



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen

Haas, R.L.M.

Citation

Haas, R. L. M. (2021). *Over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3280217>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3280217>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. R.L.M. Haas

Over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen

Rede uitgesproken door

prof. dr. R.L.M. Haas

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
Radiotherapie, in het bijzonder van bot- en wekedelentumoren
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 3 september 2021



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, leden van de Raad van Bestuur van de stichting Het Nederlands Kanker Instituut, leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, Hooggeleerde Rasch, Hooggeleerde Bovée, Hooggeleerde Marijnen en Hooggeleerde Voest; zeer gewaardeerde toehoorders.

Na een door COVID-19 geteisterd jaar, na onzekerheid over het überhaupt doorgang vinden van het uitspreken van deze oratie, kan ik op dit moment eigenlijk niet anders dan te starten met de opmerking: Nou, daar sta ik dan.....

Ik zie uw verbaasde blikken, ik zal daarom beter intoneren: daar STA ik dan. Gewaarschuw dat het een uitdaging zou zijn, ben ik zojuist in deze prachtige lange toga een wenteltrap afgedaald. Daarna, in het gezelschap van een door mij zeer geëerd cortège, heeft u mij deze prachtige zaal in dit prestigieuze Academiegebouw zien binnenlopen. U heeft mij deze trap zien bestijgen en hier sta ik dan voor u.

Voor patiënten met kwaadaardige tumoren in hun benen is zelfs staan geenszins een vanzelfsprekendheid. Deze tumor in de weke delen wordt officieel een sarcoom genoemd. Indien deze weke delen tumor nog onbehandeld aanwezig is in een arm of been, kan deze beperkingen opleveren in het functioneren van het bewegingsapparaat. Maar ook de lange termijn effecten als gevolg van operaties en bestralingen, noodzakelijk om van de bot- en weke delen tumoren te genezen, hebben een belangrijke impact op de kwaliteit van leven en het doen en laten bij deze patiëntengroep. Voor sommigen van hen betekent dit, dat niets meer vanzelfsprekend is. Lopen, fietsen, sporten, haren kammen, veters strikken, boterhammen smeren, geachte toehoorders, deze sarcoom diagnose heeft impact op het functioneren in het dagelijkse leven van patiënten.

De leerstoel en het daarmee gepaard gaande predicaat van hoogleraar, welke ik vandaag plechtig wil aanvaarden, heeft

de naam gekregen “Radiotherapie in het bijzonder van bot- en weke delen tumoren”. Het onderzoek dat ik met vele bevriende collegae in de afgelopen jaren heb mogen verrichten, welke ik nog steeds verricht en de komende jaren van plan ben te blijven verrichten staat in dienst van deze patiëntengroep. De dagelijkse zorg voor mijn sarcoom patiënten staat in het teken van hen zo goed mogelijk te behandelen met zo hoog mogelijke kansen op genezing en tegelijk zo min mogelijk schade. Het observeren van wat radiotherapie doet met sarcomen tijdens de behandeling en het observeren van de bijwerkingen bij deze patiëntengroep, zowel tijdens een behandeling als in de jaren daarna, zijn voor mij een voedingsbodem om wetenschappelijk onderzoek in teamverband op te cultiveren. Binnen mijn onderzoekslijnen probeer ik, met voorzichtige stapjes, zo u wilt, gedoseerd, van de gebaande paden af te wijken, bijvoorbeeld door de radiotherapie dosis per dag te veranderen maar ook door de totaal te bereiken dosis te modificeren. Vandaar de titel van mijn oratie “Over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen”.

Allereerst wil ik u meenemen in een stukje historie van mijn vak. Het is reeds 126 jaar geleden, we schrijven 8 november 1895, dat Wilhelm Conrad Röntgen bij toeval een tot dan toe onbekende vorm van straling ontdekt. Aangezien hij de aard en de eigenschappen van deze straling nog niet goed kon doorgronden, heeft hij de naam X-stralen eraan verbonden. Tot op de dag van vandaag is de letter X nog steeds verbonden aan elk conventioneel röntgenonderzoek zoals bijvoorbeeld een X-thorax. De stralen konden opgewekt worden met een zogenaamde kathode straalbuis. Deze werden gemaakt door glasblazers en de buizen waren zeer kwetsbaar. Over de consequenties van die breekbaarheid, straks meer.

Al op 28 december 1895, zeven weken na de ontdekking ervan verscheen de eerste wereldberoemd geworden, 22 pagina's tellende publicatie over deze vondst, getiteld, “Über eine neue Art von Strahlen”. Eerste en enige auteur was Wilhelm

Conrad Röntgen. Röntgen vermoedde direct een mogelijke medische toepasbaarheid van deze nieuwe X-stralen. Teneinde dat vermoeden te toetsen schreef hij naar verschillende, bij hem bekende artsen wereldwijd een brief op 1 januari 1896, waarin hij hen het vervaardigen van schaduwopnames (the creation of “shadowgrams”) uitlegde. Het door Röntgen geuite vermoeden van medische toepasbaarheid in deze brief resulteerde in een razendsnel tempo tot ontwikkelingen op twee gebieden. Er werd onderzoek geïnitieerd naar zowel de diagnostische waarde van deze straling (wat wij tegenwoordig de Radiodiagnostiek noemen) maar ook naar de mogelijkheid patiënten te behandelen (dat is de basis geworden van mijn vak, de Radiotherapie)

Ten aanzien van de diagnostiek ging de Amerikaan Thomas Alva Edison, beter bekend om zijn uitvinding van de gloeilamp, hier direct mee aan de slag en had reeds in mei 1896 de zogenaamde “Fluoroscope” ontwikkeld. Dit was een glasplaat gecoat met calcium tungstaat. Door een lichaamsdeel te plaatsen tussen de kathodestraalbuis en de Fluoroscope kon een doorlichtingsbeeld worden verkregen. Fluoroscopie, oftewel het op een tweedimensionale manier doorlichtingen maken van de mens is het principe waarop een radiotherapie simulator berust. Toen ik mijn opleiding tot radiotherapeut, 100 jaar later, in mei 1992 in het Antoni van Leeuwenhoek begon onder leiding van de hooggeleerde Bartelink, was de simulator nog steeds het meest gebruikte apparaat om bestralingsvelden op de huid van patiënten aan te kunnen tekenen.

