

PERSPECTIEVEN  
VOOR DE  
RADIOTHERAPIE

Dr. H.S. Reinhold

# PERSPECTIEVEN VOOR DE RADIOTHERAPIE

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van buitengewoon hoogleraar  
in de experimentele radiotherapie  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam  
op woensdag, 25 maart 1981.

door  
Dr. H.S. Reinhold



*Mijnheer de Rector Magnificus,*

*Dames en Heren Hoogleraren, Docenten en Leden van de  
Wetenschappelijke Staf,*

*Dames en Heren studenten en voorts Gij allen, die deze plechtig-  
heid met uw tegenwoordigheid vereert,*

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De mensheid heeft vanouds altijd de neiging gehad om elke nieuwigheid die zij in handen kreeg toe te passen als geneeswijze. Zodoende behoeft het ons niet te verwonderen dat reeds binnen een jaar nadat Röntgen zijn 'nieuwe soort straling' wereldkundig had gemaakt deze nieuwigheid reeds als behandeling werd geprobeerd. Dit was in 1896, en de aandoening betrof een behaarde naevus van de rughuid van een 4-jarig kind.

De aanleiding voor Leopold Freund om te proberen deze naevus te behandelen was een krantenartikel in een Weens dagblad. Daarin stond beschreven dat bij een Amerikaanse ingenieur die zich intensief met Röntgenfotografie bezig hield, uit louter ijver de haren waren uitgevallen. De conclusie leek dus gerechtvaardigd dat de straling een biologisch effect kon hebben en dit vormde de reden om de 'X'-stralen als therapeuticum te proberen. Dit vormde de aanzet tot een ontwikkeling, waar wij, ruim 80 jaar later, nog steeds intensief mee bezig zijn. In de allereerste beginperiode werd de mogelijke geneeskrachtige werking van de bestraling op vrijwel elk denkbaar ziektebeeld geprobeerd. Dit omvatte niet alleen vrijwel alle soorten huidaandoeningen, waaronder acne, maar ook neuralgieën, ontstekingen en verschillende vormen van tuberculose, alsmede oppervlakkig gelegen tumoren. Betrouwbare gegevens over aantallen behandelde patiënten en de toename van het aantal Röntgenapparaten in de beginjaren ontbreken, maar de groei moet indrukwekkend zijn geweest. Elke maand werden nieuwe ontwikkelingen of toepassingen beschreven,

soms in kranten, vaak in plaatsgebonden medische tijdschriften, zoals bijvoorbeeld het 'Münchener Medizinische Wochenschrift'. Uit deze sterk verspreide reeksen van korte mededelingen blijkt dat men ook reeds in de eerste jaren na de ontdekking van de Röntgenstraling had opgemerkt dat bestraling ernstige acute huidbeschadigingen tot gevolg kan hebben. Rapportering over ernstige late schade volgde vanzelfsprekend enkele jaren later.

Het is voor ons heden nauwelijks mogelijk om een beeld te vormen over de wijze waarop gedurende de periode rond de eeuwwisseling zich het proces voltrok dat leidde tot de hedendaagse vorm van radiotherapie. De Röntgenbuis bestond uit een grote glazen bol met enkele uitsteeksels. Hiervan leidden blanke dunne koperen draden naar een primitief hoogspanningsapparaat dat bestond of uit een electriseerapparaat, of uit een inductiespoel. De Röntgenbuis was opgehangen in een soort houten harnas boven het te bestralen gebied. Afdekking van te beschermen gebieden geschiedde door drapering met loodfolie. De eerste jaren had men nog geen idee hoever de straling zich in de diepte zou uitstrekken. Daarnaast ontbrak gedurende vele jaren een maat om de hoeveelheid straling te meten.

Wij moeten grote bewondering hebben voor degenen die in de beginjaren een behandelingswijze hebben ontwikkeld voor een mysterieuze stralingssoort, waarvan men de natuurkundige aard niet wist, die men niet behoorlijk kon meten en waarvan men het biologische effect niet kende. Er was dus weinig informatie om houvast aan te hebben en wij moeten toegeven dat deze vroege werkers op een bijna miraculeuze wijze via hun intuïtie de eerste therapeutische successen hebben behaald. In die periode liep de toepassing van straling in de kliniek duidelijk voor op de fysische kennis. Vanzelfsprekend veranderde deze situatie vrij snel toen men enigszins inzicht kreeg in de fysica en de biologische effecten van de Röntgenstralen, zoals zij een maand na die ontdekking werden genoemd.

De experimentele radiobiologie heeft vanaf het begin een belangrijke bijdrage geleverd. Experimenten op konijnen, muizen en ratten hebben aanzienlijk geholpen om de eerste werkers enigszins wegwijs te maken wat betreft de effecten van bestraling op de huid, bloedvormende weefsels en inwendige organen. Daarnaast was vrijwel de gehele dosimetrie gebaseerd op biologische effecten. Zodoende werden de eerste bepalingen over de doordringingsdiepte van de Röntgenstraling gedaan op meetgegevens, verkregen via de mate van groeiuitstel van bonenspruiten of ascaris-eieren. De nat-gemaakte bonen of de ascaris-eieren werden daartoe op de gewenste plaatsen in fantomen gefixeerd. Na bestraling volgde incubatie en werd de mate waarin de groei van de bonenspruiten was geremd of het aantal niet-uitgekomen ascaris-eieren gebruikt als maatstaf voor de biologische effectiviteit van de straling. Deze wijze van benadering doet merkwaardig modern aan, zowel wat betreft de uitvoering als ook de interpretatie van de relevante biologische processen.

