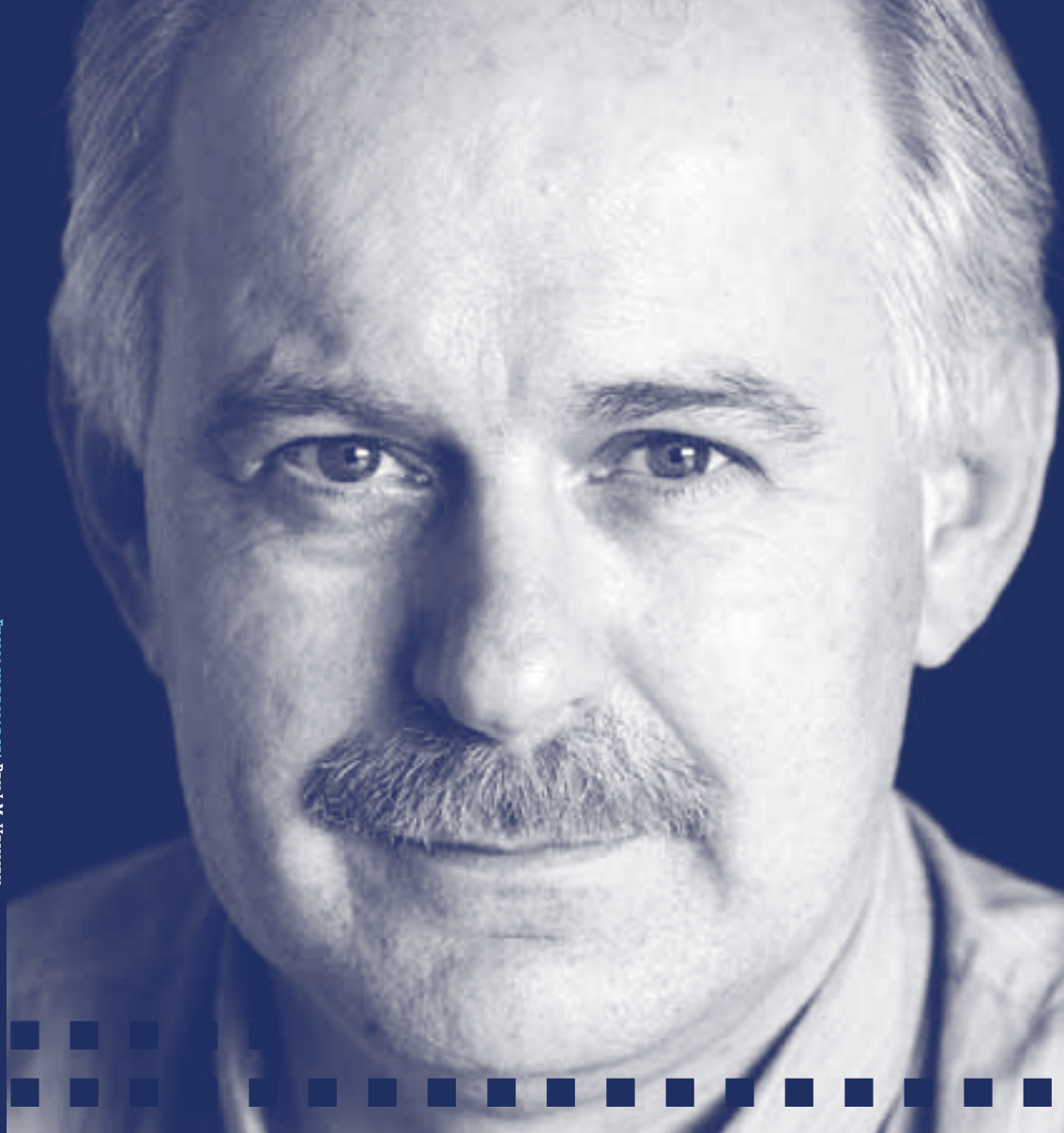


FYSICA IN DE MARGE | BEN J.M. HEIJMEN



*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-33-9



FYSICA IN DE MARGE!

BEN J.M. HEIJMEN

FYSICA IN DE MARGE!

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

FYSICA IN DE MARGE!

REDE

Ondersteund door bewegende beelden
uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar met als leeropdracht
Klinische Fysica in de Radiotherapie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam,
op 23 juni 2006

door

BEN J.M. HEIJMEN

ISBN 90-77906-33-9

© Ben J.M. Heijmen, oratiereeks Erasmus MC
23 juni 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit,
Dames en Heren,*

Introductie

Als snel nadat de uitnodigen voor deze oratie de deur uit waren kwamen de verwachte en ook uitgelokte reacties van mijn gewaardeerde collega's op de titel van de rede. Van "Fysica in de marge!" werd gemaakt "Gepruts in de marge!", "Gerommel in de marge!" en ga zo maar verder. Ook werd mij de kwalificatie "marginale figuur" toegedicht. Het zal U duidelijk zijn dat ik geenszins het idee heb bezig te zijn met gepruts of gerommel. De uitdrukking "in de marge" heeft duidelijk andere betekenissen en ik kom daar later op terug.

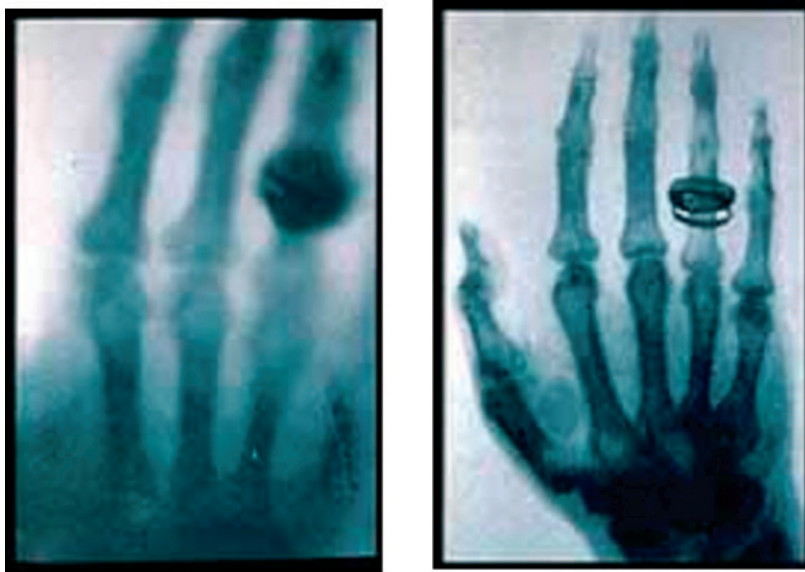
Mijn leeropdracht is Klinische Fysica in de Radiotherapie. Ik doe dus onderzoek aan bestralingstechnieken voor in hoofdzaak kankerpatiënten. Radiotherapie is verre van een marginale geneeskundige discipline. Exclusief de relatief onschuldige vormen van huidkanker wordt per jaar in Nederland bij ca. 50.000 mensen de diagnose kanker gesteld en ongeveer de helft van deze patiënten wordt behandeld met radiotherapie. Op dit moment kan zo'n 50% van de kankerpatiënten genezen worden en maar liefst bijna de helft van al die genezen patiënten, nl. 24 van de 50 %, is bestraald. 14% heeft enkel radiotherapie gehad en de overige 10% is naast de bestralingsbehandeling ook geopereerd (Bron: Gezondheidsraad - ontwerp-planningsbesluit radiotherapie 2000).