Terug naar Edison. Edison moest noodgedwongen in 1903 met zijn röntgenexperimenten staken omdat zijn glasblazer Clarence Daily, aan de gevolgen van uitgezaaide huidkanker was overleden. Clarence Daily had de gewoonte alle door hem geblazen kathodestraalbuizen te testen door van zijn eigen handen doorlichtingsfoto's te maken. Aanvankelijk linkszijdig, omdat hij rechtshandig was, ontwikkelde hij huidkanker en later ook rechtszijdig. Herhaalde operaties tot uiteindelijk

amputaties van beide onderarmen mochten zijn leven niet redden.

Wat we niet moeten vergeten uit deze eerste pogingen om röntgenbeelden te maken is dat de opgewekte stralenbundels erg zwak waren. Teneinde een beetje interpreteerbaar beeld te maken moest de buis minuten lang aanstaan. De allereerste kathodestraalbuizen waren derhalve kwetsbaar voor door branden.

Ten aanzien van de therapie was het waarschijnlijk de tweedejaars student geneeskunde Emile Grubbe aan de universiteit van Chicago, die als eerste borstkanker met straling probeerde te behandelen op 29 januari 1896, drie maanden na ontdekking van de X-stralen. Ongetwijfeld heeft aan dit experiment geen protocol, geen patiënteninformatie en geen informed consent procedure ten grondslag gelegen. Als voorzitter van de medisch-ethische toetsingscommissie van het Antoni van Leeuwenhoek kan ik me natuurlijk hierover slechts verwonderen.

Al snel werd duidelijk dat de langdurige blootstelling van de huid aan deze nieuwe vorm van stralen haaruitval kon veroorzaken. Deze eigenschap was op 6 maart 1897 de aanleiding voor Dr Leopold Freund om een meisje van vijf jaar met een grote behaarde moedervlek op haar rug te gaan bestralen. Daarmee is dr. Leopold Freund de grondlegger van de huidige radiotherapie. Van zijn hand verscheen in 1903 het eerste leerboek.

In de eerste jaren van de uitoefening van de Radiotherapie werden al pogingen ondernomen tot standaardisering van doseringen te komen door met een stopwatch, staande naast de patiënt, de bestralingstijd bij te houden enerzijds en door de roodheid van de huid te documenteren anderzijds. Ik vertelde u al dat de eerste kathodestraalbuizen thermisch kwetsbaar waren; ze hadden de neiging snel door te branden als je de buis te lang liet aanstaan. Dit door branden was voor een belangrijk

deel te voorkomen door de beoogde dosis niet in één keer toe te dienen maar in kleinere porties op te delen om tussendoor de buis te laten afkoelen. Hiermee is het fractioneren, oftewel het in kleinere porties opdelen van de totaaldosis, ontstaan en gebaseerd op de kwetsbaarheid van het apparaat, toen nog niet gebaseerd op enige kennis van de radiobiologie.

Geachte toehoorders, met deze introductie, in historisch perspectief geplaatst, wil ik met u de titel van mijn inaugurele rede “over gedoseerd afwijken en afwijkende dosering” van verschillende kanten bekijken. Dit ga ik doen nadat ik een aantal ontwikkelingen in de afgelopen 20 jaar met u heb besproken.

Zoals gezegd, startte ik in mei 1992 met mijn opleiding tot radiotherapeut. Technisch gezien was het best een lastige opleiding. De instelling van radiotherapie bij een individuele patiënt, het zogenaamde simuleren, berustte op een gedegen lichamelijk onderzoek en op CT onderzoeken van matige kwaliteit, vooral door weinig resolutie en door de dikte van de CT plakken. MRI-scans bestonden nog niet in de kliniek. En ook FDG-PET scans die met hun mooie oranje vlammetjes op een fraaie CT-scan mij als radiotherapeut de weg wijzen naar de tumor en eventuele uitzaaiingen, ook die PET-scan bestond nog niet. Bovendien, computerberekeningen bestonden ook niet. De tijd dat een bundel uit een bepaalde hoek aan moest staan, oftewel het aantal monitoreenheden, werd bepaald uit tabellen op basis van veldgrootte en doorsnede van en afstand tot de patiënt. De oplossing om aan al deze moeilijke technische details tegemoet te komen was om de patiënt recht van voren en recht van achteren met relatief grote bestralingsvelden te behandelen. De hoeveelheid normale weefsels die daardoor onbedoeld maar onvermijdbaar in de bundels werd opgenomen was enorm. Hoewel we ook toen al in staat waren veel patiënten van hun kanker met alleen radiotherapie te genezen, ging dit succes gepaard met veel bijwerkingen zowel tijdens de behandeling als op lange termijn.

Technisch, en daarin vooral anatomisch, was mijn opleiding in de jaren 90 dus best lastig. Daarentegen was het kiezen van dosis schema's absoluut kinderlijk eenvoudig. Je hoefde alleen maar de totaaldosis per ziekte en per ziektestadium uit je hoofd te leren want alles werd bestraald in een dagportie van 2 Gy. De Gy is de eenheid van radiotherapie, zoals de meter de eenheid is van afstand. In die tijd waren er maar een paar uitzonderingen op bestralingen in porties van 2 Gy per dag. Dat maakte het berekenen van bestralingschema's ook wel heel eenvoudig. Vijf dagen in de week bestralen leverde dus per week 10 Gy op. Tot op de dag van vandaag worden ook sarcomen bestraald in dagporties van 2 Gy, tot 50 Gy in de preoperatieve fase en tot 60 Gy of meer indien voor postoperatieve bestraling wordt gekozen.