Binnen 5 jaar na de ontdekking van de 'X'-straling door Röntgen werd reeds het eerste tijdschrift uitgegeven over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de Röntgenstralen. Een eigen tijdschrift als publikatiemedium voor nieuwe vondsten en ervaringen stimuleert ontwikkelingen altijd sterk, doordat de bijdragen over hetzelfde onderwerp nu gebundeld ter discussie komen en niet meer versnipperd over een groot aantal, veelal onbekende uitgaven. Ook voor doeleinden zoals het tot stand komen van standaardisatie bleken de eerste tijdschriften een essentiële rol te spelen. Dit maakte het mogelijk een afspraak te maken over toe te passen doseringen. In de beginjaren werd de gegeven dosis omschreven als een complex van factoren zoals 'hardheid' van de buis, vonkengte van de buis, stroomsterkte, frequentie van de interruptor, afstand tot de huid en natuurlijk de duur van de bestraling. Iedereen gebruikte deze parameters naar eigen inzicht, en het was dus niet mogelijk om de resultaten uit verschillende klinieken met elkaar te vergelijken. Om enigszins uit de wanorde te geraken is men uiteindelijk tot een afspraak

gekomen om de 'Huid-Erytheem-Dosis' als maatstaf te accepteren. Elk toestel werd dan ook geijkt in eenheden van Huid-Erytheem-Dosis door middel van testbestralingen op de menselijke buikhuid.

Pas tussen de jaren dertig en veertig heeft zich uiteindelijk de basis gevormd van de radiotherapie zoals wij die heden kennen. De doseringseenheid Röntgen werd ingevoerd, betrouwbare apparatuur met spanningen boven 200.000 volt kwam ter beschikking en de willekeurige reeks van behandelingen werd vervangen door een systematisch fractioneringssysteem waarbij elke dag werd bestraald gedurende een vastgelegde periode. Het beperkte doordringingsvermogen van de Röntgenstraling bleef echter een handicap voor de behandeling van diepgelegen aandoeningen. Deze handicap werd echter als zodanig wel degelijk herkend en het wachten was op verbetering van de technologie. Uiteindelijk bleek het mogelijk om, op basis van oorlogstechnologie, in de jaren vijftig zowel de cobalt stralers als de lineaire versnellers in gebruik te nemen. Vooral bij de laatsten gaat een grote indringdiepte gepaard aan een scherpe bundelbegrenzing. Met de toepassing van de moderne bestralingsapparatuur is de genezingskans van een aantal tumorsoorten door radiotherapie belangrijk toegenomen. Dit is tevens te danken aan het feit dat het mogelijk was geworden om regionale gebieden, waar mogelijk uitzaaiingen zouden kunnen zijn, in de strategie van een bestralingsplan op te nemen. De huidige 5-jaars-overlevingen van de bestraling van vroege stadia van het cervixcarcinoom en larynxcarcinoom, zoals deze bijvoorbeeld in het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut wordt uitgevoerd, lopen tot in de 80 tot 90 procent. Dit betekent dat het eventueel gunstiger effect van een vermoedelijk verbeterde bestralingsmethodiek niet kan worden bepaald, omdat het statistisch niet mogelijk is om, bij gegeven aantallen, een toename in genezing met enkele procenten te bewijzen. Hier is dus in praktische zin de mogelijkheid tot verbetering beperkt. Aan de andere kant moeten wij constateren dat er een aantal tumoren is waarvoor radiotherapie nog onvoldoende kans op genezing biedt. Genezing betekent in dit

verband het uitroeien van de tumor zonder ernstige blijvende schade aan de omgevende gezonde weefsels.

De radiotherapie heeft zich sinds zijn eerste begin zuiver op empirische basis ontwikkeld met als zeer belangrijke uitzondering de aanzet tot systematische fractionering, die werd gevormd door sterilisatie-experimenten door Regaud en Ferroux in de twintiger jaren. Zij toonden aan dat sterilisatie van testis van konijnen, zonder dat daarbij huidnecrose ontstaat, slechts mogelijk is wanneer de behandeling in meerdere fracties wordt toegediend. Het heeft niet aan pogingen ontbroken om achter het mechanisme te komen waardoor celdood wordt veroorzaakt na Röntgenstraling. Dat deze straling de sterkste invloed heeft op cellen, en speciaal op delende cellen, was reeds korte tijd na de ontdekking van het biologische effect bekend. Omtrent de aard van deze invloed heeft men nog decennia lang in het duister getast. Histologisch onderzoek op verschillende tijdstippen na bestraling bracht vanzelfsprekend alle mogelijke intensiteiten van weefsel-destructie aan het licht, maar dat vertelde niets over het mechanisme. Het verdwijnen van celdelingsfiguren in bestraald weefsel is vervolgens jarenlang een punt van onderzoek geweest zonder dat ons dit iets verder bracht. Wel werden in de veertiger jaren biofysische theorieën ontwikkeld op basis van metingen van stralingsgevoeligheid van bacteriën en gisten, maar de verkregen gegevens over celsterilisatie bleken niet te passen in het beeld van de tumorthherapie.

