



DE (ONDER)ZOEKENDE KLINISCH FYSICUS

Prof. dr. Mischa S. Hoogeman

**DE (ONDER)ZOEKENDE
KLINISCH FYSICUS**

Oplage 50
Omslagfoto Shelley Trustfull | The Creative Hub
Ontwerp The Creative Hub
Drukwerk Canon Business Services

DE (ONDER)ZOEKENDE KLINISCH FYSICUS

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 14 december 2018
door

PROF. DR. MISCHA S. HOOGEMAN

ISBN 978-94-914-6247-4

© Prof. dr. Mischa S. Hoogeman, oratiereeks Erasmus MC
14 december 2018

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,
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,
Dames en heren,*

Inleiding

Iemand zei eens tegen mij: “Jij hebt het mooiste vak dat er bestaat.” “Oh hoezo?” vroeg ik enigszins weifelend. Ik twijfelde namelijk toen vaak genoeg of ik wel de juiste keuze had gemaakt om de experimentele natuurkunde vaarwel te zeggen en me te gaan richten op die softe klinische natuurkunde. Hij antwoordde: “Jij gebruikt wat je tijdens je natuurkundestudie hebt geleerd, om mensen beter te maken. Wat wil je nog meer?” Daar had hij natuurlijk een punt. Maar wat doe ik dan precies? Welk vak oefen ik uit?

Ik ben een klinisch fysicus oftewel een klinisch natuurkundige. Wat houdt dat in? Volgens de website van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica is de klinisch fysicus “een medisch specialist in de gezondheidszorg met kennis van natuurkundige principes.” Ik citeer verder: “De klinisch fysicus zorgt ervoor dat nieuwe en bestaande medische apparatuur en technieken veilig en verantwoord worden toegepast om de diagnose en behandeling van patiënten te optimaliseren.” Maar wacht eens even, is dit dan alles? Veilig toepassen, optimaliseren ... Ik ben toch ook een onderzoeker? Waarom sta ik hier anders?

Later hier meer over. Nu gaan we eerst terug in de geschiedenis.

X-stralen

Op 8 november 1895 herhaalde Wilhelm Röntgen een experiment met kathodestrallen. Ondanks dat hij de ontladingsbuis had afgeschermd met zwart karton om al het licht buiten te sluiten zag hij in zijn laboratorium een fluorescerend scherm oplichten. Blijkbaar werd er straling opgewekt die door karton heen kon dringen. Wilhelm Röntgen noemde deze straling X-straling oftewel onbekende straling. Hij ontdekte al snel dat de X-stralen makkelijk door zacht weefsel heen gaan en minder goed door bot. En dat je die eigenschappen kunt gebruiken om foto's te maken van het skelet. Belangrijk was het idee om de X-stralen te gebruiken om bepaalde aandoeningen mee te behandelen. Opmerkelijk was dat slechts twee maanden na de ontdekking van de X-stralen de eerste patiënten zijn behandeld met X-straletherapie oftewel radiotherapie. Dit gebeurde ver voor de tijd van de klinisch fysicus. Een implementatietraject van twee maanden voor een heel nieuwe behandeling is tegenwoordig ondenkbaar. Zoiets zou ook niet passen in het kader van de veilige toepassing van medische technologie. Maar welke aandoeningen werden dan behandeld met die X-stralen? Hypertrichose bijvoorbeeld, overbeharig. Tegenwoordig wordt radiotherapie vooral ingezet voor de behandeling van kanker. Haarverlies ten gevolge van de bestraling wordt juist gezien als een bijwerking.

Radiotherapie

Goed, het begint dus met een idee. Bij iemand is een lampje gaan branden om X-stralen te gaan gebruiken om aandoeningen te behandelen. Een modern bestralingsapparaat begint ook eigenlijk met een soort lampje of gloeidraad. Daar worden door de opgewekte hitte elektronen vrijgemaakt. Het doel van het bestralingsapparaat is om die elektronen te versnellen en dan om te zetten in X-stralen die ik vanaf nu af aan Röntgenstralen zal noemen. Het versnellen van de elektronen gebeurt in een versnellerbuis, waar de elektronen meesurfen op een elektromagnetische golf die door die buis heen loopt. Tijdens het surfen, pikken ze steeds meer snelheid op. Die snelle elektronen moeten nu nog omgezet worden naar Röntgenstralen. Hiertoe laten we de elektronen botsen tegen een stukje metaal, zodat ze abrupt tot stilstand komen. Tijdens het afremmen ontstaat er de Röntgenstraling die we nodig hebben.

Maar wat gebeurt er nu met zo'n Röntgenbundel als die de patiënt intreedt? Zo'n Röntgenbundel bestaat uit pakketjes energie die ervoor zorgen dat elektronen vrijgemaakt worden in het weefsel van de patiënt. Die elektronen zijn belangrijk, want die beschadigen moleculen en daarmee ook het DNA in de tumorcel. Als de schade voldoende groot is, is de cel niet meer in staat zich te delen. De tumorcel sterft en wordt uiteindelijk door het lichaam zelf opgeruimd. De meeste schade wordt ongeveer 1,5 cm onder de huid toegebracht. Daarna neemt de dosis langzaam af. Maar niet alle tumoren zitten natuurlijk op 1,5 cm onder huid. Ook als de tumor dieper zit willen we dat de meeste dosis in de tumor terecht komt en niet in het weefsel er voor of er na.