Geachte toehoorders, kunt u met mij mee voelen dat het wel heel erg onwaarschijnlijk moet zijn, dat deze dagelijkse praktijk op wetenschappelijke waarheid berust? Immers de groep van sarcomen wordt gekenmerkt door een grote diversiteit van onderling verschillende varianten, voorkomend vrijwel overal in het menselijk lichaam, voorkomend bij vrijwel alle leeftijdscategorieën, elk met een eigen gedrag, een eigen mate van kwaadaardigheid en een eigen gevoeligheid voor behandeling, zowel radiotherapeutisch als chemotherapeutisch. Het laatste, vorig jaar uitgegeven tekstboek over deze ziektes is gepubliceerd door de Wereldgezondheidsorganisatie, WHO. Dit WHO boek telt meer dan 600 bladzijden en omvat meer dan 100 verschillende ziektes. Deze diversiteit wekte bij mij de verwondering én de vraagstelling op of het wel juist was om al deze ziektes op dezelfde manier tot dezelfde dosis te bestralen. Bijna vergelijkbaar alsof alle infecties met hetzelfde antibioticum worden behandeld en je hoeft geen grote wetenschapper of dokter te zijn om te weten dat zo'n uniforme antibioticum keuze ook niet op waarheid berust.

Tot begin 2000, inmiddels al een aantal jaren na mijn registratie als radiotherapeut, en mij aldus aangeleerd door de mij zeer gewaardeerde collega Keus, was het gebruikelijk een

patiënt eerst operatief van zijn of haar sarcoom te ontdoen, om daarna op individuele kenmerken te beslissen of postoperatieve radiotherapie voor de betreffende patiënt van waarde kon zijn. Hierin namen wij destijds de aard van de ziekte mee, omdat we al wisten dat een aantal varianten een grotere kans hadden om plaatselijk terug te keren dan anderen. Tevens keken wij naar de hoeveelheid gezond weefsel rondom het sarcoom dat de chirurg uit voorzorg had mee verwijderd; de zogenaamde resectie marge. Des te kleiner deze marge was, des te eerder een positief besluit tot aanvullende radiotherapie werd genomen. Tot slot werden een aantal andere karakteristieken zoals bijvoorbeeld de leeftijd van de patiënt ook in ogenschouw genomen. Immers het besluit tot aanvullende radiotherapie betekende voor de patiënt dat hij of zij 30-35 keer in 6 tot 7 weken dagelijks naar de radiotherapie afdeling moest komen. In ieder geval voor de sarcomen werkgroep van het Antoni van Leeuwenhoek, destijds onder leiding van de zeergeleerde van Coevorden, kwam in deze praktijkvoering vanaf 2002 een kentering. Van een, ook voor huidige begrippen, niet eens zo grote klinische studie met slechts 200 patiënten, kwamen de resultaten in de openbaarheid. Een Canadese groep sarcoom experts had een gerandomiseerde fase drie studie uitgevoerd waarbij de ene helft van de patiënten lootte voor de standaard postoperatieve bestraling en de andere helft voor de nieuwe preoperatieve bestraling. De postoperatieve bestraling was zoals gezegd het schema dat ruim zes weken in beslag nam, het preoperatieve schema behelsde slechts, maar nog altijd 25 radiotherapiesessies in vijf weken tijd. Omdat de dosis van de nieuwe behandeling lager was en het te bestralen volume kleiner hadden patiënten na preoperatieve bestraling veel minder lange termijn bijwerkingen dan patiënten die tot een hogere dosis op een groter gebied postoperatief waren bestraald. Die bijwerkingen betroffen vooral verlittekening van spieren (fibrose) verstijving van aangrenzende gewrichten (arthrose) en vochtophoping (oedeem). Deze bijwerkingen hadden in belangrijke mate een negatief effect op de kwaliteit van leven van patiënten die postoperatief waren bestraald. Helaas had preoperatieve radiotherapie ook een nadeel,

namelijk dat de kans op vertraagde wondgenezing wel duidelijk verhoogd was in vergelijking met patiënten die niet eerder waren bestraald. In het Antoni van Leeuwenhoek vonden wij al snel de resultaten overtuigend genoeg om de voorkeur voor preoperatieve radiotherapie te gaan invoeren. Deze verandering van beleid had een tweede reden. Begin 2000 kenden onze chirurgen helaas wachttijden voor operatie. Het kwam dus, destijds, wel heel goed uit om de sarcoom patiënt in eerste instantie binnen de zorg van de radiotherapeut te laten zodat daardoor en daarna een passende operatiedatum kon worden ingepland.

Er deed zich dus een ommezwaai voor. Tot dan toe hadden wij als radiotherapeuten patiënten onder behandeling met een groot litteken op, bij voorbeeld, een been waar we zes weken op aan het bestralen waren in het vermoeden op achtergebleven tumorcellen. Vanaf dat moment, kregen wij patiënten onder behandeling waar het sarcoom gezwel nog steeds in het arm of in de been aanwezig was. Daardoor ontstond een hele nieuwe bron van kennis. Wij zagen dat niet alle sarcomen op dezelfde manier op radiotherapie reageerden. De meesten stopten wel met groeien, maar werden in hun omvang niet kleiner. Daarop was een zeldzame uitzondering; het zogenaamde myxoid liposarcoom.