Dit was de toestand tot 1956. In dat jaar publiceerden Puck en Marcus de resultaten van onderzoeken op het gebied van sterilisatie door middel van bestraling van zoogdiercellen in weefselkweek. Deze onderzoeken waren pas mogelijk nadat het hen gelukt was een methode uit te werken waarin elke individuele cel tot een kolonie kan uitgroeien. Dit is analoog aan sommige soorten onderzoeken in de bacteriologie. Zoogdiercellen bleken echter minstens honderd keer gevoeliger te zijn dan bacteriën, en opeens werden vele onbegrepen factoren duidelijk. Sterk veren-



voudigd zou men kunnen stellen dat toen bleek dat de belangrijkste biologische eigenschap van straling is dat cellen worden gesteriliseerd. Dit is precies wat wij nodig hebben om tumoren te genezen. De door straling gesteriliseerde cellen zullen pas volledig afsterven wanneer zij proberen te delen, zelfs wanneer deze deling lange tijd na bestraling plaats vindt. Het verband tussen dosis en effect verschilt aanzienlijk van het type dosis-effect relatie zoals wij dat voor veel farmacologische processen kennen. Stralingsbeschadiging is voor een cel een 'alles of niets' fenomeen, en of een gegeven cel in een populatie zal worden gesteriliseerd dan wel ontsnapt aan de sterilisatie is slechts afhankelijk van het feit of er in de celkern toevallig een - niet meer te repareren - accumulatie van letale lokale schade door de ioniserende bestraling in het DNA plaats vindt. Hoe hoger de stralingsdosis, des te meer celkernen zullen tenminste een dergelijke kritische dosis ontvangen, met als logische gevolg dat het aantal onbeschadigde cellen afneemt. Dit laatste wordt 'celoverleving' genoemd en wordt uitgedrukt in percentages of in fracties van overlevende cellen. Het is niet ongebruikelijk om in experimentele tumoren bepalingen te verrichten waarbij wordt gedetecteerd tot het niveau van één overlevende cel op een uitgangswaarde van één miljoen.

De ontdekking van het zojuist geschetste mechanisme heeft een enorme invloed gehad op alle aspecten van de interpretatie van de respons van tumoren op bestraling, en later op die van chemotherapie. Waarschijnlijk de belangrijkste wijziging in de opvattingen was dat men meer ging denken in termen van aantallen cellen in tumoren. Aangepaste meetmethoden om de mate van celsterilisatie in experimentele tumoren te bepalen maakten het mogelijk om in de jaren vijftig en zestig na te gaan welke factoren nu eigenlijk van belang zijn voor de genezing van een tumor.

Laat ik daartoe eerst schetsen wat wij van één experimentele tumor weten en laat ik daarbij vermelden welke veranderingen optreden ten gevolge van bestraling. De tumor welke ik daarbij op

het oog heb is een tumor van de rat die in 1962 in het Radio-biologisch Instituut TNO werd geïsoleerd en doorgetransplanteerd. De tumor wordt op het ogenblik zowel in Europa als ook in verscheidene instituten in de Verenigde Staten als tumormodel gebruikt. Op zijn minst 20 verschillende onderzoekers van uiteenlopende disciplines hebben de kennis over dit tumormodel en zijn respons op bestraling vergroot. In Nederland zijn dit ondermeer Barendsen, die tevens kans zag om de tumor uitwisselbaar, zowel in weefselkweek als in het proefdier, te laten groeien, Broerse, Hermens, Kal, Kaalen, van Peperzeel, van den Berg, en van den Boogaard. Ik wil proberen U een overzicht te geven van wat op het ogenblik van deze tumor bekend is; daarbij maak ik gebruik van door de zojuist genoemde onderzoekers, verkregen resultaten. Van origine was het (in 1962) een typisch Rhabdomyosaroom, uitgaande van de musculatuur van de onderkaak van een rat uit een experimentele serie voor een ander doel. Uitgebreide, gerichte, transplantatietesten wezen uit dat de tumor zelf geen immuunreacties opwekte. Het aantal transplantatiegeneraties wordt steeds onder de honderd gehouden, door zo nu en dan terug te grijpen op diepgevroren tumorcellen. De groeisnelheid, of beter gezegd de tijd waarin het volume van de tumor verdubbelt is bij kleine tumoren ongeveer  $2\frac{1}{2}$  dag, bij grotere tumoren ongeveer 7 dagen. Indien de diameter meer bedraagt dan 2 cm, vermindert de groeisnelheid, en neemt de grootte toe met  $\frac{1}{2}$  mm per dag. Volgens deze regels zou, indien de primaire tumor regelmatig was doorgegroeid, op dit ogenblik een tumor van meer dan 3 meter diameter zijn ontstaan. Door regelmatig over te enten op andere individuen uit de sterk ingeteelde en genetisch homogene proefdierstam heeft de onderzoeker grote series identieke tumoren ter beschikking, met een celdichtheid van  $5 \times 10^8$  cellen/gram weefsel. De celcyclustijd in het centrum van de tumor bedraagt ongeveer 26 uur, terwijl deze cyclustijd in de perifere gedeelten korter is; ongeveer 18 uur. Verder is gebleken dat in kleine tumoren ongeveer 40% van de cellen in delingscyclus zijn, tegen 30% in grote tumoren. De celproductie bedraagt voor kleine tumoren 2% per uur, voor grote

