

BETAALDE LIEFDE

P.C. Levendag



MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1441



ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM



REDE

in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Radiotherapie

aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 18 december 1997

door

Dr. Peter Carel Levendag

Inhoudsopgave

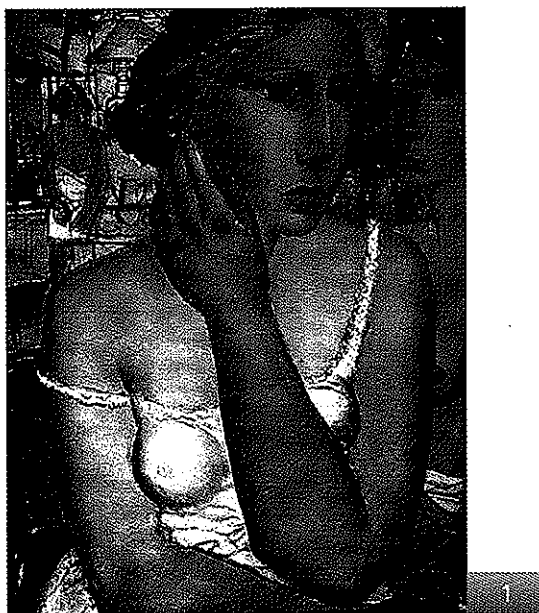
1. Inleiding	1
2. Maligne tumoren: 3-D conformatie-radiotherapie	6
2.1. Dosis-effectrelatie	6
2.2. Electieve bestraling	7
2.3. T1/T2 tumoren	14
2.4. T3/T4 tumoren	15
3. Benigne afwijkingen: endovasculaire radiotherapie	18
4. Epicrise	20
5. Slotwoord	23
6. Summary	26
7. Referenties	28



1. INLEIDING

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het wezen van het oeuvre van de kunstenaar Paul Delvaux wordt vooral in de vrouwelijke aanwezigheid uitgedrukt, want daar berust in zijn visie "... de kern van het mysterie ..." (Figuur 1: *Femme au corsage rose*, 1931, Olie op doek, Paul Delvaux).



De typische Delvaux-vrouw is ondoorgrondelijk. Ze wekt de indruk te wachten op iets dat niet komt en ook nooit komen zal. Toch lijkt Delvaux ons in zijn schilderijen een oplossing aan te bieden, nl. in de vorm van een spiegel (Figuur 2: *Femme au miroir*, 1948, Oostindische inkt en aquarel op papier, Paul Delvaux).



De spiegel toont een dubbelgangster die het origineel echter niet getrouw weerspiegelt en twijfel dringt zich dan ook op. Gaat het wel om een spiegel of hebben we te maken met een opening naar het onzichtbare misschien? De kunstenaar gebruikt dit mentale beeld, de spiegel, veelvuldig, als het ware om het virtuele weer te geven (1).

Dames en heren, enkele voorbeelden van een dergelijke confrontatie van het (nu misschien nog) virtuele in de radiotherapie met een (al) tastbare werkelijkheid zullen vanmiddag onderwerp van deze rede zijn. Om het vakgebied radiotherapie enigszins in perspectief te plaatsen, allereerst enkele feiten: volgens de Nederlandse Kankerregistratie bedroeg in 1992 het aantal in leven zijnde patiënten met kanker 250.000, het aantal nieuwe patiënten met kanker 56.000 en het aantal sterfgevallen onder kankerpatiënten 36.000. Voor de nabije toekomst wordt verder verwacht dat in de loop van hun leven 4 van de 10 mannen en 3 van de 10 vrouwen kanker zullen krijgen, waarbij de piekleeftijd tussen de 50 en 70 jaar ligt (2). Volgens het rapport "Kanker in Nederland" van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG 1987) zal in het jaar 2000 de incidentie gestegen zijn tot 47.500 (laag) of 71.300 (hoog) en de prevalentie tot 350.000 (3). Het kwaliteitsscenario-rapport van de Gezondheidsraad (1993) berekende een gelijksoortige stijging (Figuur 3).

Kwaliteit-scenario Gezondheidsraad (1993)			
	1990	2000	2010
Nieuwe Patiënten met Kanker (NP)	51.300	59.400	69.400
[excl. huidkanker]			
Nieuwe Bestralingspatiënten (NBP) *	24.800	29.900	36.400
[incl. huidkanker en benigne tumoren ~ 5%]			
* Enquête (1990): Feitelijk 47,5 % van de NP bestraald [exclusief herhalingsfactor 1,25-1,35]			

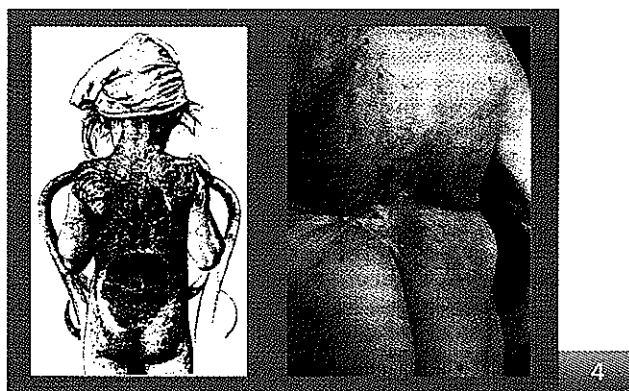
3

Als belangrijkste oorzaken van deze stijging in incidentie en prevalentie worden wel genoemd de verbetering in diagnostiek en therapeutische mogelijkheden, de "vergrijzing" van de Nederlandse samenleving en de daling van de sterfte aan hart- en vaatziekten. Uit de gegevens van de enquête die in 1990 door de Commissie van de Gezondheidsraad ten behoeve van het advies "Ontwikkelingen in de radiotherapie - een behoefteraming voor 1995-2000" onder de radiotherapeutische centra in Nederland is gehouden, is het percentage nieuwe patiënten met kanker dat daadwerkelijk is bestraald, berekend. Daarbij bleek dat in de periode 1988-1990 gemiddeld 47,5% (24.400) van alle nieuwe patiënten met kanker in het jaar van aanmelding (51.300) was bestraald. Patiënten die reeds in een vorig kalenderjaar met hun bestralingbehandeling waren begonnen en patiënten die in hetzelfde kalenderjaar een tweede bestralingsserie ondergingen, zijn in deze telling niet opnieuw als "nieuwe patiënten" meegeteld. Telt men deze herhalingspatiënten wel mee in de berekening, dan blijken in 1990 in totaal 30.500 patiënten te zijn bestraald (herhalingsfactor 1.25). Conclusie: ongeveer de helft van het aantal nieuwe patiënten met kanker (NP) komt in aanmerking voor radiotherapie, een aantal dat misschien nog verder kan stijgen door de waar te nemen groeiende voorkeur voor orgaansparende (radio)therapie.

In de behandeling van kanker is radiotherapie, naast chirurgie en medicamenteuze therapie, een van de drie belangrijkste pijlers. Door een panel van experts, ingesteld door de Europese Gemeenschap, is berekend dat 22% van de patiënten genezen wordt met alleen chirurgie, 12% met alleen radiotherapie en 5% met alleen medicamenteuze therapie (4). Vaak wordt echter een combinatie van verschillende modaliteiten toegepast, waardoor deze cijfers nog weer hoger komen te liggen. Voor de radiotherapie is bovendien een belangrijke plaats weggelegd in de bestrijding van symptomen, teneinde de kwaliteit van het bestaan voor de duur van het nog resterende leven zo optimaal mogelijk te laten zijn (palliatie). Zo



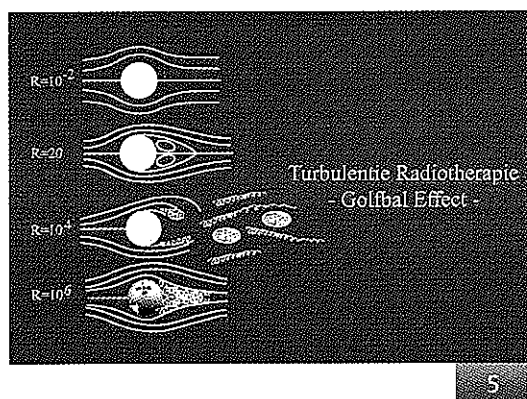
werd voor onze eigen afdeling berekend dat 43% van de patiënten bestraald werd met palliatieve intentie (steekproef patiëntenpopulatie 1 januari 1996 tot 1 juli 1997). Gezien dit belang van de radiotherapie voor de oncologische zorg als geheel is in de media in 1996 niet ten onrechte uitgebreid aandacht besteed aan de door Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) op 8 november 1895 ontdekte Röntgenstralen. De waarde van deze toen nog onbekende stralenkwaliteit, door Röntgen X-stralen genoemd, werd snel ingezien. In het gezaghebbende tijdschrift "Nature" verscheen op 23 januari 1896 een eerste wetenschappelijke beschouwing over deze ontdekking, in 1901 kreeg Röntgen voor zijn vinding de Nobelprijs voor Natuurkunde. Over wie aan de basis van het vakgebied radiotherapie heeft gestaan of, anders gezegd, wie als eerste deze X-stralen therapeutisch bij een patiënt toepaste, bestaat echter minder zekerheid. In dit verband wordt een viertal namen genoemd, een groep pioniers, door Leszczynski toepasselijk betiteld als "the four usual suspects", waarmee hij naar het gedateerde pionierswerk van Grubbé (29 januari 1896), Voigt (3 februari 1896), Despeignes (4 juli 1896), en Freund (24 november 1896) verwijst (5). Het is waarschijnlijk dat van dit viertal Leopold Freund (1886-1943) als eerste een gefractioneerde bestraling¹ met curatieve intentie uitvoerde. Deze vond plaats eind 1896 in Wenen bij een 5-jarig meisje met een zogenaamde naevus pigmentosus piliferus op haar rug, een overigens goedaardige afwijking, ook wel "hairy naevus" genoemd. Aan Freund komt in ieder geval de eer toe in 1897 de eerste wetenschappelijke publicatie op het gebied van de radiotherapie te hebben geschreven, waarin hij de techniek en het verdere klinische verloop van de bestraling bij dit patiëntje beschreef en aantoonde dat het therapeutisch effect, de ontharing, ook daadwerkelijk een gevolg was van de toegepaste Röntgenstralen. Vijfenzeventig jaar na dato was patiënte nog steeds in leven zonder tekenen van recidief (teruggroei) van deze hairy naevus. Helaas is als gevolg van de bestraling, maar meer waarschijnlijk nog door de wijze waarop de bestraling toentertijd was uitgevoerd, aanzienlijke schade aan de huid ontstaan in de vorm van hyperpigmentatie en een chronische radiatie-ulcus in het bestraalde gebied (6,7,8) (Figuren 4).



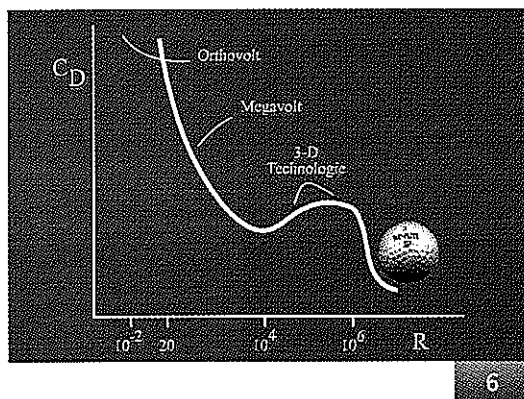
Naast de historische waarde van deze ziektegeschiedenis is een tweetal aspecten ook nu nog, en misschien juist vandaag de dag, tekenend voor ons radiotherapeutisch denken en handelen. Vragen als "Kan de therapeutische breedte bij het bestralen van (maligne) tumoren worden vergroot?" en "Is er plaats voor het bestralen van goedaardige aandoeningen?" zijn in deze tijd zeer opportuun en hebben de radiotherapie, zoals uit het hierna volgende onder meer moge blijken, tot een werkelijk interdisciplinair vakgebied gemaakt.

1) De door Freund uitgevoerde experimentele behandeling vond plaats in drie sessies, respectievelijk op 24 november, 3 december en 18 december 1896.

