

Prof.dr. U.A. van der Heide

**Wat we zien, wat we niet zien,
en wat we daarmee doen**



**Universiteit
Leiden**

Bij ons leer je de wereld kennen

Wat we zien, wat we niet zien, en wat we daarmee doen

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. U.A. van der Heide

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de
Radiotherapie, in het bijzonder Beeldvormende Technieken in de Radiologie
aan de Universiteit Leiden

vanwege het Nederlands Kanker Instituut

op vrijdag 10 juni 2016



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, leden van het bestuur van de stichting Het Nederlands Kanker Instituut en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel; zeer gewaardeerde toehoorders,

Beeldvormende technieken

In de 17^e eeuw ontwikkelde Antoni van Leeuwenhoek een apparaat waarmee hij zichtbaar kon maken wat met het blote oog niet zichtbaar was. De Van Leeuwenhoek microscoop, zoals hier in Leiden in het Museum Boerhaave te zien, bestond uit een piepklein lensje, eigenlijk niet meer dan een druppel glas, en een houder waarop een preparaat geprikt werd. Terwijl er al samengestelde microscopen bestonden, was hun vergroting beperkt tot hooguit tientallen keren. Met een bijzondere techniek om lenzen te maken, lukte het Van Leeuwenhoek vergrotingen van honderden keren te bereiken. Hij werd bekend door zijn vele ontdekkingen in de celbiologie en microbiologie.¹ Een ervan was het gestreepte patroon in spierweefsels. Hij noemde het globules, we kennen ze nu als sarcomeren.²

In de klinische praktijk wordt de diagnose van kanker bij patiënten definitief gesteld op basis van biopsie materiaal dat onder een microscoop wordt bekeken. Ook na een operatie wordt het tumorweefsel in dunne plakjes opgesneden en bestudeerd. Het microscopische beeld geldt als de gouden standaard voor het vaststellen van de uitbreidheid van de ziekte en het type tumor.

Toch heeft de gangbare microscopie zo zijn beperkingen. Het is nodig weefsel uit de patiënt te nemen, en in dunne plakjes op te snijden voordat een patholoog het kan bestuderen. Hoewel ook in de microscopie de ontwikkelingen doorgaan³, is het lastig om functioneel weefsel in het lichaam te bekijken. Voor het voorbereiden van een behandeling, of het vervolgen van de effecten van een behandeling is dat niet handig.

De behoefte aan niet-invasieve technieken waarmee weefsel in vivo kan worden afgebeeld is dan ook groot. De CT scanner,

door Godfrey Hounsfield ontwikkeld in het onderzoekslab van EMI, gebruikt Röntgenstraling en computer tomografie.⁴

MRI, ook in de jaren '70 van de vorige eeuw ontwikkeld, is een fundamenteel andere manier om beelden te genereren. Door het schakelen van magnetische gradiënten en het geven van pulsen radiofrequente straling, kun je verschillende contrasten creëren waarmee de anatomie van een patiënt kan worden afgebeeld.^{5,6} Juist het superieure contrast voor zachte weefsels maakt het mogelijk kanker van normaal weefsel te onderscheiden. Daarmee is MRI een essentiële techniek geworden in de diagnostiek van patiënten met kanker.

Hoewel we met MRI microscopische structuren niet kunnen afbeelden, maakt de veelzijdigheid van MRI het mogelijk om meer zichtbaar te maken dan anatomie alleen. We kunnen met diffusie-gewogen MRI de structuur van weefsel op microscopisch niveau misschien niet afbeelden, maar wel karakteriseren. Met dynamische contrast-versterkte MRI kunnen we eigenschappen van de microvasculatuur bloot leggen. MR spectroscopie maakt het mogelijk metabolieten in weefsel te meten. Samen met de belangrijkste andere techniek voor beeldvorming, positron emissie tomografie, ofwel PET, hebben we hiermee de mogelijkheid de functie van het weefsel zichtbaar te maken.

In de praktijk van een oncologische behandeling zijn CT, MRI en PET beeldvormende technieken die dagelijks worden gebruikt om de diagnose van een patiënt te stellen. Voor een behandeling met radiotherapie is hun rol echter een andere.

Radiotherapie

In de radiotherapie wordt een patiënt bestraald met ioniserende straling, waarmee het DNA van cellen wordt beschadigd. Bij de meest gebruikte variant, de uitwendige radiotherapie, wordt een patiënt van verschillende kanten bestraald, zodat de dosis in het centrum hoog is, en buiten het doelgebied snel afvalt. Door de vorm van het bestralingsveld aan te passen, kan een

dosisverdeling worden gestuurd. Waar dat vroeger gebeurde met een beperkt aantal bestralingsvelden, worden tegenwoordig met intensiteit gemoduleerde radiotherapie en 'volumetric arc therapy' tientallen of zelfs meer dan honderd kleine velden gecombineerd om een dosisverdeling te maken die precies past rondom de vorm van het doelvolume.

Een andere techniek is brachytherapie, waarbij radioactieve bronnen met katheters tot dichtbij of zelfs in de tumor worden gebracht. De patiënt wordt van binnenuit bestraald, zodat een hoge dosis in de tumor wordt afgegeven en het normale weefsel maximaal wordt ontzien. Weer een andere ontwikkeling betreft protonentherapie. Deze techniek neemt de afgelopen paar jaar een grote vlucht. Op het moment worden op meerdere plekken in Nederland protonenversnellers geïnstalleerd. Het Leids Universitair Medisch Centrum neemt hieraan deel in het kader van het Holland PTC.

De kern van al deze technieken is dat ze tot doel hebben een dosisverdeling te maken die de tumor heel precies bestraalt, en omliggend gezond weefsel spaart. De bereikte dosisverdeling varieert per techniek, maar ze maken allemaal gebruik van hetzelfde principe. Dat principe is dat we controle hebben over de plaats in het lichaam waar we de dosis afgeven en waar niet. Hiermee onderscheidt radiotherapie zich van bijvoorbeeld chemotherapie.