Het myxoid liposarcoom is een van de vier varianten van de subgroep van kwaadaardige vet tumoren. De gemiddelde leeftijd waarop de meeste sarcomen worden gediagnosticeerd ligt net iets boven 60 jaar en 40% van alle patiënten is zelfs ouder dan 70 jaar. Patiënten bij wie de diagnose myxoid liposarcoom wordt gesteld zijn over het algemeen wat jonger dan de andere sarcoom patiënten. Hun gemiddelde leeftijd ligt ruim beneden de 50 jaar. Daarmee zijn het dus patiënten in de bloei van hun leven. Velen hebben een gezinsleven met opgroeiende kinderen, velen zijn in staat actief te sporten en velen zijn nog actief betrokken in het arbeidsproces en het maken van carrière. Je zal in deze levensfase dan maar geconfronteerd worden met deze kwaadaardige diagnose die

ook nog eens gevolgen heeft voor het functioneren van je bewegingsapparaat! Naast dit verschil in leeftijd, wordt een myxoid liposaroom bij diagnose, voorafgaande aan bestraling voorts gekenmerkt door een uitgebreid vertakt vaatpatroon, die met enige fantasie, lijkt op kraaienpootjes. Ik kom straks nog terug op deze bloedvaatjes.

Doordat wij, radiotherapeuten, deze patiënten met een myxoid liposaroom aangeboden kregen van onze chirurgen om te bestralen voor de geplande operatie uit met het gezwel dus nog aanwezig in, laten we zeggen, het been werd het ons voor het eerst duidelijk dat we hier te maken hadden met een sarcoomtype dat heel erg gevoelig bleek te zijn voor bestraling. Tijdens de bestralingserie die vijf weken in beslag nam om 25 bestralingen, één keer per dag, vijf keer in de week, te kunnen toedienen, viel het op dat ongeveer vanaf het begin van de derde week het gezwel in volume al duidelijk afnam. Patiënten vertelden ons in de wekelijkse radiotherapie controle dat ze inmiddels al minder last ondervonden van hun gezwel. Deze ervaring van patiënten kon worden bevestigd door het maken van een zogenaamde conebeam CT scan op het bestralingstoestellen. Hoewel deze conebeam CT scan eigenlijk alleen bedoeld is om te controleren of de patiënt goed op tafel ligt en de instelling van de radiotherapie nauwkeurig gebeurt, konden wij op deze scans die volumeafname ook duidelijk zien. De afdeling radiotherapie van het Antoni van Leeuwenhoek was in 2004 een van de eerste bestralingsafdelingen wereldwijd die deze conebeam CT scan ter beschikking had. Het opdoen van ervaring met deze conebeam CT scan ging dus in de tijd hand in hand en gelijk op met het opdoen van ervaring met preoperatieve radiotherapie.

In de eerste jaren, laten we zeggen tussen 2002 en 2010, hielden wij de te bereiken einddosis nog wel op de standaard van 50 Gy, ook voor patiënten met een myxoid liposaroom. Na afloop van deze vijf weken lieten wij de patiënt en daarmee

dus ook de huid in het bestralingsgebied herstellen in een periode van ongeveer zes tot acht weken, we herhaalden de MRI-scan om de uitbreiding van het inmiddels bestraalde en gekrompen gezwel in beeld te brengen en de patiënt werd voor operatie opgenomen. De chirurgisch verwijderde tumor werd aan de patholoog aangeboden met twee vragen. Ten eerste: is de tumor er in zijn geheel uit? En ten tweede: is er iets te zien van bestralingseffecten op de tumorcellen? Hierdoor werd een tweede fenomeen duidelijk. Terwijl bij de meeste sarcomen types de patholoog onder de microscoop vaak nog een groot percentage achtergebleven en levensvatbare tumorcellen kon zien, was dat bij myxoid liposaroom beduidend anders. Hoewel er niet zozeer sprake was van versterf van tumor, iets wat necrose genoemd wordt, was er wel sprake van een hele duidelijke verlittekening van de achtergrond waarin de tumorcellen gegroeid waren, was het aantal tumorcellen drastisch gedaald en was er een uitrijping van vet opgetreden. Tot slot werd aanvankelijk gemeend dat, na bestraling, ook de kleine kraaienpoot bloedvaatjes binnen in het tumorweefsel door radiotherapie verstopt waren geraakt. Deze mening moesten wij in verloop van tijd herzien.

In deze eerste jaren van ervaring met preoperatieve bestraling in het algemeen en de preoperatieve bestraling bij myxoid liposaroom in het bijzonder heb ik mij zeer frequent afgevraagd of ik mij wel goed hield aan de eed van Hippocrates. Bij het behalen van mijn artsexamen in 1988 had ik immers plechtig gezworen mijn patiënten niet te zullen schaden. Het “nulli nocere” principe; “gij zult niet schaden”. Hoe langer hoe meer bekwam mij het gevoel, dat ik deze myxoid liposaroom patiëntengroep aan het overdoseren was. Gesterkt door dezelfde mening bij de zeergeleerde van Coevorden, destijds hoofd van de sarcoom tumorwerkgroep in het Antoni van Leeuwenhoek en voor mij een bijzondere mentor, vonden wij samen dat het hoog tijd was om gedoseerd te gaan afwijken en een afwijkende dosering klinisch te gaan toetsen.