Het is mijn overtuiging dat door wetenschappelijk onderzoek bestralingen steeds effectiever zullen worden. Tevens zullen de vaak ernstige bijwerkingen substantieel kunnen worden verminderd. Ongetwijfeld zal dit bijdragen aan een verhoogde kans op genezing en een betere kwaliteit van leven. In de rest van dit verhaal zal ik aantonen dat de Klinische Fysica daar in belangrijke mate aan zal kunnen bijdragen.

Röntgenstraling - de ontdekking

In de Radiotherapie worden tumoren bestraald met ioniserende straling. De eerste patiënten werden hiermee behandeld in 1896, zo'n 110 jaar geleden dus. Vier fysici zijn voor het beschikbaar komen van de straling van cruciaal belang geweest. Het echtpaar Curie heeft baanbrekend werk verricht aan het radioactieve radium, geïnitieerd door de ontdekking van de natuurlijke radioactiviteit door Becquerel. Gedrieën kregen ze hiervoor de Nobelprijs voor natuurkunde in 1903. De eerste Nobelprijs voor natuurkunde ging in 1901 echter naar Prof. Wilhelm Röntgen voor de ontdekking van de naar hem genoemde röntgenstraling, opgewekt in een bijna vacuüm glazen buis met een zeer hoge elektrische spanning. Hij deed zijn ontdekking op 8 november 1895. Zijn eerste artikel verscheen enkele weken later op 28 december 1895, waarin hij de naam X-stralen introduceerde.

Al in een van zijn eerste experimenten merkte Röntgen dat met de X-straling doorlichtbeelden van het menselijk lichaam gemaakt konden worden, waarin de beenderen duidelijk te onderscheiden waren van de omliggende zachte weefsels. Hij begreep onmiddellijk de grote betekenis hiervan voor de geneeskunde. In figuur 1 ziet U links een röntgenfoto van de hand van Mw. Röntgen, zoals opgenomen in het eerste artikel. De zwarte vlek is de ring die ze aanhad.



Figuur 1. Doorlichtfoto's van de hand van Mevrouw Röntgen (links, december 1895) en Prof. Kolliker (rechts, januari 1896).

Vanwege het veronderstelde belang voor de geneeskunde publiceerde Röntgen zijn werk niet in een zuiver fysisch tijdschrift, zoals hij dat tot dan toe gewend was, maar in het blad van het Fysisch-Medisch Genootschap van de Universiteit van Wuerzburg. Voor dit Genootschap hield hij in januari 1896 ook zijn eerste voordracht over dit onderwerp, inclusief de opname van een doorlichtfoto van de hand van de voorzitter van dit gezelschap, de anatoom Prof. Kolliker. Naar verluid viel Röntgen een staande ovatie ten deel en stelde de voorzitter voor de nieuwe stralen, naar de ontdekker, röntgenstralen te noemen. Rechts in figuur 1 is de foto van de hand van Prof. Kolliker afgebeeld. Wat opvalt is de enorme kwaliteitsverbetering die Prof. Röntgen in slechts enkele maanden wist te bereiken. De foto rechts is duidelijk veel scherper dan de linker.

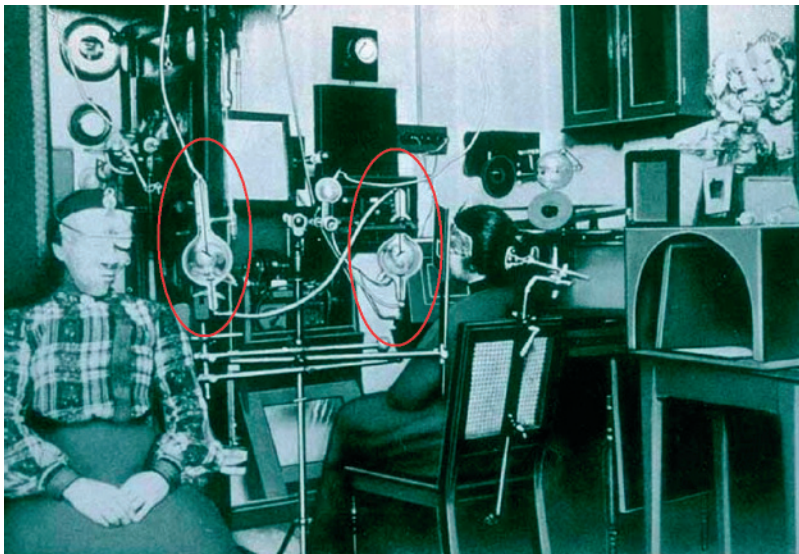
De ontdekking van de Röntgenstraling zorgde voor een enorme opwinding binnen de natuurkunde en de geneeskunde. Binnen een jaar verschenen meer dan duizend artikelen over dit onderwerp.

Röntgenstraling is niet weg te denken uit de moderne geneeskunde. Tegenwoordig is voor de opsporing van afwijkingen veel meer mogelijk dan enkel het maken van eenvoudige doorlichtbeelden. Zo kunnen met een moderne computer tomograaf, ook wel CT-scanner genoemd, foto's gemaakt worden van willekeurige doorsneden door een patiënt. Ook bij de uitvinding van de computertomografie speelde een fysicus, nl. Prof. Allen McLeod Cormack, een hoofdrol. Samen met de elektrisch ingenieur, Godfrey Hounsfield, kreeg hij hiervoor in 1979 de nobelprijs voor de geneeskunde. CT-beelden worden veel gebruikt in de radiotherapie en u zult ze vanmiddag nog een aantal malen zien passeren.

