maar hadden telkens lagere dosissen in de OARs. Daarnaast werd er een duidelijke verlaging gevonden in de kans op bijwerkingen voor xerostomie (droge mond) en dysfagie (slikklachten) ten opzichte van de klinische plannen. Belangrijk is dat alle automatische IMPT plannen voldeden aan de vooraf vastgestelde klinische eisen, zonder dat handmatige aanpassingen nodig waren. Dit laat zien dat volledig geautomatiseerde planning consistente en hoogwaardige IMPT plannen voor HNC kan opleveren, onafhankelijk van de ervaring van de planner, en zonder dat er handmatige planning en tijd voor nodig is. Deze resultaten vormen de basis voor verdere klinische validatie via een geblindeerde, kwalitatieve beoordeling in Hoofdstuk 4.

Hoofdstuk 4: Kwalitatieve geblindeerde klinische beoordeling van geautomatiseerde en handmatige IMPT plannen voor hoofd-halskanker

Hoewel in Hoofdstuk 3 duidelijke dosimetrische voordelen van geautomatiseerde IMPT planning werden aangetoond, is de uiteindelijke klinische toepasbaarheid afhankelijk van de beoordeling door artsen. In Hoofdstuk 4 werd daarom een kwalitatieve klinische validatie uitgevoerd van de volledig geautomatiseerde IMPT planning voor HNC. Hiervoor werd dezelfde 30 patiënten gebruikt als in Hoofdstuk 3. Voor elke patiënt werden zowel het klinische handmatig gegenereerde IMPT

plan als het automatische plan beoordeeld. Drie ervaren radiotherapeuten (ROs), gespecialiseerd in HNC, beoordeelden deze plannen onafhankelijk van elkaar en in geblindeerde setting, zonder te weten of zij een handmatig of automatisch gegenereerd plan bekeken. De beoordelaars evalueerden de plankwaliteit op basis van doelvolumedekking, sparing van OARs, conformiteit en of de plannen klinisch acceptabel waren. Daarnaast werd hen gevraagd om, indien er een voorkeur was, een keuze te maken tussen het automatische en het handmatige plan per patiënt. Alle automatisch gegenereerde IMPT plannen werden als klinisch acceptabel beoordeeld. In bijna alle gevallen gaven de drie ROs unaniem de voorkeur aan het automatische plan. Het handmatige plan werd in geen enkel geval als beste gekozen. De doelvolumedekking werd als vergelijkbaar beoordeeld tussen beide planvormen, terwijl de conformiteit van de dosis en de sparing van OARs doorgaans beter werd beoordeeld in de automatische plannen. Samengevat bevestigt dit hoofdstuk dat volledig geautomatiseerde IMPT plannen niet alleen dosimetrisch gelijkwaardig of beter zijn, maar ook klinisch acceptabel en zelfs voorkeur genieten volgens HNC radiotherapeuten. Deze bevindingen ondersteunen verdere klinische implementatie en onderstrepen het klinische potentieel van geautomatiseerde IMPT planning.

Hoofdstuk 5: Validatie van volledig geautomatiseerde IMPT met en zonder transmissiebundels bij nasopharynxcarcinoom

In Hoofdstuk 5, werd automatische IMPT planning verder ontwikkeld en gevalideerd voor nasopharynxcarcinoom (neus-keelholtekanker, NPC), een bijzonder uitdagende subgroep binnen hoofd-halskanker. Dit komt doordat de doelvolumes vaak zeer dicht in de buurt van kritieke OARs liggen, zoals de hersenstam en het visuele systeem. Hierdoor is het in de klinische praktijk vaak lastig om voldoende doelvolumedekking te bereiken zonder dat de dosislimieten voor deze organen worden overschreden, waardoor soms compromissen in de planning noodzakelijk zijn. Om dit probleem aan te pakken werd een wish-list voor NPC ontwikkeld voor gebruik binnen Erasmus-iCycle, waarbij doelvolumedekking niet als harde eis, maar als sterk gewogen optimalisatiedoel werd meegenomen, om zo meer flexibiliteit in de optimalisatie toe te laten. Naast IMPT werd in deze studie ook onderzocht of de toevoeging van transmissiebundels (TBs) aan IMPT een meerwaarde kon bieden. TBs maken gebruik van protonenbundels met een hele hogere energie, waarbij de Bragg-piek zich voorbij de patiënt bevindt. Hierdoor kunnen scherpere dosisovergangen ontstaan naar de zijkant van de bundel en kan omliggend gezond weefsel mogelijk beter worden gespaard.