De hooggeleerde Baas, longarts in het Antoni van Leeuwenhoek en inmiddels ook bekleeder van een leerstoel hier in het LUMC, nodigde mij begin 2010 uit om mee te gaan naar een longvlieskanker (mesothelioom) congres in Japan. We zouden op donderdag vertrekken en drie dagen later op zondag alweer terugkeren. Ik koester vele goede herinneringen aan deze trip maar u zult begrijpen dat ik tijdens zo'n korte reisduur helemaal naar Japan problemen had met mijn biologische klok. Door een jetlag geplaagd ben ik 's nachts mijn bed uitgegaan, heb mijn laptop aangezet en heb een studieprotocol geschreven dat daarna schuil zou gaan onder de naam "DOREMY"; een dosisreductie van preoperatieve radiotherapie bij myxoid liposaroom. Bij thuiskomst werd de studie aangeboden aan de medisch-ethische toetsingscommissie van het Antoni van Leeuwenhoek en konden wij enkele weken later van start. In plaats van de gebruikelijke 25 x 2 Gy, kwamen patiënten met een myxoid liposaroom in aanmerking voor een gereduceerde dosis van 18 x 2 Gy tot een totaal van 36 Gy. Er is mij frequent gevraagd waar die gekozen dosis van 36 Gy vandaan kwam. Mijn antwoord daarop is niet eens zo heel erg wetenschappelijk. Het moest een dosis verlaging zijn, die ook wel klinisch relevant moest zijn (dus niet te weinig verlagen) maar het mocht ook weer niet gevaarlijk worden voor de patiënten (dus ook weer niet teveel verlagen). Daarnaast moet het een dosis worden die door 1,8, door 2 en door 3 gedeeld kon worden. 1,8, omdat dat de voorkeurs dagdosis is in Amerika, 2, omdat dat de gebruikelijk fractiegrote is aan deze zijde van de Atlantische Oceaan en door 3 omdat ik ook een vereenvoudiging bij palliatieve indicaties als mogelijkheid wilde openhouden. De dosis van 36 Gy voldeed aan al deze mathematische eisen.

Inmiddels zijn we 10 jaar verder en hebben dit DOREMY onderzoek bij 100 myxoid liposaroom patiënten met succes kunnen uitvoeren. De eerste resultaten daarvan zijn nog geen jaar geleden gepresenteerd door mijn promovendus Jules Lansu, tijdens het jaarlijkse congres van de zogenaamde Connective Tissue Oncology Society, afgekort CTOS. CTOS

is een wetenschappelijke vereniging waarin wereldwijd sarcoom experts elkaar ontmoeten, met elkaar nieuwe ideeën uitwisselen om zo voor sarcoom patiënten tot betere behandelresultaten te komen. Ik ben trots dit jaar als president van CTOS te mogen dienen. Direct volgend op de presentatie tijdens CTOS konden wij, aangevoerd door promovendus Lansu de resultaten ook publiceren in het toonaangevende JAMA Oncology tijdschrift. Het onderzoek wordt nu voortgezet met een wereldwijde registratiestudie waarin de resultaten van verschillende behandelingen en daarmee dus ook van het 36 Gy schema worden onderzocht. In het kort waren de resultaten van de DOREMY zeer bemoedigend. Minder bestralen is veilig voor de patiënt, want de kans het sarcoom definitief plaatselijk onder controle te krijgen was hoog (zelfs 100% na 2 jaar controles) en het aantal acute en lange termijn bijwerkingen waren gehalveerd ten opzichte van series van 25 bestralingen.

Gaandeweg de DOREMY studie werd het ons hoe langer hoe meer duidelijk dat we voor patiënten met een myxoid liposaroom op de juiste weg zaten om hun behandeling minder intensief te maken, maar ook dat we moesten zoeken naar mogelijkheden om de behandelingsresultaten bij alle andere sarcomen te verbeteren. Geachte toehoorders, het is goed u te realiseren dat vele radiotherapeutische behandelingen in de kankergeneeskunde tegenwoordig niet meer een behandeling zijn waarin de radiotherapie op zichzelf staat, maar therapieën waar de bestraling tegelijkertijd wordt gegeven met chemotherapie. Ik vertelde u eerder, dat wij hadden geobserveerd dat het leek alsof de bloedvaatjes bij myxoid liposaroom na radiotherapie beschadigd raakten. De tumor bloedvaatjes bij nagenoeg alle andere sarcomen soorten hadden deze eigenschap niet. Het was voor ons dan ook zeer logisch om onderzoek te gaan verrichten naar de combinatie van radiotherapie met medicamenten die de vorming van bloedvaatjes in tumoren zouden tegengaan. En die medicijnen bestonden er al en werden neoangiogenese remmers genoemd. Nu hebben wij als radiotherapeuten over

het algemeen niet zoveel contacten binnen de farmaceutische industrie. Internisten hebben die contacten wel. Ik vind mijzelf daarom ook zeer bevoorrecht, dat ik door de hooggeleerde Sleijffer, medisch oncoloog van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam en door de hooggeleerde Gelderblom, medisch oncoloog verbonden aan dit ziekenhuis, geïntroduceerd werd bij medewerkers van de firma Glaxo, Smith and Kline (afgekort GSK) die het medicijn Pazopanib op de markt hadden gebracht. Pazopanib is zo'n neoangiogenese remmer. Met zijn drieën konden wij GSK enthousiasmeren om door ons zelf bedacht onderzoek te sponsoren. Ik ben de hooggeleerden Sleijffer en Gelderblom daar nog altijd zeer dankbaar voor. De sponsoring door GSK resulteerde in twee opeenvolgende studies die we de namen PASART-1 en PASART-2 hebben meegegeven. Promovendus Milan van Meekeren is op dit moment bezig de resultaten van de tweede studie te analyseren en op te schrijven met het doel daarmee de felbegeerde titel van doctor te kunnen verwerven.