Hoe lossen we dit op? Dit lossen we op door vanuit verschillende hoeken de Röntgenbundel op de tumor te richten. We focuseren de dosis in de tumor en smeren de rest van de dosis uit over het lichaam. Daarnaast kunnen we de Röntgenbundel ook nog eens moduleren. Dit betekent dat binnen de bundel de intensiteit van de Röntgenstraling kan worden gevarieerd. Op deze manier kunnen we zeer complexe dosisverdelingen in de patiënt maken.

We hebben nu twee uitdagingen te pakken. De eerste uitdaging is het groot aantal mogelijkheden om het bestralingsapparaat in te stellen. Dit aantal is zo groot dat de radiotherapeutisch laborant, die het bestralingsplan maakt, dit niet allemaal kan overzien. Daarom maken we gebruik van de computer in de zoektocht naar een goed bestralingsplan. De tweede uitdaging is om de wensen en de eisen van de radiotherapeut-oncoloog voor de dosis die in de tumor **moet** komen en in de omliggende organen **mag** komen om te zetten naar een wiskundige functie die de computer begrijpt. Die wensen en eisen zijn vaak in conflict met elkaar. Bovendien moet die wiskundige functie zich ook nog eens netjes gedragen, zodat de computer makkelijk en op eenduidige wijze het optimale bestralingsplan kan vinden. Vanochtend heeft professor Ben Heijmen tijdens het symposium laten zien welke vooruitgang er is geboekt en welke lessen we hebben geleerd bij het automatiseren van het maken van het bestralingsplan. Onderzoek hierna is één van de speerpunten van de afdeling radiotherapie van het Erasmus MC.

Hoge-precisie radiotherapie

Na deze korte inleiding komen we bij de titel van mijn leerstoel. Die titel is hoge-precisie adaptieve radiotherapie. Laten we met precisie beginnen. Wat betekent dat? Volgens De Dikke van Dale betekent precisie nauwkeurigheid. Je voert een handeling uit zodanig dat je altijd hetzelfde resultaat krijgt. Pas op, dit betekent niet dat de handeling het *juiste* resultaat oplevert. Je kunt ook iets heel reproduceerbaars verkeerd doen. Misschien klopt dan de titel van mijn leerstoel niet. Wellicht zou een betere titel "zeer-juiste radiotherapie" zijn. Maar dat klinkt ook zo raar.

Liever zou ik deze discussie zien in het kader van de therapeutische breedte. De therapeutische breedte is het verschil tussen een effectieve dosering en net toelaatbare bijwerkingen van een behandeling. Als de therapeutische breedte groot is kunnen we ruimhartig zijn in de dosering. Echter liever proberen we dan de bijwerkingen zoveel mogelijk te reduceren, omdat de ideale behandeling er één is zonder bijwerkingen. Als de therapeutische breedte klein is dan behandelen we op het scherpst van de snede. Als de therapeutische breedte negatief is moeten we op zoek naar een alternatieve behandeling of misschien wel niet behandelen.

Wat bepaalt nu de therapeutische breedte bij radiotherapie? Laten we eens kijken naar het verschil in stralingsgevoeligheid tussen tumorweefsel en gezond weefsel. Hier zit een klein voordeel voor tumoren. De meeste tumoren zijn gevoeliger voor straling dan gezond weefsel. Dit verschil kunnen we ook nog eens positief beïnvloeden door de behandeling niet in één keer te geven, maar op te knippen in kleine porties dagelijkse dosis. Op deze manier kan vooral het gezond weefsel zich herstellen van de schade, die is toegebracht door de elektronen. Dit levert al met al een kleine positieve therapeutische breedte op, die decennia lang gebruikt is om vele soorten tumoren, maar zeker niet alle, met radiotherapie te behandelen. Sommige tumoren zijn namelijk te ongevoelig voor straling wat resulteerde in een negatieve therapeutische breedte.

Hoe kunnen we nu die therapeutische breedte groter maken? Er is grote winst behaald door de precisie van de bestraling te vergroten. Als we de plek, die is aangewezen door de radiotherapeut-oncoloog, keer op keer met grote nauwkeurigheid kunnen bestralen, dan hoeft er weinig van het omliggend gezond weefsel te worden mee bestraald als veiligheidsmarge. Hiermee verlagen we de dosis die in de gezonde organen terecht komt en vergroten we dus de therapeutische breedte. Dit is wat we beeldgestuurde radiotherapie noemen. Hoe gaat dit in z'n werk? Vlak voordat we de bestraling starten maken we een afbeelding van het inwendige van de patiënt om de exacte locatie van de tumor in beeld te krijgen. Vervolgens zorgen we ervoor dat de tumor en de Röntgenbundels perfect zijn uitgelijnd en dan kunnen we de bestraling starten. Tot zover alles goed.