Het beantwoorden van deze vragen is uitgerekend nu zo buitengewoon interessant geworden, omdat de ontwikkelingen in de radiotherapeutische mogelijkheden bij het naderen van het einde van deze eeuw zich als in een stroomversnelling aanbieden ("golfbal-effect"; zie verderop in dit hoofdstuk). Na aanvankelijk in een "steady state" te hebben verkeer met orthovoltstraling (kilovolt-energie range; 50-250 kV) als vorm van anti-kankertherapie, is begin jaren vijftig een voor de radiotherapie turbulente fase aangebroken met de klinische introductie van hoogenergetische fotonen- en elektronenstraling (megavolt-energie range 1-50 MeV). In het voormalige Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut (locatie Bergwegziekenhuis) werd de eerste Cobaltstraler op 1 oktober 1957 in gebruik genomen; de eerste versneller werd in 1964 geplaatst in de huidige DDHK. Velen dachten dat met de ingebruikneming van dergelijke bestralingsapparatuur het ontwikkelingspotentieel in de radiotherapie min of meer een plateau fase had bereikt. Pogingen na die tijd om tot de introductie van nieuwe technologische concepten in hard- en software te komen, werden dan ook door sommigen in het veld als "dure en marginale, zich nog klinisch te bewijzen moerende, verbeteringen" afgedaan, en zeker niet direct beschouwd als het begin van een nieuwe doorbraak. Het is nu echter wel duidelijk dat deze, zij het nog kostbare, "3-dimensionale (3-D) technologie", op het gebied van dosisescalatie en sparing van kritische organen een revolutie heeft teweeggebracht. De procesbeschrijving van deze in fasen geaccelereerd verlopen evolutie van de radiotherapie deed mij denken aan de fenomenologie van een bekend, maar nog niet volledig doorgrond probleem in de aerodynamica, het begrip "turbulentie" (Figuren 5 en 6).



5



6

De flow langs een rond object ("sphere"), of de snelheid V waarmee een bepaalde sphere zich in een medium verplaatst, hangt onder meer af van de wrijvingsweerstand die de sphere in het medium ondervindt. Deze weerstand (of, beter, "drag coefficient, CD ") kan beschreven worden als een functie van het Reynolds getal (" R ") (zie figuren 5 en 6). Bij zeer lage V ($R < 1$) bestaat er een vrij constante flow rondom de sphere. Bij hogere V ($R > 20$) ontstaat turbulentie door vorming van draaikolkjes (zgn. "eddies") achter de sphere, die in aantal en sterkte toenemen naarmate R groter wordt. Totdat de draaikolkjes als het ware ongeorganiseerd "afbreken"; op dat moment wordt CD zelfs weer iets groter ($R \sim 10^4$). Bij weer veel hogere R 's nemen de eddies opnieuw sterk in aantal toe, ontstaan ook dichtbij het oppervlak van de sphere en organiseren (concentreren) zich uiteindelijk in een steeds smaller wordende band achter de sphere. Op een bepaald ogenblik wordt de zogenaamde "turbulent boundary layer" gevormd; dan neemt de CD plotseling drastisch af ($R \sim 10^6$). Dit wrijvingsweerstandverlagende effect wordt bijvoorbeeld beoogd met het aanbrengen van "dimples" in een golfbal waardoor aanzienlijk meer eddies zullen ontstaan in de turbulent boundary layer, de CD sterk wordt verlaagd, en op zijn beurt de bal weer een veel grotere afstand zal kunnen afleggen (9).

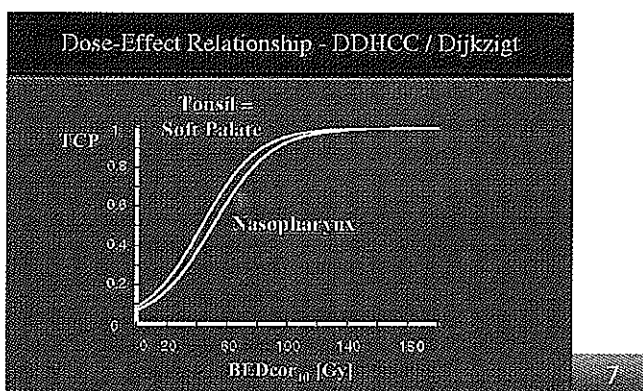


Met als metafoor de kleine, vernuftige dimples in een golfbal, ben ik van mening dat de voor niet-ingewijden inhoudelijk veelal moeilijk "zichtbaar" te krijgen schijnbaar subtiële upgrades van apparaatconfiguraties (bijvoorbeeld computersnelheid!), ons binnen afzienbare tijd een nieuwe horizon zullen laten zien. Dit, wat ik maar zal noemen, "golfbal-effect", zal met twee voorbeelden uit onze kliniek worden verduidelijkt. De voorbeelden betreffen het eerder genoemde vergroten van de therapeutische breedte en het bestralen van benigne ofwel goedaardige aandoeningen; velden van onderzoek waarin kliniek en research samenkomen en waaraan medewerkers van mijn afdeling samen met andere klinici en wetenschappers van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (AZR) en onze Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen (FGG) een substantiële bijdrage leveren. De bijdragen op het gebied van de "3-D conformatie-radiotherapie" en de "endovasculaire radiotherapie" zijn niet zo toevallig gekozen; zij kunnen turbulente gevolgen hebben voor de gezondheidszorg als geheel en op het socio-economisch vlak in het bijzonder. Vanwege het feit dat een aantal genodigden uitsluitend "Engelstalig" is, heb ik de vrijheid genomen de vakinhoudelijke figuren in de hierna volgende paragrafen, alsmede de samenvatting in het Engels uit te voeren.

2. MALIGNIE TUMOREN: 3-D CONFORMATIE-RADIOThERAPIE

2.1. Dosis-effectrelatie

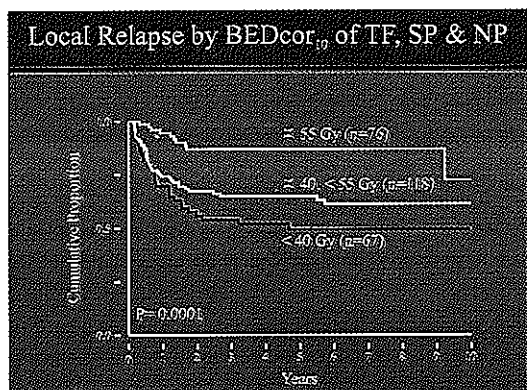
De biologische werking van ioniserende straling berust op vernietiging van cellen. De grootte van de stralingsschade hangt mede af van de hoeveelheid energie per eenheid van massa die de straling in weefsel afgeeft: de geabsorbeerde dosis. Het resultaat ("cell killing effect") van een bepaalde dosis straling op tumorcellen wordt wel aangegeven met TCP (Tumor Control Probability); met name voor solide tumoren geldt dat een hogere dosis gepaard gaat met een hogere TCP en mogelijk met een grotere kans op algehele genezing (12,13,20). Dit laatste hangt onder meer af van het al dan niet aanwezig zijn van metastasen op afstand op het moment van de eerste bestraling. Voorbeelden van dosis-effectrelaties uit eigen kliniek zijn te zien in Figuur 7.



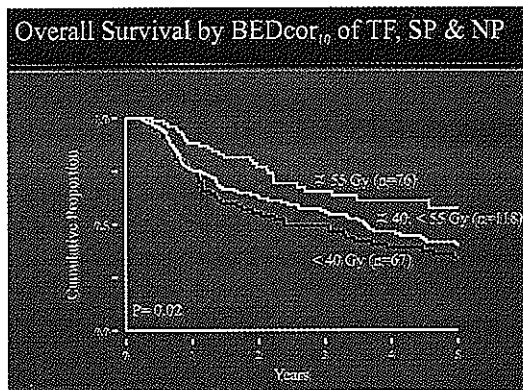
Voor tumoren uitgaande van de nasopharynx of tonsil en palatum molle werd het effect bestudeerd van een bepaalde - uitwendig (externe radiotherapie [ERT]) en/of inwendig (brachytherapie) - gegeven biologisch effectieve dosis, welke gecorrigeerd was voor de totale behandelingsduur (BED_{cor10}). Een hogere BED_{cor10} (Gy) ging gepaard met een lagere recidiefkans; de steilheid van de curve had een γ_{50} waarde² van 0.6. Patiënten uit de hoogste dosisgroep ($BED_{cor10} \geq 55$ Gy) hadden niet alleen een statistisch significant lager locoregionaal recidiefpercentage ($P=0.0001$), maar ook een betere algehele overleving ($P=0.02$) (Figuren 8 en 9).

Waarom dan niet alle tumoren met hogere doses bestralen? Het antwoord op deze vraag is even eenvoudig als de oplossing moeilijk is. De kans op complicaties ten gevolge van de bestraling van gezonde (omgevende) structuren kent een vergelijkbare dosisafhankelijkheid of, anders gezegd, de NTCP (Normal Tissue Complication Probability) neemt eveneens toe met de dosis, deels in afhankelijkheid van het type "normale weefsel". Radiotherapie is dus in principe alleen zinvol als (tenminste een deel van) de NTCP-curve zich rechts van de TCP-curve bevindt. De "ruimte" tussen beide curves wordt de therapeutische breedte genoemd, en het is deze breedte die we trachten te beïnvloeden, onder andere door gebruik te maken van 3-D conformatie-radiotherapie (3-DCRT) technieken. Met deze zgn. "high-

2) De γ -waarde geeft de vermeerdering aan in TCP (%) voor ieder procent vermeerdering in dosis. De γ_{50} is een maat voor de helling op 50% van de dosis-response curve. Voor de helling van de curve van de Rotterdamse data (Figuur 7) werd een γ_{50} van 0.6 berekend. Een literatuuroverzicht betrekking hebbend op drie dosis-effect relaties van humane tumoren liet een gemiddelde γ_{50} waarde zien van 2 (13). BED_{cor10} : Biologisch effectieve dosis, gecorrigeerd voor de totale behandelingsduur; $\alpha/\beta = 10$ Gy; $T_{pot} = 5$ dagen.

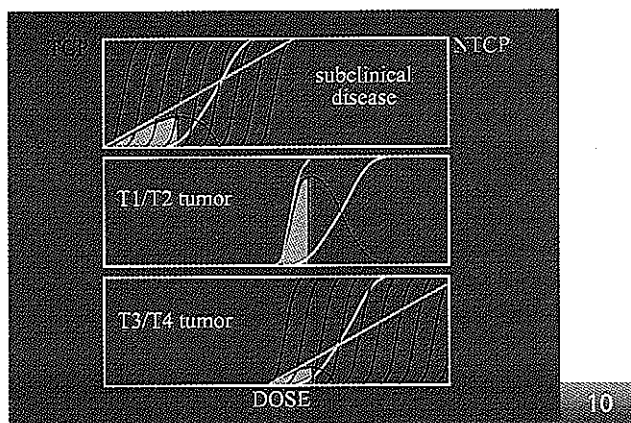


8



9

dose, high-precision" radiotherapie kunnen we ofwel de normale weefsels meer sparen (NTCP's omlaag, NTCP-curve naar rechts) en/of, door applicatie van een hogere dosis, de tumorcontrolekans vergroten (TCP omhoog). In de navolgende subparagrafen worden, gesimplificeerd, de principes en de plaats van 3-DCRT besproken in relatie tot drie klinische uitgangssituaties, te weten: subklinische ziekte, kleine (T1/T2) tumoren en zeer uitgebreide (T3/T4) tumorstadia (Figuur 10).



10

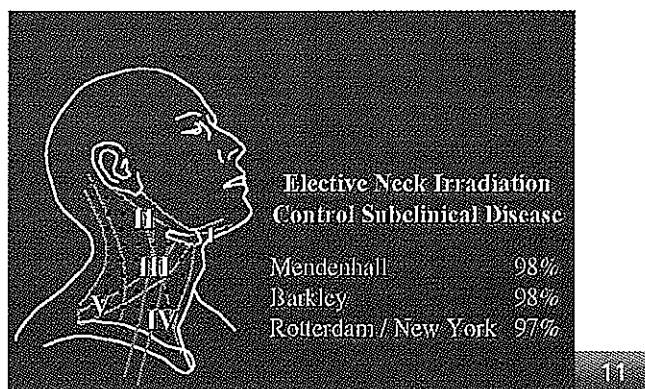
Ter illustratie staan in deze rede tumoren in het hoofd/halsgebied model; de principes en klinische uitgangspunten van conformatie-radiotherapie gaan echter ook op voor vele andere typen solide tumoren. De cyaanblauwe lijnen en curve in Figuur 10 geven de TCP weer; de gele curves schematisch die van de NTCP van een voor een bepaalde situatie relevant kritisch orgaan (in geval van electieve radiotherapie van de hals zijn dit bijvoorbeeld de grote speekselklieren). De gestippelde dosis-effectcurves weerspiegelen de heterogeniteit van celpopulaties waaruit een tumor is opgebouwd, zowel voor de subklinische (electieve) bestraling als voor de bestraling van T3/T4 tumoren, met als gevolg een relatieve afvlakking van de samengestelde TCP-curve. Bij kleine (T1/T2) tumoren is waarschijnlijk vaker sprake van een meer homogene populatie van tumorcellen.