Die spatiele controle vereist wel dat we tijdens een bestraling goed moeten opletten dat de dosis wel wordt afgegeven op de plek die we bedoelen. Heeft een patiënt niet bewogen? Is de tumor in de onderbuik niet verschoven doordat bijvoorbeeld blaas of endeldarm meer of minder gevuld zijn dan tijdens de planning van de behandeling? Is een tumor in de loop van de behandeling misschien kleiner geworden, waardoor gezonde organen in het hoge dosisgebied terecht komen?

Om te kunnen garanderen dat die mooie dosisverdelingen ook inderdaad op de juiste plek worden afgegeven wordt weer

gebruik gemaakt van beeldvormende technieken: in eerste instantie gebeurde dit met doorlichtingsbeelden, maar nu wordt in de regel een cone-beam CT scan gemaakt vlak voor de bestraling. En ook hier biedt MRI weer grote voordelen. Samen met het UMC Utrecht en een consortium van 5 andere instituten in het buitenland en met Elekta en Philips, werken we in het Antoni van Leeuwenhoek aan de introductie van een geïntegreerde MRI versneller, waarmee patiënten bestraald kunnen worden terwijl MRI opnamen worden gemaakt.^{7,8} Met deze techniek, ontwikkeld in Utrecht door de hooggeleerde Lagendijk en de hooggeleerde Raaymakers, kunnen we voor het eerst zien wat we bestralen.

Bij brachytherapie zien we eenzelfde ontwikkeling: steeds meer beeldvorming wordt toegepast rondom de behandeling om te garanderen dat de dosis inderdaad precies op de plek wordt afgegeven die bedoeld was. En ook bij protonentherapie wordt in toenemende mate aandacht besteed aan positieverificatie met steeds geavanceerder beeldvormende technieken.

Hoe weten we wat we moeten bestralen?

De bestralingstechnieken hebben de afgelopen 20 jaar een enorme ontwikkeling doorgemaakt. We kunnen zeer precies gevormde dosisverdelingen maken en met MRI-geleide radiotherapie kunnen we garanderen dat we de dosis afgeven op de plek die we willen. Maar een nauwkeurige bestralingstechniek heeft niet zoveel zin als we niet in staat zijn precies te definiëren waar we die dosis wel en niet moeten deponeren. Wat is het doelgebied? Hoe goed kunnen we dat identificeren, en tot welke dosis moeten we dat dan bestralen? Ook hier doen we weer een beroep op de beeldvormende technieken die ik eerder noemde: CT, MRI en PET. Het doel van een beeldvormend onderzoek is nu echter niet om een diagnose te stellen - die is al bekend als een patiënt bij een afdeling radiotherapie is gekomen. Het gaat er nu om het doelgebied van bestraling zo nauwkeurig mogelijk te definiëren.

Hier zit een probleem. Het blijkt dat we er niet zo goed in zijn. Er zijn veel studies gedaan waarin meerdere radiotherapeuten

een doelgebied intekenen op dezelfde CT beelden. De variatie in afgelijnde volumes is groot en vormt een van de grootste bronnen van onnauwkeurigheid in de behandeling. Om die reden wordt in toenemende mate MRI of PET toegevoegd, maar ook dan blijkt er nog flinke variatie voor te komen.⁹

Wat kunnen we daaraan doen? Een deel van het probleem is dat doelgebied voor bestraling niet hetzelfde is als de tumor zoals zichtbaar op beeldvorming. Een radiotherapeut heeft meer informatie, heeft de patiënt gezien en mogelijk op basis van andere technieken informatie gekregen over de uitgebreidheid van de ziekte. Klinische afwegingen kunnen een intekening van een doelgebied sterk beïnvloeden. Scholing is dan ook makkelijker gezegd dan gedaan. Het gaat er niet primair om radiotherapeuten bij te scholen in de radiologie en nucleaire geneeskunde. Het probleem van intekenen is niet hetzelfde als diagnostiek. In het kader van het MRI-versneller project hebben we recent in het Antoni van Leeuwenhoek een workshop georganiseerd, onder leiding van dr. Baukelien van Triest, over het intekenen van het doelgebied voor bestraling van het rectumcarcinoom. In eerste instantie varieerden de intekeningen van de radiotherapeuten aanzienlijk. Na een gezamenlijke sessie waarin radiotherapeuten en radiologen met elkaar de intekeningen bespraken, werd dit herhaald. Nu bleek de variatie inderdaad kleiner te zijn geworden, maar nog wel te bestaan. Recente publicaties tonen aan dat het opstellen van richtlijnen en het aanbieden van specifieke training, de variatie tussen waarnemers kan beperken.^{9,10}

Een geïnstitutionaliseerde samenwerking, waarin radiotherapeuten, radiologen en nucleair geneeskundigen met elkaar samenwerken, en met elkaar moeilijke intekeningen bespreken, vraagt wel wat van alle betrokkenen: de radiotherapeut moet zich bewust zijn van een mogelijke achterstand in kennis bij het beoordelen van beelden: wat is een artefact in het beeld, kan een afwijking iets anders zijn dan een tumor? De radioloog en nucleair geneeskundige moeten zich realiseren dat definiëren van een doelgebied voor bestraling vraagt dat je op een

andere manier naar beelden kijkt dan wanneer het doel diagnose of staging van de ziekte is.

Een goede samenwerking tussen de disciplines is dus van groot belang. Het helpt hierbij niet dat het intekenen van doelgebieden lang als exclusief terrein van de radiotherapeut werd gezien, en dat de intekensoftware geïntegreerd is met software voor het maken van bestralingsplannen. De radioloog en nucleair geneeskundige staan hierdoor op afstand. Het zou de voorkeur hebben als het intekenen van CT, MRI en PET ten behoeve van radiotherapie geïntegreerd zou zijn met het proces van beoordelen van beelden in de diagnostiek. Gezamenlijke software waarmee beide disciplines de beelden kunnen beoordelen en intekenen zou dat proces in hoge mate ondersteunen.