Adaptieve radiotherapie

Baarmoederhalskanker

Echter het probleem wordt complexer als de vorm van de tumor ook nog eens verandert. Een voorbeeld hiervan is de beweging van de baarmoeder en de boeremoederhals onder invloed van het vullen van de blaas en de endeldarm. Bij sommige patiënten ligt de baarmoeder als het ware over de blaas heen. Bij een lege blaas ligt de baarmoeder naar voren geklapt en bij een volle blaas staat het orgaan rechtop. Uit onderzoek is gebleken dat het niet mogelijk is deze patiënten dagelijks met dezelfde blaasvulling te behandelen. Allerlei factoren, bijvoorbeeld de toediening van chemotherapie en de bijwerkingen van de bestraling, zorgen ervoor dat de blaas heel vol of juist heel leeg is tijdens een dagelijkse bestralingssessie. Afgelopen jaren hebben we op het Erasmus MC een methode ontwikkeld die van te voren inschat hoe groot de beweeglijkheid van de baarmoeder en de baarmoederhals is. Op grond van die inschatting worden de patiënten ingedeeld in twee categorieën: de bewegers en niet-bewegers. De niet-bewegers kunnen we met een kleine veiligheidsmarge bestralen, maar voor de bewegers moeten we meer uit de kast halen. Tenminste, als we die patiënten ook met een kleine veiligheidsmarge willen bestralen.

Waar heb ik dan over? Ik heb het hier over het plan van de dag of **online adaptieve** radiotherapie¹. In plaats van dat we voor het starten van de bestralingsserie één bestralingsplan maken en dat voor alle sessies toepassen, maken we van te voren een aantal plannen die overeenstemmen met veel voorkomende situaties tijdens de bestralingsserie. Bijvoorbeeld een plan met een volle blaas en een plan met een lege blaas en misschien ook wel iets wat daartussenin ligt. Deze plannen slaan we op in een planbibliotheek. Na het maken van een CT plaatje van de patiënt vlak voor de bestraling, kiest de bestralingslaborant het best passend plan uit de planbibliotheek en dat is dan het plan van de dag waarmee de tumor wordt bestraald. Deze methode is inmiddels nationaal en internationaal overgenomen.

Het is wellicht aardig de algoritmes te bespreken die ten grondslag liggen aan het maken van het plan van de dag. Hier bedoel ik de algoritmes mee die op volledig automatisch wijze verschillende vormen aan elkaar knopen, bijvoorbeeld een lege blaas aan een volle blaas. Dit is een lastig vraagstuk. Leg maar eens de computer uit wat boven en wat onder is van een orgaan en als het orgaan van vorm is veranderd welke stukjes bij elkaar horen. Het blijkt dat als je de computer het probleem in stukjes laat oplossen, dat zelfs vormen met extreme veranderingen op de juiste wijze aan elkaar gekoppeld kunnen worden.

Alvleesklierkanker

De laatste jaren is er een groeiende belangstelling voor de behandeling van alvleesklierkanker met radiotherapie. Voor een selecte groep patiënten is er mogelijk meerwaarde om naast systemische therapie ook lokale therapie, in dit geval stereotactische radiotherapie, te geven. Stereotactische radiotherapie is een vorm van zeer-hoge precisie radiotherapie. De alvleesklier is een lastig te behandelen orgaan, omdat het omringd wordt door stralingsgevoelige organen, zoals de darmen, de maag en de twaalfvingerige darm. Bovendien beweegt de alvleesklier, en dus de tumor, op en neer met de ademhaling van de patiënt. Nu is dit niet de allergrootste uitdaging meer, aangezien wij met een robotisch bestralingsapparaat de Röntgenbundel met de ademhalingsbeweging kunnen laten meebewegen. Dit is een techniek die we al meer dan 10 jaar toepassen op het Erasmus MC. We kunnen dus de dosis als het ware vastplakken aan de bewegende tumor.

Maar hiermee is nog niet alles gezegd. De stralingsgevoelige organen rondom de alvleesklier liggen iedere dag op een iets andere plaats. Variaties in maag- en darmvulling liggen hieraan ten grondslag. Dit heeft belangrijke consequenties voor het maken van het bestralingsplan, omdat de radiotherapeut-oncoloog rekening moet houden met de mogelijkheid dat één van die organen tijdens een bestralingssessie wel eens dichterbij kan zitten dan tijdens het maken van het bestralingsplan.

De radiotherapeut-oncoloog zal soms noodgedwongen kiezen om de dosis in de tumor uit voorzorg iets te verlagen. Dit terwijl de therapeutische breedte toch al klein is. We kunnen ook kiezen voor online adaptieve radiotherapie, waarbij we het bestralingsplan instantaan aanpassen aan de anatomie van de dag. Maar misschien hebben we dat niet altijd nodig, als we vooraf kunnen voorspellen wat het risico is dat de omliggende organen een te hoge dosis krijgen.

