



BETER MET MINDER

LUCA INCROCCI

BETER MET MINDER

Oplage 100
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN/EAN 978-94-914-6236-8

© Luca Incrocci, oratiereeks Erasmus MC
7 oktober 2016

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 Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

BETER MET MINDER

REDE

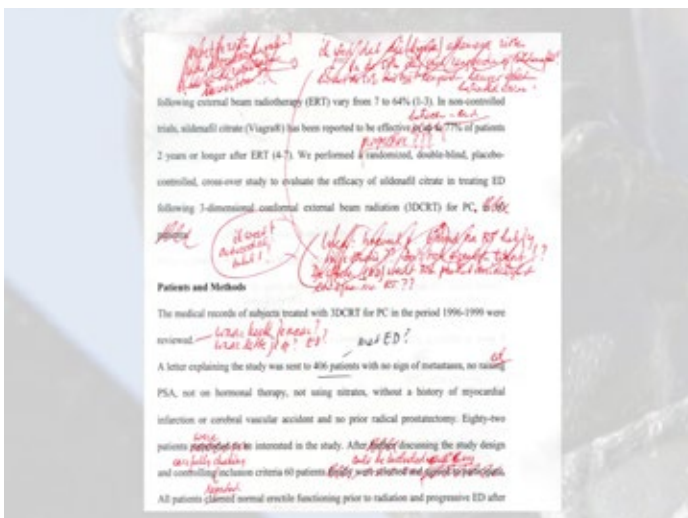
In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Urogenitale Radiotherapie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 7 oktober 2016

door

PROF.DR. LUCA INCROCCI

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Gewaardeerde collega's, beste vrienden en studenten, lieve familie,
Dames en heren,*

... zo begint de carrière van een wetenschapper (Figuur 1).

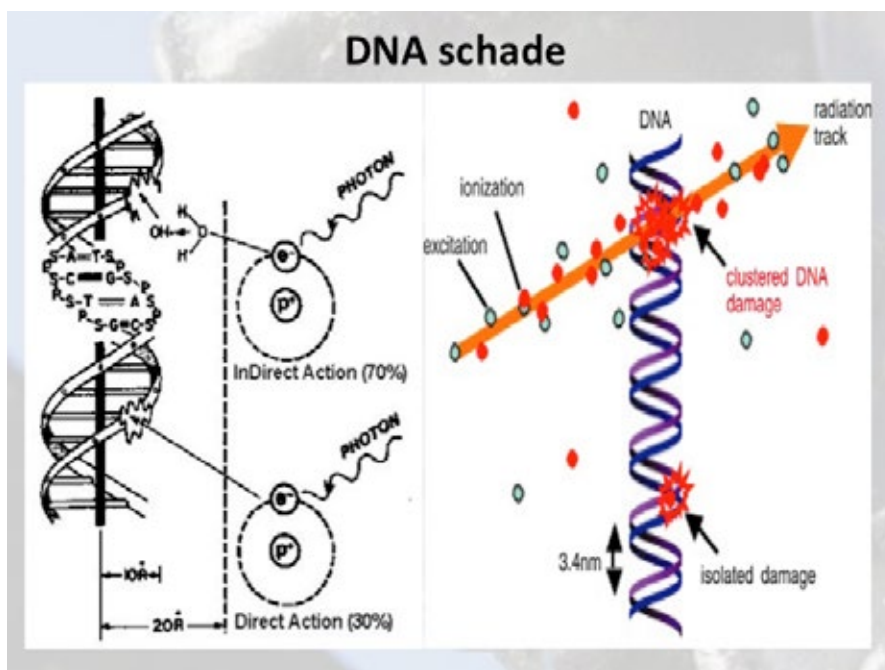


Figuur 1

Urogenitale Radiotherapie

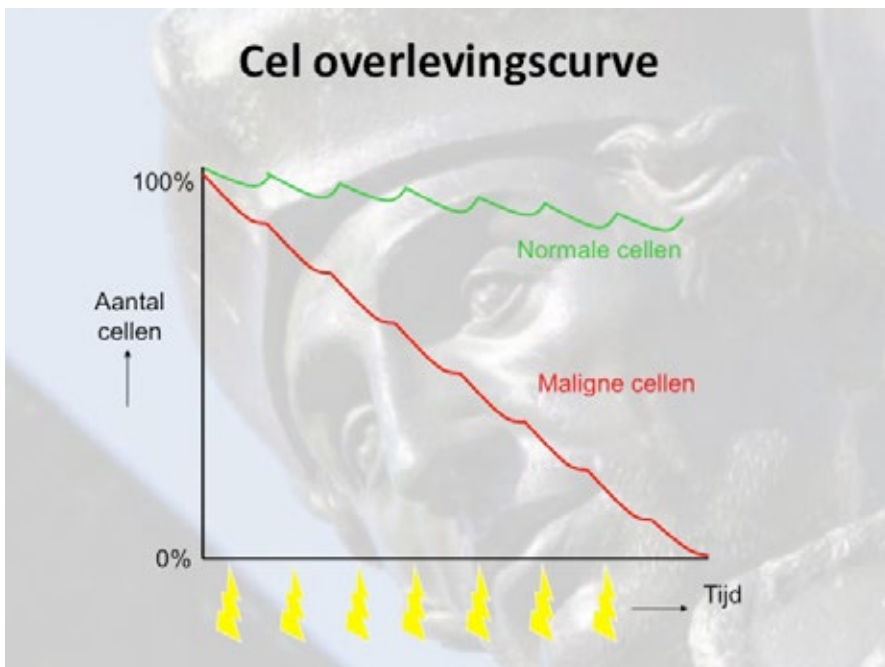
Mijn leerstoel draagt de naam Urogenitale Radiotherapie. Een lange term, maar ik zal u uitleggen wat radiotherapie is en wat urogenitale tumoren zijn. Radiotherapie, beter bekend als bestraling, is het behandelen van kanker met straling, meestal röntgenstraling. In het verleden werden niet alleen kwaadaardige tumoren bestraald maar ook goedaardige aandoeningen zoals psoriasis en eczeem. Door bestraling ontstaat schade aan het DNA, ons erfelijk materiaal (Figuur 2). Kwaadaardige cellen sterven daardoor af, zoals we graag willen. Helaas wordt ook het gezonde weefsel geraakt. Daardoor ontstaan er bijwerkingen. Door de totale stralingsdosis gedurende een aantal weken in kleine hoeveelheden – fracties – toe te dienen, kan het gezonde weefsel zich steeds herstellen. De tumor is minder veerkrachtig en wordt uiteindelijk vernietigd (Figuur 3).