Geachte toehoorders, ik breng nu even de titel van deze oratie weer bij u onder de aandacht: "over gedoseerd afwijken en afwijkende doseringen". Ik doe dat, omdat ik mij gaandeweg deze ontwikkelingen ging afvragen of de totale dosis radiotherapie die wij aan sarcoom patiënten toedienen, wel het beste kon worden toegediend in een dagportie, of met een mooier woord fractie, van 2 Gy per dag. Hoewel er decennialang ervaring opgedaan is met het bestralen van sarcoom patiënten in een fractie grootte van 2 Gy per dag is deze keuze niet gebaseerd op eraan ten grondslag liggend wetenschappelijk onderzoek maar uit gewoonte, omdat we niet beter weten, en uit een vermoeden dat de uitkomsten van sarcoom bestralingen onafhankelijk zijn van de dagfracties waarmee de totaal dosis dient te worden toegediend. In hetgeen we reeds eerder besproken hebben heb ik u al deelgenoot gemaakt van mijn verwondering daarover. Ik beschouwde het als mijn plicht tegenover de ons toevertrouwde sarcoom patiënten en tegenover de wetenschap om hier nader onderzoek naar te verrichten. Gesponsord door de Europese

EORTC sarcoom tumorwerkgroep en door het Amerikaanse patiënten fonds "Alan B. Slifka Foundation", kon ik een uitgebreid radiobiologisch laboratorium onderzoek opstarten en uitvoeren. In dit project hebben we een groot aantal beschikbare sarcoom cellijnen aan radiotherapie experimenten onderworpen om hun gevoeligheid voor radiotherapie te onderzoeken. Gebaseerd op deze gegevens is het vermoeden ontstaan dat het voor sarcoom patiënten misschien beter is om niet in 2 Gy per dag te worden bestraald maar in fracties die iets groter zijn. Een logisch gevolg hiervan is dat een klein beetje meer dosis per dag automatisch resulteert in bestralingseries die minder dagen in beslag nemen. En dat opent weer potentiële voordelen vooral voor patiënten, namelijk dat hun behandelingsduur verkort. In mijn ogen is dat niet triviaal. Zeker 40% van de sarcoom patiënten is de leeftijd van 70 jaar gepasseerd. Voor deze, met alle respect, ouderen is een bestralingserie van vijf weken, waarin 25 fracties van 2 Gy worden toegediend, de huidige standaard behandeling, een langdurige serie en deze maakt impact op hun kwaliteit van leven. Daarnaast zijn deze ouderen voor hun vervoer naar de afdeling radiotherapie vaak afhankelijk van mantelzorgers zoals hun kinderen. Gesterkt door de resultaten uit het laboratorium, lijkt het nu verantwoord de te gebruiken dagfractie in een goed doordachte klinische studie bij patiënten te gaan toetsen. Uiteraard moeten we dit voorzichtig en gedoseerd doen om tot afwijkende doseringen te komen.

De samenwerking van de sarcoom tumorwerkgroepen van het Antoni van Leeuwenhoek en het LUMC heeft dan ook geleid tot de ontwikkeling van een tweetal nieuwe behandelprotocollen. Bedoeld voor de wat oudere sarcoom patiënten hebben we een studie waarin we gaan onderzoeken of een verkort preoperatief schema van 14 radiotherapie sessies dezelfde resultaten zal laten zien als die we gewend zijn na het geven van 25 bestralingen. We verwachten hierdoor minder impact op de kwaliteit van leven van patiënten die het verkorte schema ondergaan maar dit kunnen we alleen maar onderzoeken door de twee behandelingen na de loting met

elkaar te vergelijken. In dit soort wetenschappelijk onderzoek mag dus de dokter niet bepalen welke behandeling wordt toegediend, mag de patiënt geen keuze maken, maar moet het lot beslissen. Het wetenschappelijke nut van deze loting ligt in het feit dat alleen daardoor hetzelfde type patiënten beide behandelingen ondergaan. Deze studie heeft de naam “SCOPES” gekregen. Ik prijs mij gelukkig dat dit onderzoek niet alleen zal plaatsvinden in het Antoni van Leeuwenhoek en het LUMC maar dat ook drie andere grote academische sarcoom tumorwerkgroepen hieraan deelnemen; het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Universitair Medisch Centrum Nijmegen en het Erasmus Universitair Medisch Centrum te Rotterdam. Geachte toehoorders, het verrichten van klinisch wetenschappelijk onderzoek bij sarcoom patiënten wordt bemoeilijkt door de zeldzaamheid van de diagnose. Onder alle Nederlandse volwassenen met de diagnose kanker heeft slechts 1% de diagnose sarcoom. Dat vereist om te beginnen een hechte samenwerking tussen sarcoom experts werkend in verschillende ziekenhuizen maar het vereist ook een slimme aanpak om op statistisch verantwoorde wijze klinische studies te ontwerpen die recht doen aan deze zeldzaamheid. Ik ben de hooggeleerde Fiocco, statisticus van het LUMC en de Universiteit Leiden, bijzonder dankbaar voor het berekenen en ontwikkelen van zo'n slim design.

Voor de wat jongere sarcoom patiënten hebben we wederom in gezamenlijkheid een onderzoek ontwikkeld waarin een nieuwe groep van medicijnen aan de preoperatieve radiotherapie worden toegevoegd. We weten dat een van de belangrijkste gebeurtenissen op celniveau tijdens bestraling bestaat uit het beschadigen van het genetische materiaal in de celkern, het DNA. We weten ook dat de tumorcel slechter in staat is deze DNA-schade te herstellen, veel slechter dan onze gezonde lichaamscellen dat kunnen. Er zijn op dit moment medicijnen beschikbaar die het herstel van de DNA-schade in de tumorcel verder afremmen. Ook daarvan verwachten wij dat het anti tumor effect van bestraling verder zal toenemen. Deze studie

heeft de naam “SADDRIN” gekregen. Ook deze studie zal in gezamenlijkheid, te weten het Antoni van Leeuwenhoek, het LUMC en het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, worden uitgevoerd.