Röntgenstraling - therapie en het beperkte doordringend vermogen

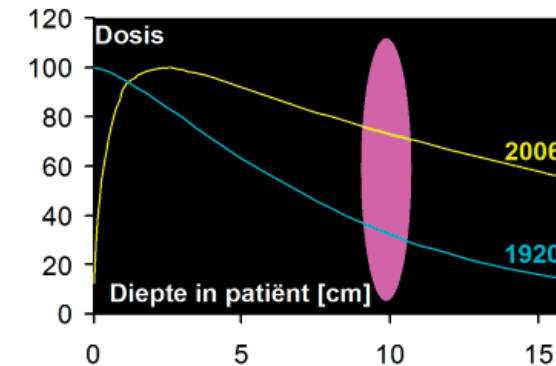
Al heel snel na Röntgen's ontdekking werd duidelijk dat, naast het maken van foto's voor diagnostiek, de nieuwe straling ook ingezet kon worden voor de behandeling van afwijkingen, zoals tumoren. Het idee om te proberen deze hiermee te bestrijden werd o.a. ingegeven door de waarneming van fysische onderzoekers dat de nieuwe straling huidirritatie en haaruitval veroorzaakte. Er werd dus schade aan weefsels aangericht en dat is precies wat bij de bestrijding van een tumor moet gebeuren.

Figuur 2 geeft een indruk van hoe die bestralingen in de beginjaren werden uitgevoerd. De rode ellipsen markeren de röntgenbuizen waarin de straling werd opgewekt. De patiënten zitten hier nog bij elkaar en vaak was ook de dokter gewoon bij de bestralingen aanwezig. Men was duidelijk nog niet doordrongen van het feit dat dit uit stralingsveiligheidsoverwegingen een ongewenste situatie is.



Figuur 2. Bestraling in het begin van de 20e eeuw. De rode ellipsen markeren de gebruikte röntgenbuizen.

Er werden in de beginjaren ook al best positieve resultaten gemeld. Over het algemeen waren in de aanvangsfase de resultaten van radiotherapie echter teleurstellend. Veel tumoren die weg leken kwamen snel weer terug en door, naar de huidige inzichten, verkeerde toepassing van de straling werd er vaak grote schade aan gezonde weefsels aangericht. Aan het geringe succes in die eerste jaren ligt een veelvoud aan oorzaken ten grondslag. Één daarvan wil ik vanmiddag wat nader bespreken, namelijk het beperkte vermogen van de straling om diep door te dringen in het menselijk lichaam.

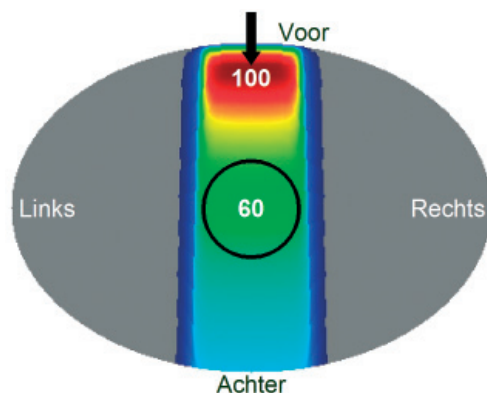


Figuur 3. Diepte-dosis curven van bestralingstoestellen gebruikt rond 1920 en in 2006.

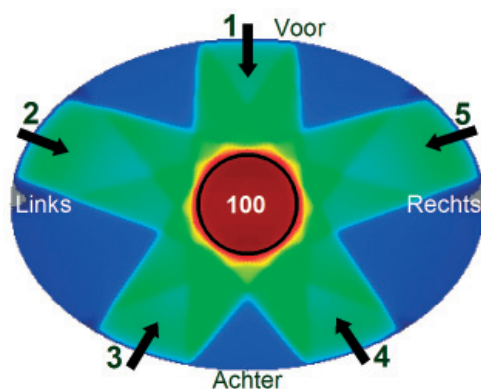
De blauwe curve in figuur 3 is een zogenaamde diepte-dosis curve van een bestralingsapparaat zoals dat rond 1920 gebruikt werd. Voor elke diepte in de patiënt, uitgezet langs de horizontale as, is de afstand van de as tot aan de curve een maat voor de afgegeven stralingsdosis. Diepte 0 komt overeen met de huid van de patiënt. Hier is de afgegeven dosis 100. Duidelijk is dat de dosis op de huid maximaal is en snel afneemt op grotere diepte. De verklaring hiervoor is dat de meeste straling al in de eerste centimeters geabsorbeerd wordt, waarna er op grote diepte weinig meer overblijft. De ellips is een schematische weergave van een tumor, gelegen op ongeveer 10 cm onder huid van de patiënt. Bij een dosis van 100 in de gezonde huid is de dosis in de tumor maar rond de 35. Ter vergelijking is in geel de diepte-dosis curve van een modern bestralingstoestel weergegeven. De maximale dosis in het gezonde weefsel van de patiënt is nog steeds 100, maar de dosis in de tumor is nu gestegen van 35 naar 75. Bij een gelijkblijvende maximale dosis in de gezonde weefsels (100) kan dus met de moderne bestralingsbundel een veel hogere stralingsdosis aan de tumor worden afgegeven. Van heel groot belang is ook dat met de moderne bundel de huiddosis (op diepte 0 cm) zakt van 100 naar rond de 15. Hierdoor kan schade aan de zeer gevoelige huid worden voorkomen of verminderd. Concluderend kan worden gesteld dat in de beginjaren succesvolle toepassing van radiotherapie sterk werd belemmerd door het geringe doordringende vermogen van de straling en de zeer hoge huiddosis.

Figuur 4 laat schematisch een axiale patiëntdoorsnede zien, waarin de zwarte cirkel een tumor verbeeldt. De patiënt wordt vanaf de voorzijde bestraald met een moderne bestralingsbundel; de dosisafgifte is door middel van kleuren weergegeven. De dieprode kleur op enkele centimeters onder de huid staat voor een dosisafgifte van 100, het groen in het centrum van de tumor komt overeen met een dosis van ongeveer

60. Aan de bundelranden wordt vrijwel geen dosis meer afgegeven, aangegeven door de diepblauwe kleur. In overeenstemming met figuur 3 blijkt nog eens dat ook met een modern bestralingstoestel de dosis afgegeven aan de tumor (in dit geval rond de 60) lager is dan de dosis in het voorliggende gezonde weefsel (maximaal 100).

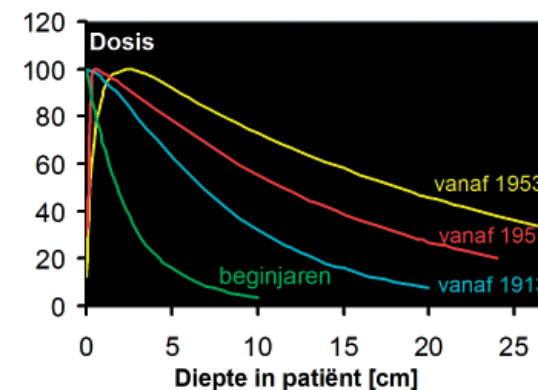


Figuur 4. In kleur de dosisverdeling in een schematisch axiaal patiëntvlak na bestraling met één röntgenbundel die van voren intreedt. De tumor wordt weergegeven door de zwarte cirkel. De getallen 100 en 60 zijn afgegeven doses.