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 105.000 patiënten de diagnose kanker, van wie er meer dan 43.000 overlijden aan de ziekte. Ongeveer de helft van de patiënten met kanker krijgt radiotherapie. In sommige gevallen is dat de enige behandeling, maar steeds vaker krijgen patiënten radiotherapie vóór, na of tijdens chirurgie of

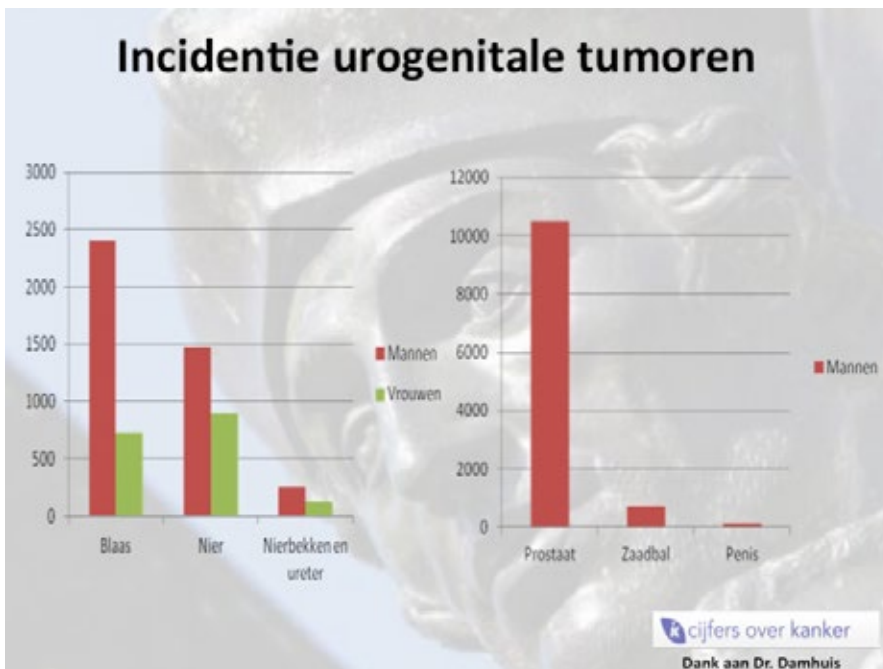


Figuur 2

chemotherapie. Is meer behandelen altijd beter voor de patiënt? Nee, niet altijd. Het combineren van verschillende soorten behandelingen resulteert weliswaar vaak in betere resultaten, bijvoorbeeld een hogere genezingskans of verlenging van het leven, maar in veel gevallen gaat dat ten koste van de kwaliteit van leven van de kankerpatiënt. Het kan én moet mijn inziens **beter met minder**: alle oncologen, zowel radiotherapeut-oncologen als medisch-oncologen en snijdende oncologen, moeten voortdurend op zoek gaan naar een balans tussen betere resultaten – vaker genezing – en minder schade door onze behandelingen. Ik ben ervan overtuigd, en met mij de meeste van mijn collega's, dat wij **beter met minder** moeten en kunnen gaan doen. Bijvoorbeeld door ervoor te zorgen dat alleen die patiënten die daadwerkelijk baat hebben bij chemotherapie of radiotherapie deze behandelingen krijgen. Of door een lagere dosis bestraling te geven als het effect daarmee gelijk blijft, zoals bij sommige vormen van lymfeklierkanker het geval is als de patiënt goed gereageerd heeft op chemotherapie.



Figuur 3

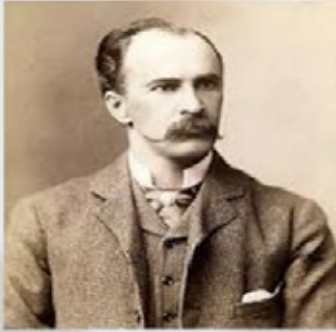


Figuur 4

Urogenitale tumoren zijn tumoren van de prostaat en de penis bij de man, en van de blaas en urinewegen bij beide seksen. In Nederland worden per jaar meer dan 13.000 gevallen van urogenitale tumoren gediagnosticeerd (Figuur 4)(1). Bestraling zorgt ervoor dat ongeveer 50% van deze tumoren geneest. In de andere helft van de gevallen is bestraling een goede, goedkope en snelle manier om klachten te verminderen, ook al is genezing niet meer mogelijk. Wij noemen dat palliatieve bestraling. Bestraling zorgt er bijvoorbeeld voor dat zware pijnmedicatie niet meer nodig is of gereduceerd kan worden, zodat de patiënt minder bijwerkingen van de medicatie heeft en zijn kwaliteit van leven beter is.

Ik ben de Decaan van het Erasmus MC, het bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam en het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam zeer erkentelijk voor het instellen van een leerstoel Urogenitale Radiotherapie. Dit laat zien dat het Erasmus MC het belangrijk vindt dat er meer aandacht komt voor de behandeling van urologische tumoren met radiotherapie en dat er onderzoek wordt gedaan naar de kwaliteit van leven voor deze specifieke groep patiënten. Binnen het Erasmus MC werken dagelijks meer dan vijftig onderzoekers, klinici en

William Osler



Canada, 1849-1919

The good physician
treats the disease; the
great physician treats
the patient who has
the disease.

William Osler

Quality Matters

Figuur 5

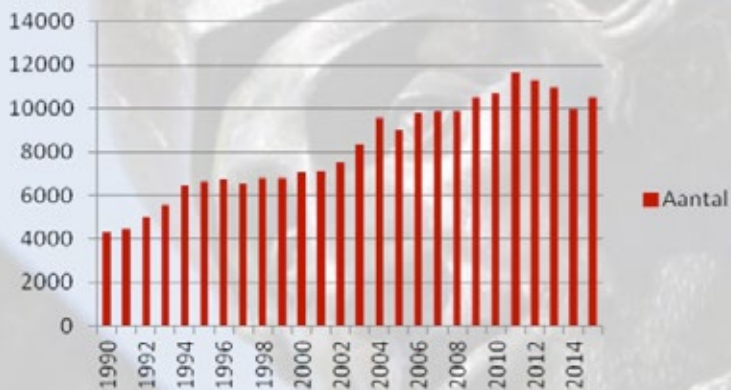
basale wetenschappers aan het verbeteren van de behandeling van urogenitale tumoren. Sinds kort doen ze dat in een samenwerkingsverband, het Academic Center of Excellence, oftewel ACE, voor urologische tumoren. De radiotherapie levert hieraan een belangrijke bijdrage. In de toekomst zal de ACE onderzoek naar betere behandelingen met minder bijwerkingen structureren en coördineren. De patiënt krijgt ook een belangrijke rol toegediend. Een patiëntenadviescommissie met ex-patiënten die eerder zijn behandeld voor een urologische tumor zal deelnemen aan het overleg over nieuwe onderzoeksideeën en protocollen. Het is onze taak als wetenschappers om ervoor te zorgen dat de juiste therapie bij de juiste patiënt wordt toegepast (*personalized medicine*, oftewel behandeling op maat). De patiënt maakt deel uit van deze strategie; de behandeling zou niet alleen gebaseerd moeten worden op de ziekte maar op die specifieke patiënt met die ziekte (*shared decision-making*, oftewel gezamenlijk beslissingen nemen). William Osler, wetenschapper uit Canada en vader van de moderne geneeskunde zei, vrij vertaald: “Een goede arts behandelt de ziekte; een uitstekende arts behandelt de patiënt die de ziekte heeft” (Figuur 5).