2.2. Electieve bestraling

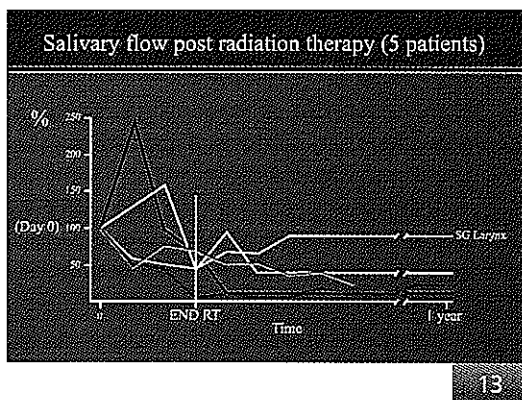
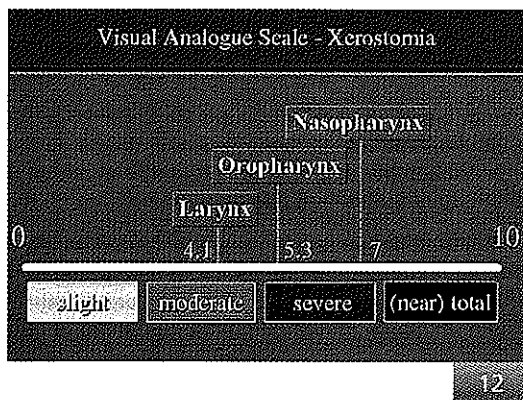
Onze Audiovisuele Dienst heeft, in samenspraak met de afdelingen Radiotherapie AZR en de Oncologische Tandheelkunde en Maxillofaciale Prothetiek, voor vanmiddag een kort videofilmje

vervaardigd (zie *introdunctie videofilm "xerostomie"*)³. U zag en hoorde 2 patiënten, vooralsnog genezen verklaard van hun kankerproces. Beiden vertellen echter nadrukkelijk over de niet te onderschatten bijwerkingen die ze aan de (electieve) bestraling van met name hun hals hebben overgehouden, nl. het zgn. "droge mond syndroom", ook wel "xerostomie" genoemd. De bijwerkingen overschaduwden als het ware de "genezing".

In geval van electieve bestraling van de hals wordt gewoonlijk een dosis van 40-50 Gy op alle potentiële lymfklierstations (levels I-V), gegeven (Figuur 11).



Een dergelijke behandeling is zeer effectief gebleken voor het steriliseren van de op microscopisch niveau soms aanwezige tumorcellen (> 90% controle hals) (ook Figuur 11). Gezien de bewezen effectiviteit van de behandeling moet dan ook één van de eerste vragen luiden: "Hoe hoog is de frequentie van dit "droge mond syndroom" en hoe ernstig is dit verschijnsel?" Eén van onze assistenten in opleiding tot radiotherapeut heeft daartoe in het kader van haar researchstage onder meer een uitgebreide telefonische enquête afgenomen bij 51 recidievrije patiënten. Deze waren geselecteerd uit een grote database van patiënten die in het verleden in het AZR op hun primaire tumor en hals waren bestraald. Aan hen werd tevens gevraagd op een Visual Analogue Scale (VAS) de ernst van hun xerostomie aan te geven (Figuur 12).

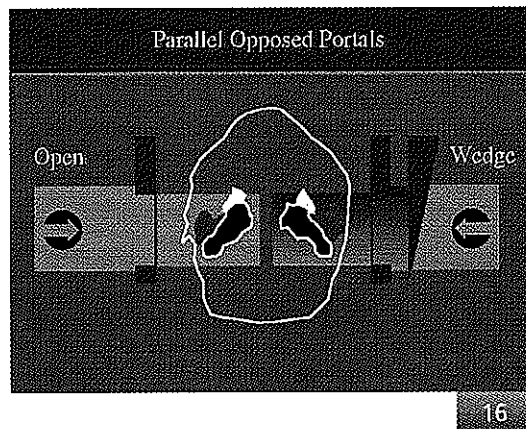
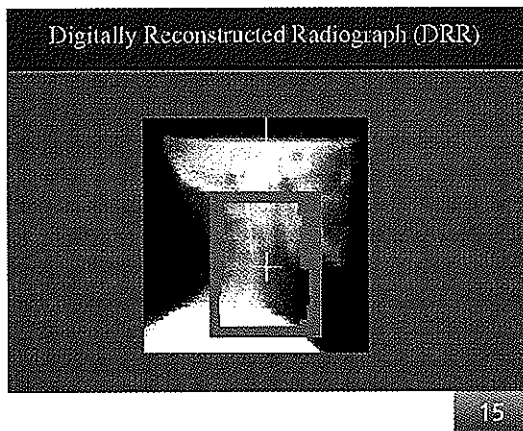
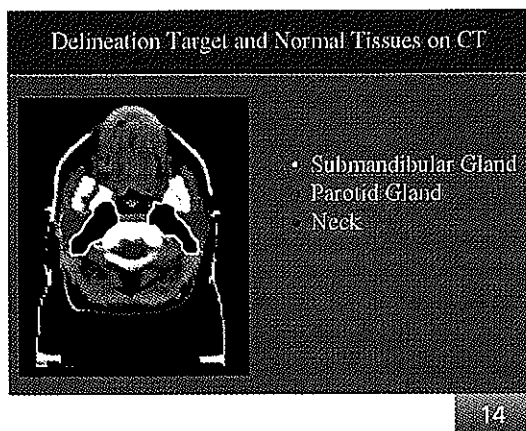


3) Vanzelfsprekend wordt dit videofilmje vertoond met toestemming van beide patiënten; ze zitten vanmiddag waarschijnlijk zelfs in de zaal.



Bij vrijwel ieder van de ondervraagden bleek xerostomie in meer of mindere mate voor te komen. Patiënten met een nasopharynxcarcinoom scoorden gemiddeld 7 (range 3.5-10), met een oropharynxcarcinoom 5.3 (range 0.5-10) en met een (supra)glottisch larynxcarcinoom 4.1 (range 0.5-9.5) op de VAS. In het kader van een ander bij ons lopend onderzoek werd bij een klein aantal patiënten, bestraald op de hals en de primaire tumor (uitgaande van verschillende tumor sites), de speekselproductie objectief gemeten en prospectief tot 1 jaar vervolgd (zie Figuur 13). De sterke en permanente daling in speekselproductie (1 patiënt met een supraglottisch [SG] larynxcarcinoom uitgezonderd) was evident. Het antwoord op de vraag moet dan ook zijn dat we te maken hebben met een vrijwel altijd optredende en over het algemeen als zeer hinderlijk ervaren en veelal irreversibele bijwerking van de radiotherapie. Dit nog afgezien van de (ondanks fluorprofylaxe) nogal eens waar te nemen ernstige cariësvorming bij deze patiëntengroep door vermindering en verandering van de samenstelling van het speeksel.

Bij bestraling van een primaire (midline) tumor en beide zijden van de hals is een opponerende 2-velden-techniek niet ongebruikelijk. Aan de hand van een CT-coupe is eenvoudig in te zien dat in dat geval het doelgebied (hals; rood) niet goed te bestralen is zonder ook functioneel belangrijke normale weefsels als de glandula parotis (lichtgroen) en glandula submandibularis (geel) in het bestralingsvolume op te nemen (Figuren 14, 15, 16 en 17).



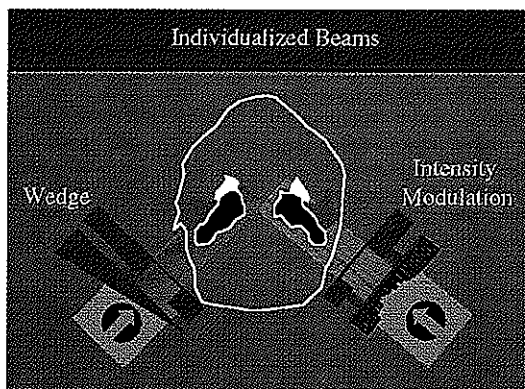
Saliva Production Parotid & Submandibular Glands *

	PAR	SM
• Night (rest)	0%	70%
• Daytime (rest)	20%	70%
• Stimulated	45%	45%

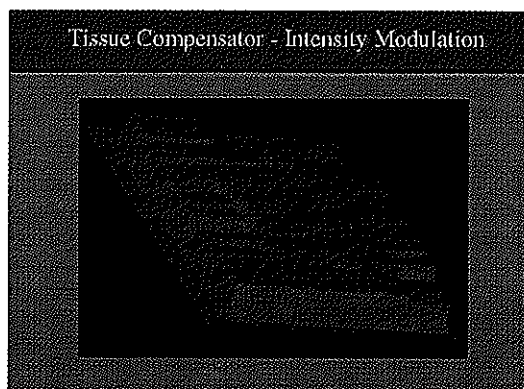
* 0.7 ltr / 24h (submandibular glands > 2 times production parotid glands)

17

De Figuren 14 en 15 laten een CT-coupe en een Beams-Eye-View van een lateraal bestralingsveld met multileaf collimator (MLC) zien; Figuur 16 een schematische tekening van dezelfde CT-coupe met geprojecteerde opponerende bundels. Deze bestralingsbundelconfiguratie is in het kader van de door de radiotherapie geïnduceerde xerostomie van belang, aangezien de speekselproductie voornamelijk wordt verzorgd door de grote speekselklieren (Figuur 17). Bij draaiing van de bundels en door gebruikmaking van een meer-veldentechniek, in het bijzonder indien het te bestralen doelvolumen in drie dimensies is aangegeven (CT-planning) (21,22), is het echter mogelijk een deel van de gezonde weefsels te sparen met behoud van adequate "coverage" van het primaire doelvolumen (Figuur 18).

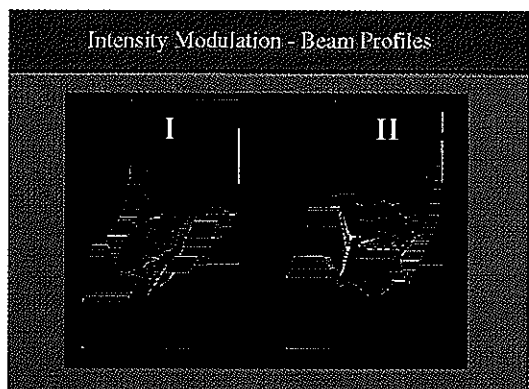


18

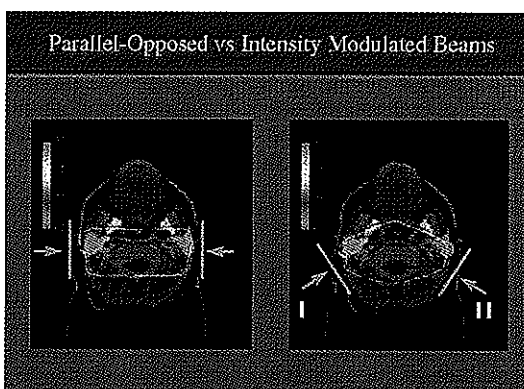


19

Een ander probleem vormen de wisselende contouren en de luchtholtes in het hoofd/halsgebied; beide zijn oorzaak van inhomogeniteit in dosisverdeling (14,18). Door het plaatsen van wiggen of andere, meer complexe, zgn. beam Intensity Modulators (IM) in de bestralingsbundels, kan de inhomogeniteit in de dosisverdeling echter voor een aanzienlijk deel worden gecorrigeerd (zie ook Figuur 18). Figuur 19 laat een prototype van een dergelijke intensiteitsmodulator zien. Deze in het AZR/DDHK ontwikkelde IM zal binnenkort in de kliniek worden geïntroduceerd. Het is denkbaar dat bij gebruikmaking van een meer-veldentechniek voor iedere bundelpositie een ander intensiteitsprofiel wordt berekend, d.w.z. zal een aparte IM nodig zijn. Het gebruik (en voordeel) van een 2-veldentechniek met geïndividualiseerde