Voor een cohort van 21 NPC-patiënten werden automatisch behandelplannen gegenereerd met dezelfde wish-list, volgens twee technieken: (1) IMPT alleen en (2) IMPT gecombineerd met transmissiebundels. Deze automatische plannen werden vergeleken met klinische handmatig gemaakte IMPT plannen op basis van doelvolumedekking, OARs en voorspelde bijwerkingen. De resultaten lieten zien dat automatische IMPT plannen een vergelijkbare of zelfs betere doelvolumedekking bereikten in vergelijking met de klinische plannen, met name in gevallen waar in de klinische praktijk sprake was van onderdosering van de tumor. De toevoeging van transmissiebundels leidde hierbij niet tot verdere verbetering van de doelvolumedekking. Voor kritieke OARs werden duidelijke dosisafnames waargenomen, vooral voor de hersenstam en het visuele systeem. Deze afnames waren nog groter wanneer transmissiebundels werden toegevoegd. De kans op bijwerkingen voor dysfagie (slikklachten) bleef vergelijkbaar tussen de groepen, terwijl de kans op xerostomie (droge mond) duidelijk lager was in de automatische plannen. Samenvattend laat dit hoofdstuk zien dat geautomatiseerde IMPT planning ook bij complexe gevallen zoals nasofarynxcarcinoom hoogwaardige behandelplannen kan genereren. De toevoeging van transmissiebundels biedt daarbij extra voordelen voor de sparing van kritieke organen.

Hoofdstuk 6: Validatie van volledig geautomatiseerde IMPT planning voor schedelbasischordomen

Ten slotte werd automatische IMPT planning met Erasmus-iCycle ontwikkeld en gevalideerd voor schedelbasischordomen. Deze tumoren vereisen een zeer hoge stralingsdosis om tumorcontrole te bereiken en liggen tegelijkertijd vlakbij kritieke zenuwen en vaten. Dit maakt het bestralingsplanningsproces bijzonder complex. In de klinische praktijk betekent dit vaak dat er afwegingen moeten worden gemaakt, waarbij concessies worden gedaan in doelvolumedekking en/of de dosislimieten van kritieke OARs in overleg met de behandelend radiotherapeut worden overschreden. Na het ontwikkelen van een wish-list voor schedelbasischordomen werd de geautomatiseerde IMPT planning toegepast op 10 patiënten. De dosis in de doelvolumes en OARs werden vergeleken tussen automatische en handmatige IMPT plannen. Wanneer de doelvolumedekking in eerste instantie onvoldoende was door strikte beperkingen van dosis in de OARs, werden er patiëntspecifieke aanpassingen in de wish-list doorgevoerd. Hierbij werd, vergelijkbaar met de klinische praktijk, beperkte overschrijding van kritieke OARs-limieten toegestaan. Over het algemeen lieten de automatische plannen een vergelijkbare doelvolumedekking zien als de klinische plannen, met lagere dosis in de meeste kritieke OARs. Waar handmatige plannen vaak concessies vereisten die leidden tot overschrijding van OARs-limieten, bleven deze limieten