In mijn ogen van groot belang in alle klinische studies waarin sarcoom patiënten preoperatief worden bestraald, is het doen van onderzoek om zo goed mogelijk te leren hoe verschillende sarcoom patiënten op hun behandeling reageren. Ik vertelde u al dat de observatie van tumorafname tijdens bestraling bij myxoid liposarcoom patiënten tot de DOREMY studie heeft geleid. Ook in de toekomst zullen we de sarcoom patiënten in studies nauwkeurig moeten blijven observeren. Ik stel mij voor dat we dat op verschillende fronten moeten doen. Ten eerste moeten we met geavanceerde beeldvorming proberen te ontrafelen wat er gedurende de bestraling gebeurt met de tumor. Ik denk dat bij uitstek de onderzoekslijnen binnen de leerstoel van de hooggeleerde van der Heide een zeer welkome aanvulling kunnen zijn op de onderzoekslijnen binnen mijn eigen leerstoel. Ten tweede is het belangrijk om zoveel mogelijk gegevens te verzamelen van sarcomen die preoperatief zijn bestraald, vervolgens operatief zijn verwijderd, en daardoor onder de microscoop bij pathologen belanden. Ik beschouw mijzelf een bevoorrecht wetenschapper dat ik alle reeds genoemde onderzoeken en ook nog in de toekomst te gaan verrichten klinische trials kan doen in samenwerking met de hooggeleerde Bovée, sarcoom toegewijd patholoog hier in het LUMC.

Ik wil mij nu richten tot alle studenten en met nadruk tot de studenten Geneeskunde. Het is een voorrecht, dat u kunt studeren in een land als Nederland met alle mogelijke voorzieningen van dien. Maar het geeft u allen tevens een verplichting jegens de maatschappij en nog belangrijker jegens de patiënten die in de uitoefening van uw vak aan u worden toevertrouwd. Wees kritisch in wat u leert en leest, probeer te bedenken welke alternatieven er bestaan en hoe u in alle voorzichtigheid van gebaande paden zou kunnen afwijken. De

wetenschap en daarmee patiëntenzorg kan alleen maar vooruit gaan door die stap te durven maken, te durven afwijken van standaardbehandelingen. Maar doe dat in het kader van grondig opgezet prospectief wetenschappelijk onderzoek. En doe dat door altijd kritisch te observeren wat de consequenties van uw handelingen zijn. Kijk tijdens de behandeling hoe zowel de patiënt als de tumor op de behandeling reageert en kijk ook op lange termijn naar de gevolgen van deze behandeling. En probeer altijd daarin de verwondering te zoeken van welke patiënt afwijkend reageert zowel wat betreft het effect op de tumor als wat betreft de bijwerkingen. Leer van uw tekortkomingen en vier uw successen.

Dan ben ik nu aanbeland op het wellicht moeilijkste en misschien gevaarlijkste onderdeel van mijn oratie. Ik zou graag een aantal mensen oprecht willen bedanken voor hun steun in de afgelopen jaren naar mij toe en ik hoop van ganser harte dat ik daarin niemand vergeet en niemand tekort doe. En ik wil deze dankwoorden uitspreken in het volle besef dat, het zelf iets bereikt hebben, alleen maar kan door de steun en de rolmodelfunctie van anderen met wie je hebt mogen samenwerken.

Hooggeleerde Bartelink, beste Harry, ik kijk met heel veel plezier en respect terug op mijn opleidingstraject in de radiotherapie onder jouw hoede. Vooral de manier waarop jij het “bijzondere patiënten onderwijs” met alle arts-assistenten op de maandagmiddag vorm gaf was een voorbeeld om te leren kritisch te blijven nadenken en altijd te zoeken naar alternatieven. Uit jouw opleidingsgroep zijn 4 radiotherapeuten voortgekomen, die inmiddels zelf ook hoogleraar zijn geworden; de hooggeleerde Verheij, de hooggeleerde Boersma, de hooggeleerde Rasch (hoofd van de afdeling radiotherapie van het LUMC) en nu ook ikzelf. Jij mag daar zeer trots op zijn.

Zeergeleerde van Coevorden, beste Frits. Zonder jouw rol als mentor had ik hier vandaag niet gestaan. Je hebt mij de ins

en outs van sarcomen kennis bijgebracht. Je was een ware onbaatzuchtige leraar. Je hebt mij op sleptouw genomen naar congressen en bijeenkomsten in binnen- en buitenland en hebt mij zo geïntroduceerd bij de kern spelers aan de top van deze sarcomen wereld. Je had een eretitel voor mij. Aanvankelijk was dat SB2 als afkorting van stralenboer 2, toen ik in de door jou geleide tumorwerkgroep begon te werken onder leiding van SB1 van wie ik de grondbeginselen van dit vak heb geleerd, namelijk Ronald Keus. Door het vertrek van Ronald naar Arnhem, werd mijn titel, zonder dat ik daar ook maar iets voor hebt hoeven doen, ge-upgrade van SB2 naar SB1. Ronald, ik dank je voor het op mij overbrengen van jouw enthousiasme en kennis van sarcomen.

De hooggeleerden Verheij en Marijnen ben ik bijzonder dankbaar dat zij voor mij vanaf 2016 de mogelijkheid hebben geboden om een samenwerking tussen het Antoni van Leeuwenhoek en het LUMC tot stand te brengen. Beste Marcel, heel veel dank voor je inzet en vertrouwen. Beste Corrie, hoe bijzonder, vanaf januari 2017 heb jij, als het hoofd van de afdeling radiotherapie van het LUMC mij de ruimte gegeven voor de gebeurtenissen die tot deze oratie vandaag aanleiding hebben gegeven. Bijzonder temeer, daar jij alweer een paar jaar het hoofd van de afdeling radiotherapie van het Antoni van Leeuwenhoek bent.