20

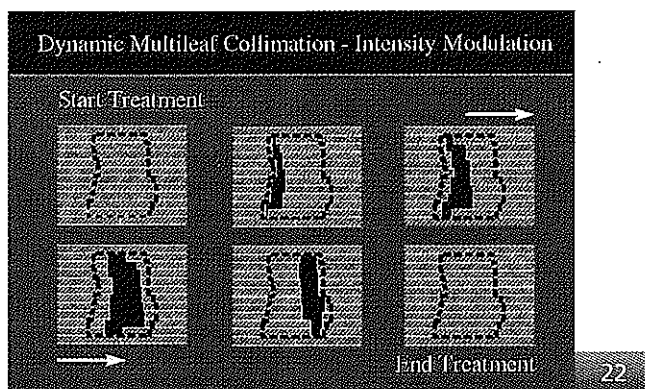


21

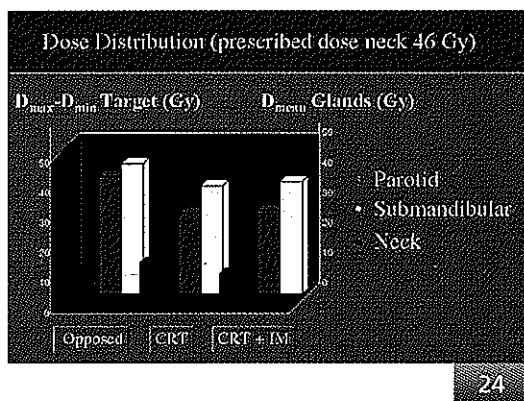
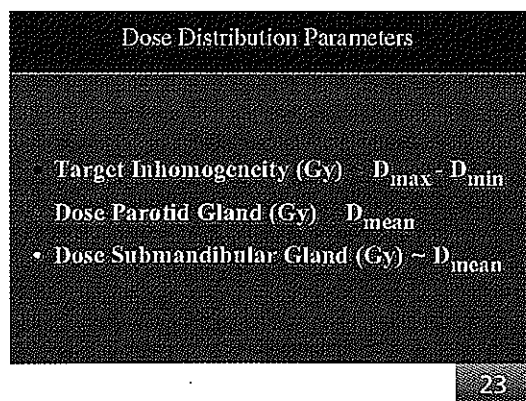


intensiteitsgemoduleerde bundels is te zien in de Figuren 20 en 21. Figuur 20 toont de intensiteitsprofielen van de stralingsbundels I en II, waarin IM's zijn geplaatst. Figuur 21 laat, geprojecteerd op dezelfde CT-coupe, een opvallend verschil in isodosepatronen zien bij gebruikmaking van een conventionele opponerende 2-veldentechniek (linker paneel) versus een geïndividualiseerde, intensiteitsgemoduleerde 2-veldentechniek (rechter paneel). Door plaatsing van IM's in de bundels I en II geeft de 95%-isodose (rode isodoselij) een adequatere omhulling van het doelgebied (hals; rood) en is tevens een betere sparing van de grote speekselklieren mogelijk.

Ook kunnen dergelijke intensiteitsprofielen worden gecreëerd door in de stralingsbundel de "leaves" van een MLC - computergestuurd - te laten bewegen (dynamic MLC; Figuur 22).



Tenslotte is de uiteindelijke winst van geavanceerde 3-D technologie in termen van dosisdistributie samengevat in de Figuren 23 en 24. Het beoogde doelvolume hierbij was de electieve hals beiderzijds. In vergelijking met een opponerende ("opposed") techniek wordt bij gebruikmaking van CRT + IM een verbetering van de homogeniteit (kleinere $D_{max}-D_{min}$ in de hals) en een verminderde dosis in de normale weefsels (lagere D_{mean} in de glandulae parotis en submandibularis) bereikt.



High-dose, high-precision radiotherapie gaat uit van het principe het primaire doelvolume met zo krap mogelijke marges te bestralen, teneinde de gezonde omringende weefsels zo min mogelijk te belasten. Hieraan zijn intrinsiek risico's verbonden. Immers: door de krappe marges kan bij kleine positieverande-

ringen van het target ten opzichte van de berekende en geplaatste bundels (een deel van) het doelgebied gemakkelijk(er) worden gemist. Verificatie van de geplande bundelconfiguratie en dosisdistributie in de werkelijke patiënt is daarom essentieel bij 3-DCRT. De verificatieprincipes en moderne electronic portal imaging technieken en -procedures zijn samengevat in de hiernavolgende zelfverklarende set figuren (Figuren 25 t/m 36).

Verification

Goals

- Determine patient set-up error by matching bony structures
- Determine movement target

25

Conventional Verification Technique

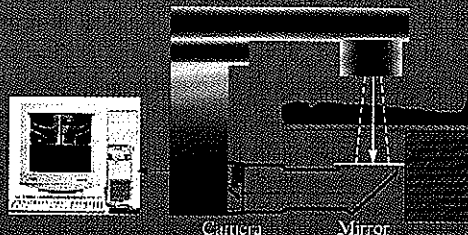
Analog Portal Imaging: Film



26

Present Day Verification Technology

Digital Portal Imaging



27

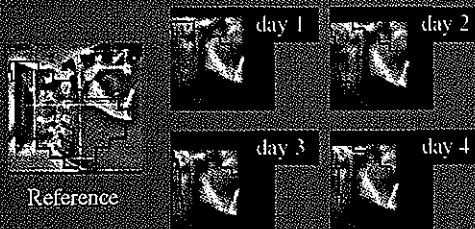
Verification Procedure



28

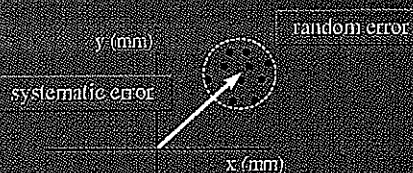


Determine Set-up Errors Types - Systematic & Random



29

Determine Set-up Errors Types - Systematic & Random



30

Error Reduction

Improved set-up

- Immobilisation Device
- Correction Software Protocol

31

Error Reduction

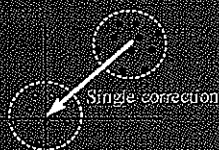
Immobilisation Device



32

Error Reduction - Software Protocol

Systematic Error Correction



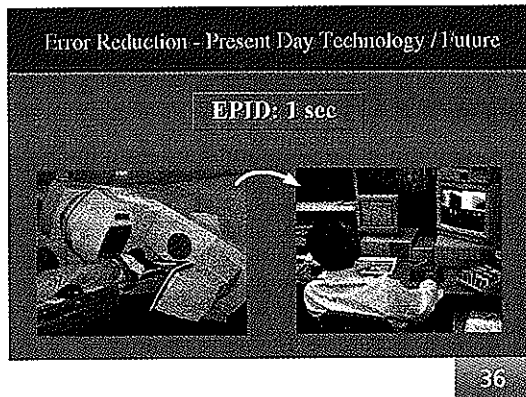
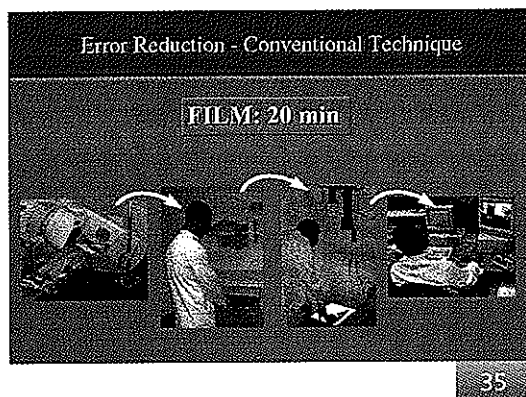
33

Error Reduction - Software Protocol / Future

Random & Systematic Error Correction

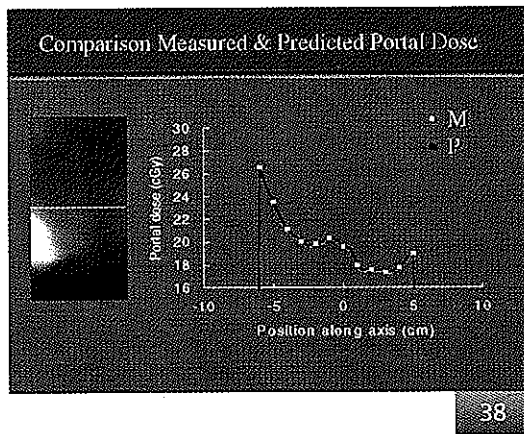
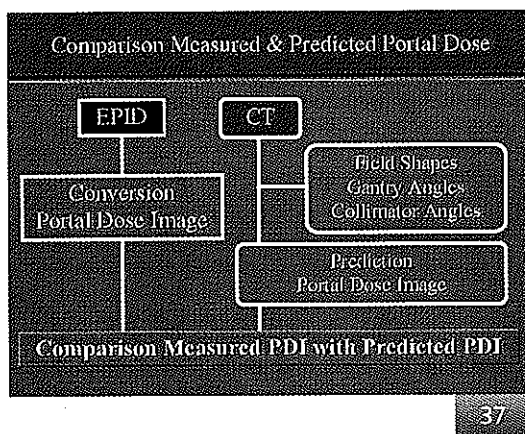


34



Zoals de figuren illustreren, wordt met een electronic portal imaging device (EPID) getracht de exacte positie van de bundelconfiguratie ten opzichte van het te bestralen doelgebied en normale weefsels te verifiëren. Afwijkingen (random of systematic errors) worden met behulp van off-line en on-line softwareprotocollen (verificatieprocedures) gecorrigeerd. Deze digitale portal imaging techniek, weliswaar kostbaar, maar toch een zeer belangrijke randvoorwaarde voor precisiebestralingen, is daarnaast aanzienlijk sneller dan de (nog) veelgebruikte analoge verificatiemethoden (megavoltfoto's).

Onder geavanceerde verificatiemethoden ten behoeve van conformatie-radiotherapie moet voor de nabije toekomst tenslotte ook de in vivo dosimetrie gerekend worden (zie Figuren 37 en 38).



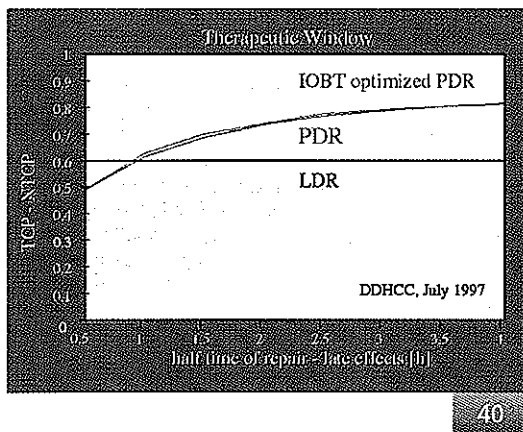
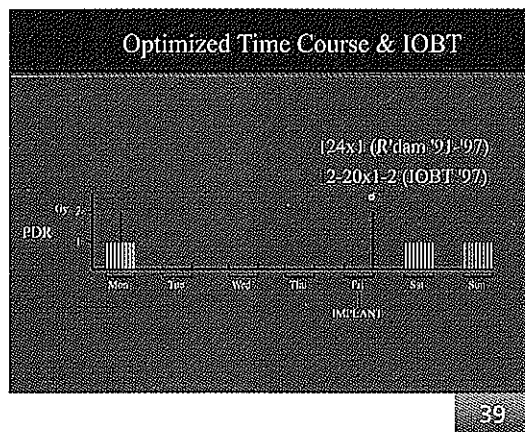
In dit halsfantomexperiment (zie Figuren 37 en 38) worden de met behulp van een electronic portal imaging device (EPID) gemeten ("M") portal dose images (PDI) vergeleken met de berekende (voorspelde, "P") PDI. In dit ideale voorbeeld (fantom) liggen de gemeten waarden (geel) gesuperponeerd op de berekende waarden (rood).

2.3. T1/T2 tumoren

Inwendige radiotherapie (brachytherapie) is per definitie een vorm van 3-D conformatie- radiotherapie; door de sterke dosisafval rondom de ingebrachte radioactieve bronnen is dosisescalatie en, gelijktijdig, maximale



sparing van de omringende weefsels technisch goed uitvoerbaar en aantrekkelijk. Bij hoofd/halstumoren, evenals overigens bij velerlei andere typen tumoren, wordt brachytherapie vaak gecombineerd met uitwendige radiotherapie; door technische limitaties echter voornamelijk bij de kleinere (T1/T2) tumoren (beperkt volume, steile dosis-effectrelaties). Op de afdeling Radiotherapie van het AZR is intra-operatieve brachytherapie een researchspeerpunt. Daarnaast wordt sedert enige jaren op internationaal niveau pionierswerk verricht op het gebied van gefractioneerde ("gepuleerde") brachytherapie (22,23,27,28). Een voorbeeld van een recentelijk (juli 1997) in de kliniek geïntroduceerd behandelingsschema waarbij gepulseerde (pulsed-dose-rate, PDR) of gefractioneerde high-dose-rate (fr. HDR) brachytherapie wordt gecombineerd met intra-operatieve brachytherapie (IOBT), is samengevat in de figuren 39 en 40.