Een praktisch probleem bij de interpretatie, juist ook in de samenwerking tussen radiotherapeuten en radiologen, is dat de standaard diagnostische beelden voor radiotherapie vaak ongeschikt zijn. De beelden moeten worden gebruikt om de bestralingsbehandeling te plannen en dosisberekeningen uit te voeren. De patiënten moeten daarom tijdens het scannen in precies dezelfde houding liggen als tijdens de bestraling. Dit is niet altijd triviaal. Bijvoorbeeld voor hoofd-hals kanker, moeten patiënten in een masker worden gefixeerd. Dit is echter niet compatibel met de MRI ontvangstspoelen die in de diagnostiek worden gebruikt om de zwakke MRI signalen op te vangen. De alternatieve oplossingen voor radiotherapie leveren aan de andere kant een slechtere beeldkwaliteit op. Samen met de hooggeleerde Webb werken we in het LUMC aan een oplossing voor dit probleem.

Een andere aspect is dat MRI beelden geometrisch betrouwbaar moeten zijn, een eis die voor diagnostiek veel minder zwaar telt.¹¹ Weer een ander punt is dat in veel intekenpakketten alleen axiale beelden kunnen worden gebruikt, terwijl een radioloog een specifieke oriëntatie van de beelden nodig heeft voor zijn beoordeling. Deze praktische zaken maken dat stan-

daard beelden van een afdeling radiologie, hoewel heel geschikt voor diagnostiek, vaak niet bruikbaar zijn voor radiotherapie. In gesprek tussen fysici en artsen van beide afdelingen moeten daarom scanprotocollen worden ontwikkeld waarmee aan de eisen van radiotherapie wordt voldaan.

Met scholing, consensus richtlijnen, en een optimale interdisciplinaire samenwerking kan veel worden bereikt. Maar ook dan zijn we er nog niet. In een studie naar het intekenen van prostaattumoren op basis van multiparametrische MRI, vroegen we 6 teams bestaande uit een radiotherapeut en radioloog dit te doen. We voerden de studie uit op een cohort van 20 patiënten die na hun MRI onderzoek een prostatectomie ondergingen, zodat we de operatiepreparaten ter beschikking hadden waarmee we de locatie en omvang van de tumoren konden verifiëren. De resultaten bleken teleurstellend. De teams vonden weliswaar de indexlaesie in de prostaat, maar de standaard deviatie tussen de contouren was ongeveer 2,5 mm, met uitschieters in afstand tot 6 mm.¹²

Wat is hier aan de hand? Alles lijkt optimaal: er bestaan internationale richtlijnen voor tumor detectie op basis van multiparametrische MRI¹³, de artsen waren zeer ervaren en we hadden een optimale samenwerking tussen alle disciplines. Maar de oorzaak lijkt wat fundamenteeler te zijn. Wanneer we kijken in de pathologie, op een schaal die voor een radiotherapeut niet zichtbaar is, dan zien we dat tumoren grillig zijn, rafelige randen kunnen hebben, dat ze uiterst heterogeen zijn. Op MRI beelden, smeert deze heterogeniteit uit, en ontstaan diffuse randen. Het is dan misschien niet zo verbazend dat het lastig is op zo'n beeld een éénduidige begrenzing te definiëren. Dit is dus niet de juiste benadering van het probleem.

Naar een statistische benadering

Kunnen computerprogramma's dit beter? In meerdere groepen wordt gewerkt aan de ontwikkeling van automatische methodes om beelden te interpreteren. Voor prostaatkanker zijn er verschillende publicaties die laten zien dat automatische detec-

tie van tumoren op basis van multiparametrische MRI mogelijk is.^{14,15,16} Maar detectie van een tumor is niet hetzelfde als het aflijnen van een doelgebied ten behoeve van het plannen van een bestraling. In mijn groep werken we aan dit probleem. We hebben een model ontwikkeld dat op basis van multiparametrische MRI per voxel (volume element) in de plaatjes aangeeft wat de kans is dat er tumor voorkomt. Dit leidt tot een nieuw plaatje waarin de waarschijnlijkheid van tumor is gerepresenteerd. We hebben dit gevalideerd met MRI beelden van 2 groepen patiënten die behandeld werden met een prostatectomie, in een samenwerking tussen het Universitair Ziekenhuis Leuven en het Antoni van Leeuwenhoek. Op het eerste gezicht zien deze nieuwe beelden er plausibel uit: gebieden met een hoge kans op aanwezigheid van tumor komen inderdaad overeen met de locaties die door de patholoog als tumor zijn aangemerkt.

Maar als we hier wat beter over nadenken, lopen we tegen de vraag aan wat we moeten met een uitspraak dat de kans op tumor in een voxel een bepaald percentage is. Wat betekent dat? Hier is het nuttig de vergelijking te maken met weersvoorspellingen. We zien vaak uitspraken als: "de kans op regen is 40%". Hoe valideer je zo'n uitspraak? Als het op de gegeven dag niet regent, is het model dan goed of fout? Wat we eigenlijk moeten doen is zoveel mogelijk dagen bekijken met de voorspelling dat er 40% kans op regen was. Als het dan in 40% van die dagen regent, en in 60% niet, dan is het model correct.

We hebben een dergelijke validatie uitgevoerd voor ons waarschijnlijkheidsmodel voor prostaatkanker¹⁷: alle voxels in de beschikbare patiënten werden gesorteerd naar waarschijnlijkheid. Vervolgens keken we hoeveel voxels daadwerkelijk tumor bevatten en hoeveel niet. Dat leidde tot een grafiek waarin de werkelijke fractie tumor voxels is uitgezet tegen de waarschijnlijkheid. We zien dat de punten netjes verdeeld zijn rondom de rechte lijn. Dat betekent dus dat waar we voorspellen dat er 50% kans op aanwezigheid van tumor is, inderdaad in de helft van de gevallen tumor wordt aangetroffen en in de andere helft niet.

We hebben hetzelfde model ook vergeleken met de intekeningen van de 6 teams van radiotherapeut en radioloog. We zien hier dat bij voxels die door geen van de teams werden aangemerkt als tumor, het model ook een lage kans voorspelt. De kans neemt toe met het aantal teams dat de voxels in hun aflijning meeneemt. Het lijkt er dus op dat we met het model een weergave krijgen van de mate van consensus tussen experts.