Beste collega's van de afdeling radiotherapie van het Antoni van Leeuwenhoek. Het heeft de afgelopen jaren wel eens tot discussies geleid of die “Haas” nu alweer weg moest voor een vergadering of congres en of het wel zo wenselijk was dat hij het aantal bij- en nascholingsdagen schromelijk overtrof. Door jullie vertrouwen werd dit oogluikend toegestaan en zoals ik mijn oratie startte: nou.... daar sta ik dan!

Beste collega's van de sarcoom tumorwerkgroepen van het Antoni van Leeuwenhoek en het LUMC. Heel veel dank voor jullie steun en inzet waardoor deze fijne samenwerking tussen onze twee locaties gestalte kan krijgen. Samen met jou,

zeergeleerde Krol, beste Stijn, gaan we een mooie toekomst tegemoet. 1 + 1 is meer dan 2. Zeergeleerde Scholten, beste Astrid. Hoewel wij binnen de afdeling radiotherapie van het Antoni van Leeuwenhoek wellicht een mini-team vormen, voor mij zijn wij samen het dreamteam. Hooggeleerde Rasch, beste Coen. In de beste zin van het woord en met alle respect blijf ik jou maar achtervolgen. Ik ben kort na jou gestart met de opleiding tot radiotherapeut in het Antoni van Leeuwenhoek en deed alle deelstages direct na jou. Hierdoor kreeg ik vele tips en tricks. We hebben bijna 20 jaar een kamer gedeeld: eerst de arts-assistentenkamer, daarna in het penthouse (een tijdelijke dakopbouw die die naam eigenlijk niet waardig was) en tot slot kamer D1.069, welke tot op de dag van vandaag nog steeds mijn kantoor is. Jij was mijn paranimf. En nu ben jij het hoofd van de afdeling radiotherapie van het LUMC waar mijn leerstoel is gevestigd. Hoe bijzonder!

12 Zonder anderen te kort te willen doen wil ik 2 collega's met nadruk en afzonderlijk noemen. Hooggeleerde Bovée, beste Judith. Samenwerken met jou is echt een plezier. Jouw kennis van dit vak en jouw hulp in mijn onderzoekslijnen zijn voor mij onmisbaar. Ik herinner mij goed de terugreis van een van de ESMO sarcomen en GIST meetings in Milaan. We deelden de taxi terug naar Linate Airport en je suggereerde dat ik maar eens mee moest gaan met Frits van Coevorden om de maandelijkse vergaderingen van de beentumorencommissie bij te wonen. Zie hier wat ervan gekomen is. Hooggeleerde Gelderblom, beste Hans. Niet alleen was jij voor mij de toegangssleutel tot de farmaceutische industrie getuige ons onderzoek met Pazopanib en zo aanstonds met DNA-schade respons remmers, maar ook heb jij mij geholpen mijn weg te vinden binnen dit instituut en mijn weg te vinden naar een benoemingsadviescommissie waarin jij ook zitting hebt genomen. Bijzondere dank voor je vertrouwen en vriendschap.

Lieve Ma. Wat ongelooflijk fijn dat jij hier vandaag bij kunt zijn. De steun van Pa en van jou in het gezin waarin ik geboren mocht worden, om te streven naar het hoogst haalbare waren onmisbaar om te bereiken dat we vandaag hier met elkaar viereen. Hoe fijn was het geweest vandaag ook naar de glinsterende oogjes van Pa kunnen kijken. In gedachten is hij bij ons.

Lieve kinderen. Met jullie heb ik het mooiste leven dat ik me ooit had kunnen wensen.

Lieve broers en zus, lieve zwagers en schoonzussen dank voor al jullie support en aandacht. Lieve Anja, maatje. Alle woorden die ik hier zou kunnen uitspreken zijn een onderschatting van al het moois dat we samen hebben. Dank voor al je steun en liefde.

Rest mij mijn laatste woorden uit te spreken. Die zijn voor u, mevrouw de Rector Magnificus, voor u, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, voor u, leden van de Raad van Bestuur van de stichting Het Nederlands Kanker Instituut, voor u, leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel. Dank aan allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Het is voor mij een grote eer en het is een grote verantwoordelijkheid die ik voel om de waardigheid van de titel Hoogleraar te mogen dragen.

Ik eindig met de subtitel van mijn eigen proefschrift uit 2006: "genoeg is genoeg"

Ik heb gezegd.

PROF. DR. R.L.M. HAAS



Prof. dr. Rick Haas has been trained as a radiation-oncologist in the Netherlands Cancer Institute (NKI-AvL) from 1992 until 1997, where he remained as a staff member ever since. He has the privilege of also occupying a research position at the Department of Radiotherapy at the LUMC since January 2017. Between 2002 and 2015 he was responsible for the training of radiotherapy residents at the NKI-AvL.

His focus lies on soft tissue sarcomas (STS) and lymphomas. He was the PI of the Phase I trial combining Pazopanib and radiotherapy in primary extremity STS (closed and published; NCT01985295). He is the PI of several phase II trials; the PASART-2 study (investigating the efficacy of the combination of pazopanib and 50 Gy preoperative RT; NCT02575066), the DOREMY study (investigating a dose reduction of preoperative RT in myxoid liposarcomas; NCT02106312) and a study on sarcoma patient derived xenografts, collecting a PDX and 2D/3D cell culture platform (NCT02910895). Finally, the phase III EORTC 62092 / 22092 trial (surgery alone versus surgery after neoadjuvant RT in primary retroperitoneal sarcomas; NCT01344018) has completed accrual and first results have been presented in the Lancet Oncology. In his preclinical in vitro studies, he investigates the RT fractionation sensitivity of STS cell lines, with the aim to generate iso-effective but less toxic regimens for the clinic. These investigations are expanded in vivo to both cell line derived and PDX models.

Dr Haas is married and he is the father of 3 children.



Universiteit
Leiden