Prostaatanker

In Nederland krijgen jaarlijks meer dan 10.000 mannen de diagnose prostaatanker (1) (Figuur 6) en de meesten van hen worden bestraald. In het verleden waren de meeste studies bij radiotherapie voor prostaatanker gericht op het effect van een hogere dosis bestraling, de zogenaamde dosisescalatie-studies. Al sinds eind jaren negentig weten we dat een dosis lager dan 72 Gy bij prostaatanker niet effectief is. Internationale studies, maar ook de Nederlandse CKVO 96-10 studie, hebben aangetoond dat bij gemiddeld- en hoog-risico-prostaatanker een dosis van 78 Gy effectiever is dan de 68 Gy die voor die tijd gebruikelijk was. De bestraling van deze stadia van prostaatanker wordt meestal gecombineerd met androgeen-deprivatietherapie, dat wil zeggen het met medicijnen uitschakelen van het mannelijke hormoon testosteron. Dit wordt gedaan omdat de prostaatankercellen zich onder invloed van testosteron ontwikkelen. De combinatie van zulke hormonale therapie en radiotherapie is sinds eind jaren negentig de standaardbehandeling voor hoog-risico-prostaatanker, naar aanleiding van studies in Europa en de Verenigde Staten. Maar is combinatie van hormonale therapie en hoge dosis radiotherapie altijd beter? Ik betwijfel het. Deze studies liepen eind jaren tachtig, begin jaren negentig. In die tijd werden radiotherapietechnieken en doses gebruikt die wij nu (en zeker de nieuwe generaties radiotherapeuten) als discutabel, ouderwets en misschien zelfs inadequaet bestempelen. Radiotherapie is een technisch vak, we zijn afhankelijk van ontwikkelingen die meestal door de industrie worden bepaald. Het is echter noodzakelijk om te onderzoeken of de combinatie van hormonale therapie en radiotherapie op deze manier nog zinvol is. Ik denk dat wij in dit geval **'beter met minder'** kunnen doen, dankzij de moderne bestralingstechnieken, de hogere toegepaste bestralingsdosis en de betere kennis van het tumorgedrag. Hormonale therapie veroorzaakt veel bijwerkingen en vermindert de kwaliteit van leven bij mannen met prostaatanker aanzienlijk. Goed opgezette, prospectief gerandomiseerde en bij voorkeur internationale studies zullen moeten aantonen of hormoontherapie in geselecteerde patiënten achterwege gelaten kan worden. Deze studies zullen lang duren, veel geld kosten, maar ze zijn wel noodzakelijk. Zelf zal ik zeker een rol kunnen spelen bij deze studies en misschien neem ik er wel het initiatief toe.

Incidentie prostaatkanker in Nederland

Prostaatkanker

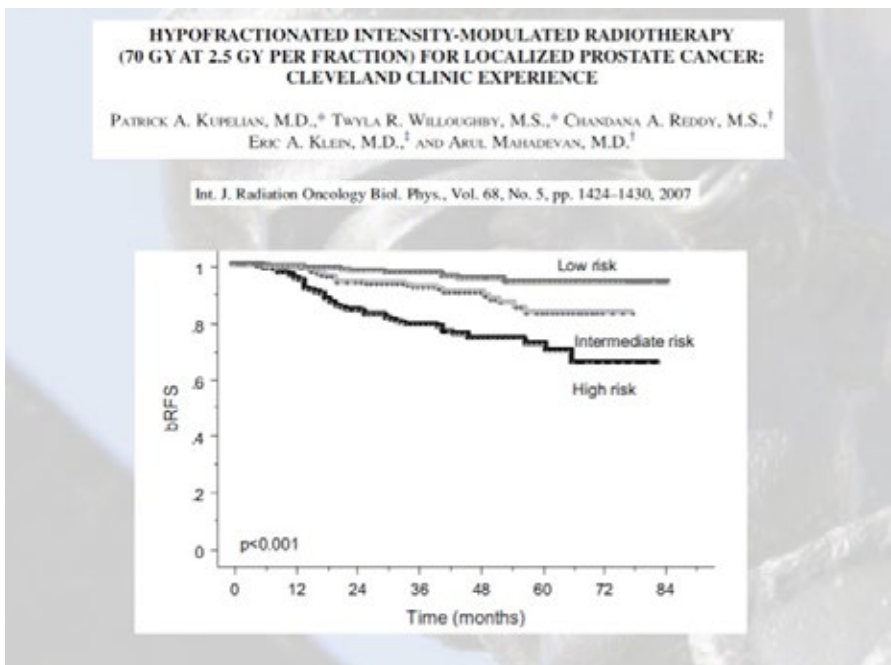


cijfers over kanker

Dank aan Dr. Damhuis

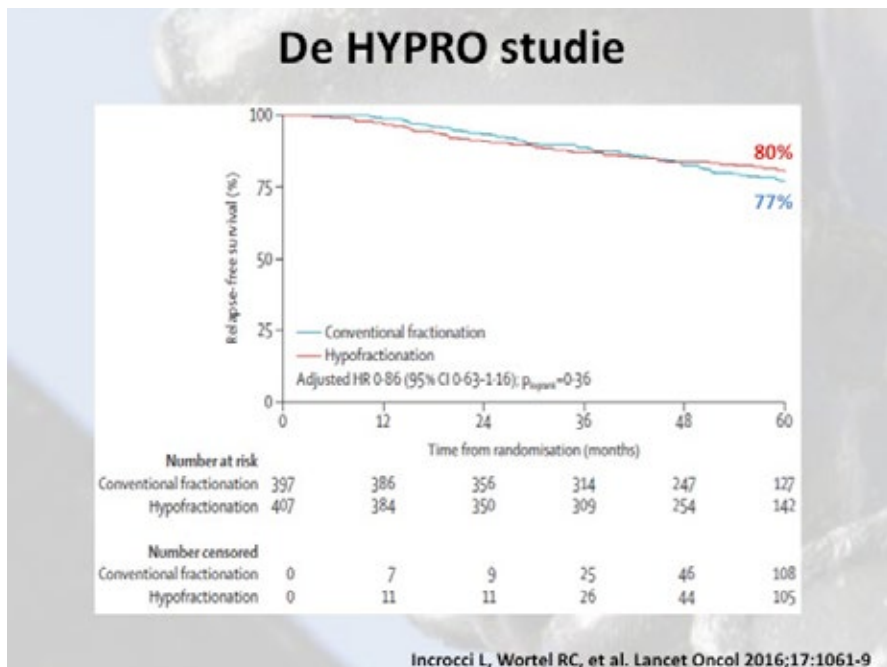
Figuur 6

Om terug te komen op de bestralingsdosis bij prostaatkanker: de laatste jaren werden verschillende studies opgezet met zogenaamde hypofractionering. Dit is een techniek waarbij per keer een hogere dosis wordt gegeven, maar waarbij de totale dosis lager is en de totale behandelduur korter dan bij de gebruikelijke gefractioneerde bestraling. Deze behandelstrategie is niet nieuw: bij bepaalde huidtumoren wordt de methode al langer toegepast, maar voor prostaat- en blaaskanker nog niet op grote schaal. In 2007 toonden Kupelian en collega's (2) aan dat een fractiedosis van 2.5 Gy (ten opzichte van de gebruikelijke 2 Gy) veilig en effectief was (Figuur 7). Vanaf dat jaar werden studies opgezet naar nieuwe bestralingsschema's om prostaatkanker te behandelen, om ervoor te zorgen dat patiënten nog maar 19 of 20 keer naar het ziekenhuis hoeven te komen in plaats van de gebruikelijke 39 of 40 keer. In het Verenigd