Dit laatste hebben we onderzocht voor een grote groep patiënten met alvleesklierkanker die in studieverband zijn behandeld met stereotactische radiotherapie. In deze studie zijn extra CT-scans gemaakt om de positie en vorm van de omliggende organen in kaart te brengen. Vervolgens hebben we die gegevens gebruikt om een statistisch model te maken van de verandering in vorm en positie van de belangrijkste organen in de bovenbuik. Om al die informatie op een zinvolle manier te kunnen verwerken hebben we gebruik gemaakt van een wiskundige techniek die principale componentenanalyse wordt genoemd. Met deze techniek kunnen de bewegingen op een handige manier worden samengevat. Dit bewegingsmodel kan ook gebruikt worden om die bewegingen te simuleren. Het blijkt nu dat we met dat model kunnen voorspellen of één of meer organen een te hoge dosis krijgt tijdens één van de bestralings sessies. Eigenlijk maken we een voorspelling van de therapeutische breedte. De radiotherapeut-oncoloog kan met zo'n inschatting niet alleen beter geïnformeerd het bestralingsplan maken, maar ook patiënten selecteren die wel baat hebben bij een dagelijkse aanpassing van het bestralingsplan, oftewel baat hebben bij online-adaptieve radiotherapie. Dit is bijvoorbeeld mogelijk met een bestralingsapparaat dat geïntegreerd is met een MRI-scanner of met dat robotisch bestralingsapparaat dat wij geïntegreerd hebben met een diagnostische CT-scanner.

Tot nu toe heb ik vooral gesproken over anatomische veranderingen en de impact daarvan op de therapeutische breedte. Maar wat betekent *precisie* als je niet weet welke dosis je nodig hebt om de tumor van een individuele patiënt adequaat te behandelen? Of als je niet weet hoeveel dosis, de gezonde organen van die individuele patiënt tolereren? Iedereen kent de uitdrukking meten is weten. Dr. Steven Petit heeft vanochtend laten zien hoe je misschien tijdens de eerste fase van de behandeling de stralingsgevoeligheid van een tumor kan meten. Samen met de dosis die in de tumor en in de gezonde organen is terecht gekomen kunnen we dit terugkoppelen naar het bestralingsplan. Op deze manier zou je van radiotherapie een gesloten regelkring kunnen maken. In plaats van de open regelkring dat het nu is. Wellicht zou je helemaal kunnen afstappen van de vaste voorgeschreven dosis met een vast aantal bestralings sessies. Dan pas spreek je echt van adaptieve radiotherapie op maat.

We kunnen de beeldsturing en aanpassingen van het bestralingsplan nog zo perfect maken, maar waar we niet onderuit kunnen is het feit dat de Röntgenstralen niet heel selectief zijn. De Röntgenstralen geven dosis af langs het gehele pad door het lichaam. Vooral voor grote tumoren betekent dit dat er een aanzienlijke dosis moet worden verdeeld over het lichaam om de tumor een adequate dosis te kunnen geven. Dit verkleint natuurlijk de therapeutische breedte. U voelt het misschien al aankomen. We gaan het hebben over protonentherapie.

Protonentherapie

We gaan weer terug in de tijd, naar de vroege jaren van de achttiende eeuw. Ernest Rutherford ontdekte toen het proton. William Bragg vond dat als je een bundel geladen deeltjes (bijvoorbeeld protonen) in een medium schiet ze een eindig bereik hebben en dat vlak voordat ze tot stilstand komen de meeste dosis wordt afgegeven. Deze piek in dosis wordt de Bragg piek genoemd.

We maken nu een sprong in de tijd. Na de Tweede Wereldoorlog werkte de fysicus Robert Wilson in het stralingslaboratorium in Berkely. Hij werd door de Ernst Lawrence, directeur van het laboratorium, gevraagd afschermingsberekeningen te doen voor protonenbundels. Gedurende het maken van die berekeningen, realiseerde Robert Wilson zich dat de Bragg piek gebruikt kan worden voor radiotherapie om tumoren te behandelen. Dit idee beschreef hij in een artikel "The radiological use of fast protons". In de samenvatting van dat artikel schreef hij:

"The object of this paper is to acquaint medical and biological workers with some of the physical properties and possibilities of such rays."

Oftewel in het Nederlands vertaald "Het doel van dit artikel is om medische en biologische werkers kennis te laten nemen van de natuurkundige eigenschappen en mogelijkheden van zulke stralen" – en daarmee bedoelde hij natuurlijk protonenstralen. De derde alinea eindigt met:

"Thus the specific ionization or dose is many times less where the proton enters the tissue at high energy than it is in the last centimeter of the path where the ion is brought to rest."

Dit is een heel mooie en krachtige samenvatting van datgene waar het bij protonentherapie om draait, namelijk dat in tegenstelling tot Röntgenstraling de protonen stoppen en niet door het hele lichaam heen gaan. Overigens eindigt Robert Wilson de samenvatting met een uitspraak over de nauwkeurigheid van protonentherapie:

"The accuracy is perhaps 5 per cent."

Ook hij begreep dat de nauwkeurigheid een belangrijk aspect van de behandeling is en voor een groot gedeelte de therapeutische breedte bepaald.

We maken nu een sprong naar onze tijd. Op zeven oktober 2013 kopte de Volkskrant nog met “Komst nieuwe kankercentra onzeker”. Ik citeer: “De geplande bouw van vier dure kankercentra staat op losse schroeven nu de zorgverzekeraars weigeren om er behandelingen te vergoeden.” Daarvoor was protonentherapie al uitgemeakt voor de “Fyra van de Zorg”. Dit was een uitspraak van Ben Crul, toen senior medisch adviseur bij Achmea. Ik heb zelf één keer in de Fyra mogen zitten, terwijl de trein op topsnelheid reed. Ik moet eerlijk zeggen dat gaf weinig vertrouwen.