Een dergelijke statistische benadering is een logisch vervolg op een ontwikkeling binnen de radiologie waarbij met systematische rapporteren in risicoklassen de zekere en minder zekere gebieden kunnen worden benoemd. Een systeem als PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System)¹³ biedt een elegante methode om zekerheid over wat je ziet, maar ook onzekerheid daarover, te rapporteren. Voor radiotherapie is dit heel bruikbaar.

Dose painting

We hebben nu een model waarmee we de kans op aanwezigheid van tumor kunnen afleiden van MRI beelden. Maar dit helpt ons niet om een definitieve beslissing te nemen over het doelgebied voor bestraling. Het legt alleen maar vast dat er gebieden zijn waar we op basis van de beelden geen harde uitspraak kunnen doen. Wat kunnen we hiermee in het kader van een radiotherapeutische behandeling? Aan de ene kant hebben we een zeer hoge precisie om dosis te deponeren waar we willen, aan de andere kant is juist de definitie van het doelgebied aan grote onzekerheid onderhevig, deels veroorzaakt door heterogeniteit in het weefsel en de beperking van beeldvormende technieken om die heterogeniteit zichtbaar te maken.

Hier moeten we een beroep doen op een tweede bijzondere eigenschap van radiotherapie: de dosis differentiatie. Radiotherapie werkt door het DNA van cellen te beschadigen. Dit is een statistisch proces: hoe hoger de dosis, des groter het aantal cellen dat stuk gaat en des te kleiner de kans dat in een tumor cellen overblijven die weer tot een nieuwe tumor kunnen uitgroeien. Je kunt dit losjes vergelijken met kegelen: hoe meer

ballen je kunt gooien, des te groter de kans dat je alle kegels omkrijgt. Heb je nu twee keer zoveel kegels, dan heb je ook meer ballen nodig om die allemaal om te gooien. Volgens dezelfde redenering is er een hogere dosis nodig, wanneer een tumor groter is en er dus meer cellen moeten worden beschadigd.¹⁸

We stemmen in de radiotherapie de stralingsdosis dus af op het aantal tumorcellen. Dit principe wordt al sinds jaar en dag gevolgd: we definiëren een GTV (gross tumor volume) als de tumor die we op CT, MRI en PET kunnen waarnemen. Maar we weten dat er ook tumorcellen kunnen zitten in het gebied rondom het zichtbare gedeelte: rafelrandjes, sprietjes, of cellen die via de lymfebanen zijn begonnen zich te verspreiden. We weten dat als we deze cellen niet bestralen, de kans op terugkeer van de ziekte groot is. Dit volume wordt CTV (clinical target volume) genoemd. De CTV marge rondom de tumor wordt dus niet bepaald door wat we kunnen zien, maar door klinische ervaring en kennis van gebieden waar kankercellen kunnen zitten. Omdat er minder kankercellen in de CTV marge zitten dan in de zichtbare tumormassa, kan dit behandeld worden met een lagere dosis.

Dit betekent dus dat radiotherapie geen binaire behandelingsmethode is: we hoeven niet, zoals een chirurg, te beslissen of we een stukje weefsel wegnemen of niet, maar we kunnen dit gradueel variëren: meer dosis waar we veel tumorcellen zien, wat minder dosis waar we minder tumorcellen verwachten. Traditioneel wordt dit principe wel gebruikt, maar niet in zijn volle consequentie doorgevoerd: De richtlijnen van de International commission on radiation units (ICRU) schrijven nog steeds voor dat een radiotherapeut een GTV en CTV definieert op basis van de beelden die voor een behandeling worden gemaakt.¹⁹ Dat betekent weliswaar geen 2 categorieën, wel of geen tumor, maar 3; tumor die we zien: GTV, tumor die we niet zien: de CTV marge, en gezond weefsel. Dat is een weinig radicale manier om met de mogelijkheden van dosis differentiatie om te gaan en belangrijker: het probleem van onzekerheid over aflijningen blijft hiermee bestaan.

We hebben daarom voor prostaatkanker gekeken of we het probleem van aflijnen helemaal kunnen omzeilen. We kunnen een statistische benadering kiezen en het dosisniveau afstemmen op de kans dat zich tumor in een stukje weefsel bevindt, zoals afgeleid van de multiparametrische MRI beelden. Gebieden waar die kans op basis van de beelden heel groot is krijgen een hoge dosis, vergelijkbaar met de klassieke GTV dosis. Gebieden waarvan we op basis van de beelden geen indicatie hebben dat er zich tumor bevindt, krijgen een lage dosis, vergelijkbaar met een CTV dosis. Gebieden met een tussenliggende kans, krijgen ook een tussenliggende dosis.

In plaats van radiotherapeuten en radiologen het mes op de keel te zetten door hen te vragen een lijn te zetten op moeilijk te interpreteren plaatjes, kunnen we ten volle gebruik maken van de twee eigenschappen die radiotherapie tot een unieke behandelmethode maken ten opzichte van systemische therapie en chirurgie: spatiale controle en dosis differentiatie. We erkennen dat de onderliggende pathologie een grillige begrenzing van de tumor laat zien, die een wat geleidelijker afval in dosis rechtvaardigt.

Het aardige is dat we dit proces helemaal kunnen automatiseren: in een recent afgerond project hebben we dit in samenwerking met collega's van de universiteiten van Leuven, Aarhus, Eindhoven en Delft, en met Philips uitgewerkt. We zijn begonnen met het optimaliseren van de beelden: hoe maak je de best mogelijke beelden, waarop je tumoren beter kunt zien, een hogere resolutie bereikt en dus de grens tussen wat je ziet en niet ziet steeds verder opschuift.

Voor een stabiele methodologie, is het nodig dat je voorbereid bent op nieuwe technologie: scanners worden met de dag beter, sneller. Plaatjes worden steeds mooier. Door de stap te maken naar kwantitatieve afbeeldingstechnieken kun je er voor zorgen dat de informatie wat betreft het contrast van beelden gelijk blijft tussen verschillende instituten met oude of nieuwe scanners. De verschillen zitten hem dan alleen nog in resolutie, precisie en snelheid.