in de automatische plannen doorgaans behouden. Door patiëntspecifieke aanpassingen toe te passen kon de doelvolumedekking verder worden verbeterd in gevallen van onderdosering, terwijl de doses in OARs gelijk bleven of zelfs verder afnamen ten opzichte van de klinische plannen. Deze resultaten laten zien dat geautomatiseerde IMPT planning ook voor deze zeer complexe patiëntengroep leidt tot een vergelijkbare of betere plankwaliteit voor de meeste patiënten. Tegelijkertijd blijkt dat in een klein aantal individuele gevallen aanvullende aanpassingen nodig zijn. Dit onderstreept de mogelijkheden voor a posteriori multicriteria-optimalisatie (meerdere bestrahlingsplannen worden berekend, waarna het meest geschikte plan pas achteraf wordt geselecteerd). Hiermee kunnen patiëntspecifieke afwegingen worden gemaakt tussen doelvolumedekking en het al dan niet overschrijden van OARs-limieten.

Hoofdstuk 7: Algemene discussie

In Hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en in een bredere context geplaatst. Een belangrijke motivatie voor dit werk is dat handmatige IMPT planning een tijdrovend en arbeidsintensief proces is en daarmee een belangrijke bottleneck vormt binnen de radiotherapie-workflow. Dit is extra relevant, gezien het toenemende aantal patiënten dat radiotherapie nodig heeft en het aanhoudende tekort aan zorgpersoneel. Geautomatiseerde IMPT planning geeft de mogelijkheid om de werkdruk te verlagen, terwijl de kwaliteit van de plannen behouden blijft of zelfs verbetert. De toenemende klinische belangstelling voor adaptieve protontherapie onderstreept bovendien de noodzaak van snelle en betrouwbare planningsoplossingen.

De in dit proefschrift ontwikkelde automatische IMPT planning is gebaseerd op wish-lists. Het opstellen van deze wish-lists vereist zorgvuldige afstemming en meerdere rondes van verbetering in samenwerking met klinici en planners, waarbij de kwaliteit van een wish-list bepalend is voor het behalen van klinisch acceptabele resultaten. Hoewel dit ontwikkelproces tijd kost, kan een eenmaal gevalideerde wish-list consequent worden toegepast binnen patiëntengroepen, wat leidt tot gestandaardiseerde hoogwaardige behandelplannen en een sterke vermindering van handmatige planningsinvoer.

Voor klinische implementatie blijven verschillende aandachtspunten van belang. Geautomatiseerde planningssystemen moeten voldoen aan regelgeving, zoals de Europese wet voor medische hulpmiddelen (Medical Device Regulation, MDR). Daarnaast zijn continue kwaliteitsbewaking en periodieke updates van wish-lists

noodzakelijk om aansluiting te houden bij veranderende klinische protocollen en technologische ontwikkelingen.

Toekomstige ontwikkelingen in geautomatiseerde protonenplanning zullen liggen bij de integratie van deep-learning toepassingen en verdere automatisering van stappen in de radiotherapie workflow, zoals het intekenen van tumoren en OARs. Hoewel deep-learning methoden het mogelijk maken om zeer snel plannen te genereren, zijn zij afhankelijk van grote datasets en de kwaliteit van eerdere plannen. Erasmus-iCycle is onafhankelijk van zulke datasets, maar heeft langere optimalisatietijden. Een combinatie van beide benaderingen kan mogelijk in de toekomst leiden tot snelle én hoogwaardige geautomatiseerde behandelplanning.

Daarnaast biedt geautomatiseerde IMPT planning mogelijkheden voor het evalueren van geavanceerde behandeltechnieken, zoals transmissiebundels (zoals in dit proefschrift aangetoond) en proton arc therapy (bestraling waarbij de protonenbundel in een cirkel om de patiënt draait). Deze technieken vergroten de planningscomplexiteit en daarmee wordt het belang van automatisering hierin benadrukt.

Concluderend laat dit proefschrift zien dat geautomatiseerde IMPT planning met Erasmus-iCycle succesvol is ontwikkeld en klinisch gevalideerd voor HNC, NPC en schedelbasischordomen. Automatisering speelt een sleutelrol in het verbeteren van de efficiëntie, consistentie en schaalbaarheid van protontherapie en zal naar verwachting een essentieel onderdeel worden van toekomstige adaptieve en geavanceerde bestralingstechnieken.