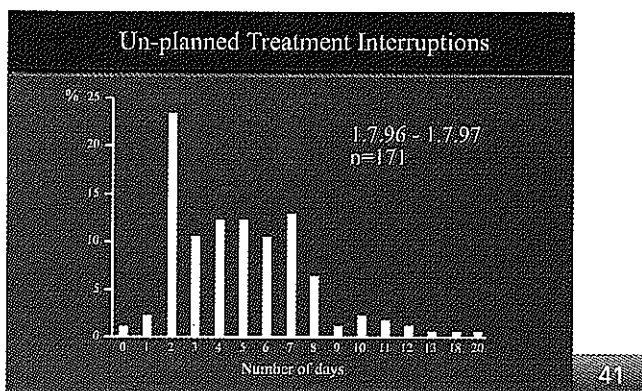


De eerste fractie van het "geoptimaliseerd" brachytherapieschema (eerste en laatste fractie 2 Gy, overige 20 fracties 1 Gy; interval tussen de fracties 3 uur) wordt intra-operatief gegeven in aansluiting op de laatste fractie van de uitwendige radiotherapie (totale dosis uitwendige radiotherapie [ERT] 46 Gy). Dit fractioneringsschema "IOBT optimized PDR" (IOBT '97) heeft ten opzichte van de klassieke LDR (low-dose-rate) brachytherapie een aantal belangrijke voordelen: het is patiënt- en behandelaarsvriendelijk (korte pulsen, tussen de fracties is de patiënt "stralingsvrij") en radiobiologisch gezien, bij $T_{1/2} > 1$ uur (halfwaardetijd "late" schade), toleranter voor wat betreft schade aan normale weefsels (TCP-NTCP omhoog). Ten opzichte van het in de Rotterdamse kliniek gebruikelijke PDR-schema (R'dam '91-'97) voor dezelfde T1/T2 tumoren (24 fracties van 1 Gy; interval tussen fracties 3 uur) is het voordeel gelegen in de iets kortere (≥ 0.5 dagen) behandelingsduur (eerste fractie wordt direct intra-operatief gegeven). In de toekomst zal het daarnaast mogelijk worden de dosisdistributie "on-line" in de operatiekamer te beoordelen en zonodig het implantaat (bronconfiguratie) intra-operatief (d.w.z. terwijl de patiënt nog onder narcose is) beter aan te passen aan het target, alvorens de eerste fractie te geven.

2.4. T3/T4 tumoren

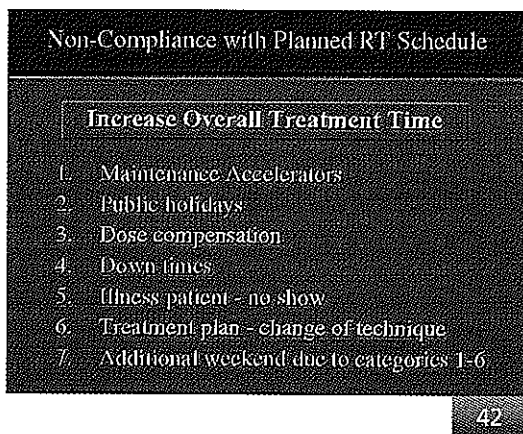
Vooropgesteld zij dat de primair radiotherapeutische "curatieve" mogelijkheden bij de meer uitgebreide (T3/T4) tumoren aanzienlijk beperkter zijn dan bij de T1/T2 categorie, en naar verbeteringen van de klinische resultaten bij deze patiënten wordt dan ook naarstig gezocht. Zo is in het afgelopen decennium door talloze klinieken in de wereld een enorme inspanning verricht om, o.a. op basis van celkinetiek, deze geavanceerde tumorstadia met verschillende typen fractioneringsschema's te behandelen (4). Voor de praktijk betekent dit bestralingsschema's van meerdere fracties per dag, soms ook in het weekend. Met name voor tumoren in het hoofd/halsgebied zijn hiermee inderdaad (soms) betere klinische resul-

taten gerapporteerd dan voorheen; daarnaast is onlangs ook kritiek geuit op de analyse van een aantal van de gerapporteerde "positieve" studies (29). De afdeling radiotherapie AZR heeft historisch gezien weinig patiënten in multifractioneringsstudies kunnen inbrengen; het bleek voor een afdeling met grote aantallen patiënten moeilijk om dergelijke, logistiek vaak belastende schema's uit te voeren. Interessant is in dit verband de uitkomst van het volgende "in huis" verrichte kwaliteitsonderzoek: in de periode 1 juli 1996 tot 1 juli 1997 was het binnen de afdeling Radiotherapie afspraak de in potentie nog te genezen primaire tumoren in het hoofd/halsgebied zoveel mogelijk "continu" te bestralen, d.w.z. de bestraling vond liefst plaats gedurende 5 aaneengesloten werkdagen per week. Men is nagegaan wat nu feitelijk van deze afspraak is terechtgekomen. Van de 171 geanalyseerde - uitwendig bestraalde - patiënten bleek ruwweg 90% een niet-geplande onderbreking van 2-8 dagen in hun bestralingsbehandeling te hebben gehad (Figuren 41)!

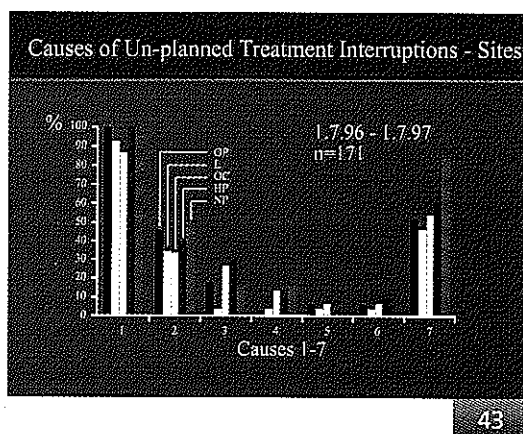


41

Redenen voor deze onderbreking waren vooral het niet routinematig kunnen bestralen vanwege officiële feestdagen (Kerstmis, Pasen, etc.) en het periodiek onderhoud van de lineaire versnellers (Figuur 42). Dit gold voor zowel tumoren uitgaande van de oropharynx (OP), larynx (L), oral cavity (OC) en hypopharynx (HP) als voor tumoren in de nasopharynx (NP) (Figuren 43).



42

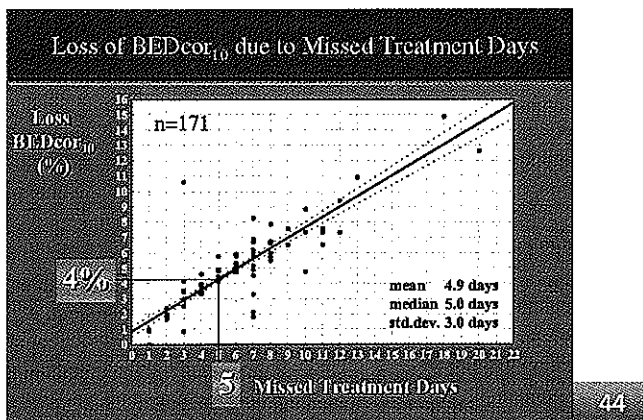


43

Overigens: de verlenging in de totale behandelingsduur bij hiervoor niet-gecompenseerde (= gelijk-blijvende) totaaldosis laat zich ook vertalen in een vermindering van de biologisch effectieve dosis



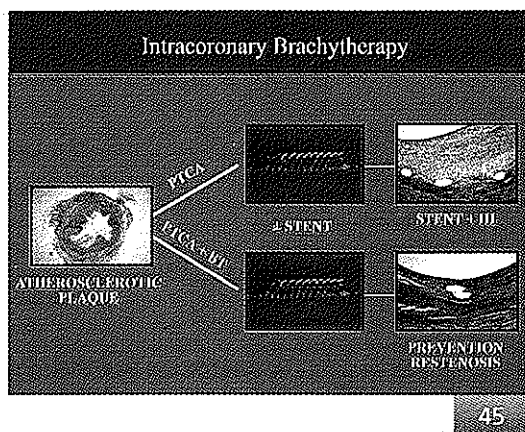
(BEDcor₁₀) en dus in een (mogelijk) minder effectieve therapie (34,35,36) (Figuur 44; zie ook Figuren 7-9)! Voor de onderzochte groep van 171 patiënten betekende dit bijvoorbeeld een verlenging van de totale behandelingsduur van gemiddeld 5 dagen, met als gevolg een reductie van de BEDcor₁₀ van ongeveer 4% (zie Figuur 44).



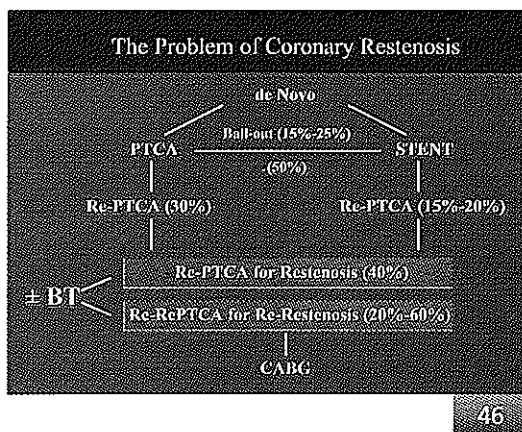
Naast logistiek is een ander belangrijk probleem van sommige van de geïntroduceerde (geaccelereerde) multifractioneringsschema's de combinatie van hoge totale doses en de daarmee samenhangende dosislimiterende toxiciteit. De eerder genoemde inhomogeniteiten in dosisdistributie en de toegepaste hoge biologisch effectieve doses kunnen namelijk nadelig "samenkomen" in de normale-weefsel-toxiciteit (zgn. hotspots en grote fracties, "double trouble"). Op dit moment opteert de afdeling Radiotherapie AZR bij het streven naar verbeteringen dan ook voornamelijk (voorlopig) voor conventionele fractioneringsschema's in combinatie met high-dose, high-precision technologie (zie hiervoor). Daarmee kan getracht worden het doelgebied op de eerste plaats - fysisch - optimaal te bestralen (volgens ICRU conventies, 30), met gelijkblijvende of liefst vermindering van toxiciteit. Ook heeft chemotherapie (CHT), gelijktijdig met 3-DCRT toegediend (concomitante CHT), aandacht (11). Voor de verdere toekomst wordt op meer fundamenteel onderzoeksgebied tenslotte veel verwacht van de reeds bestaande sterke banden (intern- en extern gefinancierde researchprojecten) (31) met de afdeling Celbiologie en Genetica van de FGG te Rotterdam. Omdat het in het mij toegemeten tijdsbestek niet mogelijk is ook ten aanzien van deze researchdiscipline nog een tipje van de sluier op te lichten, beperk ik mij hier tot de opmerking dat van alle denkbare dwarsverbanden, samenwerking van een afdeling Radiotherapie met de Moleculaire Radiobiologie voor ons vak, mijns inziens, wel eens het meeste perspectief voor de toekomst zou kunnen hebben. In dit verband valt bijvoorbeeld te denken aan de mogelijkheid van screening op radiosensitieve- of juist repair-efficiënte tumoren (17,19).

3. BENIGNE AFWIJKINGEN: ENDOVASCULAIRE RADIOTHERAPIE

Jaarlijks worden wereldwijd 1 miljoen coronaire angioplastieken (coronaire Dotter procedures) verricht, waarvan ongeveer 14.000 in Nederland (1995). Hoewel een percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) in 95% van de gevallen zonder complicaties succesvol kan worden uitgevoerd, zijn de "lange"-termijnresultaten in 30%-50% gecompromitteerd door restenoserings (hervernauwing op de plaats van de angioplastiek), veelal optredend binnen een periode van 6-9 maanden (Figuren 45).