Vanuit dat idee zijn we begonnen met kwantitatieve MRI beelden: T2, de apparent diffusion coefficient uit diffusie gewogen MRI, en de transfer constant uit dynamische contrast-versterkte MRI. Deze worden gebruikt om het beeld af te leiden dat de kans op aanwezigheid van tumor representeert. Op basis van klassieke radiobiologische modellen wordt deze kans vertaald in een voorgeschreven dosis. In plaats van een vaste dosis per ingetekend doelgebied, gebruiken we deze afbeelding van voorgeschreven dosis bij het opstellen van een bestralingsplan.

De FLAME trial

Deze pijplijn werkt dus in principe. Maar de stap van waarschijnlijkheid van aanwezigheid van tumor naar voorgeschreven dosis is nog onzeker. Hier gebruiken we op dit moment radiobiologische modellen. Om dit definitief te kunnen vaststellen moeten we gebruik maken van data uit grote klinische studies. Hiervoor zullen we de FLAME data gebruiken. FLAME is een grote gerandomiseerde studie naar het effect van focale dosisverhoging binnen de prostaat.²⁰ In Utrecht, Antoni van Leeuwenhoek, Leuven en Nijmegen hebben in totaal 571 patiënten aan deze studie deelgenomen. Het primaire doel van de studie was vast te stellen of het focaal verhogen van de dosis in de zichtbare tumor in de prostaat een voordeel heeft voor de patiënt. Deze vraag is relevant omdat in deze groep patiënten de standaard behandeling nog steeds bij zo'n 30% niet tot definitieve controle van de ziekte leidt. We hopen de vraag te kunnen beantwoorden of de metastasen, die zich vaak jaren later manifesteren, al microscopisch aanwezig waren op het moment van behandelen, of dat ze zich later konden ontwikkelen omdat de primaire tumor onvoldoende dosis had gekregen.

Maar dezelfde gegevens uit de FLAME trial zullen we ook gebruiken om dosis effect relaties vast te stellen: we kunnen op basis van de multiparametrische MRI beelden bekijken welke eigenschappen in weefsel, in combinatie met welke dosis wel of niet tot controle van de ziekte leiden. Hiermee omzeilen we het probleem van het aflijnen van tumoren, en kijken we rechtstreeks naar een verzameling karakteristieken in de beelden,

‘features’ in jargon, en hun relatie met uitkomst. Dat betekent ook dat we een stap verder gaan dan alleen kijken naar de kans op aanwezigheid van tumor. Ook de eigenschappen van de tumor die verband houden met hun stralingsgevoeligheid, kunnen nu worden onderzocht. Dit type onderzoek wordt tegenwoordig ‘radiomics’ genoemd.

Beeldvormende technieken in de radiotherapie

Om ten volle gebruik te kunnen maken van de twee eigenschappen die radiotherapie haar unieke plaats geven binnen de oncologische behandelmethoden, hebben we dus beeldvormende technieken nodig. De zichtbaarheid van een tumor verloopt gradueel: in het centrum van een grote tumor zijn we heel zeker van onze zaak. Op wat grotere afstand zien we geen tumor meer. Ook daar zijn we zeker. Maar we weten ook, dat in dat gebied kleine groepje tumorcellen kunnen zitten, beneden de detectiedrempel van onze beeldvorming. Een belangrijk deel van het werk moet dus gaan over het omlaag brengen van die detectiedrempel. Als we kleinere tumoren kunnen zien, kunnen we ervoor kiezen ze specifiek te behandelen, terwijl we voor de rest van het weefsel een nog lagere CTV dosis kunnen hanteren. Ik hoop dat de samenwerking met de MR-fysica groep hier in het LUMC op dit punt gaat helpen om die noodzakelijke verbetering van beeldvormende technieken een stap verder te brengen. Voor het tussenliggende gebied, waar we moeite hebben een grens van de zichtbare tumor te definiëren, denk ik dat we de statistische benadering moeten volgen: juist de kracht van radiotherapie is dat we deze onzekerheid rechtstreeks kunnen vertalen naar dosisvariaties.

Ik heb als voorbeeld de uitwendige radiotherapie van prostaatkanker gebruikt, maar ook bij veel andere tumoren is de begrenzing van een doelgebied complex en zijn tumoren heterogeen. Dit speelt ook bij tumoren in de endeldarm. Een complicerende factor daarbij is de beweeglijkheid van het doelgebied. Met de MRI-versneller die op het moment in het Antoni van Leeuwenhoek wordt geïnstalleerd, verwachten we een veel preciezer bestraling te kunnen uitvoeren, waardoor de grote

veiligheidsmarges, die nu mee worden bestraald, verkleind worden. Dat zou de toxiciteit van de behandeling moeten beperken. Tegelijk werken we in een gezamenlijk project met de hooggeleerde Marijnen in Leiden en de hooggeleerde Nagtegaal in Nijmegen aan beeldgestuurde brachytherapie voor deze patiënten. Hier kan een extreem hoge lokale dosis worden gegeven, terwijl de dosis op afstand verwaarloosbaar is. In dit project zullen we de patiënten in de weken na bestraling tot aan de operatie vervolgen met behulp van MRI en gaan we de beelden vergelijken met de gegeven dosis en het operatiepreparaat. We denken zo te kunnen vaststellen wat de effecten van de dosisvariaties zijn op de tumor en op het gezonde weefsel.

Met de komst van professor Beets-Tan en haar groep heeft het radiologisch onderzoek van endeldarmkanker in het Antoni van Leeuwenhoek een krachtige impuls gekregen. In mijn samenwerkingen binnen het Antoni van Leeuwenhoek en het LUMC komen nu de volle breedte van beeldvormende technieken en radiotherapeutische behandelmethoden bij elkaar.