tumoren ongeveer 1% per uur. Men moet zich niet voorstellen dat niet-delende cellen in deze tumor te verwaarlozen zijn, want, zoals door middel van gedetailleerde onderzoeken werd aangetoond, blijken deze z.g. rustende cellen nog wel degelijk te kunnen delen. Na opmaak van de winst- en verliesrekening blijkt de tumor vanaf een grootte van 1 cm een constant celverlies van omstreeks dertig procent te hebben dat bij grotere tumoren tot meer dan 90% kan oplopen. Wat betreft de overige fysiologische variabelen, werd bepaald dat de zuurgraad in het tumorweefsel ongeveer 7.146 bedraagt en het zuurstofverbruik 83 picoliter zuurstof per cel per uur is. Vijfentachtig procent van de levende tumorcellen is voldoende van zuurstof voorzien en daardoor stralingsgevoelig. Echter, de overige 15% is hypoxisch en daardoor veel minder gevoelig voor bestraling. Deze hypoxische, beschermde, cellen maken dat de tumor veel moeilijker is te genezen met een éénmalige stralingsdosis, en dat wij deze tumor als stralingsresistent dienen te beschouwen. Laten wij daarom eens bezien hoe de bloedvoorziening van deze tumor in elkaar zit. De afstand-tussen de capillairen is in de periferie van de tumor 130 micron; meer centraal 200 micron of meer. Indien de afstand van de tumorcellen tot het dichtsbijzijnde capillair meer dan 150 micron bedraagt, gaat de tumorcel dood, waarschijnlijk tengevolge van zuurstoftekort. Zelfs de snelheid waarmee het bloed door de bloedvaten stroomt is bekend. De snelheid van het bloed in de capillairen bedraagt in de periferie 0,2 mm per seconde, in het centrum 0,1 mm per seconde. De bloedtoevoer is in de periferie omstreeks 15 ml per minuut per 100 gram, in het centrum omstreeks 3 ml. De doorbloeding van de tumor vindt niet plaats op een systematische wijze, maar heeft het aspect van een vloeistof die door een poreus medium stroomt. Daarnaast kan de bloedstroom fluctuaties vertonen, met telkens terugkerende stroomstilstand in perioden van ongeveer 1 minuut. Wanneer de tumor wordt bestraald, zullen bij toenemende dosis steeds minder cellen overleven. Ik noemde reeds dat de stralingsrespons sterk ten ongunste wordt beïnvloed door de aanwezige 15% hypoxische cellen.

Of een dergelijke tumor kan worden genezen, hangt vanzelfsprekend af van de karakteristieke gevoeligheid van de cellen, en de veranderingen die daarin kunnen optreden. In het kort, genezing hangt onder meer af van de vorm van de celoverlevingscurve. Daarnaast is van belang hoeveel levende, maligne cellen er na de bestraling overblijven. Men zou dit ook de klonogene cellen van de tumor kunnen noemen. Indien wij een hoog genezingspercentage nastreven, bijvoorbeeld 90%, dan is dit te bereiken door het aantal klonogene cellen in de tumoren terug te brengen tot gemiddeld slechts één cel per tumor. Dit werd experimenteel bepaald, evenals de dosis, die hiervoor nodig was; dat was 70 Gy. Wanneer wij de dosos verminderen tot 55 Gy, blijven er gemiddeld 51 klonogene cellen in de tumor over en bereiken wij slechts dat de helft van alle tumoren geneest. Vooral in de periode van regressie; dat is het kleiner worden van de tumor na bestraling, blijkt dat het tumorvolume veel minder afneemt dan de sterilisatie van het aantal tumorstamcellen zou doen vermoeden. Daarnaast is gebleken dat, wanneer niet alle stamcellen zijn geëlimineerd, de overlevende cellen in de periode na de bestraling sneller gaan groeien. Ook gaat een deel van de cellen die tot dat ogenblik niet prolifererden, na bestraling wél in proliferatie met een overgangintensiteit van 1% per uur. Dit noemt men heden de 'recruterings' voor proliferatie.

Wanneer men de tumor met gefractioneerde radiotherapie behandelt, zoals in de kliniek gebruikelijk is, dus op elke werkdag een dosis, gedurende enkele weken, dient de totale dosis te worden verhoogd om hetzelfde biologisch effect te verkrijgen. Dit aspect van de behandelingswijze voor onze experimentele tumor komt dus in grote lijnen overeen met de methoden zoals deze de laatste 50 jaar in de kliniek worden gebruikt. Dat de dosis dient te worden verhoogd, komt doordat zich in de celkernen herstelprocessen afspelen tussen de fracties. Daarnaast vindt de zojuist genoemde repopulatie plaats, maar anderzijds treedt een verbeterde oxygenatie in, waardoor de overblijvende tumorcellen gevoeliger worden. Deze verbeterde oxygenatie werd overigens ook

met biofysische methoden aangetoond. Wanneer wij een andere behandelingssoort gebruiken, zoals verwarming, op 42.5 °C, blijkt de circulatie in de kleine vaten, de z.g. microcirculatie, in het centrum van de tumor na een gemiddelde tijd van 150 minuten te stoppen. Dit wordt gevolgd door het afsterven van de cellen in dit, naar alle waarschijnlijkheid hypoxische, gebied. In overeenstemming hiermee is dat een warmtebehandeling van deze tumor maakt dat de stralingsdosis die nodig is om genezing te verkrijgen, met 1/3 kan worden teruggebracht van 60 tot 41 Gy. Het loont dus wel degelijk de moeite, om aandacht te schenken aan invoering van hyperthermie in een bestralingsplan.