Echter in protonentherapie heb ik veel meer vertrouwen. In de vele computersimulaties die we hebben gedaan zien we duidelijke voordelen voor specifieke patiëntgroepen. Maar die voordelen hebben we nog niet kunnen toetsen aan de klinische praktijk. Daarom hebben we de waarde van protonentherapie nog niet kunnen vaststellen. Net als bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, moet je een voorinvestering doen om te kunnen aantonen of het nieuwe middel daadwerkelijk werkt. Deze hebben we nu gedaan in Nederland. Aan die investering zijn ook voorwaarden verbonden. Het ministerie van Volksgezondheid heeft opdracht gegeven de waarde van protonentherapie te bepalen en ook protonentherapie verder te ontwikkelen, zodat we nog meer in staat zullen zijn de gunstige eigenschappen van protonen te benutten.

We hadden natuurlijk ook de investering niet kunnen doen en het aan het buitenland kunnen overlaten om de rol van protonentherapie te onderzoeken. Dit zou wel vreemd zijn voor een land dat deel uitmaakt van de wereldtop op het gebied van de radiotherapie. Bovendien lopen we het risico dat patiënten die een curatieve behandeling krijgen, dus die zullen genezen van hun kanker, dat die patiënten onnodig worden opgezaald met blijvende bijwerkingen van de behandeling. Denk hierbij aan achteruitgang in neurocognitie, het hebben van een droge mond, problemen hebben met slikken, de inductie van secundaire tumoren, het oplopen van hartschade, lange-termijn effecten bij kinderen, etc.

Terug naar de techniek. We praten hier over zeer complexe technologie. De protonen worden in een versneller – het cyclotron – in een spiraalvormige baan versneld tot tweederde van de lichtsnelheid. Daarna schieten we ze in een bundelgeleidingssysteem richting de behandelruimte. Voordat ze de behandelruimte ingaan, komen ze in een constructie die we de gantry noemen. In deze constructie worden de protonen afgebogen in de richting van de patiënt. Deze constructie is drie verdiepingen hoog en draait rond, zodat de protonenbundel van een paar millimeter in doorsnede van verschillende hoeken op de tumor gericht kan worden. Door de smalle bundel heen en weer te bewegen kunnen we de gehele tumor als het ware inkleuren met dosis.

Probeer u zich eens voor te stellen, protonen met twee-derde van de lichtsnelheid die over een afstand van vijftig meter op de millimeter nauwkeurig op de tumor gericht moeten worden. Experts werken bijna 24/7 om dit mogelijk te maken, waarbij het de taak van de klinische fysica is om dit te controleren en het systeem dagelijks vrij te geven voor klinische gebruik.

Het goede nieuws is dus dat de protonen stoppen en hun dosis in een piek afgeven. Maar is er ook slecht nieuws? Jazeker, de protonen stoppen wel, maar we moeten rekening houden met het feit dat we niet heel precies weten waar ze stoppen. Dit heeft verschillende oorzaken. Eén daarvan heeft te maken met de dagelijkse anatomische veranderingen van de patiënt en hoe nauwkeurig de patiënt en de tumor kunnen worden uitgelijnd ten opzichte van zo'n smalle bundel protonen.

Wat bedoel ik hier precies mee? Een simpel voorbeeld. De tumor kan op en neer bewegen met de ademhaling. Tegelijkertijd scannen we de tumor met een smalle protonenbundel. Als die twee uit de pas gaan lopen kunnen stukjes tumor teveel of juist te weinig dosis krijgen. Een ander voorbeeld. De mate waarin protonen hun snelheid verliezen hangt sterk af van de dichtheid van het weefsel. In bot vinden we veel meer ionisaties plaats dan in longweefsel of lucht. Als protonen door bot heen gaan zullen ze dus veel snelheid verliezen en ook eerder tot stilstand komen. Voor longweefsel of lucht geldt het tegenovergestelde. De reproduceerbaarheid van de patiënt ten opzichte van de protonenbundel luistert dus heel nauw. En als de patiënt van binnen verandert – denk bijvoorbeeld aan het vullen van een neusholte – dan heeft dat onmiddellijk impact op de dosisverdeling.

De consequentie hiervan is dat we net als bij normale radiotherapie gebruik moeten maken van een veiligheidsmarge. Samen met de onderzoekers van het Reactorinstituut van de Technische Universiteit Delft, onder andere Dr. Zoltán Perkó, proberen we het gebruik van die veiligheidsmarge te optimaliseren. Dit onderzoek wordt gefinancierd door KWF Kankerbestrijding. Een te grote veiligheidsmarge leidt tot meer schade aan het gezonde weefsel terwijl een te kleine veiligheidsmarge de kans verlaagt op genezing. Het uitrekenen van de juiste veiligheidsmarge is complex en zeker complexer bij protonentherapie dan bij normale radiotherapie. Daarom maken we gebruik van geavanceerde rekenmethodes, namelijk polynomiale chaos expansie, om de juiste balans te vinden tussen genezingskans en schade aan het gezond weefsel³. Dit onderzoek heeft dus als doel de therapeutische breedte optimaal te benutten.