De klinisch fysicus in de radiotherapie

De hoge mate van spatiële controle, gekoppeld aan een heterogeen en diffuus doelgebied vergt creativiteit in het ontwikkelen van goede behandelmethoden. De fysicus speelt in de afstemming hiervan een sleutelrol. Deze complexiteit maakt echter dat het niet triviaal is aan te tonen dat alle mooie nieuwe bestralingstechnieken ook echt voordeel opleveren voor de patiënt. Dit, terwijl de samenleving in toenemende mate vraagt om rechtvaardiging van extra kosten die deze technieken met zich meebrengen. Het klassieke model om het effect van nieuwe medische behandelingen te bewijzen, is het uitvoeren van fase I, II en III studies, waarbij een gerandomiseerde studie, waar patiënten loten tussen de experimentele en standaardbehandeling, als ultiem bewijs geldt. Voor de radiotherapie, wringt dit: kun je positieverificatie in een gerandomiseerde studie testen, waarbij je bij een deel van de patiënten bewust besluit niet te kijken of je de tumor wel goed bestraalt, terwijl je dit in de studie arm wel doet? Ik denk dat dit niet ethisch is.

Juist omdat we weten waar we wel en niet stralen, moeten we geen trials ontwerpen die dit negeren. Omdat we dosis per locatie variëren, moeten we in onze studies niet doen alsof behandelingen homogeen zijn. In plaats daarvan moeten we zoeken naar manieren om het effect van die dosis op tumor controle en toxiciteit te bepalen. De beeldvormende technieken die bij de bestraling worden gebruikt maken het mogelijk precies te herleiden welke dosis we daadwerkelijk gegeven hebben op de verschillende gezonde structuren en de tumor.

Wanneer we daarmee dosis-effect relaties kunnen vinden, dan kunnen we die gebruiken bij het ontwerpen van nieuwe behandelingen. We kunnen ook schattingen maken van het effect van een nieuwe techniek waarmee andere dosisverdelingen worden gegeven dan de conventionele. Het concept van model-based indicaties dat voor protontherapie wordt gehanteerd²¹ en is geaccepteerd door de Nederlandse zorgverzekeraars, is hier een mooi voorbeeld van.

Onderzoekers met een opleiding als fysicus of biomedisch technoloog zijn essentieel bij het schrijven van klinische studies en moeten vanaf de ontwerpfasen nadenken hoe de gegevens over dosisverdeling en dosis-effect relaties het best verzameld kunnen worden. Het betekent dat we veel preciezer moeten kijken naar de respons van tumor en gezond weefsel op de bestraling, en frequent een MRI of PET onderzoek moeten doen tijdens de behandeling. Hoewel niet het primaire doel van de MRI-versneller, biedt het feit dat een patiënt dagelijks in een MRI scanner wordt bestraald wat dat betreft spannende mogelijkheden.

Waar in de klinisch fysicus zich onderscheidt van de onderzoekers, is de nauwe samenspraak met de klinische praktijk. Dit richt zich niet altijd op het ontwikkelen van de nieuwste technieken voor de toekomst, wel op de behandeling van een patiënt die zich nu op de afdeling aanmeldt. Het werk van de onderzoekers is zichtbaar. We schrijven artikelen en houden voordrachten op congressen. Het werk van de klinisch fysicus

is wat minder opvallend. Het uitvoeren van een goede kwaliteitsborging, de implementatie van de nieuwe technologie in een setting waarbij niet 1 patiënt in een studie behandeld wordt, maar waarbij het als een routine techniek veilig in de kliniek is ingebed, is essentieel voor een moderne kliniek.

Het veilig omgaan met medische technologie is een belangrijk aspect van het vak van klinisch fysicus. Dat wordt buitengewoon goed zichtbaar wanneer zich incidenten voordoen. Vanuit een georganiseerd wantrouwen leiden incidenten dan ook vaak tot een publieke roep om meer maatregelen, controles, audits. Dit is heel zichtbaar, maar heeft als belangrijk nadeel dat het verlamd kan werken. Als we niet opletten remt het innovatie, waarmee nieuwe behandelmethoden later, of helemaal niet, ontwikkeld worden. Ook dit leidt tot schade aan de volksgezondheid, maar die schade is minder zichtbaar dan het incident.

Het is cruciaal dat we het vak van klinisch fysicus niet definiëren in termen van het opstellen van regels en het administreren van procedures, met de klinisch fysicus als hoeder van een convenant medische technologie. Veiligheid en procedures die de veiligheid borgen zijn essentieel, maar kunnen schuren met de wens nieuwe technieken en behandelmethoden snel te transleren naar de kliniek. Een veiligheidscultuur moet daarom geworteld zijn in de deskundigheid van het betrokken personeel. In het Antoni van Leeuwenhoek is dit bij de afdeling radiotherapie sinds jaar en dag opgepakt met het model van implementatiegroepen. Dit zijn groepen van onderzoekers en klinisch fysici met de specifieke taak wetenschappelijke vindingen op een veilige manier beschikbaar te maken voor routine gebruik. Dit model is denk ik een van de verklaringen waarom in het Antoni van Leeuwenhoek mooi wetenschappelijk onderzoek zo succesvol wordt gecombineerd met een heel moderne kliniek.

Het is van het grootste belang dat we de klinische fysica blijven definiëren binnen het kader van mede behandelen en dat we samen met radiotherapeuten en laboranten problemen

oplossen voor complexe patiënten waarbij standaard opties niet werken. Het gaat hier vaak over compromissen tussen een ideale technologie die nog niet beschikbaar is en de klinische noodzaak van dit moment. Dat is misschien minder zichtbaar, maar zeker niet minder belangrijk.

Dankwoord

Zelf bevind ik me in de gelukkige positie dat ik een gemengde functie heb. Ik mag me voor een groot deel bezig houden met onderzoek en ontwikkeling, maar maak ook deel uit van de klinische fysica staf. Daar kom ik in aanraking met de dagelijkse gang van zaken, de dagelijkse problemen en de oplossingen die daarvoor worden verzonnen. Hoewel ik moet erkennen dat mijn eigen werk wat meer op afstand van deze dagelijkse kliniek staat, ben ik mijn collega klinisch fysici dankbaar dat ze me met beide benen op de grond houden. In het bijzonder mijn collega Christoph Schneider wil ik noemen. Ik waardeer de discussies die we vaak voeren, en jouw diep doordachte ideeën over allerlei onderwerpen. Ook bij het voorbereiden van deze voordracht heeft me dat weer geholpen.