Ik heb zojuist in vogelvlucht een overzicht gegeven van datgene wat door het werk van 20 verschillende onderzoekers in Nederland en in het buitenland over dit éne tumorsysteem bekend is, en wat er zo al gebeurt in het tumorweefsel voor, tijdens en na bestraling. De sleutelvraag is nu natuurlijk: gebeurt dit ook in menselijke tumoren? Hier komt een zwakke plek naar voren. Bij veel ziekten, zoals hartziekten, leverziekten, nierziekten zijn veel dynamische pathofysiologische factoren bekend. Vaak kan men de behandeling, wanneer die zich uitstrekt over langere tijd, richten op de uitslagen van functieproeven. Zoals ik reeds opmerkte gaat dit echter niet op bij tumorbehandeling. Bij menselijke tumoren is de pathologische anatomie tot in details bekend, maar essentiële informatie over de stralingspathofysiologie ontbreekt. Nog steeds wordt de stralingsdosis die nodig is om een tumor te genezen niet bepaald aan de hand van specifieke eigenschappen van de tumor, zoals celdood na bestraling, maar meer op een verwachtingspatroon, waarbij opgedane ervaringen met de verschillende histologisch geclassificeerde tumoren de voornaamste rol spelen.

De stand van zaken is, dat wij veel weten over hetgeen de stralingsrespons van experimentele tumoren beïnvloedt, maar dat het, 80 jaar na de invoering van de radiotherapie in de kliniek, nog ten enen male onmogelijk is om een of andere relevante bepaling te verrichten, en op die basis een radiotherapeutische

strategie te ontwikkelen. Wat wij van menselijke tumoren bijvoorbeeld graag zouden weten is of eventuele stralingsresistentie van een gegeven tumor het gevolg is van tekort aan zuurstof in het tumorweefsel, of dat dit komt doordat de cellen van de tumor van nature stralingsresistent zijn. De overige variabelen die van belang kunnen zijn voor tumorgenezing heb ik zojuist aangestipt bij het voorbeeld van ons veelbestudeerde tumormodel. Wanneer zuurstof de enige beperkende factor zou zijn, zouden de clinical trials die zijn uitgevoerd, waarbij patiënten onder hyperbare zuurstof werden bestraald, aanzienlijk significantere resultaten hebben opgeleverd. Hetzelfde geldt voor stoffen die men heeft ontwikkeld om in radiobiologische zin het effect van zuurstof na te bootsen. Zou dit teleurstellende resultaat soms kunnen komen doordat andere factoren dan hypoxie domineren? Wanneer wij voor de kliniek van nut willen zijn, doet zich direct de vraag voor op welke biologische basis een modificatie in de therapie dient te worden aangebracht bij tumoren die blijken niet voldoende te kunnen worden genezen door bestraling. Het is duidelijk de taak van de experimentele radiotherapie om te zorgen dat de clinicus onder meer aanwijzingen krijgt over de individuele behandeling van de verschillende typen tumoren. Hierbij zijn twee afzonderlijke vraagstellingen van belang. De eerste vraag is of de factoren die van betekenis zijn voor het succes van de therapie bij de mens al dan niet dezelfde zijn als die bij proefdieren. De tweede vraag is of wij zouden kunnen ontdekken wat de oorzaak is van het verschil in stralingsgevoeligheid tussen histologisch identieke menselijke tumoren. Hierbij is, om in de toekomst voortgang te kunnen boeken, hoogst noodzakelijk dat wij een inzicht krijgen in een aantal dynamische factoren in menselijke tumoren.

Ik heb U geschetst hoe belangrijk de microfysiologie is voor de stralingsgevoeligheid van tumoren. Omdat wij over de belangrijkste factoren van tumoren géén gerichte klinische onderzoeken kunnen doen dienen wij eerst deze tumoren in het laboratorium te halen en dienen wij de ervaring, die wij hebben opgedaan bij het behandelen van experimentele tumoren, te

gebruiken om de behandeling van specimina van menselijke tumoren in het laboratorium te exploreren.