Figuur 7

Koninkrijk en Nederland werden twee grote studies opgezet waarvan de resultaten recent in het vooruitstrevende Lancet Oncology zijn gepubliceerd (3). Ondanks verschillen in studieopzet en de categorie patiënten die werd behandeld concluderen de onderzoekers van beide studies dat het verkorte schema effectief is en misschien zelfs beter dan het conventionele schema (Figuur 8). Dit verkorte bestralingsschema wordt nu in heel Nederland toegepast. Later meer over de Nederlandse HYPRO studie. Zou bij een subgroep van deze patiënten hormonale therapie achterwege gelaten kunnen worden, zodat deze patiënten minder bijwerkingen en mogelijke complicaties daarvan ervaren? Misschien, maar dat kunnen we pas weten na een follow-up van ten minste zeven jaar. Hopelijk zal dit een mooi voorbeeld blijken van beter doen door minder bijwerkingen van hormonale therapie te veroorzaken.



Figuur 8

Blaaskanker

Ook bij blaaskanker valt het nodige te onderzoeken. Dit type kanker is niet erg gevoelig voor bestraling, een radicale chirurgische behandeling voor invasieve blaaskanker blijft daarom de beste optie. Na de operatie moet de patiënt wel verder leven met een urinstoma, wat voor veel patiënten niet alleen een grote teleurstelling is maar ook de kwaliteit van leven verlaagt. Het Erasmus MC Blaaskanker Centrum doet hier onderzoek naar. Dit is een samenwerkingsverband van alle disciplines die betrokken zijn bij onderzoek naar en behandeling van blaaskanker, in binnen- en buiten het Erasmus MC. Het centrum voert studies uit waarbij radiotherapie wordt gecombineerd met chemotherapie of hyperthermie-het verwarmen van de tumor om de bestraling meer effect te geven. Hopelijk zal uit deze studies blijken of de gecombineerde behandelingen bij sommige patiënten een (goed) alternatief voor chirurgie kunnen vormen. Maar zijn we dan niet zelf 'beter met méér' aan het toepassen? Misschien in zekere zin wel, maar in dit geval gaat het om het toepassen van een geschikte combinatietherapie en niet alleen om het toevoegen van een extra behandeling aan de bestaande opties zonder eerst kritisch naar de resultaten te kijken.

Wetenschappers onder druk

Wetenschap bedrijven is noodzakelijk om vooruit te komen, maar hoe makkelijk is het om studies op te zetten en uit te voeren? Tegenwoordig zijn er forse bedragen voor nodig. Mede door de strengere regelgeving in Nederland en in Europa is het moeilijk en tijdrovend om onderzoek te bedrijven. Beschikbare gelden zijn beperkt, de competitie is enorm en de kans van slagen bij grote financiers zoals KWF Kankerbestrijding, NWO, ZonMw en STW neemt af. Het schrijven van projectvoorstellen is een fulltime baan geworden die moeilijk te combineren is met patiëntenzorg voor onderzoekers die ook behandelend arts zijn, zoals ik. Zonder adequate infrastructuur op een afdeling is de kans erg klein dat artsen projectvoorstellen kunnen indienen die succesvol tot subsidies leiden. Toch is het verkrijgen van onderzoeksgrants een belangrijke taak voor de hoogleraar. "Competitie kan leiden tot wetenschappelijke wangedrag", kopten enkele medische tijdschriften afgelopen juni (Figuur 9). Promotieonderzoek verricht door dr. Joeri Tijdink, psychiater verbonden aan het VUmc, toont aan dat 24% van de onderzochte medisch hoogleraren ernstige burn-out-verschijnselen vertoont door stress om publicatiedruk, citatiescores en competitie onderling. Ook kan publicatiedruk een van de redenen zijn voor gesjoemel met data. Tijdink stelt voor om **beter met minder** te doen: wetenschappers moeten aan maximaal vier publicaties per

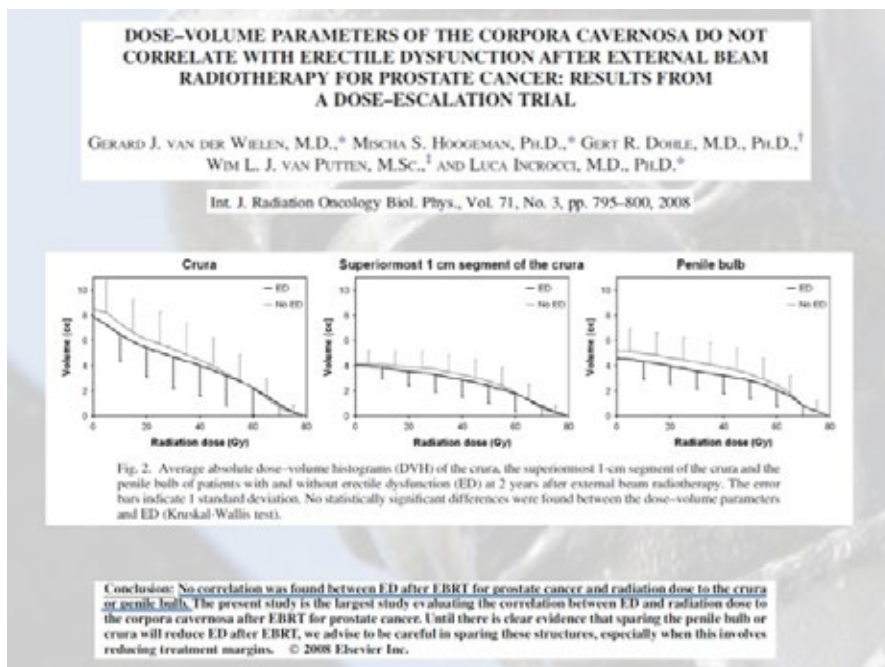


Figuur 9

jaar werken, waardoor de kwaliteit en relevantie in plaats van de kwantiteit voorop komen te staan. Ik sta voor 100% achter deze visie. Hetzelfde geldt volgens Tijdink voor de druk om veel promovendi te hebben. Als je wilt dat je promovendi in de toekomst waardevolle wetenschappers worden, en als je ze relevant en gedegen onderzoek wilt laten doen, dan is goede supervisie en wekelijkse begeleiding van je promovendi onmisbaar. Jouw aandacht als promotor, het creëren van een vertrouwelijke omgeving met ook supervisie van collega's uit andere disciplines kan ertoe leiden dat deze wetenschappers de toekomstige hoogleraren worden, zonder te kampen met stress, onzekerheid en angst voor falen in de wetenschap, aldus Tijdink.