U zult zich misschien afvragen of we niks anders kunnen doen aan die onzekerheden. Het antwoord is ja. Samen met het Leids Universitair Medisch Centrum, de Technische Universiteit Delft en het Erasmus MC zijn we bezig met het onderzoek en ontwikkeling van online-adaptieve protonentherapie. Het project heet **ADAPTNOW**.

Oftewel pas nu meteen het bestralingsplan aan. De uitdaging is om iets wat nu nog twee tot drie dagen duurt voor elkaar te krijgen in slechts dertig seconden. Het idee is dat we vlak voor de bestralingssessie een CT-scan maken van de patiënt met een CT-scanner die op rails staat. Na het maken van de scan gebruiken we razendsnelle beeldverwerkingstechnieken, die deels gebaseerd zijn op deep learning, om de tumor en de organen daaromheen te demarqueren. Dit wordt gevolgd door een razendsnelle aanpassing van het bestralingsplan aan de anatomie van de dag. Tijdens de bestraling controleren we dan ook nog eens of de afgegeven dosis in de patiënt overeenkomt met de voorgeschreven dosis. Hoewel we dit nog niet in dertig seconden kunnen doen, zitten we dichtbij de minuten grens, wat al een enorme stap voorwaarts is⁴. Met deze methode kunnen we dus een dosisverdeling, die in de kreukels ligt, heel snel weer glad strijken, zodat we maximaal gebruik kunnen maken van de therapeutische breedte die protontherapie ons biedt. De komende vier jaar gaan we onderzoeken hoe we deze vorm van online adaptieve protontherapie in het Holland Protonen Therapie Centrum (HollandPTC) veilig en effectief kunnen implementeren.

Het veranderende landschap

Waarom heb ik nu als titel van mijn oratie de zoekende en onderzoekende klinisch fysicus gekozen? Eén van de redenen is dat wij als klinisch fysicus werkzaam zijn in een snel veranderend landschap. Wat vroeger ondenkbaar was is nu gewoon. Neem als voorbeeld de behandeling van laag-risico prostaatkanker. Toen ik met mijn opleiding tot klinisch fysicus begon was het ondenkbaar dat we prostaatkanker in slechts enkele bestralingssessies tot een heel hoge dosis zouden kunnen behandelen. De standaard was vroeger vierendertig bestralingen. Hoge-precisie radiotherapie, maar ook voortschrijdend inzicht in de radiobiologie van prostaatkanker heeft de enorme reductie in het aantal bestralingssessies mogelijk gemaakt. Lastiger wordt het als we naar hoger-risico prostaatkanker kijken. Aangezien we voor die mannen niet alleen de prostaat zelf behandelen maar ook de zaadblaasjes staat de therapeutische breedte onder druk. Met behulp van beeldsturing en dagelijkse aanpassingen van het bestralingsplan hopen we die therapeutische breedte voldoende op te rekken, zodat wij in de toekomst voor deze mannen ook een behandeling in slechts enkele dagen kunnen aanbieden.

Net als bij veel andere ziektebeelden hebben we de 'good', 'bad', and 'ugly'. Een voorbeeld van de 'good' is laag-risico prostaatkanker. De 'ugly' zijn moeilijk behandelbare tumoren, waarvoor vanwege de stralingsongevoeligheid en/of de uitgebreidheid van de ziekte radiotherapie tot nu toe geen rol speelde. Ook hier is het landschap snel aan het veranderen. Tumoren die we vroeger niet met radiotherapie konden behandelen kunnen we nu wel behandelen, omdat we de omliggende organen beter kunnen beschermen tegen hoge dosis met adaptieve bestralingstechnieken. Voorbeelden hiervan zijn tumoren in de al eerder genoemde alvleesklier, maar ook in de nieren en lever.

Maar er is meer. Tot nu toe kregen patiënten met uitgezaaide kanker alleen medicijnen voorgeschreven. Alleen voor pijnklachten werden deze patiënten bestraald. De medicatie tegen uitgezaaide kanker is de laatste jaren sterk verbeterd. Onder andere door de ontwikkelingen rondom immunotherapie. Het resultaat is dat patiënten zich een langere tijd in een fase bevinden met een beperkt aantal uitzaaiingen. Voor patiënten in deze fase van hun ziekte kan er een voordeel zijn de uitzaaiingen en de primaire tumor lokaal met hoge-precisie radiotherapie te behandelen.

Een voorbeeld hiervan is een fase II studie van dr. Palma, onderzoeker aan het Lawson Health Research Institute in Canada. De resultaten heeft hij onlangs gepresenteerd tijdens het Amerikaanse radiotherapie congres. In deze studie werd bij patiënten met een beperkt aantal uitzaaiingen de standaard behandeling vergeleken met de standaardbehandeling plus hoge dosis radiotherapie. De patiënten die ook hoge dosis radiotherapie kregen leefden 13 maanden langer dan patiënten die alleen de standaard behandeling ontvingen⁵.

Een ander voorbeeld. In een studie die recent gepubliceerd is in de Lancet hebben dr. Parker en zijn collega's aangetoond dat bij mannen met beperkt uitgezaaide prostaatkanker de drie-jaarsoverleving omhoog gaat als de primaire tumor wordt bestraald⁶. Deze patiënten werden ook behandeld in een beperkt aantal sessies met hoge dosis radiotherapie.