Dit betekent dat wij niet tevreden zullen kunnen zijn met het alleen maar laten groeien van cellen uit menselijk tumorweefsel in weefselkweek, maar wij zullen er ook de dimensie van groeipatroon, stroma en circulatie aan dienen toe te voegen. Het is de vraag of dit in een weefselkweekachtige situatie zou moeten plaats hebben, of dat wij op de een of andere manier een situatie moeten scheppen waarin een proefdier menselijk tumorweefsel accepteert zonder dat dit door immunoreacties wordt verstoord. Er bestaan op het ogenblik reeds enkele systemen waarin menselijk tumorweefsel in proefdieren groeit. Dit betreft in het bijzonder de haarloze muizen en ratten, die een sterk verminderde immunologische afweer tegen dit soort transplantaten blijken te hebben. Als probleem blijft echter, dat het stroma van de tumor door de gastheer wordt geleverd. Met andere woorden, het is soms mogelijk menselijke tumorcellen in proefdieren te laten groeien, maar de tumoren hebben dan wel bloedvaten die afkomstig zijn van de gastheer. Het ontwikkelen van betrouwbare 'in vivo' menselijke tumorsystemen is een ontzagwekkende taak die slechts dank zij velerlei samenwerkingsverbanden tot stand kan komen. Het zou niet de minste moeite kosten om alle wetenschappelijke kennis die aanwezig is in een Medische Faculteit als deze, te bundelen om dit voor elkaar te krijgen. Het is daarom dat er mogelijkheden te over zijn voor een intensieve samenwerking met instituten zoals celbiologie, fysiologie, farmacologie, fysica, experimentele anaesthesie en pathologie, om maar enkele te noemen. Het belangrijke voordeel van de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit is dat al deze instituten in hetzelfde gebouw zijn gevestigd. Dit vergemakkelijkt uitwisseling van kennis, ideeën, methodieken en materialen. Daartegenover staat helaas dat zowel het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut, als tumorkliniek, en het Radiobiologisch Instituut TNO, als laboratorium met veel expertise op het gebied van experimentele tumoren, zich geen van beide in de directe omgeving van deze Medische Faculteit bevinden. Gelukkig blijkt dat enkele kilometers

autoweg het maken van intensieve wetenschappelijke contacten niet verhindert, waarbij de contacten worden vergemakkelijkt en gesanctioneerd door het, nu reeds 4 jaar werkzame, Integrale Kankercentrum Rotterdam.

Stel dat wij alle menselijke tumoren naar willekeur in het laboratorium zouden kunnen laten groeien, aan welke bepalingen zouden wij dan voorrang moeten geven? Deze vraag lijkt vrij overbodig, maar zij is het zeker niet. Men kan onze wensen over informatie in de experimentele radiotherapie in twee groepen indelen. De eerste betreft zuiver pragmatisch gericht onderzoek, de tweede houdt zich bezig met het 'waarom'.

Pragmatische onderzoeken zouden zich kunnen beperken tot het geven van antwoord op de vraag wat de minimale dosis is, die nodig is voor genezing, zonder de gezonde weefsels teveel te belasten. Ook zouden factoren als de dosis-tijdrelatie dienen te worden onderzocht, weer met als criterium genezing van de tumor. Vanzelfsprekend is het in de kliniek nooit mogelijk om een volledige dosis-effect-curve te bepalen. Dit kan alleen in het laboratorium worden gedaan omdat het hiervoor immers nodig is om de dosis over een groot traject te variëren met als enige doel de veranderingen in genezingspercentages te bestuderen. Onderzoeken van het type zoals ik zojuist noemde mogen dan instructief zijn, zij vertellen ons echter niets over het 'waarom'. Voor dit laatste zullen wij aanzienlijk meer onderzoek naar de onderliggende mechanismen moeten verrichten. Wij moeten niet uit het oog verliezen dat daarbij slechts het fundamentele onderzoek ons uiteindelijk verder kan helpen. De Fransman Gros heeft eens gezegd, dat wanneer men in het stenen tijdperk slechts toegepast onderzoek had verricht, wij op dit ogenblik slechts stenen instrumenten zouden hebben in alle vormen en maten voor alle doeleinden. Om echter het bronzen en het ijzeren tijdperk te kunnen bereiken moest eerst de basis worden verbreed door middel van fundamenteel onderzoek. Fundamentele vragen waarmee wij op dit ogenblik geconfronteerd worden zijn



bijvoorbeeld hoeveel hypoxische cellen in menselijke tumoren aanwezig zijn, hoe groot de dichtheid van stamcellen in het tumorweefsel is, in het kort alle factoren die ik zojuist noemde, die bekend zijn voor ons experimentele model. Hierbij dienen wij ons echter te realiseren dat, wat bekend staat onder de verzamelnaam 'kanker', tenminste uit honderd verschillende ziekten bestaat. Wat wij dus tenminste zullen dienen op te bouwen is een databank met genoemde gegevens over eigenschappen van de zojuist genoemde schakering van menselijke tumoren.

Zoals U uit mijn betoog over de eigenschappen van onze experimentele tumoren heeft opgemerkt, kunnen wij een tumor eigenlijk beschouwen als een soort fysiologische chaos. Niet alleen de celproliferatie, maar ook de architectuur en de bloedcirculatie tonen een dusdanige wanorde, dat het eigenlijk nog een wonder is dat de onderzoekers aan de verschillende facetten getallen hebben kunnen geven.

Het is echter deze inferieure infrastructuur van tumoren die ons hopelijk de kans zal geven om een specifieke behandeling uit te werken. De eerste twee decennia na de ontdekking van de aanwezigheid van stralingsresistente, hypoxische gebieden in tumoren heeft men van alles in het werk gesteld om de beschermende werking van hypoxie op de één of andere wijze te compenseren. Dit bijvoorbeeld, zoals ik reeds noemde, door bestraling in zuurstof onder hoge druk of door gebruik van chemische stoffen die het radiobiologisch effect van zuurstof nabootsen. Ook stralingssoorten met een verminderde zuurstofafhankelijkheid zoals neutronen, worden heden intensief gebruikt.