Figuur 5. Zoals in figuur 4 een dosisverdeling, maar nu voor een kruisvuurbestraling met 5 bundels. Alle bundels overlappen ter plaatse van de tumor.

Om toch de dosis in de tumor hoger te krijgen dan de dosis in de gezonde weefsels wordt gebruik gemaakt van zogenaamde kruisvuurbestralingen. Figuur 5 demonstreert het principe van de kruisvuurbestraling, waarbij vanuit meerdere richtingen een bestralingsbundel op de tumor wordt gericht. In dit geval gaat het om vijf verschillende richtingen. Door de overlap van al die bundels ter plaatse van de tumor wordt daar een hoge totaaldosis afgegeven. De dosisafgifte aan de gezonde weefsels wordt uitgesmeerd over een groter volume waardoor de belasting van die weefsels geringer wordt. Van groot belang is wel om op te merken dat, hoe dan ook, bestraling van een tumor altijd gepaard gaat met dosisafgifte aan gezonde weefsels. We zien dat ook in dit voorbeeld. In het hele groene gebied wordt dosis afgegeven. De dosis die maximaal aan de tumor kan worden afgegeven wordt altijd beperkt door de belasting van de omliggende weefsels. Een groot deel van het fysisch onderzoek in de radiotherapie en ook mijn onderzoek richt zich op de ontwikkeling van methoden voor dosisafgifte aan een tumor met een lagere belasting van de gezonde weefsels. De zo verkregen verhoging van de therapeutische ratio kan dan leiden tot minder bijwerkingen. In andere gevallen kan de tumordosis worden verhoogd voor een grotere kans op genezing, zonder dat dit leidt tot meer bijwerkingen.



Figuur 6. Historie van beschikbare diepte-dosis verdelingen.

Figuur 6 toont een beknopt historisch overzicht van de ontwikkeling van bestralingsbundels met een steeds beter doordringend vermogen, zoals bepaald door de energie van de straling. Bij elke vooruitgang hebben fysici een vooraanstaande rol gespeeld. De groene lijn is een diepte-dosis curve van een bundel uit de beginjaren van de radiotherapie. In 1913 introduceerde de fysicus Coolidge de zogenaamde hete kathode. Hierdoor kon de energie van de straling beduidend worden verhoogd. Het

resultaat was een bundel zoals gedemonstreerd met de lichtblauwe curve. De bundel met de rode diepte-dosis curve, geproduceerd met een radioactieve colbaltbron, kwam in 1951 beschikbaar als een bijproduct van het kern-fysische onderzoek zoals dat met grote intensiteit werd verricht gedurende de tweede wereldoorlog. In 1953 kwam de eerste lineaire versneller beschikbaar; de gele curve beschrijft het doordringend vermogen van een modern exemplaar.

Vandaag de dag wordt in de rijkere landen vrijwel uitsluitend met versnellers bestraald. In een groot aantal andere landen wordt uit economische motieven echter nog volop met cobaltbronnen gewerkt. Een aanzienlijk deel van de wereld is helaas zo arm dat er nauwelijks bestralingsapparatuur voorhanden is.

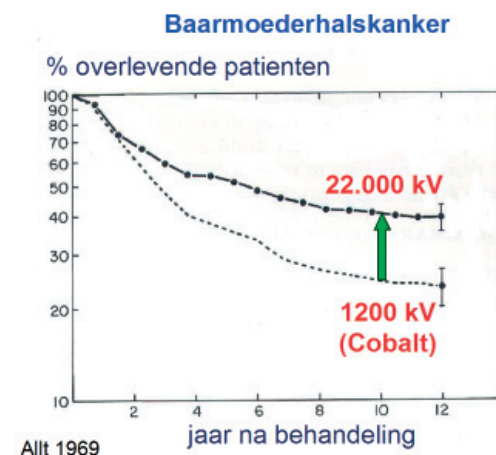
5-jaars overleving (%)		
Soort kanker	Lage energie < 300 kV	Hoge energie > 1000 kV
ziekte van Hodgkin	30-35	70-75
baarmoederhals	35-45	55-65
prostaat	5-15	55-60
neuskeelholte	20-25	45-50
blaas	0-5	25-35
eierstok	15-20	50-60
Gemiddeld	20%	55%

Tabel 1. Percentages vijfjaarsoverleving na bestraling met röntgenbundels met een laag doordringend vermogen (lage energie) of een hoog doordringend vermogen (hoge energie). (H.S. Kaplan, 1977)

De ontwikkeling van bestralingsbundels met een steeds hogere energie is heel gunstig voor de patiënt gebleken. Tabel 1 bevat een groot aantal getallen, maar het geheel wordt samengevat door de percentages 20 en 55. Het percentage van 20 geeft aan dat bij bestraling met laagenergetische bundels, zoals gebruikt in de beginjaren van de radiotherapie, slechts 1 op de 5 patiënten vijf jaar na behandeling nog leefde. Met de introductie van de bundels die gemakkelijker diep in het menselijk lichaam kunnen doordringen ging het percentage van 20 omhoog naar 55. Een grote stap vooruit dus.

Naar het effect van verhoging van de bundelenergie is zelfs een gerandomiseerde studie gedaan. Die studie werd uitgevoerd bij patiënten met een baarmoederhals tumor. De helft van de patiënten werd bestraald met een cobaltbundel met een energie van ca. 1200 kV, de andere helft met een lineaire versneller met een energie van 22.000 kV. Zoals te zien in figuur 7 is er een significant verschil in de overleving van de patiënten. Tien jaar na behandeling is van de patiënten die bestraald werden met de lage energie

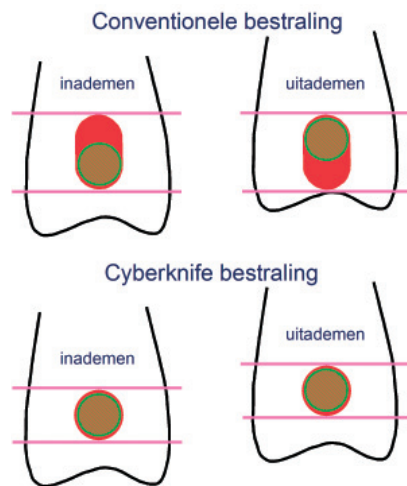
nog ca. 24% in leven terwijl van de andere groep nog 40% leeft. De verbetering wordt weergegeven met de groene peil. Het verschil wordt verklaard uit het feit dat bij de patiënten die met de hoge energie werden bestraald ook grotere bestralingsvelden werden gebruikt, waardoor de tumorranden een hogere dosis kregen dan in de lage energiegroep. Bij behandeling met de lage energie was vanwege het al aanwezige grote aantal ernstige bijwerkingen, vergroting van de bestralingsbundels geen optie. Gelukkig werd het grote overlevingsverschil al in een tussenanalyse gevonden, waarna de studie vroegtijdig werd beëindigd.