Mijn promovendi

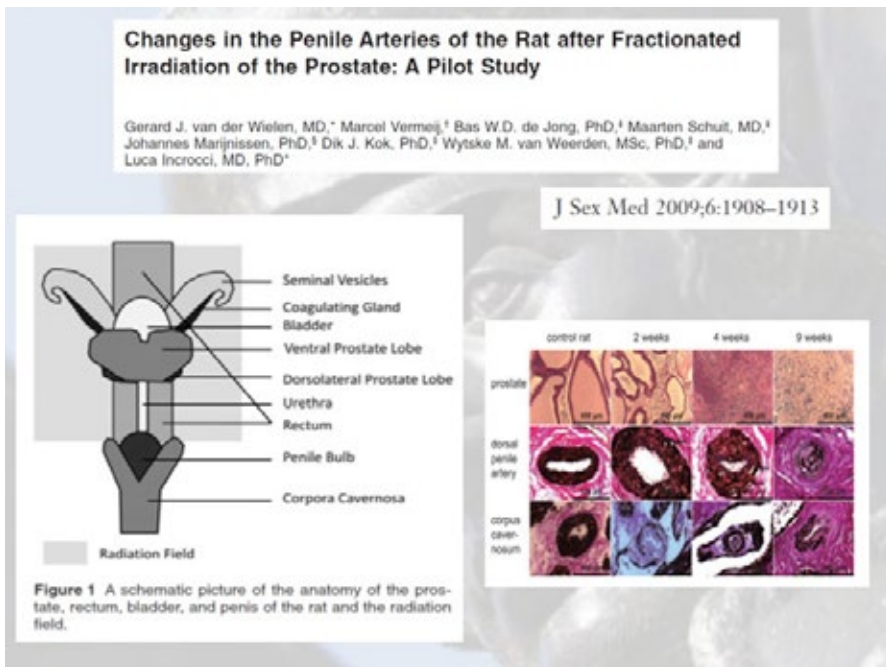
Ik ben dankbaar dat ik dankzij zeer gemotiveerde en gepassioneerde onderzoekers interessant en relevant onderzoek heb mogen doen in de afgelopen jaren. Met dr. Gerard Van der Wielen onderzochten we welk effect radiotherapie heeft op het seksueel functioneren van een patiënt met prostaatkanker. In 2001 schudde de groep van Roach en collega's uit San Francisco radiotherapeuten en urologen wakker met een artikel waaruit zou blijken dat een hogere dosis in de bulbus van de penis de oorzaak was van erectiestoornissen bij patiënten die bestraald werden voor prostaatkanker (4). Er werd kritiek geuit op deze bevindingen middels brieven en commentaren, omdat de bulbus geen erectieorgaan is. Roach antwoordde dat de dosis in de bulbus wel een maat is voor de bestralingsdosis in de zwellichamen van de penis. Met de data van de eerder genoemde Nederlandse prospectieve CKVO 96-10 studie, waarin patiënten met prostaatkanker door loting één van twee verschillende doses straling kregen toegewezen, toonde dr. Van der Wielen geen relatie aan tussen de bestralingsdosis in de penis en het erectievermogen (5) (Figuur 10). We zijn daarop teruggegaan naar het laboratorium om wat dieper in het mechanisme van bestralingschade op de



Figuur 10

penis te kunnen duiken. Ratten werden geloot tussen een echte bestraling op de prostaat en een zogenaamde placebobestraling, oftewel: dezelfde procedures gevolgd, maar geen straling (Figuur 11). Dit onderzoek toonde geen noemenswaardig verschil in de zwellichamen van de penis tussen bestraalde en niet-bestraalde ratten (6). Onze bevindingen resulteerden in een kritisch opinieartikel waarin we stellig concludeerden dat het mechanisme van bestralingschade elders gezocht moet worden, zeer waarschijnlijk veel hoger dan bij de zwellichamen van de penis (7).

Je kunt je afvragen of het relevant is om over het seksueel functioneren van een patiënt met kanker te spreken. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft verklaard dat seksuele disfunctie een groot probleem is voor de volksgezondheid. Seksuele en reproductieve gezondheid zijn daarom als zodanig een prioriteit voor de WHO. Al tijdens mijn eigen promotieonderzoek eind jaren negentig toonde ik aan dat veel patiënten die bestraald worden voor prostaatkanker erectieproblemen ontwikkelen. Ik toonde aan hoe belangrijk het is om ook bij een patiënt met kanker seksualiteit bespreekbaar te maken en waar nodig een behandeling in te stellen.



Figuur 11

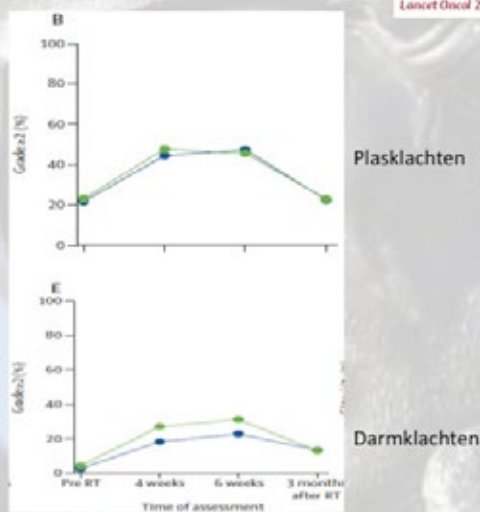
Toch was een dergelijk onderwerp in 1996 taboe, en nu nog steeds, hoewel minder. Dankzij de laagdrempelige informatievoorzieningen via internet zijn patiënten met kanker in het algemeen beter geïnformeerd over het effect van een kankerbehandeling op hun seksueel functioneren. De introductie van het orale middel voor erectiestoornissen sildenafil (beter bekend als Viagra) in 1998 maakte mannen ervan bewust dat hun probleem behandeld kon worden, waarna ze er ook om vroegen. Onze studies met erectiemiddelen toonden aan dat ongeveer de helft van deze mannen die bestraald waren en erectiestoornissen hadden weer een normaal seksueel leven kon hebben na behandeling van prostaatkanker, wat ondenkbaar was in de jaren daarvoor. Toch zorgen de gêne van de medisch specialist om een dergelijk onderwerp te bespreken én de terughoudendheid van de patiënt zelf ervoor dat veel patiënten na hun kankerbehandeling worstelen met hun seksualiteit, terwijl de seksuele disfunctie in veel gevallen verbeterd kan worden. Ik pleit er daarom voor dat alle oncologen tijdens hun opleiding een verplichte cursus volgen om te leren omgaan met dit probleem en de seksualiteit van kankerpatiënten bespreekbaar te maken. Seksuele disfuncties hebben immers een grote invloed op de kwaliteit van leven van kankerpatiënten. Bij het opzetten van oncologische studies dient ook het effect van een behandeling op het seksueel functioneren geëvalueerd te worden, zoals dat nu al gebeurt voor andere bijwerkingen.