Aan de andere kant ziet men langzamerhand het besef ontstaan dat men de chaotische opbouw van tumoren met hun hypoxische populatie zou moeten kunnen uitbuiten in een behandelingsmethode. In deze hoek liggen uitgebreide mogelijkheden en de combinatie van hyperthermie en bestraling is hierop in feite gebaseerd. Zonder twijfel zou de ontwikkeling van zulke methoden

aanzienlijk worden versneld wanneer wij adequate tumor-modellen in het laboratorium zouden hebben.

Hierbij komen wij tot de vraag: Hoe dient men eigenlijk research te bedrijven? Vooral de laatste jaren heeft zich een ontwikkeling voorgedaan die men geprogrammeerd onderzoek zou kunnen noemen. Soms betrof het programma's tot het verkrijgen van gedetailleerde gegevens over bepaalde mechanismen, maar ook bestaat de basis van een onderzoeksproject vaak uit een poging om reeds bestaande ideeën of hypothesen te bevestigen of juist te weerleggen. Vrijwel alle jonge onderzoekers op dit ogenblik werken aan dergelijke doelstellingen op basis van een vierjaars-project. De voordelen zijn duidelijk. Er zal hard worden gewerkt om de doelstellingen binnen de vier jaar te bereiken met als resultaat een serie publikaties. Of deze publikatiedrift echter de kwaliteit van de artikelen en de zo nodige bredere wetenschappelijke oriëntering van de onderzoeker ten goede komt is een andere vraag. In Amerika is deze ontwikkeling een levensgroot probleem aan het worden, dat mogelijk op den duur zelfs remmend op de kwaliteit van de wetenschap zou kunnen werken. Gelukkig wordt in Nederland zowel bij de Universiteiten als ook bij de Wetenschappelijke Raad voor de Kankerbestrijding een individuele visie nog wél gewaardeerd, mits deze van een behoorlijk gehalte getuigt.

Laten wij eens veronderstellen dat Wilhelm Conrad Röntgen in 1895 bij zijn vakgroep natuurkunde van de Universiteit van Würzburg een project had moeten indienen voordat hij met zijn experimenten mocht beginnen. Men kan zich moeilijk voorstellen dat de vakgroep accoord zou zijn gegaan met een projectformulier waarin was beschreven dat het doel van de onderzoekingen zou zijn met behulp van een luchtledige glazen buis volgens Crook en een inductieklos volgens Rhumkorf binnen de looptijd van vier jaar een bruikbare behandelingsmethode voor tumoren te ontwikkelen. Dat dit inderdaad tot stand is gekomen zoals ik beschreef was niet dank zij het uitvoeren van geprogrammeerd

onderzoek, maar dank zij de exploratie van de mogelijkheden. Eerst door Röntgen, daarna door anderen. De creativiteit van het individu blijkt moeilijk programmatisch omschreven te kunnen worden. Dit maakt dat er ook moeilijk financiering voor is te krijgen. Toch zullen ook wij voor werkelijke doorbraken op ons gebied afhankelijk blijven van begaafde onderzoekers die de moed hebben om avontuurlijk pionierswerk te verrichten in riskante, onbekende onderzoeksgebieden.

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Ik heb U zojuist meegenomen op een tocht die leidde van de ontdekking van de Röntgenstralen tot de hedendaagse radiotherapie. Daarnaast heb ik aandacht geschonken aan de ontwikkelingen die er toe leidden dat wij ons voorstellen enigszins georiënteerd te zijn over de processen die in tumoren plaatsvinden tijdens en na bestraling. Daarnaast heb ik getracht de huidige situatie te schetsen, met de conclusie dat wij nu wel zoveel van de tumoren in het laboratorium afweten, dat het de hoogste tijd wordt om onze kennis te gaan toepassen op een breder terrein. Het is daar, waar de perspectieven in de radiotherapie zich zullen manifesteren.

*Waarde Van Bekkum, en met U alle medewerkers van het Radio-biologisch Instituut TNO en de REPGO-gemeenschap.*

Het is voor een jonge onderzoeker, zoals ik destijds in Uw laboratorium kwam, een groot voorrecht om in het Radio-biologisch Instituut te mogen werken. Ik heb een aantal malen voor kortere of langere tijd in buitenlandse Instituten gewerkt, maar Uw Instituut steekt boven alles uit. Het is typerend voor het RBI dat alle deuren van glas zijn, maar dat zij daarbij eigenlijk altijd open staan. Ik weet dat U Uw Instituut met opzet zo heeft ontworpen dat de medewerkers elkaar wel voortdurend moeten tegenkomen en dat op deze wijze het hoogste rendement wordt verkregen t.a.v. uitwisseling van kennis. Daarnaast heeft U tezamen met de gehele staf altijd eendrachtig samengewerkt om onbarmhartig eventuele onvolkomenheden in mijn werk of

presentaties zorgvuldig uit te wieden. Ik ben U daar dankbaar voor, en ik hoop dat U ook in de toekomst Uw kritiek niet zult sparen.

*Dames en Heren Stafleden van het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut, waarbij ik Mevrouw den Hoed, de heer Kaalen en de Hooegeleerde Breur, nu in Amsterdam, wil betrekken.*

Toen ik in 1953 als student en later in 1958 als assistent op Uw Instituut kwam werken kon ik niet bevroeden dat Uw opleiding en stimulering nog tot de huidige dag zou doorwerken. Ook heb ik met steeds toenemende vreugde aan de samenwerking deelgenomen, die sinds 1971 tussen ons is ontstaan.