Figuur 7. Overlevingscurven voor patiënten met een baarmoederhals tumor na bestraling met een röntgenbundel met een hoog (22.000 kV) of laag (1200 kV) doordringend vermogen.

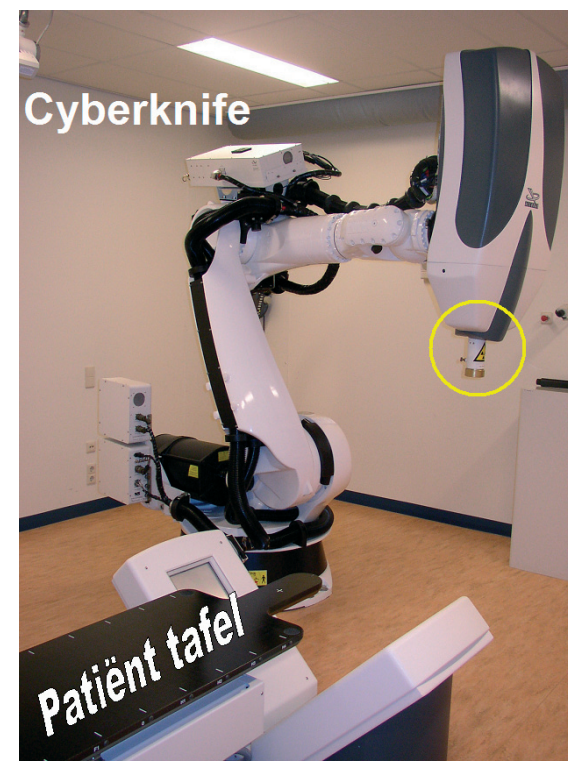
De geometrische marge

Onzekerheden over de exacte grootte, vorm en positie van de gediagnosticeerde tumor belemmeren in veel gevallen een optimale dosisafgifte. Vaak hangen deze onzekerheden minstens voor een deel samen met beweging van de tumor binnen de patiënt. Te denken valt hier bijvoorbeeld aan ademhalingsbeweging. Daarnaast spelen dag-tot-dag variaties in de positie van de tumor een grote rol. Meestal worden patiënten immers op een groot aantal achtereenvolgende dagen bestraald.



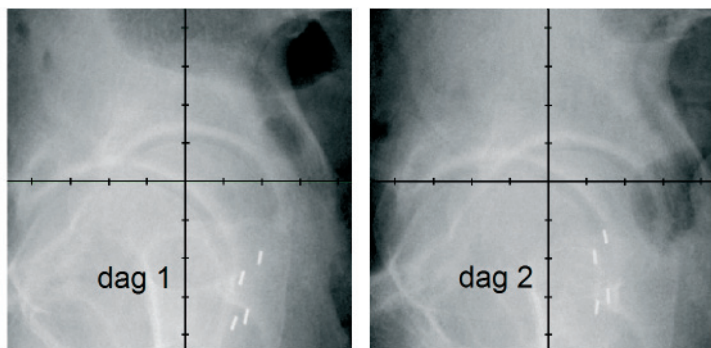
Figuur 8. Bovenste deel: bestraling van een bewegende longtumor (groen) met een groot, stilstaand bestralingsveld (paarse lijnen). Onderste deel: bestraling van dezelfde tumor, maar nu met een klein, met de tumor meebewegend veld. De bijbehorende hoge dosisgebieden zijn in rood weergegeven.

Figuur 8 toont schematisch twee manieren voor bestraling van een longtumor (groen). Bestraling van zo'n bewegende tumor kan enkel tot genezing leiden als de tumor in alle fasen van de ademhaling (van inademen tot uitademen en alle posities daartussen) tot een hoge dosis wordt bestraald. De meest gebruikte manier om dit te bereiken (bovenste deel figuur 8) is toepassing van grote bestralingsvelden zodanig dat de bewegende tumor altijd binnen de veldgrenzen zit, hier aangegeven met de paarse lijnen. Het hele rode gebied wordt zo met een hoge dosis bestraald. Dit heeft tot gevolg dat naast de tumor ook altijd een grote marge aan gezond weefsel wordt meebestraald. Veel beter is de bestralingstechniek afgebeeld in het onderste deel van figuur 8 waarbij het bestralingsveld, weer aangegeven met paarse lijnen, met de tumor meebeweegt. U ziet ook het rode hoge dosis gebied keurig met de tumor meebewegen, waardoor het omringende gezonde longweefsel minimaal wordt belast.



Figuur 9. Het Cyberknife bestralingstoestel, bestaande uit een lineaire versneller gemonteerd op een robotarm. De gele cirkel geeft de plaats aan waar de bestralingsbundel het toestel verlaat.

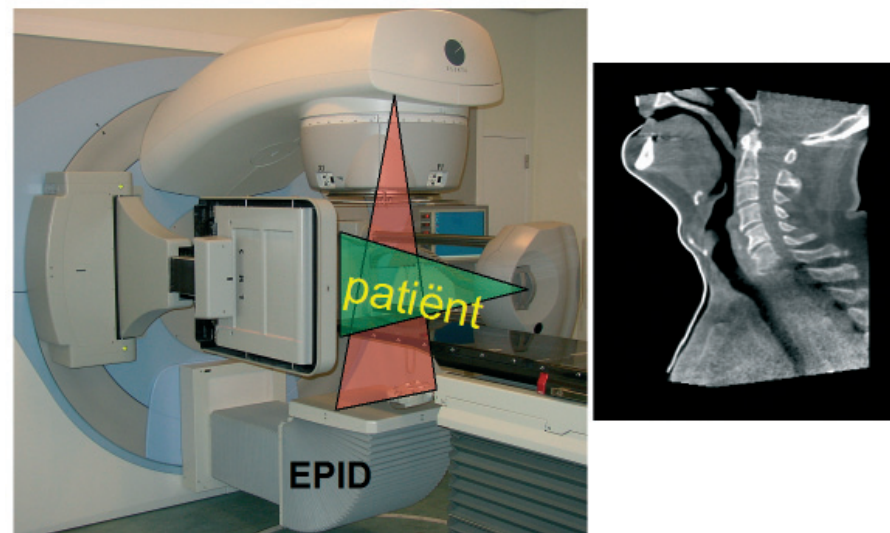
In juni 2005 zijn we als tweede instituut in Europa met dit type bestralingen begonnen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de Cyberknife, een bestralingstoestel gemonteerd op een robotarm (figuur 9). Uit doorlichtingsbeelden bepaalt het toestel hoe de tumor met de ademhaling beweegt. Deze informatie wordt gebruikt voor aansturing van de robotarm, zodat de bestralingsbundel de bewegende tumor volgt. Eerste studies hebben uitgewezen dat zelfs bij onregelmatige ademhaling de tumor goed gevolgd wordt. De dosis die we met deze nieuwe techniek aan de tumor kunnen toedienen is effectief maar liefst twee maal hoger dan voorheen.