Het promotieonderzoek van dr. Abraham Al-Mamgani, aangevuld met het onderzoek van dr. Theodor Mutanga naar beeldgestuurde radiotherapie, vormde de basis voor de introductie van nieuwe bestralingstechnieken bij prostaatkanker en voor de innovatieve studie die in Nederland in de jaren 2007-2010 liep, de zogenaamde HYPRO-trial (3). Deze succesvolle studie onder leiding van mijzelf en dr. Floris Pos is een voorbeeld van een goede samenwerking binnen de radiotherapie in Nederland. Veel eerder dan voorspeld, namelijk in 3,5 jaar in plaats van 5 jaar, werden 820 patiënten met prostaatkanker in de trial geloot tussen het conventionele schema van 39 bestralingen (5 keer per week) en het experimentele schema van 19 bestralingen (3 keer per week). Drs. Aluwini, binnenkort hopelijk dr. Aluwini, keek nauwkeurig naar alle data betreffende de bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden in de trial (8,9). Hij toonde aan dat de acute toxiciteit, dat wil zeggen de bijwerkingen die een patiënt tijdens de bestraling kan ervaren, bij patiënten behandeld in de experimentele arm hoger zijn, maar dat er na 3 maanden geen verschil meer is (Figuur 12). Op langere termijn is gebleken dat bij ongeveer 5-6% van de patiënten sommige bijwerkingen sterker aanwezig kunnen blijven. Het betreft nycturie ('s nachts moeten plassen), het nadruppelen en het vaker ontlasting hebben. Voorzichtigheid is met name geboden bij patiënten die al vóór de bestraling forse plasklachten hebben. Door te zoeken naar de geschikte radiotherapeutische techniek – uitwendige of inwendige bestraling, stereotactische bestraling of combinaties hiervan – moet de patiënt uiteindelijk altijd de beste behandeling krijgen, die voor hem het meest geschikt is en aansluit op zijn wensen. Steeds meer patiënten kiezen voor kwaliteit van leven ten koste van bijvoorbeeld een langere overleving.

Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial

Shafiq Akrami, Floris Poot, Erik Schreinemakers, Emile van Lin, Stijn Krol, Peter Paul van der Toorn, Hanga de Jager, Maarten Driks, Wendelmeijer Ghisly Akramyeha, Ben Heijmans, Luca Incrocci

Lancet Oncol 2015; 16: 274-83



Figuur 12

Drs. Ruud Wortel keek in de data van de HYPRO-studie ook naar het effect van de twee schema's bestraling op het seksueel functioneren. Hij toonde geen verschil aan tussen de conventionele en de experimentele arm. Wel trok hij de conclusie dat het ontzettend lastig is om goed onderzoek te doen naar het effect van radiotherapie op het erectievermogen, aangezien twee derde van de bestraalde patiënten ook hormonale therapie kreeg. Daardoor bleven slechts 322 van de 820 patiënten over voor de analyses. Drs. Wortel schreef hierover een opiniestuk dat zeer leerzaam is en hopelijk snel in een medisch tijdschrift gepubliceerd wordt. Endotheelcellen die zich aan de binnenkant van de bloedvaten bevinden zijn zeer gevoelig voor bestraling en schade aan bloedvaatjes vormt dan ook een voornaam oorzaak van erectieproblemen na prostaatbestraling. Sildenafil is effectief als behandeling voor erectieproblemen, en wordt zelfs rondom de bestraling voorgeschreven om het ontstaan van erectieproblemen te voorkómen. Drs. Wortel toonde in samenwerking met de onderzoeksgroep van dr. John Mulhall in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York aan dat sildenafil een beschermende werking uitoefent op endotheelcellijnen, onder andere door het verminderen van bestralings-geïnduceerde celdood. Hopelijk kunnen we met deze bevindingen beter gaan begrijpen hoe bestraling van prostaatkanker tot erectiestoornissen kan leiden.

Zaadbalkanker

Zaadbalkanker is relatief zeldzaam. De meeste patiënten zijn jong en om onduidelijke redenen neemt het aantal nieuwe patiënten elke jaar toe. Na het verwijderen van de zaadbal, volgt er een aanvullende behandeling met radiotherapie, afhankelijk van het type tumor. De kwaliteit van leven van deze mannen wordt aangetast door de behandeling. Drs. Wortel vond als korte-termijneffecten van de behandeling bij deze jonge mannen vooral zorgen over vruchtbaarheid en lichaamsbeeld, evenals verminderde erectiele stijfheid, seksuele interesse, activiteit en plezier (10) (Figuur 13). De ziekte en de behandeling kunnen negatieve gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven en daarom moet ook het seksueel functioneren in een vroeg stadium met de patiënt worden besproken.



Figuur 13

Toekomstig onderzoek

Er valt nog veel te onderzoeken binnen de radiotherapie van urologische tumoren opdat we **beter met minder** kunnen doen. Daarom is mijn leerstoel ook ingesteld: het is noodzakelijk om beter te begrijpen hoe schade aan bepaalde organen ontstaat. Gaat het om zenuwschade of worden er bloedvaten aangetast? Waarom ontwikkelen sommige patiënten helemaal geen plas- of ontlastingsstoornissen tijdens de bestraling van hun prostaatacarcinoom en andere wel? We moeten strategieën ontwikkelen om de radiotherapiedosis te verhogen in het doelgebied en tegelijk de omgeving zo veel mogelijk te sparen. Daarbij zie ik een belangrijke rol voor de zogenaamde stereotactische bestraling, die nu nog weinig wordt toegepast bij prostaat- en blaaskanker. Ik verwacht ook dat bepaalde recent geïntroduceerde middelen de effectiviteit van radiotherapie bij prostaat- en blaaskanker kunnen verhogen. Op dit moment onderzoeken we in