45



46

Er vindt dan (zo mogelijk) een re-PTCA ($\pm$ stent) plaats; een aantal van deze patiënten zal uiteindelijk voor een "coronary artery bypass graft" (CABG) in aanmerking komen (Figuur 46). De uitkomst van studies waarin werd onderzocht of het optreden van klinisch relevante restenosen door pharmaca kon worden beïnvloed, is teleurstellend (gebleken). Het plaatsen van een coronaire stent had daarentegen wel een, zij het beperkt gunstige - mechanische - invloed; zo werd in de STRESS en BENESTENT studies na het plaatsen van een Palmaz-Schatz coronaire stent 30% reductie in de restenoseringskans bereikt (15,32,33).

Een PTCA veroorzaakt in principe altijd beschadiging van de vaatwand, met scheurtjes in de tunica intima en tunica media. Hierdoor komt een wondhelingsproces op gang dat vergelijkbaar is met situaties die zich voordoen na (micro)traumata in andere normale weefsels. Ondanks op grote schaal verricht dierexperimenteel en (gerandomiseerd) klinisch onderzoek werd tot voor kort geen effectief middel gevonden om deze proliferatieve component van de restenose te remmen. Onlangs is echter endovasculaire brachytherapie in combinatie met PTCA als behandeling voorgesteld (zie ook Figuren 45 en 46). De achterliggende gedachte hierbij was dat met ioniserende straling benigne proliferatieve aandoeningen, zoals keloïd, heterotopische botaanmaak na totale heupprothese, pterygium, desmoïd tumoren, arterioveneuze malformaties en meningeomen met goed resultaat zijn behandeld. Van april tot en met november 1997 werden de eerste 30 patiënten in Nederland in het Thoraxcentrum van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam met PTCA en endovasculaire brachytherapie in het kader van een internationaal onderzoek (Bèta Energy Restenosis Trial 1.5) succesvol behandeld. Hierbij werd een dosis op de vaatwand gegeven van 12, 14 of 16 Gy, waarbij de bestraling plaatsvond middels endovasculaire brachytherapie (Sr^{90} -bron; β -straling emitterend nuclide), om de omgeving (normale weefsels patiënt, omringend personeel) zo weinig mogelijk aan straling bloot te stellen. Er zijn op dit moment, mondiaal gezien, verschillende endovasculaire applicatiesystemen (manuele versus gecomputeriseerde afterloading; β -bron versus γ -bron), in testfase, ieder met hun eigen specifieke voor- en nadelen.



Om een indruk te krijgen van de ingenieuze wijze van toepassing van de inwendige coronaire bestraling (diameter vat < 3 mm!) is een kort videofilmje vervaardigd in het Thoraxcentrum (zie *introdunctie video-film "endovasculaire brachytherapie"*). Het eerste gerandomiseerde onderzoek op dit gebied is inmiddels afgesloten en gepubliceerd door de groep van Scripps Clinic and Research Foundation in La Jolla (Californië) (15). Zij behandelden daartoe een groep van 55 coronaire (re-)restenosepatiënten, van wie 26 door middel van PTCA in combinatie met endovasculaire brachytherapie (Ir¹⁹² bron) en 29 met PTCA alleen (placebogroep). Een (re-)restenose in de placebogroep trad op in 54% versus 17% in de Ir¹⁹² groep (P=0.01).

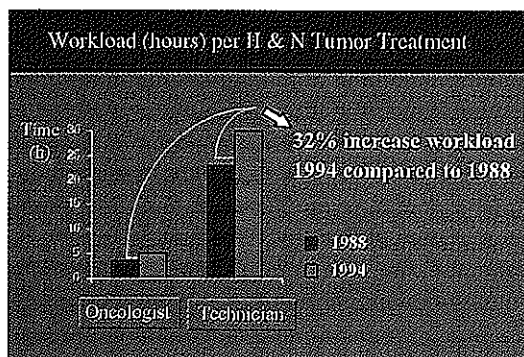
Interessant zijn in dit verband ook de kosten-effectiviteitsaspecten. Een eerste beschouwing voor een re-restenose patiëntengroep laat zien dat met toevoeging van endovasculaire brachytherapie na stent of PTCA een aanzienlijke besparing mogelijk is. Bij een (re-)restenoseringspercentage van bijvoorbeeld 50% voor alleen PTCA en/of stent versus 20% indien gecombineerd met brachytherapie, leert een voorzichtige - voorlopige - berekening dat dit per behandelde patiënt een netto bezuiniging oplevert van f 1850,- (in combinatie met stent) of f 3350,- (in combinatie met alleen PTCA) (38). Deze veelbelovende therapie wordt op dit moment in onderzoeksverband in het Thoraxcentrum door de afdelingen Interventiecardiologie en Radiotherapie zowel klinisch als dierexperimenteel onderzocht; een werkelijk inspirerende vorm van interdisciplinaire samenwerking!

Ook is door het AZR in samenwerking met het Ziekenhuis Leyenburg in Den Haag in 1997 een initiatief in gang gezet om in een gerandomiseerde studieopzet het effect van vasculaire radiotherapie op de grote perifere vaten (percutane transluminale angioplastiek in combinatie met endovasculaire brachytherapie) en arterioveneuze shunts (uitwendige radiotherapie na aanleggen van arterioveneuze (graft)fistel) te onderzoeken. Een voor het doen slagen van een dergelijke gerandomiseerde studie noodzakelijk, maar daarom niet minder uniek samenwerkingsverband tussen de drie klinische disciplines Radiotherapie, Vaatchirurgie en Interventieradiodiagnostiek uit "de periferie" en die van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

Dat er in het radiotherapeutische veld op dit moment wereldwijd ook veel belangstelling voor deze therapie van benigne stenosen bestaat, moge verder o.a. blijken uit de drie nieuwe refresher courses van elk 1½ uur op het voor het vakgebied radiotherapie zeer prestigieuze ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) congres eind 1997 in Orlando (USA). Naast het onderzoek naar de effectiviteit van deze (mogelijke) doorbraak in de interventiecardiologie zullen, naar analogie van het plaatsen van stents (32), in samenwerking met het Institute for Medical Technology Assessment (IMTA, Rotterdam) studies worden opgezet naar de kosten-effectiviteitsaspecten van deze therapievorm.

4. ÉPICRISE

...“The war against cancer is far from over”... In hun recente (1997) publicatie “Cancer Undeclared” schrijven Bailar & Gornik (37) met enige scepsis over de kans op beïnvloeding van de overleving door behandeling. Maar laten wij terugkeren naar de spiegel van Paul Delvaux, zijn “deur naar de toekomst”. In het voorgaande zijn voorbeelden van high-tech radiotherapeutische toepassingen voor kwaadaardige tumoren en goedaardige aandoeningen gegeven. Hieruit mag worden afgeleid dat op het gebied van kwaliteit van leven en tumorcontrole (en mogelijk zelfs overleving) in de nabije toekomst toch aanzienlijke verbeteringen te verwachten zijn. Moderne 3-D conformatie-radiotherapie (uitwendig en inwendig) is een veelbelovend en krachtig middel hiertoe. Het lijkt dan ook geen twijfel dat een afdeling radiotherapie met een infrastructuur als de onze, in combinatie met andere disciplines, met name dit deel van het vakgebied, te weten “precisiebestralingen” voor kwaadaardige en goedaardige afwijkingen, verder tot ontwikkeling dient te brengen. Maar tot welke prijs zijn wij als afdeling, ziekenhuis, faculteit of overheid in staat en/of bereid in deze arbeidsintensieve en (dus) kostbare therapie ook daadwerkelijk te investeren? Bezien wij in dit verband de uitkomst van een intern werklasteronderzoek, dan valt op dat het de radiotherapeut en laborant in 1994 (start 3-D conformatie-radiotherapieprogramma in Rotterdam) in vergelijking met 1988 gemiddeld 32% meer tijd kost om een patiënt met een hoofd/halstumor te bestralen (Figuren 47 en 48).



47

3-DCRT Neck - Computer Planning Effort

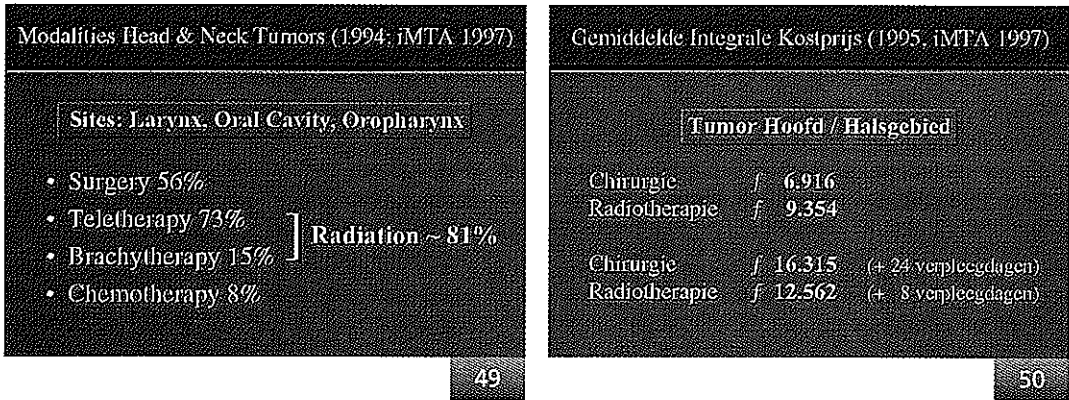
Technique	Effort (h)	Dmax - Dmin (%)	TCP (%)	NTCP PAR (%)	NTCP SM (%)
Parallel - Opposed	0.5	80-106	92	20	45
3-DCRT	1	90-106	93	22	25
3-DCRT + IM	3	91-105	94	8	9

48

Ditzelfde geldt voor de ondersteuning vanuit de klinische fysica: om een indicatie te krijgen werd voor een willekeurig gekozen midline-tumor (supraglottisch larynxcarcinoom en hals beiderzijds) een met 3-DCRT treatment planning ervaren fysicus gevraagd na te gaan hoeveel tijd het hem kostte om tot het “beste” bestralingsplan te komen, d.w.z. de hoogste tumorcontrole (maximale TCP) met optimale sparing (minimale NTCP) van de glandula parotis (PAR) en glandula submandibularis (SM). Vergeleken werden een conventionele planparallele opponerende bestralingstechniek, een 3-DCRT bestraling en een 3-DCRT bestralingstechniek in combinatie met intensiteitsmodulatie (IM) (zie ook Figuur 48). De laatste techniek vergde anno 1997 zesmaal zoveel tijd als de eerste! Om tot een beter inzicht te komen omtrent de werkelijke kosten van een behandeling van een tumor in het hoofd/halsgebied werd in 1996 (publicatie aangeboden 1997, 26) op verzoek van de Raad van Bestuur door het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA) binnen het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (afdelingen KNO en Radiotherapie, locaties Daniel en Dijkzigt) onderzoek verricht naar de kosten voor het larynxcarcinoom, het cavum-oriscarcinoom en het oropharynxcarcinoom. De bij dit onderzoek betrokken steekproef betrof 517 patiënten bij wie een dergelijke tumor in 1993 of 1994 voor de eerste maal werd vastgesteld en die



in ons ziekenhuis daarvoor werden behandeld. De uitkomst van het onderzoek bevestigde allereerst het ervaringsfeit dat de radiotherapie (al of niet in combinatie met andere modaliteiten) een grote bijdrage levert in de behandeling van hoofd/halstumoren, te weten in 81% van de gevallen (Figuur 49).



Anderzijds was daar de hoge gemiddelde integrale kostprijs van f 9.354 voor radiotherapie (per behandeling) ten opzichte van f 6.916 voor chirurgie (exclusief ligdagen) (Figuur 50). Dit bedrag staat in ieder geval in geen verhouding tot het door het Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg vastgestelde budget voor de radiotherapie, te weten f 4.301 (bij gemiddeld 1.1 "bestralingsserie" per patiënt). Of anders gezegd: in 1997 kost radiotherapie meer dan budgettair wordt vergoed. De liefde voor de patiënt moet mijns inziens dan ook (beter) betaald worden! Professionele - vanuit de Wetenschappelijke Verenigingen gedefinieerde - landelijk geldende kwaliteitsnormen zijn daarom hard nodig om een kwalitatieve basis te leggen voor de financiering van ziekenhuis en medisch-specialistische zorg (25). Zo wordt thans ook door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) een eerste stap in deze richting gezet door te komen tot een vorm van producttypering, waarbij de nu vigerende definitie van een "bestralingsserie" wordt vervangen door een indeling in vier (T)herapiecategorieën die correleren met de werklust: T-I (eenvoudig), T-II (standaard), T-III (intensief) en T-IV (bijzondere behandeling). Een aantal van de hiervoor genoemde 3-D conformatie-radiotherapietechnieken valt evident in de categorie T-IV; de verdeling in categorieën zal dan ook deels ziekenhuisafhankelijk zijn. Het is echter voorstelbaar dat op lokaal niveau wordt onderhandeld over de kostprijs per diagnose-behandeling-combinatie (DBC), zodat de specifieke omstandigheden per ziekenhuis(regio) in de kostprijs tot uiting komen.