Figuur 10. Zijwaartse doorlichtbeelden van een prostaatpatiënt. Te zien zijn contouren van benige structuren en goudmarkers geïmplant in de prostaat (witte staafjes).

Zoals al opgemerkt hebben we naast ademhalingsbeweging ook te maken met dag-tot-dag variaties in de tumorpositie. Als voorbeeld hiervan toont figuur 10 twee zijwaartse doorlichtfoto's van een prostaatkankerpatiënt, gemaakt op twee verschillende dagen. De witte staafjes zijn goudmarkertjes die in de prostaat zijn geïmplant. Met de huidige bestralingstechniek wordt een patiënt elke dag door middel van huidmarkers en laserbundels gepositioneerd ten opzichte van de bestralingsbundels; de inwendige tumorpositie wordt niet dagelijks gemeten. Hierdoor moet met relatief grote velden worden bestraald om ervoor te zorgen dat bij alle mogelijke posities de gehele tumor een hoge dosis krijgt.

Om voor dag-tot-dag positievariaties te corrigeren wordt in Rotterdam de zogenaamde StereoGraphic Targeting (SGT) procedure ontwikkeld. Deze techniek willen we in eerste instantie gebruiken bij prostaatkankerpatiënten om dagelijks, voorafgaande aan de bestraling, de prostaat eerst zeer precies te positioneren ten opzichte van de bestralingsbundels. Hierdoor kan met kleinere velden worden bestraald, waardoor de marge gezond weefsel rondom de tumor, die tot een hoge dosis wordt meebestraald, substantieel wordt verkleind. Voor StereoGraphic Targeting wordt gebruik gemaakt van een geavanceerd bestralingstoestel dat voorzien is van een extra röntgenbuis en detector voor het maken van doorlichtbeelden (figuur 11). Vlak vóór iedere bestraling worden ongeveer gelijktijdig doorlichtfoto's gemaakt met zowel de nieuwe röntgenbuis (groene bundel), als ook met een klein beetje straling van de bestralingsbundel (rood). De goudmarkers in de beide beelden geven informatie over de drie-dimensionale positie van de prostaat. Deze informatie wordt gebruikt om volledig geautomatiseerd de tafel waarop de patiënt ligt te verplaatsen, waarna de daadwerkelijke bestraling begint met de prostaat goed gepositioneerd in het centrum van de bestralingsvelden.

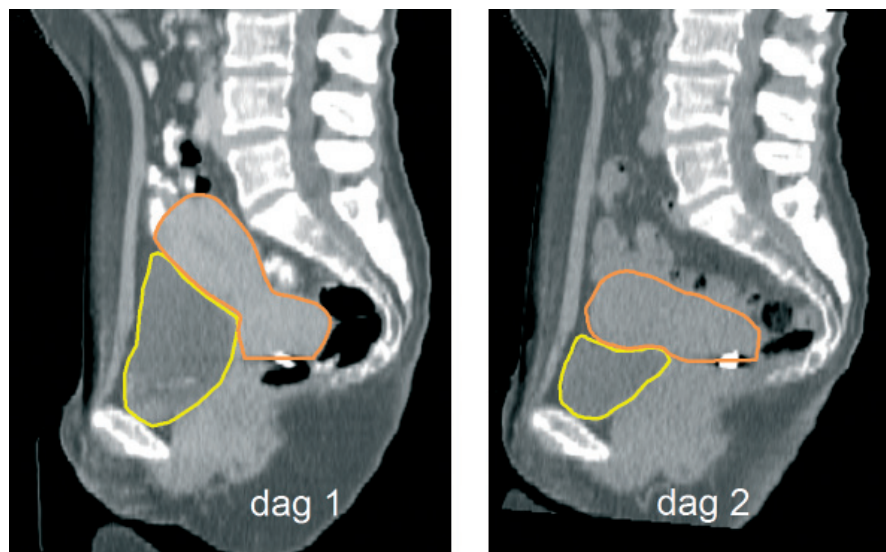


Figuur 11. Links: modern bestralingstoestel met bestralingsbundel (rood) en extra röntgenbundel (groen); de laatste wordt enkel gebruikt voor het opnemen van patiëntbeelden. De deels uit de patiënt tredende bestralingsbundel kan ook gebruikt worden voor het maken van een doorlichtbeeld. Dit gebeurt met de EPID detector. Rechts: naast het maken van doorlichtbeelden kan de toegevoegde röntgenbundel ook gebruikt worden voor het maken van CT-beelden. Als voorbeeld een sagittale patiëntdoorsnede.

Met het systeem dat we voor SGT ontwikkeld hebben worden automatisch binnen één minuut de beelden opgenomen, de prostaatverplaatsing uiterekend, en de positie van de bestralingstafel aangepast. Enkel omdat we de gehele procedure binnen 1 minuut kunnen uitvoeren, kan StereoGraphic Targeting nu grootschalig klinisch toegepast gaan worden zonder dat dit onacceptabele gevolgen heeft voor de wachtlijst. De verwachting is dat voor prostaatkankerpatiënten de geometrische marge teruggebracht kan worden van 10 mm naar ca. 5 mm of kleiner.

Zoals ik heb laten zien zijn er belangrijke ontwikkelingen gaande om de geometrische marge te verkleinen door te corrigeren voor tumortranslaties. Vaak is de werkelijkheid van alle dag echter veel complexer. Behalve transleren kunnen tumoren en de omliggende anatomie ook roteren. Verder is vaak sprake van deformaties. In figuur 12 ziet U hoe onder invloed van blaasvulling de anatomie van een patiënt sterk kan veranderen. Op dag 2 is tengevolge van een geringe blaasvulling (gele contour) het tumorgebied (oranje contour) duidelijk geroteerd en vervormd in vergelijking

met dag 1. De bewegingen lopen van 0 tot 2 cm. In de komende jaren zal er een sterk accent komen te liggen op ontwikkeling van methoden om ook voor deze complexe bewegingen te corrigeren. Wederom zal het bestralingsstoestel uit figuur 11, dat ook een geïntegreerde CT-scan optie heeft, een belangrijke rol vervullen. Er zal intensief worden samengewerkt met de producent en met groepen uit het Erasmus MC en de TU Delft.