het laboratorium samen met de afdeling Experimentele Urologie het effect van het toevoegen van zogenaamde *radiosensitizers*. Als het loopt zoals we hopen, zouden deze middelen ervoor zorgen dat we minder bestralingsdosis hoeven te geven met hetzelfde resultaat op de kankercellen, maar met minder bijwerkingen door schade aan de omliggende organen. Nieuwe studies zullen niet alleen gericht moeten zijn op betere resultaten maar ook op het behoud van kwaliteit van leven voor patiënten met kanker. Door de moderne digitale ontwikkelingen is het makkelijker geworden om internationaal samen te werken. Daardoor kunnen we grotere aantallen patiënten in studieverband behandelen en zo sneller tot resultaten komen. De internationale samenwerking zal ook helpen om van elkaar te leren. Zo kunnen we ervoor zorgen dat bijvoorbeeld een niet-werkend middel of een inferieure bestralingstechniek die al eerder onderzocht is, niet opnieuw bij Nederlandse patiënten wordt onderzocht. Een Afrikaans gezegde luidt: *“If you want to go fast, go alone. If you want to go far, go together”*, oftewel: als je snel wilt gaan ga alleen, als je ver wilt komen ga samen (Figuur 14). Het stimuleren en verrichten van onderzoek moet zich niet beperken tot artsen of medisch specialisten. Een radiotherapeutisch laborant of een verpleegkundig specialist kan zeer interessant onderzoek bedenken en opzetten. Ik ben blij dat ik Corien Eeltink, een talentvolle verpleegkundige, kan begeleiden bij haar onderzoek naar het seksueel functioneren van patiënten na de behandeling van hematologische kanker, zoals ik eerder dr. Isabel White begeleidde bij haar onderzoek naar radiotherapie voor gynaecologische tumoren. Zij tweeën zijn voorbeelden van excellente onderzoekers die geen medici zijn. Het verrichten van onderzoek met je promovendi en het onderwijzen van medisch studenten levert inspirerende momenten en deze vormen de basis van nieuwe onderzoeksideeën. Ik leer nog steeds veel van mijn promovendi, en ook van alle studenten die ik tot nu toe heb mogen begeleiden. Ik hoop dat het zo in de toekomst zal blijven.



Figuur 14



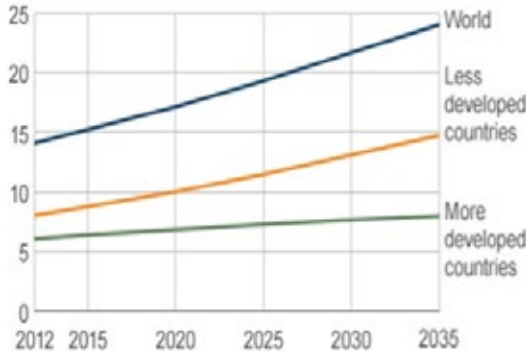
Figuur 15

En nu het volgende

Westerse landen werken hard aan het verbeteren van de behandeling van kankerpatiënten en hun kwaliteit van leven. In de zogenaamde ontwikkelingslanden, en in het bijzonder in Afrika, krijgt men (lees: de overheid) nu pas het inzicht dat niet malaria, tuberculose en hiv de grootste medische problemen zullen vormen in de komende decennia, maar kanker. Naar verwachting zal in 2030 het aantal patiënten met kanker in Afrika verdubbeld zijn, mede door het aannemen van westerse gewoontes (Figuur 15). Prostaatkanker zal in steeds meer landen de meeste voorkomende vorm van kanker bij mannen zijn (Figuur 16). Dit vormt een grote uitdaging voor landen waar beperkte kennis over de ziekte is, geen infrastructuur en geen geld om deze ziekte te behandelen, laat staan te overwinnen. Slechts 29 van de 54 landen in Afrika hebben een radiotherapiefaciliteit, waarvan meer dan de helft in Zuid-Afrika en Egypte. In de meeste gevallen zijn deze toestellen meer dan twintig jaar oud en gebaseerd op technieken die we in Nederland al dertig jaar niet meer gebruiken. Het Erasmus MC telt 13 bestralingsapparaten, terwijl er voor de 90 miljoen Ethiopiërs maar één is! Naar mijn overtuiging ligt er een rol voor ons weggelegd om hier te helpen. Dankzij de steun van het afdelingshoofd prof. dr. Jean-Philippe Pignol, zal ik

Predicted Global Cancer Cases

Cases (millions)



Source: WHO GloboCan

Africa	
Rank	Rate*
Males	
All sites*	108.1
Prostate	1 17.5
Liver	2 11.6
Lung	3 8.4
Esophagus	4 6.7
Colorectal	5 6.9
Non-Hodgkin lymphoma	6 6.3
Urinary bladder	7 6.7
Stomach	8 4.7
Leukemia	9 3.2
Larynx	10 3.0
Kaposi sarcoma	–
Females	
All sites*	115.3
Breast	1 28.0
Cervix uteri	2 25.2
Liver	3 5.3
Colorectal	4 5.0
Ovary	5 4.2
Non-Hodgkin lymphoma	6 4.1
Esophagus	7 3.5
Stomach	8 3.3
Uterus	9 2.5
Thyroid	10 2.1
Kaposi sarcoma	–

American Cancer Society, Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition,

Atlanta: American Cancer Society, 2011

Figuur 16

een deel van mijn academisch werk wijden aan het samenwerken met universiteiten in Afrika om onderwijsprogramma's op te zetten en onderzoek bij urologische tumoren te stimuleren. Deze landen kunnen goed profiteren van onze kennis bij de behandeling van kanker. De afdeling Radiotherapie is nauw betrokken bij universiteiten in Ethiopië en Zimbabwe. Er zijn al concrete plannen voor de uitwisseling van studenten en fellows en het opzetten van onderwijs- en onderzoeksprogramma's.

Conclusie

Ik kom tot de conclusie van mijn voordracht. Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat er al veel bekend is over radiotherapie voor urogenitale tumoren, maar dat er ook nog veel te onderzoeken valt. Het is onze taak als radiotherapeut-oncologen om technieken en bestralingschema's te ontwikkelen die de bijwerkingen van de behandeling doen verminderen. Het is noodzakelijk dat we het mechanisme van stralingsschade beter gaan begrijpen en dat we combinatiebehandelingen toepassen die betere resultaten leveren met minder bijwerkingen. De patiënt en zijn familie moeten centraal staan bij de beslissing welke behandeling voor hem of haar het meest geschikt is. We kunnen samen zeker **beter met minder** doen!

Dankwoord

Veel mensen hebben mogelijk gemaakt dat ik hier vandaag sta en u mag toespreken. Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam en de leden van de benoemingscommissie voor het instellen van de bijzondere stoel Urogenitale Radiotherapie en in het mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder wil ik de decaan van het Erasmus MC, prof. dr. Verweij, hier vertegenwoordigd door prof. dr. Werner Brouwer, bedanken. Beste Jaap, je hebt in mij geloofd, mij geholpen en geadviseerd om mijn ambities om een academische carrière te ontwikkelen voort te zetten, en mij geleerd om geduld te hebben, wat niet echt mijn beste kwaliteit is.

Helaas kunnen mijn ouders deze mooie dag niet meer meemaken, ze zijn beiden overleden. Ze hebben hard gewerkt om ervoor te zorgen dat ik kon studeren en ze hebben mij altijd gesteund om mijn ambitie om arts te worden te vervullen, ook in moeilijke tijden. Ze hebben mij ook nooit verweten dat ik als enig kind naar Nederland ben geëmigreerd voor de liefde en voor mijn carrière, maar zoals je van een Italiaanse moeder kunt verwachten heb ik toch één keer moeten horen: Luca, er zijn zo veel leuke Italiaanse vrouwen, waarom moet je er een in Nederland kiezen?