Kortom, het veranderend landschap legt nog meer druk op de radiotherapie om op het scherpst van de snede te behandelen in een zeer beperkt aantal sessies tot een heel hoge-dosis. Kort maar krachtige radiotherapie dus, in één keer raak. Dit brengt tal van nieuwe uitdagingen en kansen met zich mee voor de onderzoekende klinisch fysicus.

De zoekende klinisch fysicus

Maar hoe nu verder? Het is mijn overtuiging dat de onderzoekende klinisch fysicus op zoek moet gaan naar de randen van zijn vakgebied. Traditioneel stopt de klinisch fysicus op een afstandsschaal waarop hij de dosis met zijn of haar meetinstrumenten nauwkeurig kan meten. Eigenlijk gaan we niet heel veel verder dan een millimeter. Wat er op celniveau zich afspeelt wordt meestal aan het zicht van de klinisch fysicus onttrokken. Maar in het kader van de verschillen tussen protonentherapie en normale radiotherapie is het juist interessant om ons daarin te verdiepen. Wat gebeurt er nu precies op de micro- en nanometer schaal? Wat voor schade wordt aangericht net voordat de protonen volledig tot stilstand komen? Let wel, we stappen nu over de grens van het domein van de klinisch fysicus heen en betreden het domein van de fysicus. Maar misschien moeten we nog wel verder kijken. Als de schade is aangericht zal het weefsel de schade willen herstellen. Dit is een belangrijke stap. De mate van herstel bepaald immers het succes of het beter gezegd het falen van de behandeling. Inmiddels zitten we in het domein van de moleculair bioloog. Ik pleit er niet voor dat klinisch fysici onderzoek gaan doen in andermans domein, maar wel voor verregaande samenwerking over de domeinen heen.

Een ander voorbeeld: kunstmatige intelligentie. Als we het met onze eigen intelligentie niet meer kunnen oplossen, misschien kan het met kunstmatige intelligentie dan wel. Van oudsher is radiotherapie een vakgebied waarbij computers een belangrijke rol spelen. We hebben er zelfs een speciale conferentie voor. Professor Andre Dekker heeft vanmiddag tijdens het symposium, duidelijk gemaakt waar op het gebied van kunstmatige intelligentie de kansen liggen voor radiotherapie. Maar, hoe we gaan we nu hiermee om? Op welke manier kunnen we de kwaliteit controleren van de algoritmes en daarmee ook de veiligheid van de patiënt? Ik vind dat de klinisch fysicus opgeleid moet worden in het gebruik van kunstmatige intelligentie. Niet alleen om als onderzoeker hierin actief te kunnen zijn, maar ook om de algoritmes te kunnen begrijpen en veilig te implementeren. Dit is allemaal dichterbij dan we misschien denken. Zo staan we in het Erasmus MC op het punt om automatische intekening van CT-scans op basis van deep learning grootschalig in de klinische praktijk te evalueren.

Iets verder weg, maar minstens zo interessant is de ontwikkeling rondom Flash therapie. Dit klinkt heel science fiction, als Flash Gordon. Misschien blijft dit ook wel zo. De hypothese is dat, als je in een ultrakorte tijd dosis kan afgeven, het gezond weefsel nagenoeg geen schade oploopt, maar de tumor wel. Een ultieme manier om die therapeutische breedte te vergroten. Preklinische studies zijn veelbelovend. HollandPTC en haar onderzoekpartners zullen aansluiten bij een wereldwijd consortium dat onderzoek gaat doen naar deze nieuwe ontwikkeling. Ook hier liggen onnoemelijk veel kansen en uitdagingen voor de zoekende en onderzoekende klinisch fysicus.

De onderzoekende klinisch fysicus

Veel te doen dus. Echter op dit moment staan onze werkzaamheden onder grote druk. Dit komt door een aanzienlijk te kort aan opgeleide klinisch fysici. De introductie van protonentherapie en de opkomst van MRI-gestuurde radiotherapie heeft de vraag naar klinisch fysici vergroot, terwijl het aanbod achterblijft. Gesprekken zijn gaande om het aantal opleidingsplaatsen tijdelijk uit te breiden. Ik wil benadrukken dat dit een zeer urgent probleem is waar we nu met een achterstand van vier jaar een oplossing voor proberen te vinden. Ik wil ook een pleidooi houden voor de academisch opgeleide klinisch fysicus. Ik ben van mening dat er een belangrijke rol ligt voor academische klinisch fysici in het initiëren, uitvoeren en begeleiden van onderzoek. Dit onderzoek ligt vaak dicht bij de kliniek. De klinisch fysicus is als geen ander in staat het nut van nieuwe technologie te duiden en mee te helpen dit klinisch te introduceren en te evalueren. Ik weet dat er aandacht voor wetenschap is bij de vereniging voor klinisch fysica. Maar die aandacht kan wat mij betreft niet groot genoeg zijn. Ik ben dan ook blij dat de vereniging volgend jaar gaat werken aan de ontwikkeling van de kennisagenda klinische fysica en dat ik daar een bijdrage aan mag leveren.