Wanneer deze samenwerking zich blijft ontwikkelen zoals deze de laatste jaren heeft gedaan, ligt er een toekomst vol perspectieven voor ons open.

*Dames en Heren Medewerkers van en aan het Integraal Kankercentrum Rotterdam.*

Samen zijn wij betrokken geweest bij het van de grond krijgen van een regionaal samenwerkingsverband op het gebied van de bestrijding van kanker. Op dit ogenblik geloof ik dat wij niet ondankbaar mogen zijn over hetgeen tot zover is bereikt.

Dit betekent dat wij ons deel van de gemeenschappelijke inspanning dienen voort te zetten totdat de bestrijding van kanker in Rotterdam op alle gebieden het hoogste niveau heeft bereikt.

*Dames en Heren Leden van de Faculteit der Geneeskunde.*

Met velen van U heb ik in de loop van de laatste jaren reeds samengewerkt of andere contacten gehad op wetenschappelijk of onderwijskundig gebied. Het is voor mij een groot voorrecht om in Uw midden te zijn opgenomen en ik hoop in de toekomst mijn bijdragen te kunnen leveren aan het palet van de expertise in deze Universiteit.

Ik heb gezegd.

## Kanttekeningen

1. Wilhelm Conrad Röntgen deed op 28 december 1895 in Würzburg mededeling over zijn ontdekking van een nieuwe, onbekende soort straling. Een vertaling van deze voordracht is te vinden in *Am. J. Roentgenol.* **10** (1923) p. 320. Het verhaal dat een Amerikaan binnen 3 weken na het bekend worden in de Amerikaanse pers op 9 januari 1896 reeds een patiënt zou hebben behandeld (*Cancer* **29** (1972) p. 1413) moet als hoogst onwaarschijnlijk worden beschouwd. Leopold Freund komt in elk geval de eer toe systematisch naar een medische toepassing te hebben gezocht (O. Glaser: *Wilhelm Conrad Röntgen*; 2e Aufl. Berlin, Springer, 1959, p. 248). Merkwaaarderwijze komt de eerste patiënte die met Röntgenbestraling werd behandeld (*Röfo* **96** (1962) p. 145) 70 jaar later weer in de follow-up (*Strahlentherapie* **130** (1966) p. 161) wél met littekens van de bestraling, maar zonder klachten die aan de bestraling zouden kunnen worden toegeschreven. Casuïstiek over radiotherapeutische behandelingen worden vermeld door Gocht in *Fortschritte a.d. Gebiete der Röntgenstrahlen* **1** (1897/98) p. 14. Daarnaast geeft Gaarenstroom in het *Ned. T. Geneesk.* **65** (1921) p. 2480 een uitgebreid overzicht over de stand van zaken in dat jaar. Inmiddels waren de eerste ernstige late stralingsbeschadigingen reeds lang bekend, zie o.m. Mühsam, *Langenbeck's Archiv* Bd. **74** (1904), Hft. 2 en Kümmell, *Zentralblatt für Chirurgie* **36** (1903) p. 31. Informatie over de ontwikkeling van de Röntgenologie werd o.m. verkregen van de heer Ernst Streller, *Deutsches Röntgen-Museum, Remscheid*.
2. Over de avonturen met het experimentele Rhabdomyosarcoom is de volgende selectie van referenties van interesse:  
Barendsen en Broerse, *Europ. J. Cancer* **5** (1969) p. 373.  
Barendsen e.a., *J. nat. Cancer Inst.* **51** (1973) p. 1521.  
v.d. Boogaard, *Europ. J. Cancer* **16** (1980), p. 93.  
Curtis e.a., *Europ. J. Cancer* **9** (1973), p. 81.  
Endrich e.a., *J. nat. Cancer Inst.* **62** (1979), p. 387.  
Fischer e.a., *Radiology* **105** (1972) p. 429.  
Hermens, proefschrift Amsterdam 1973.  
Jung e.a., *Br. J. Cancer* **41** suppl. IV (1980), p. 226.  
Kal, proefschrift Amsterdam (1974).  
Kipp e.a., In: *Flow Cytometry IV* (1980), p. 531.  
Moulder e.a., *Int. J. R.O.B.P.* **1** (1976), p. 431.  
Reinhold, proefschrift Rotterdam 1967.

Het zal de lezer niet zijn ontgaan dat de wetenschappelijke aanpak van de factoren die van belang zijn voor o.m. de genezing van deze experimentele tumor iets professioneler is dan van sommige alternatieve artsen, die op basis van enkele transplantaties van een willekeurige duivetumor in willekeurige duiven concluderen dat slechts het dieet van belang is voor tumorgenezing.

3. De huidige ontwikkeling in de cellulaire radiobiologie werd geïnitieerd door Puck en Marcus, die zeer welbewust naar een methode zochten om klonen te kweken (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **41** (1955), p. 432), met het doel een celoverlevingscurve te bepalen (*J. Exp. Med.* **103** (1956), p. 653).
4. Francois Gros. *Sciences de la vie et société. Rapport au président de la République (la documentation Française)* p. 16; 'si, à l'âge de pierre, l'avenir de l'humanité avait été confié à la recherche appliquée, on aurait vu des haches de pierre de toutes les formes, à tout les prix, pour toutes les occasions, mais on n'aurait jamais connu le bronze!  
Ref. Prof. Dr. J.F. Duplan, Bordeaux, 1980.