De fusie tussen de Daniel den Hoed Kliniek en het Academisch Ziekenhuis Rotterdam kwam in 1994 tot stand met als doel niet alleen op het gebied van patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek, opleiding en onderwijs meerwaarde te realiseren, maar uiteindelijk ook in economisch opzicht. Dit valt op te maken uit de notitie "Handleiding voor organisatorische integratie van Daniel- en Dijkzigt/Sophia-afdelingen en -diensten", van de hand van de afdeling Bedrijfskunde Academisch Ziekenhuis Rotterdam (februari 1997). Voor een topreferentie-instelling als het AZR is het dan ook zaak de potentiële krachten te bundelen en te zorgen voor een portfolio van langetermijnvisies. Anders dreigt "onthechting", een gebrekkig "thuisgevoel", en verliest een bedrijf en dus ook een ziekenhuis of afdeling uiteindelijk zijn goede mensen, medewerkers die onontbeerlijk zijn voor een cultuur waarin hoge eisen worden gesteld aan vindbaarheid en kwaliteit. Met andere woorden, het in de nieuwjaarstoespraak van januari 1996 door onze voorzitter van de Raad van Bestuur, dr. J.T. Braaksma, gememoreerde "Harvard aan de Maas"

dreigt dan niet tot stand te komen. Een eerste stap in de goede richting is de nu versneld op gang gekomen integratie van de afdelingen en gelijkwaardige honorering van identieke functies aan beide oevers van de Maas. Ik neem aan dat onze voorzitter echter ook bedoeld heeft te zeggen alles in het werk te zullen stellen om met behulp van zijn medebestuurders de bezuinigingswoede, gericht op gezondheidszorginstellingen als geheel, en academische ziekenhuizen zoals het onze in het bijzonder, een halt toe te roepen en, in nauwe samenspraak met de faculteit, vernieuwend onderzoek niet in de kiem te smoren. Door op voorhand personeel via de "kaasschaaf" weg te bezuinigen, zal bijvoorbeeld kansrijke research voor de toekomst onmogelijk worden. Ik heb u twee voorbeelden geschetst van belangrijke ontwikkelingen binnen ons ziekenhuis; ontwikkelingen die echter ook een commitment vragen van onze bestuurders in termen van het beschikbaar stellen van middelen en menskracht. Zo acht ik in dit verband bijvoorbeeld *concurrerende* inschaling (salarisering!) ook een vorm van betaalde liefde! Ik neem een voorschot door de Raad van Bestuur "op de pof" voor dit inzicht te bedanken.



5. SLOTWOORD

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer geachte toehoorders,

Aan het einde van mijn rede gekomen, is het voor mij van belang terug te kijken en een ogenblik stil te staan bij personen en instellingen die in aanzienlijke mate hebben bijgedragen aan het tot stand komen van deze leerstoel en mijn vorming.

Het spreekt voor zich dat zonder het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Decaan, de Voorzitter van de Raad van Bestuur en de leden van de Structuur- en Benoemingscommissie, de instelling van deze leerstoel niet mogelijk was geweest, en ik dank hen in het bijzonder voor het in mij gestelde vertrouwen en de goedkeuring die zij aan mijn benoeming hebben verleend.

Hooggeleerde van den Broek, beste Paul; Hooggeleerde Manni, beste Hans. Ik weet dat jullie het een overdreven eerbetoon vinden, maar toch, als oud-assistent van de Keel-, Neus- en Oor- afdeling van de Nijmeegse kliniek ben ik jullie nog steeds dankbaar voor de vorming tot KNO-arts en met name ook voor de belangstelling die jullie lang geleden in mij hebben gewekt voor de boeiende aspecten (in de behandeling) van tumoren in het hoofd/halsgebied en de on-site oncologische training in box 2 in het bijzonder.

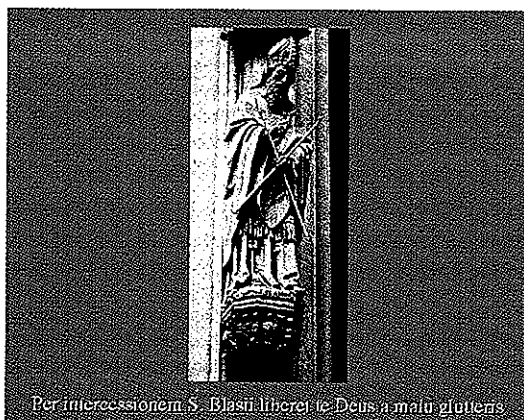
Hooggeleerde Vermey en Zeergeleerde Van de Poel, beste Hansen. Veel in mijn vakbeleving heb ik van jullie afgekeken, tot deze rede aan toe! Bedankt voor het "sparing partnership" door de jaren heen.

Professor Kazem, Fuks, Hilaris, Nori and Vikram; dear Ismaël, Zvi, Basil, Datta and Vik. You have laid the foundation of what I am today in our mutual field of radiation oncology. I am extremely grateful for your always open-minded attitude, your teachings in the importance of establishing research goals in clinical medicine and, moreover, the hospitality I have experienced during the various stages of my training in New York. Thank you also for your continuing friendship. I would like you to know that I always look forward to scientific conferences abroad, if only because I know we will be meeting again.

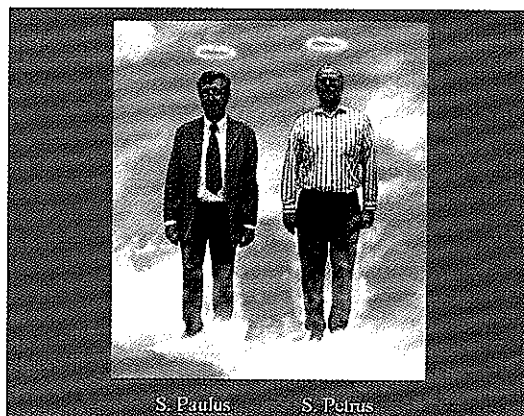
Hooggeleerde Bootsma, Hoeijmakers, Serruys en Zeergeleerde van der Giesen; beste Dick, Jan, Patrick en Wim. Het is voor mij in de afgelopen jaren een unieke belevenis geweest door zulke eminente mensen als jullie geïntroduceerd te mogen worden in de voor mij aanvankelijk volstrekt nieuwe werelden van de moleculair (radio)biologische- en cardiovasculaire research.

Een zeer bijzondere vorm van symbiose heb ik ondervonden in de inmiddels haast "koperen" relatie met de teamleden van de Rotterdamse Werkgroep Hoofd/Halstumoren. Een flamboyante groep van karakterologisch zeer uiteenlopende spelers, maar toch allen steeds met het doel voor ogen deze moeilijke patiëntencategorie optimaal te willen behandelen. Op deze plaats past wellicht toch ook de volgende overpeinzing: het is met het huidige team en de grote aantallen patiënten vaak moeilijk gebleken voldoende tijd te alloceren om te kunnen voldoen aan een van de naar mijn mening essentiële voorwaarden voor een kwalitatief hoogstaande patiëntenzorg, namelijk het verrichten van (klinisch) wetenschappelijk onderzoek. Dames en heren studenten, ik houd u voor dat het ook met een grote druk vanuit de kliniek mogelijk is research te verrichten, waar uw patiënten (in de toekomst) baat bij en zelfs recht op hebben, onder het motto "Yesterday's Theories, Today's Research, Tomorrow's Treatments". De sleutel is in teamverband goed gebruik te maken van de "human resources" in uw directe omgeving, in ons geval bijvoorbeeld door te putten uit de vele internationaal hoog aangeschreven vakgroepen binnen onze eigen faculteit. Deze "verlengde-arm"-filosofie doet mij, in relatie tot mijn 12-jarige participatie binnen

de Rotterdamse Werkgroep Hoofd/Halstumoren, denken aan de geschiedenis van de Heilige Blasius (Figuren 51 en 52) (10):



51



52

De Heilige Blasius was van origine arts. Onder de heerschappij van Licinius ($\pm$ 316 A.D.) werd hij geroepen tot aartsbisschop van Sebastiaan in Armenië. Tijdens de vervolgingen van de christenen hield hij zich schuil in een grot; uiteindelijk werd hij toch gevangen genomen door de gouverneur van Sebastiaan, Agricolaus. Daar, in gevangenschap, werd de Heilige Blasius bekend vanwege de wonderbaarlijke genezing van een jongen die zich had verslikt in een visgraat. Hij wordt derhalve beschouwd als de beschermheilige van patiënten met keelaandoeningen. De zegen van Blasius "Per intercessionem S. Blasii liberet te Deus a malo glutteis et a quovis alio malo, in nomine Patris et Filii et Spiritus" wordt gegeven op 3 februari. Hierbij worden ter symbolisering van de zegen de kaarsen, of de lont van een kaars die gedoopt is in de Ziekenolie (het Heilig oliesel), gekruist vóór, respectievelijk tegen de keel gehouden.

Ik wil hiermee, als voorbeeld van mijn verlengde arm, dan ook een bijzonder woord van dank uitspreken aan twee van mijn bevriende en "professionele heiligen", Peter Nowak (radiotherapeut/ fysicus) en Paul Schmitz (statisticus) (zie ook Figuur 52). Beiden géén lid van het Rotterdamse Hoofd/Halsteam, maar desondanks mensen zonder wier expertise delen van mijn interesse en werk juist ook op dit terrein zeker niet tot wasdom zouden zijn gekomen.

Output is objectief meetbaar; een kritische beschouwing van de researchinspanningen van "de Daniel" tijdens een onlangs verrichte "site visit" door - op basis van internationaal erkende kwaliteitsnormen gekozen - referees, heeft aangetoond dat ook onze afdeling Radiotherapie zeer goed meekomt "in het veld". Het tot een goed einde brengen van (korte-termijn) klinische onderzoeksprojecten is één; het behoeft echter naast speciaal voor dit doel aangetrokken researchmedewerkers ook meer dan de spreekwoordelijke 100% inzet van de werkers uit de kliniek, de klinische fysica, het management, de radiobiologie, de hyperthermie en niet in de laatste plaats ook van de werkvloer, zoals de secretariële ondersteuning en niet te vergeten de laboranten en de fysisch-technische groep, het cement van de afdeling. Zonder iemand tekort te willen doen, wil ik toch vijf namen uit de anonimiteit lichten en speciaal bedanken: Pauline Roodenburg, mijn secretaresse van het eerste uur, Rie Hartkamp, coördinerend hoofd van de laborantensectie en lid van het dagelijks bestuur, Andries Visser en John Elmendorp als overige leden van het dagelijks bestuur en Peter Koper voor zijn niet aflatende loyaliteit in zijn functie als waar-



nemend afdelingshoofd. Dames en heren van de afdeling Radiotherapie, u allen ben ik buitengewoon erkentelijk voor de door u geleverde prestaties in de afgelopen jaren en voor uw niet aflatende bemoeienissen ten behoeve van de patiënt; een inzet die ik persoonlijk nog vrijwel dagelijks ervaar, niet het minst ook door het werk door sommigen van u verzet tijdens de voorbereiding van deze oratie. Ik hoop dan ook nog vele jaren met u te kunnen samenwerken.

Mijn ouders ben ik dankbaar dat zij mij zo volop kansen hebben gegeven; kansen voor ontplooiing in vrijheid, vooral aan het begin van mijn "baan voor het leven", maar ook kansen om steeds weer met mijn vier vriendinnen de brug terug te lopen naar mijn geliefde eilandenrijk, het Caraïbisch gebied, die mij toestaan afstand te nemen van deze soms toch andere wereld. Het bedroeft mij dat mijn schoonvader deze dag net niet meer heeft mogen meemaken.

Lieve Anne Marie, iedere dag weer merk ik welk een essentiële rol jij vervult in het geven van speelruimte aan mij en mijn vriendinnen Nanich, Coco en Millicent. Jij bent voor ons een werkelijk onbetaalbare liefde.

Dames en heren, ik zou willen eindigen met te parafraseren van wat, niet zo heel lang geleden, een assistente tegen mij zei:

... Grandesa di un homber ta den bunitesa di su yu muher ...

ofwel

... De kracht van een man komt tot uiting in de schoonheid van zijn dochters ...