Minstens zo belangrijk zijn de nieuwe opleidingen die een brug slaan tussen technologie en geneeskunde. Eén daarvan is de bachelor opleiding klinische technologie en de masteropleiding technical medicine. Dit is een echte Medical Delta opleiding waarin de Technische Universiteit van Delft, Erasmus MC en het Leids Universitair Medisch Centrum samenwerken. De studenten worden voor de helft opgeleid volgens het curriculum geneeskunde en voor de andere helft als technoloog. Ik hoop dat het duidelijk is geworden dat radiotherapie en protonentherapie het voorbeeld is waar technologie en geneeskunde samenkomen. Misschien nog wel mooier past radiotherapie en protonentherapie in de nieuwe koers van het Erasmus MC. In Koers 23 staat de synergie tussen geneeskunde en medische technologie centraal, evenals de samenwerking met de Technische Universiteit van Delft.

Woord van dank

Ik ben nu aan het einde van mijn rede gekomen. Maar ik wil niet afsluiten alvorens een woord van dank. Ik wil de twee staven klinische fysica radiotherapie van zowel het Erasmus MC als HollandPTC en al de medewerkers bedanken voor hun enorme inzet. Beide afdelingen hebben afgelopen jaren een megaklus uitgevoerd. In mei dit jaar is de afdeling radiotherapie van de Daniel den Hoed locatie naar het nieuwe Erasmus MC verhuisd. Speciale dank aan Sandra de Wringer. In een duaal management model, sturen wij de sector Klinische Fysica & Instrumentatie van de afdeling radiotherapie van het Erasmus MC aan, waardoor het voor mij mogelijk is me te blijven bezighouden met de inhoud. Die andere megaklus is de voorbereiding geweest voor de eerste behandeling met protonen in HollandPTC. En die heeft in september plaatsgevonden.

Onderzoek doen is uitdagend, frustrerend, soms leuk, soms niet leuk. Maar het is ook een vak wat je moet leren. Dit vak heb ik geleerd van mijn begeleiders. Mijn promotor Professor Joost Frenken heeft mij de beginselen van het doen van onderzoek bijgebracht toen ik als student en later als promovendus werkte op het FOM-Instituut voor Atoom- en Molecuulfysica. Dat radiotherapie toch echt een heel andere wereld is hebben dokter Joos Lebesque en Professor Marcel van Herk van het NKI-AVL me wel duidelijk gemaakt toen ik mijn eerste stappen zette binnen de radiotherapie.

Speciale dank gaat uit naar Professor Ben Heijmen voor het geven van de ruimte om mijn ding te doen naast mijn taken als klinisch fysicus op het Erasmus MC. Ik heb veel geleerd van zijn kritische blik en de grondigheid waarmee hij een probleem benadert. Professor Levendag, voormalig afdelingshoofd, is helaas dit jaar overleden. Met zijn originele ideeën over het bestralen van tumoren, heeft hij een belangrijke rol gespeeld voor onze afdeling. Professor Jean-Philippe Pignol, tot voor kort ons afdelingshoofd, had weer een hele andere kijk op onderzoek. Ik wil hem bedanken voor zijn voordracht voor mijn hoogleraarschap. Ook wil ik het college van bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het Erasmus Trustfonds en de benoemingscommissie bedanken voor het vertrouwen dat u in mij stelt.

Professor Marco van Vulpen en Menno Riemersma wil ik bedanken voor het feit dat ze het hebben aangedurfd mij, naast mijn functie op het Erasmus MC, de afdeling klinische fysica van HollandPTC te laten leiden. Gerda Lourens heeft een cruciale rol gespeeld in het opzetten van HollandPTC. Ik heb altijd met veel plezier met haar samengewerkt. Ik heb van haar geleerd hoe je zo'n megaproject tot een goed einde kan brengen. Helaas is zij nog voordat HollandPTC af was aan een hersentumor overleden.

Ik wil alle onderzoekers bedanken waarmee ik heb samengewerkt. Dit zijn de bacheloren en masterstudenten, huidige en oud promovendi, postdocs, overige onderzoekers en iedereen die ik vergeten ben. Jullie doen het echte werk. Dag in dag uit.

Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken voor de onvoorwaardelijk steun die ze me mijn hele leven hebben gegeven. Helaas is mijn vader er niet meer bij. Toen bij hem kanker werd geconstateerd zat hij al in de “ugly” categorie.

Last but not least, mijn thuis, Susan en onze kinderen Sjoerd, Jitske en Tibbe. Ik wil jullie bedanken voor jullie steun en ook geduld. Zeker als jullie vader weer eens iets teveel hooi op zijn vork had genomen of voor de zoveelste keer in het buitenland zat voor zijn werk.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, Hoogeman MS. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 1;90(3):673-9
- ² Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946 Nov;47(5):487-91.
- ³ van der Voort S, van de Water S, Perkó Z, Heijmen B, Lathouwers D, Hoogeman M. Robustness Recipes for Minimax Robust Optimization in Intensity Modulated Proton Therapy for Oropharyngeal Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 May 1;95(1):163-70.
- ⁴ Jagt T, Breedveld S, van Haveren R, Heijmen B, Hoogeman M. An automated planning strategy for near real-time adaptive proton therapy in prostate cancer. *Phys Med Biol*. 2018 Jul 2;63(13):135017.
- ⁵ Palma DA, Olson RA, Harrow S et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET): Results of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 November 1;102(3):S3-S4.
- ⁶ Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.

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

ISBN 978-94-914-6247-4