De benoeming op deze leerstoel ervaar ik als een grote eer. Ik ben het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC en het bestuur van de stichting Het Nederlands Kanker Instituut zeer erkentelijk voor deze benoeming. Ook ben ik dank verschuldigd aan de hooggeleerde Fibbe en het bestuur van divisie 4 in het LUMC en aan het curatorium van de leerstoel.

Hooggeleerde Verheij, beste Marcel, ik ben je dankbaar voor je inspanning om deze leerstoel tot stand te brengen en voor de mogelijkheden die je me binnen het Antoni van Leeuwenhoek biedt. De mogelijkheden voor onderzoek in het instituut zijn heel bijzonder, en ik ben dan ook heel blij dat jij en Corine van Vliet me hebben overgehaald naar Amsterdam te komen.

Hooggeleerde Marijnen, beste Corrie. Je hebt je vanaf het eerste moment met overtuiging ingezet voor mijn benoeming. De

samenwerking met jou is altijd weer een feest. We zijn mooi op weg met het rectum brachy project en ik heb er alle vertrouwen in dat we nog meer mooie projecten kunnen opzetten, waar beide afdelingen verder mee kunnen.

Hooggeleerde Voest, beste Emiel, de eerste keer dat ik je tegen kwam was toen je bij de afdeling biofysica in Utrecht langs kwam om ESR experimenten te doen. Ik was daar op dat moment bezig met mijn promotieonderzoek. Ik vind het heel leuk dat ons pad zich weer gekruist heeft en ben heel blij met je inzet vanuit de Raad van Bestuur van het Antoni van Leeuwenhoek voor het versterken van beeldvormende technieken in het instituut.

Met de hooggeleerde Lelieveldt bleek dat er al verbanden bestonden tussen ons onderzoek nog voor dat we elkaar hadden leren kennen. Zijn methoden voor visualisatie en analyse van multiparametrische data blijken heel bruikbaar voor het veld dat ik heb beschreven en ik hoop dan ook dat we de samenwerking verder kunnen uitbouwen.

Mijn wetenschappelijke opleiding begon als eerste promovendus van de hooggeleerde Gerritsen in het onderzoek naar het moleculaire mechanisme van motoreiwitten in spieren. Beste Hans, van jou en van mijn promotor de hooggeleerde Levine heb ik veel geleerd, niet alleen over de inhoud, maar ook over de manier van wetenschap bedrijven en het begeleiden van onderzoek.

Het onderzoek waarover ik heb verteld is het resultaat van samenwerking met een inmiddels grote groep van studenten, promovendi en postdocs. Ik vind het begeleiden van jullie een van de leukste aspecten van mijn werk. Ik krijg veel energie van jullie enthousiaste, creatieve, soms wilde ideeën, en hoop het plezier dat ik heb in het werk op jullie te kunnen over te dragen.

A particular joy are the international collaborations. The fact that we travel a lot and meet each other at numerous occasi-

ons, has resulted in great friendships. I'm particularly grateful that professor Thorwarth and professor Tanderup are present here today.

Corine van Vliet, ik dank je voor de gelegenheid die ik krijg om de rol van klinisch fysicus en groepsleider in het Antoni van Leeuwenhoek te combineren. Jij let erop dat de balans tussen onderzoek en kliniek in orde blijft, en dat is goed voor me.

Martijn Ketelaars ik ben blij met de gastvrijheid in de klinische fysica groep in Leiden en je steun bij het opzetten van een mooie onderzoeksgroep. Het symposium, waar jij veel tijd in gestoken hebt, was daar vandaag een mooie manifestatie van. Ik vind het een plezier om zowel in Amsterdam als Leiden werkzaam te zijn en ik hoop de meerwaarde van mijn rol als link tussen beide afdelingen zichtbaar te kunnen maken.

12 Ik ben mijn opleider en goede vriend, Hans Welleweerd zeer erkentelijk dat hij me heeft geïntroduceerd in dit mooie vak. De overstap van basaal onderzoek in de biofysica naar klinische fysica is voor mij heel goed geweest.

Mijn vader maakt dit helaas niet mee. Hij zou het prachtig gevonden hebben me hier in toga te zien staan, al was het misschien niet helemaal het merk dat hem voor ogen stond. Mijn moeder is hier wel, ik ben daar blij mee. Mijn beide ouders ben ik dankbaar dat ze me altijd hebben gestimuleerd het beste uit mezelf te halen, en dat ze me tegelijkertijd de ruimte hebben gegeven om mijn leven in te vullen zoals dat het beste bij mij past.

Mijn broer en zus, familie en vrienden: Ik ben dankbaar dat velen van jullie hier zijn. Mijn werk is prachtig, maar jullie zijn het die het allemaal de moeite waard maken.