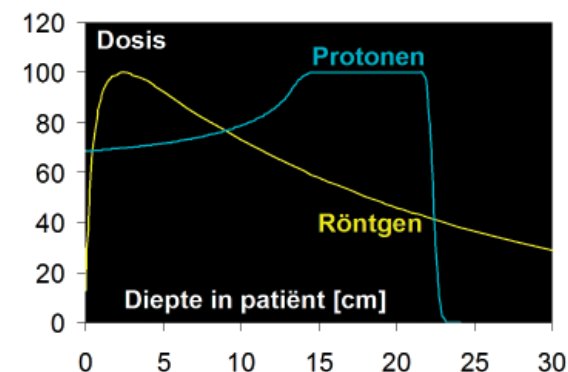


Figuur 12. Sagittale CT-beelden van een patiënt, opgenomen op 2 verschillende dagen. geel: blaas, oranje: tumorgebied.

De dosimetrische marge

Het is onmogelijk om dieper gelegen tumoren te bestralen zonder dat omliggende weefsels worden meebestraald. De bundels passeren immers eerst de gezonde weefsels voordat ze dosis aan de tumor kunnen afgeven. De dosisafgifte aan de verschillende gezonde weefsels kan door optimalisatie van de intensiteitsprofielen van de bestralingsbundels in belangrijke mate worden gestuurd. Ook speelt de keuze van de bundelhoeken een voorname rol. Computeroptimalisatie van deze hoeken is echter lange tijd onderbelicht gebleven. Mogelijk heeft dit te maken met het feit dat met conventionele versnellers het moeilijk is af te wijken van zogenaamde coplanaire bestralingen, waarbij de bundelassen van alle bestralingsvelden in één vlak liggen, dat loodrecht staat op de lengteas van de patiënt. De Cyberknife (figuur 9) heeft de praktische beperking van coplanaire bestralingen niet. Gemakkelijk kan de straling vanuit allerlei invalshoeken richting de tumor worden gestuurd.

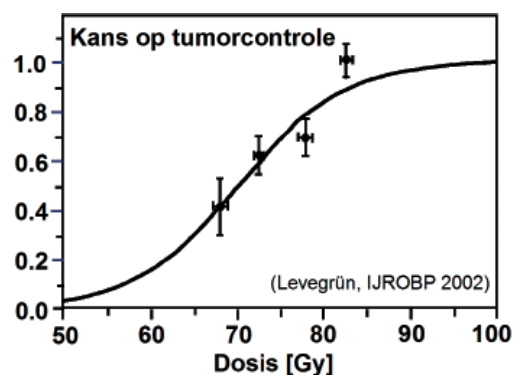
De Rotterdamse groep heeft in de afgelopen jaren een hoekoptimalisatie algoritme ontwikkeld. De eerste resultaten hiervan zijn veelbelovend en in de komende jaren zal hieraan in samenwerking met de producent van de Cyberknife, de leverancier van ons computer planning systeem, en de TU Delft met grote intensiteit aan verder worden gewerkt.



Figuur 13. Diepte-dosis curven van een moderne röntgenbundel en een protonenbundel.

Een heel andere en spectaculaire manier voor vermindering van dosisafgifte aan gezonde weefsels is de toepassing van protonenbundels in plaats van de bekende röntgenbundels. In figuur 13 ziet U in geel nogmaals de diepte-dosis curve van een moderne röntgenbundel met daarbij de curve van een protonenbundel. Duidelijk is dat het maximum van de dosisafgifte nu ligt waar je hem wilt hebben, nl. ter plaatse van een dieper gelegen tumor.

De apparatuur voor protonentherapie is uiterst kostbaar. Onvermijdelijk is dan ook dat de kosten van bestraling ten opzichte van de huidige situatie hoger zijn. In vergelijking echter met sommige vormen van chemotherapie en chirurgie is de kostprijs van een protonenbestraling nog steeds laag. Ook is de verwachting dat door toepassing van protonentherapie het aantal en de ernst van de bijwerkingen van bestraling zullen afnemen waardoor kosten kunnen worden bespaard. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij bestraling met protonen de kans op een stralingsgeïnduceerde tumor aanzienlijk verkleind kan worden. Met de gewaardeerde steun van de Raad van Bestuur hebben we in het Erasmus MC het initiatief genomen om samen met partners van de TU Delft en het NKI uit Amsterdam tot oprichting van een protonenfaciliteit te komen. Wellicht nog meer dan bij de conventionele bestralingen spelen Fysica en techniek een hoofdrol bij de ontwikkeling en toepassing van deze nieuwe therapie.



Figuur 14. Kans op tumorcontrole voor een groep prostaatkankerpatiënten als functie van de stralingsdosis afgegeven aan de prostaat.

We komen nu toe aan weer een heel ander aspect van de dosimetrische marge. De curve uit figuur 14 geeft de kans op tumorcontrole weer bij prostaatkanker als functie van de afgegeven dosis in de prostaat. Hoe hoger de dosis, des te hoger de kans op controle. Het omgekeerde is dan natuurlijk ook waar: bij een relatief kleine onderdosering neemt de kans op controle sterk af. Uit de grafiek blijkt dat als de werkelijk afgegeven dosis 4% procent lager is dan de voorgeschreven dosis, de kans op tumorcontrole met maar liefst 10% afneemt. Voor andere tumoren zijn vergelijkbare getallen bekend. Het optreden van een ernstige complicatie is vaak nóg gevoeliger voor fouten in de afgegeven dosis.

Al jaren heeft de Rotterdamse groep een succesvolle onderzoekslijn die beoogt methoden te ontwikkelen om uiteindelijk tot een 100% garantie te komen voor de

correcte dosisafgifte. Een centrale plaats hierin heeft de zogenaamde EPID (figuur 11). Zoals al eerder genoemd kan met behulp van deze stralingsdetector en de bestralingsbundel een doorlichtfoto van de patiënt worden gemaakt. Met deze foto kan de positionering van de patiënt ten opzichte van de bestralingsbundels worden gecontroleerd en eventueel gecorrigeerd. De EPID kan echter ook gebruikt worden om de hoeveelheid straling die door de patiënt komt te meten. Op een indirecte manier weten we dan ook hoeveel straling daadwerkelijk in de patiënt is geabsorbeerd. In de komende jaren zal volop verder gewerkt worden aan ontwikkeling van dit belangrijke stuk gereedschap waarmee, door vroegtijdige detectie en ingrijpen, potentiële rampen voor individuele patiënten kunnen worden voorkomen.