Dr. Blom, beste Jan, ik heb bij jou in 1992 mijn sollicitatiegesprek mogen voeren, in wat toen nog het Academisch Ziekenhuis Rotterdam heette. Ik schreef toen een brief als net afgestudeerd arts uit Pisa. In mijn beste Engels heb ik je willen overtuigen dat ik uroloog wilde worden, maar eigenlijk wilde ik alleen een baan om in Nederland te mogen blijven bij mijn vriendin. Het klikte meteen maar je zei ook dat het afdelingshoofd een besluit zou nemen waardoor het voor mij nog spannender werd. Jan, dank voor je inspanningen destijds!

Emeritus prof. dr. Schröder, beste Frits, je hebt toen ja gezegd en ik mocht beginnen op de faculteit, dank hiervoor. Ik kon eerst onderzoek opzetten naar de seksuele disfuncties als gevolg van een prostaatoperatie, wat toen een zeer weinig onderzocht onderwerp en een groot taboe was. Ik werd voor dit onderzoek voorgesteld aan prof. dr. Slob, emeritus hoogleraar fysiologie en pathofysiologie van de seksualiteit. Beste Koos, zonder jou zou ik nooit deze weg hebben genomen. Je hebt mij enthousiast gemaakt voor onderzoek, mij geleerd om artikelen te schrijven en kritisch artikelen en abstracts te lezen. Je hebt me geholpen als ik gefrustreerd raakte tijdens mijn promotieonderzoek – en er zijn genoeg van dit soort momenten in de carrière van een onderzoeker. Je bent een fantastische promotor geweest en een mentor in de jaren daarna. Nu geniet je van je leven in Frankrijk, tussen de bomen, ik ben je erkentelijk dat je de moeite hebt genomen om vandaag hier te zijn.

Emeritus hoogleraar Levendag, mijn voormalig afdelingshoofd, heeft mij de kans geboden om de opleiding tot radiotherapeut-oncoloog te volgen en mijn promotieonderzoek af te ronden. Beste Peter, helaas kun je vandaag hier niet zijn. Ik wil je zeggen dat ik je gewaardeerd heb als collega en vriend. Ik heb van jou veel geleerd, je hebt altijd geloofd in mijn belangstelling om de kwaliteit van leven en in het bijzonder het seksueel functioneren van kankerpatiënten op de kaart te zetten in het Erasmus MC. Dat was nieuw in die jaren en wordt nu door zoveel collega's in binnen- en buitenland gewaardeerd en als voorbeeld geciteerd. We hebben zulke mooie momenten samen gehad, gelachen tijdens heerlijke diners met uitstekende wijnen.

Prof. dr. Bangma, beste Chris, we kennen elkaar nu al 24 jaar. Toen ik op de afdeling urologie begon was je arts-assistent, je bent nu afdelingshoofd en voorzitter van mijn benoemingscommissie. Ik heb veel van jou geleerd, toen en nu nog steeds. Ik waardeer je passie voor onderzoek en je continue drive om de verschillende disciplines te laten samenwerken, zodat de urologische tumoren in het Erasmus MC en in Nederland op het beste niveau worden behandeld. We werken veel samen en ik hoop deze samenwerking nog vele jaren voort te kunnen zetten.

Prof. dr. Pignol, ons nieuwe afdelingshoofd Radiotherapie, heeft mijn ambitie meteen gesteund en mogelijk gemaakt dat ik vandaag hier kan staan. *Cher Jean-Philippe, merci beaucoup pour ton soutien et ton amitié.*

Het is onmogelijk om verder iedereen persoonlijk te noemen die mij in alle jaren geholpen heeft met mijn klinisch werk en mijn werk als onderzoeker. Dank aan alle collega's, secretaresses en poli-assistentes, radiotherapeutisch laboranten, verpleegkundigen, klinisch fysici, datamanagers en statistici, themabestuur en themabureau, bestuursleden van patiëntenverenigingen, collega's van de onmisbare farmaceutische industrie, en dan mijn studenten, promovendi en bovenal mijn patiënten, allen dank!

Tot slot, mijn gezin... lieve Jonathan en Carlotta, jullie hebben *babbo* vaak moeten missen. Ik werk vaak 's avonds en in het weekend, of ik ben weer naar een congres. Het spijt mij, maar mijn werk is ook mijn hobby. Ik heb er veel plezier in en ik hoop dat jullie in de toekomst net als ik ook plezier gaan ervaren in jullie werk. Lieve Nicole, voor jou ben ik naar Nederland gekomen en ik heb daar nog geen seconde spijt van gehad. Je bent niet alleen mijn vrouw en moeder van mijn kinderen, maar ook een gewaardeerde collega. Je staat altijd klaar om mijn vragen en mijn twijfels weg te nemen. Jouw optimisme gaf mij steun om verder te gaan met mijn academische carrière, waar ik trots op ben, maar die ik zonder jou niet had kunnen vervullen. Nicole, Jonathan, Carlotta, *vi voglio bene*.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ IKNL: www.cijfersoverkanker.nl
- ² Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-1430.
- ³ Incrocci L, Wortel RC, Ghidey AW, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Heemsbergen W, Heijmen B, Pos F. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for localized prostate cancer; five-year relapse-free survival from the randomised phase III HYPRO trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069.
- ⁴ Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, Lin X, Shipley WS. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351-1356.
- ⁵ van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Dohle GR, van Putten WLJ, Incrocci L. Dose volume parameters of the corpora cavernosa do not correlate with erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:795-800.
- ⁶ van der Wielen GJ, Vermeij M, de Jong BWD, Schuit M, Marijnissen JPA, Kok DJ, van Weerden WM, Incrocci L. Changes in the penile arteries of the rat after fractionated irradiation of the prostate: A pilot study. *J Sex Med* 2009;6:1908-1913.
- ⁷ van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: A critical review. *Radiother Oncol* 2007;84:107-113.
- ⁸ Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Dirks M, Ghidey AW, Heijmen B, Incrocci L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: acute toxicity in the Dutch Randomized phase III Hypofractionation Trial (HYPRO). *Lancet Oncol* 2015;16:274-283.
- ⁹ Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Ghidey AW, Heemsbergen W, Heijmen B, Incrocci L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: late toxicity in the Dutch Randomized phase III Hypofractionation Trial (HYPRO). *Lancet Oncol* 2016;17:464-474.
- ¹⁰ Wortel RC, Ghidey WA, Incrocci L. Orchiectomy and radiotherapy for stage I-II testicular seminoma: a prospective evaluation of short-term effects on body image and sexual function. *J Sex Med* 2015;12:210-218.

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

ISBN/EAN 978-94-914-6236-8