Ik heb gezegd

Referenties

- 1 A.J. Kox (red.), Van Stevin tot Lorentz. Portretten van achttien Nederlandse natuurwetenschappers. Bert Bakker, Amsterdam 1990 (2e herziene uitgave). Hoofdstuk 4: Antoni van Leeuwenhoek 1632-723. A.C. Palm.
- 2 K.C. Holmes. Philosophical Transactions: Biological Sciences Vol. 359, No. 1452, Myosin, Muscle and Motility (Dec. 29, 2004), pp. 1813-8.
- 3 Alexander S., Weigel B., Winkler F., Friedl P. Preclinical intravital microscopy of the tumour-stroma interface: invasion, metastasis, and therapy response. *Curr Opin Cell Biol.* 2013 Oct; 25(5): 659-71.
- 4 Beckmann E.C. (January 2006). CT scanning the early days. *Br J Radiol.* 2006 Jan; 79(937): 5-8.
- 5 Mansfield P., Maudsley A.A. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol.* 1977 Mar; 50(591): 188-94.
- 6 Lauterbur P.C., Forster M.A. Progress in n. m. r. zeugmatography imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980 Jun 25; 289(1037): 483-7.
- 7 Lagendijk J.J., Bakker C.J. MRI guided radiotherapy: a MRI based linear accelerator. *Radiother Oncol.* 2000 Sep; 56(S1): S60-1.
- 8 MRI/linac integration. Lagendijk J.J., Raaymakers B.W., Raaijmakers A.J., Overweg J., Brown K.J., Kerkhof E.M., Van der Put R.W., Hårdemark B., Van Vulpen M., Van der Heide U.A. *Radiother Oncol.* 2008 Jan; 86(1): 25-9.
- 9 Vinod S.K., Min M., Jameson M.G., Holloway L.C. A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016, in press.
- 10 Nestle U., Rischke H.C., Eschmann S.M., Holl G., Tosch M., Miederer M., Plotkin M., Essler M., Puskas C., Schmek-Jasch T., Duncker-Rohr V., Rühl F., Leifert A., Mix M., Grosu A.L., König J., Vach W. Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial - Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer.* 2015 Nov; 51(17): 2525-33.
- 11 Liney G.P., Moerland M.A. Magnetic resonance imaging acquisition techniques for radiotherapy planning. *Semin Radiat Oncol.* 2014 Jul; 24(3): 160-8.
- 12 Steenbergen P., Haustermans K., Lerut E., Oyen R., De Wever L., Van den Bergh L., Kerkmeijer L.G., Pameijer F.A., Veldhuis W.B., Van der Voort van Zyp J.R., Pos F.J., Heijmink S.W., Kalisvaart R., Teertstra H.J., Dinh C.V., Ghobadi G., Van der Heide U.A. Prostate tumor delineation using multiparametric magnetic resonance imaging: Inter-observer variability and pathology validation. *Radiother Oncol.* 2015 May; 115(2): 186-90.
- 13 Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Margolis D., Schnall M.D., Shtern F., Tempny C.M., Thoeny H.C., Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan; 69(1): 16-40.
- 14 Viswanath S.E., Bloch N.B., Chappelw J.C., Toth R., Rofsky N.M., Genega E.M., Lenkinski R.E., Madabhushi A. Central gland and peripheral zone prostate tumors have significantly different quantitative imaging signatures on 3 Tesla endorectal, in vivo T2-weighted MR imagery. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Jul; 36(1): 213-24.
- 15 Groenendaal G., Borren A., Moman M.R., Monninkhof E., Van Diest P.J., Philippens M.E.P., Van Vulpen M., Van der Heide U.A. Pathological validation of a model based on diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for tumor delineation in the prostate peripheral zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 1; 82: e537-44.
- 16 Litjens G.J.S., Elliott R., Shih N., Feldman M., Barentsz J.O., Hulsbergen-Van de Kaa C.A., Kovacs I., Huisman H.J., Madabhushi A. Distinguishing prostate cancer from benign confounders via a cascaded classifier on multiparametric MRI. *Proc. SPIE 9035, Medical Imaging 2014: Computer-Aided Diagnosis, 903512* (March 18, 2014).
- 17 Dinh C.V., Steenbergen P., Ghobadi G., Heijmink S.W., Pos F.J., Haustermans K., van der Heide U.A. Magnetic resonance imaging for prostate cancer radiotherapy. *Phys Med.* 2016 Mar; 32(3): 446-51.

- 18 Webb S., Nahum A.E. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol.* 1993 Jun; 38(6): 653-66.
- 19 International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU-62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU 50). ICRU, Bethesda, MD; 1999.
- 20 Lips I.M., Van der Heide U.A., Haustermans K., Van Lin E.N., Pos F., Franken S.P., Kotte A.N., Van Gils C.H., Van Vulpen M. Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011 Dec 5; 12:255.
- 21 Langendijk J.A., Lambin P., De Ruysscher D., Widder J., Bos M., Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013 Jun; 107(3): 267-73.



- 1993 Promotie Universiteit Utrecht. “a fluorescence polarization study of myosin in skeletal muscle”
- 1993-1996 Post-doc Universiteit Utrecht
- 1996-1999 Post-doc University of Pennsylvania, Philadelphia
- 1999-2003 Opleiding klinisch fysisch radiotherapie, UMC Utrecht
- 2003-2011 Klinisch fysisch radiotherapie, UMC Utrecht
- 2011-heden Klinisch fysisch radiotherapie en groepsleider, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- 2015 Benoeming tot hoogleraar radiotherapie, in het bijzonder de beeldvormende technieken in de radiotherapie

Uulke van der Heide promoveerde in de moleculaire biofysica aan de Universiteit Utrecht op een studie naar het moleculaire mechanisme van spiercontractie met behulp van fluorescentie technieken. Hij zette dit werk voort tijdens post-doctorale fellowships in Utrecht en Philadelphia. In 1999 keerde hij terug naar Utrecht om de overstap te maken naar klinische fysica. In eerste instantie richtte het werk zich op de introductie van intensiteitsgemoduleerde radiotherapie in de kliniek en het verbeteren van de radiotherapie van prostaatkanker. Dit culmineerde in het mee opzetten van de FLAME trial, een gerandomiseerde studie naar focale dosisescalatie bij prostaatkanker.

Radiotherapie heeft zich de afgelopen tien jaar ontwikkeld tot een veelzijdige techniek waarmee met zeer hoge precisie dosisverdelingen kunnen worden gerealiseerd die het doelgebied nauwkeurig bestralen en tegelijk omliggend gezond weefsel sparen. Om optimaal van deze veelzijdigheid te profiteren richt hij zich op het onderzoek naar het gebruik van beeldvormende technieken in de radiotherapie. Bij het voorbereiden van een behandeling wordt MRI gebruikt, samen met CT en PET, om het doelgebied nauwkeuriger te definiëren. Bij het uitvoeren van de bestraling met uitwendige radiotherapie en brachytherapie wordt in toenemende mate MRI gebruikt om te verifiëren dat de bestraling correct plaats vindt.

Het gebruik van MRI in de radiotherapie is inmiddels een actief onderzoeksgebied waaraan hij deelneemt in internationale netwerken. Door onderwijs binnen de ESTRO school draagt hij ook bij aan de brede toepassing van deze technieken in de klinische praktijk.