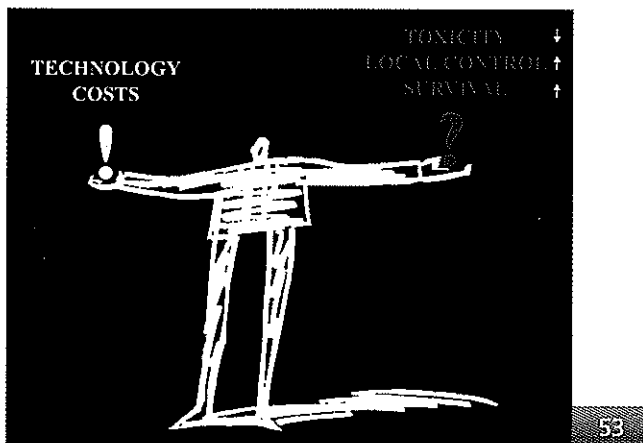
Zij had gelijk. Ik dank u zeer voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

6. SUMMARY

It is widely accepted that the effectiveness of radiation therapy in controlling epithelial cancers in the head and neck is, among other factors, intimately related to the total dose. With higher doses of radiation one can gain in locoregional control; in turn, this might reduce the incidence of distant metastasis and hence improve the overall survival. A Cox proportional hazard analysis of tumors of the tonsil, soft palate and nasopharynx in patients treated by radiation-only in our institute, has shown that those patients receiving higher doses had a significantly better locoregional control, as well as an improvement in the overall survival. Unfortunately, a high TCP (Tumor Control Probability) achieved with high total doses may be, at the same time, accompanied by deleterious side effects, i.e. a high NTCP (Normal Tissue Complication Probability). A clinical example of dose-related side effects is radiation induced "xerostomia". This so-called "dry-mouth syndrome", the clinical picture of which is introduced by a short videofilm of 2 affected patients, is a frequent complication and a major cause of morbidity in irradiated head and neck cancer patients. The severity of xerostomia has been shown to be related to the radiation dose and the amount of major salivary glands tissue encompassed within the irradiated volume. The latter varies with the shape of the radiation portals and treatment technique used. The matter is, however, further complicated because anatomic contour irregularities and tissue inhomogeneities (e.g. air cavities) may lead to significant dose variations across the complex treatment volumes in the head and neck region.

The use of 3-dimensional CT-based treatment planning techniques has been proposed for the case of elective treatment of the neck, in order to adequately irradiate the primary target, whilst at the same time preserve the salivary function. The recent implementation of this type of revolutionary 3-D technology has dramatically changed the horizon of radiotherapy. In fact, it has been argued that the potential impact of high-dose, high-precision technology on clinical outcome may be comparable to the introduction of "dimples" in a golf ball. The tiny, barely visible dimples have a tremendous impact on the flight (velocity) of the golf ball, an effect which is dictated by the yet not fully comprehended phenomenon of "turbulence". Turbulence in the development of radiotherapy by sophisticated computer technology is exemplified today by using multileaf collimators and beam intensity modulation. In this manner, one is able to decrease the dose homogeneity ($D_{\max}$ - $D_{\min}$ target) and the D_{mean} of normal tissues substantially, as shown by a typical clinical example of elective irradiation of the neck. In summary, with these complicated and (as yet) labor intensive techniques, we could try and further escalate the dose while reducing the normal tissue complication profiles and thereby enhance the noncomplicated locoregional tumor control rate (and survival) (Figure 53).





Another exciting new field in radiotherapy is catheter based endovascular brachytherapy, to inhibit the benign proliferative response to injury, i.e. intima hyperplasia. Despite its wide acceptance, coronary angioplasty is limited by rates of restenosis of about 40 percent. Recently, the Scripps Clinic in La Jolla (California) completed a randomized clinical trial comparing PTCA and endovascular brachytherapy (Ir^{192}) versus PTCA-alone (placebo) for (re-)restenotic patients. Angiographically identified restenosis was found in 17% for the Ir^{192} patients as opposed to 54% for the placebo group ($P=0.01$). Currently, the Department of Interventional Cardiology of the Thorax Center and the Department of Radiotherapy of the University Hospital Rotterdam, are heavily involved in this type of treatment. From April to November 1997, we treated the first 30 patients in The Netherlands by endovascular brachytherapy, using Sr^{90} as a β -emitter, after PTCA. A true merging of the worlds of the interventional cardiologist and the radiation oncologist appears imminent: again, what a revolution in perspective! Recently, a close collaboration was established between the University Hospital Rotterdam and the Leyenburg Hospital, The Hague, with regard to the design of two randomized trials. That is, a study on the effects of endovascular brachytherapy for femoral artery stenosis ("VARA" trial) and a study on the use of external beam radiotherapy to prevent stenosis in arterial venous fistulas in hemodialysis patients ("AVF" trial).

For both examples of state of the art radiotherapy, that is, for malignant tumors and benign disorders, there is, however, a price to be paid. Clinicians nowadays have an extremely exciting radiotherapeutic armamentarium for improving the quality of cancer care, a set of tools that is undoubtedly here to stay. Be that as it may, a recent cost calculation performed in the Departments of Radiotherapy and Head and Neck Surgery of the University Hospital Rotterdam by the Institute for Medical Technology Assessment, has shown that the development of sophisticated hard- and software for high-dose, high-precision therapy is an expensive undertaking. Therefore, a strong plea is made to the Board of Directors of the University Hospital Rotterdam, health care officials in general, as well as insurance companies to reallocate some financial resources to those departments of radiotherapy that have made a strong commitment to their patients and personnel, in order to enable them to further develop this "moon-shot" type of therapy (see also Figure 53).

6. REFERENTIES

1. Delvaux P. (1897-1994) Koninklijke Musea voor Schone Kunsten van België, Brussel. Blondé N.V., Wommelgem. D/1997/5751/02.
2. Netherlands Cancer Registry. Incidence of Cancer in the Netherlands 1992. SIG Health Care Information, Utrecht, 1992. ISBN 90-72175-09-3.
3. Gezondheidsraad, Commissie Radiotherapie. Ontwikkelingen in de Radiotherapie. Gezondheidsraad, Den Haag, 1993. publikatienr. 1993/15.
4. Radiotherapy for Cancer (Volume 1). *Acta Oncol.* 35 (Suppl. 6):1-100, 1996 (Scandinavian University Press, Oslo, ISSN 1100-1704).
5. Leszczynski K, Boyko S. On the controversies surrounding the origins of radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 42:213-217, 1997.
6. Kogelnik HD. Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago. *Radiother. Oncol.* 42:203-211, 1997.
7. Freund L. Ein mit Röntgen-strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. Wien. *Med. Wochenschr.* 47:428-434, 1897.
8. Körcher KH, Freund L. In: Hundert Jahre medizinische Radiologie in Österreich. Editors: Ellegast HH, Kogelnik HD, Strasser E. Wilhelm Maudrich, Wien, pp. 57-63, 1995.
9. Moïn P, Kim J. Tackling turbulence with supercomputers. *Scientific American* 162:46-52, January 1997.
10. Kirsch, Blaise, Saint, Bishop, Martyr. New Advent. Inc. Catholic supersite. Catholic Encyclopedia. <http://www.csn.net/advent/cathen/02592a.htm>.
11. Harari P. Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community practice? *J. Clin. Oncol.* 5:2050-2055, 1997.
12. Leibel SA, Scott CB, Mohiuddin M, Marcial V, Coia LR, Davis LW, Fuks Z. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG head and neck database. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:549-556, 1991.
13. Suit HD. Local control and patient survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23:653-660, 1992.
14. Goitein M. Causes and consequences of inhomogeneous dose distributions in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:701-704, 1990.
15. Teirstein PS, Masullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *New Engl. J. Med.* 24:1697-1703, 1997.
16. Serruys PW, Levendag PC. Intracoronary brachytherapy: the death knell of restenosis or just another episode of a never-ending story? *Circulation* 96:709-712, 1997 (editorial).
17. Gordon AT, McMillan TJ. A role for molecular radiobiology in radiotherapy? *Clin. Oncol.* 9:70-78, 1997.
18. Ågren A, Brahme A, Turesson I. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19:1077-1085, 1990.
19. Maity A, Kao GD, Muschel RJ, McKenna WG. Potential molecular targets for manipulating the radiation response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37:639-653, 1997.
20. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31:353-359, 1995.
21. Hazuka MB, Martel MK, Marsh L, Lichter A, Wolf GT. Preservation of parotid function after external beam irradiation in head and neck cancer patients: a feasibility study using 3-dimensional treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27:731-737, 1993.



22. Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, Sachs RK. Optimizing the time course of brachytherapy and other accelerated radiotherapeutic protocols. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29:893-901, 1994.
23. Brenner DJ, Schiff PB, Huang Y, Hall EJ. Pulsed dose-rate brachytherapy: design of convenient (daytime only) schedules. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, submitted, 1997.
24. Nowak PJCM. Elective irradiation of the neck: a three-dimensional CT definition of the target for conformal therapy. Thesis, Rotterdam, 1997.
25. Penterman H, Sanders FBM, Hoorn JW. Het medisch-specialistisch product. De visie van de Orde van Medisch Specialisten op producttypering. *Med. Contact* 22:682-684, 1997.
26. Bandel A, Uyl-de Groot C, Ineveld van BM, Boer de MF, Knecht PP, Levendag PC. The costs of treating head and neck cancer patients. Institute for Medical Technology Assessment BV. *Eur. J. Cancer*, submitted, 1997.
27. Levendag PC, Schmitz PIM, Jansen PP, Senan S, Eijkenboom WMH, Sipkema D, Meeuwis CA, Kolkman-Deurloo IKK, Visser AG. Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: First clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38:497-606, 1997.
28. Levendag PC, Peters R, Meeuwis CA, Visch LL, Sipkema D, Pan de P, Schmitz PIM. A new applicator design for endocavitary brachytherapy of cancer in the nasopharynx. *Radiother. Oncol.*, in press, 1997.
29. Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H, Liertz-Petersen C, Willers H. Hyperfractionation: where do we stand? *Radiother. Oncol.* 43:1-21, 1997.
30. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs HJ, Hanks G, Johansson KA, Möller T, Purdy J. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (ICRU Report 50). ICRU, Bethesda, 1993.
31. Department of Radiation Oncology, University Hospital Rotterdam. Annual Report, 1996.
32. Hout van BA, Woude van der T, Jaegere de PPT, Brand van den M, Es van GA, Serruys PW, Morel MA. Cost effectiveness of stent implantation versus PTCA: the BENESTENT experience. *Semin. Intervent. Cardiol.* 1:263-268, 1996.
33. Coen VLMA, Giessen van der W, Gijzel AL, Levendag PC, Serruys PW. Endovasculaire bestraling ter preventie van restenoserende na percutane transluminale coronaire angioplastiek. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, submitted, 1997.
34. Alden ME, O'Reilly RC, Topham A, Lowry L, Dale RG, Brodovsky H, Curran WJ. Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 201:675-680, 1996.
35. Levendag PC, Nowak PJCM, Sangen van der MJC, Jansen PP, Eijkenboom WMH, Planting ASTh, Meeuwis CA, Putten van WLJ. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am. J. Clin. Oncol.* 19:469-477, 1996.
36. Levendag PC, Schmitz PIM, Jansen PP, Eijkenboom WMH, Visser AG, Kolkman-Deurloo IKK, Sipkema D, Visch LL, Senan S. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. *J. Clin. Oncol.*, submitted, 1997.
37. Bailar JC, Gornik HL. Cancer undefeated. *New Engl. J. Med.* 336:1569-1574, 1997.
38. Hout van B. Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam. Personal communication, 1997.

Met dank aan de volgende personen:

Maria van den Bergh - Van Beeck

Heleen van Beusekom

Veronique Coen

Fred Collens

Erik van Dieren

Inge Dijkstra

Maarten Dirkx

John Elmendorp

Marion Essers

Henri van der Est

Frank Gescher

Ricky Hartkamp

Jan Hoeijmakers

Ben van Hout

Wim van der Giessen

Mac Kibbelaar

Hans Kneefel

Aad Moerman

Wideke Nijdam

Inge Noever

Peter Nowak

Hans van de Poel

Olga Puts-van den Assem

Pauline Roodenburg

Paul Schmitz

Suresh Senan

Patrick Serruys

John van Sörnsen de Koste

Joep Stroom

Jozephina Termoshuizen-Groffen

Bep van Trig

Hans Vermeij

Leo Visch

Andries Visser

Hans Vuik

Oda Wijers