Voor patiënten met kanker kan bestraling bijdragen aan genezing. Straling is echter ook potentieel gevaarlijk en bij verkeerde toepassing kan het helemaal mis gaan. In Nederland zijn de klinisch fysici eindverantwoordelijk voor de correcte dosisafgifte aan de patiënten. Net als bij andere complexe processen buiten de radiotherapie is een 100% garantie dat er geen fouten zullen optreden bij bestraling van patiënten echter nauwelijks te geven. Vanzelfsprekend moet alles gedaan worden om de kans op optreden van fouten te minimaliseren. Cruciaal hiervoor is opleiding en bijscholing van klinisch fysici. In dit verband moet de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF) worden genoemd en geprezen. Een groot aantal klinisch fysici draagt hier, onder de paraplu van deze beroepsvereniging, belangenloos (althans in financiële zin) en vaak grotendeels in eigen tijd aan bij. Wezenlijk is ook dat na jaren strijd het beroep klinisch fysicus eindelijk door de overheid is erkend middels opname in de wet Beroepen in de Gezondheidszorg, de zogenaamde BIG.

Epiloog

Tot zoverre het inhoudelijke deel van mijn rede. Ik hoop U allen duidelijk gemaakt te hebben dat de wetenschap die in de Radiotherapie wordt bedreven en de inbreng van de Klinische Fysica hierin verre van een marginale betekenis hebben. Door inbreng van velen is de Radiotherapie in de afgelopen 110 jaar uitgegroeid tot een van de peilers voor de behandeling van kanker. Er is echter ook nog veel te verbeteren, zowel wat betreft de tumorcontrole als zeker ook ten aanzien van vermindering van bijwerkingen. De instelling van de aan mij toegekende leerstoel, Klinische Fysica in de Radiotherapie, is een belangrijke stimulans voor verder onderzoek in deze richting.

Dankwoord

Deze dag was niet mogelijk geweest zonder de hulp en steun van velen, grotendeels ook hier aanwezig. Op dit moment is het volstrekt onmogelijk alle belangrijke bijdragen afzonderlijk te memoreren. Hopelijk heb ik in ieder geval al op andere momenten in voldoende mate mijn waardering laten blijken. Vanmiddag zal ik me moeten beperken tot een klein aantal betrokkenen.

Als eerste zijn dat mijn ouders zonder wie ik niet had bestaan, maar zonder wie ik ook zeker niet hier had gestaan. Zonder hun voortdurende stimulans om te studeren, en met name hun boodschap dat respect, en waardering voor de inbreng van anderen, altijd bovenaan staan was ik geen hoogleraar geworden.

Het College van Bestuur, de Raad van Bestuur, de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit, en de leden van de benoemingsadviescommissie, met als voorzitter Prof. Krenning, wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen, geconcretiseerd met de hoogleraarsbenoeming.

Het klinisch-fysisch onderzoek in Rotterdam heeft een naam. Deze positie had onmogelijk verkregen kunnen worden zonder de voortdurende stimulans van Prof. Peter Levendag, hoofd van de afdeling Radiotherapie. Zonder zijn actieve inbreng was de instelling van mijn leerstoel ook niet mogelijk geweest. Voor dit alles en voor onze goede persoonlijke band wil ik hem hartelijk danken.

Mijn eerste stappen in het wetenschappelijk onderzoek werden gezet tijdens mijn promotie in Nijmegen bij Prof. Jörg Reuss, vandaag ook hier aanwezig. Van hem heb ik geleerd hoe boeiend het is om door gericht wetenschappelijk onderzoek langzaam maar zeker grip te krijgen op het onbekende. Ik herinner me ook nog heel goed de euforie bij acceptatie van de eerste artikelen. Dit gevoel kan heel verslavend zijn, zoals vandaag ook weer blijkt.

Na de promotie kwam ik terecht op de afdeling Klinische Fysica & Instrumentatie van de Daniel den Hoed Kliniek onder leiding van Ir. Hans van der Poel. Toen ik uit Nijmegen kwam dacht ik te weten wat hard werken was. Ik kan U echter verzekeren dat dat Nijmeegse werken naar Rotterdamse maatstaven weinig voorstelde. De werklust van Hans werkte aanstekelijk voor eenieder in zijn omgeving en droeg eraan bij dat de Rotterdamse Fysica op de kaart kon worden gezet en gehouden. Heel belangrijk voor mijn loopbaan is ook zijn keuze geweest om mij als jong klinisch fysicus voortrekker te maken van het prestigieuze Racetrack Microtron project. Al vroeg zat ik daarmee in de voorhoede van het wetenschappelijk onderzoek en kon ik een internationaal netwerk opbouwen. Belangrijke voorbeelden uit deze begintijd waren ook de collega's Dr. Andries Visser, Dr. Henk Huizenga en Dr. Willem Star.

Heel veel dank gaat ook uit naar mijn huidige collega's van de afdeling Radiotherapie. Het is elke dag weer een genot te mogen werken met zoveel getalenteerde mensen die met grote toewijding en vaak met passie hun bijdragen leveren aan de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs. De unit Klinische Fysica heeft rond de 50 hoog-

gekwalficeerde medewerkers. Het kan dan ook niet anders dan dat mijn eigen rol in behaalde successen relatief bescheiden is. Heel veel van het werk is en wordt gedaan door de collega's.

In het bijzonder wil ik hier mijn collega Dr. Hans de Boer noemen die al jaren een belangrijke steunpilaar is voor ons onderzoek. Zijn kritische houding en inventiviteit zijn belangrijke ingrediënten in de vaak urenlange en heftige discussies die we voeren over het onderzoeksbeleid.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de oud-promovendi Kasper Pasma, Maarten Dirkx, Joep Stroom, Sandra Vieira, en weer Hans de Boer en ook vele anderen die ik heb laten zwoegen en heb uitgeperst om hier nu te staan. (Eigenlijk is het helemaal niet moeilijk om hoogleraar te worden).

Een enorme bron van rust en plezier is Assia. Het is geweldig haar tocht naar volwassenheid mee te mogen beleven. Ook de kleine momenten zoals het spelen van taxichauffeur naar de manege zijn ontzettend waardevol.

Tenslotte wil ik Alessandra bedanken voor de gezelligheid die we al weer jaren samen hebben en, daarmee samenhangend, de grote hoeveelheid geduld die ze weet op te brengen. Een sluitende verklaring geven voor ons geluk kan ik niet. Zeker is dat we allebei in ons leven in belangrijke mate worden gedreven door passie en emotie. Zelfs op wetenschappelijk gebied heeft dit middels gezamenlijke publicaties tot interessante resultaten geleid.

Dames en Heren, ik heb gezegd en dank U voor uw aandacht.