



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Van X-rays naar Arrays

Marijnen, C.A.M.

Citation

Marijnen, C. A. M. (2009). *Van X-rays naar Arrays*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19625>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19625>

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

Prof.dr. C.A.M. Marijnen

Van X-rays naar Arrays



Universiteit Leiden

Van X-rays naar Arrays

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. C.A.M. Marijnen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

(Klinische) Radiotherapie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 30 oktober 2009



Universiteit Leiden

Meneer de rector magnificus, leden van het college van bestuur, leden van de raad van bestuur van het LUMC en geachte toehoorders,

Per jaar wordt bij zo'n 73.000 patiënten de diagnose kanker voor het eerst gesteld. Radiotherapie wordt bij ongeveer 50% van alle patiënten met kanker toegepast, vaak in combinatie met chirurgie of chemotherapie. De komende drie kwartier wil ik u meenemen van X-rays naar arrays...

Radiotherapie, oftewel bestraling, wat is het precies? Zoals ik het aan de patiënten uitleg: eigenlijk is radiotherapie niets anders dan röntgenstraling, maar dan met hogere dosis, in feite zo'n 100.000 keer hoger!

De basis van deze röntgenstraling of X-rays is gelegd door Wilhelm Conrad Röntgen, zoon van Duitse vader en Nederlandse moeder. Zijn carrière begon niet geweldig: in 1863 werd hij van school gestuurd omdat hij weigerde een medescholier te verklappen. Niet alleen werd hij van school gestuurd, ook de toegang tot enig gymnasium in Nederland of Duitsland werd hem onmogelijk gemaakt. Na een aantal omzwervingen werd hij als hoogleraar fysica aangesteld bij de universiteit van München, waar hij de onzichtbare stralen die wij kennen als röntgenstralen, zichtbaar maakte. De eerste officiële foto die hij maakte met deze stralen was van de hand van zijn vrouw, die geschokt uitriep: ik zie mijn eigen dood! Ook Röntgen zelf was niet geheel vrij van bijgeloof: nadat hij per ongeluk zijn eigen skelet op de plaat had vastgelegd, besloot hij de verdere experimenten in het geheim te doen om zijn wetenschappelijke reputatie niet te schaden, voor het geval zijn waarnemingen toch op geesten berustten... Dat dit niet het geval was, blijkt uit het feit dat hij in 1901 als eerste de Nobelprijs voor de fysica kreeg uitgereikt. Waarom worden deze X-rays nu gebruikt bij de radiotherapie?

Röntgenstraling brengt schade aan in het erfelijk materiaal van cellen: het DNA. Het lichaam is goed in staat deze schade te repareren, maar tumorcellen kunnen dit minder goed dan gezonde cellen. Daar maken we dankbaar gebruik van: door vele kleine beetjes, fracties, bestraling te geven, zijn de gezonde

cellen steeds in staat de meeste schade te repareren, terwijl dit de tumorcellen niet zo goed lukt.

Het wonderlijke van dit proces is dat de cellen pas doodgaan wanneer zij zich proberen te delen en de schade in het DNA opmerken. Niet alle cellen delen echter tegelijkertijd, waardoor het effect van bestraling vaak pas merkbaar wordt wanneer de bestraling al voorbij is: tumoren slinken vaak in de weken na de bestraling nog verder.

De röntgenstralen werken hetzelfde als bij een longfoto: wat je er van voren instuurt, komt er aan de achterkant weer uit. U voelt er niets van, want het maken van een longfoto voelt u ook niet. Helaas is niets voelen niet hetzelfde als niets merken. De eigenschappen van de bestraling zorgen er namelijk voor dat ook de omliggende gezonde weefsels worden blootgesteld. In veel gevallen zal dit geen problemen geven, maar soms is er wel degelijk kans op schade, zowel acuut als op lange termijn.

De radiotherapie, en de radiotherapie in Nederland in het bijzonder, is zich al zeer lang bewust van deze negatieve effecten en doet er alles aan deze effecten te beperken.

In het allereerste begin werd de bestraling uitgevoerd met behulp van een Cobalt machine: in feite een radioactieve bron, waar de patiënt onder ging liggen. Het luikje ging open, straling werd afgegeven, en na enkele minuten ging het luikje weer dicht. Meestal werden de patiënten de ene dag van voren en de andere dag van achteren bestraald. Uiteindelijk resulteerde dit in een soort balk door het hele lichaam, die een bepaalde dosis kreeg. Met de komst van de lineaire versnellers werd de techniek verbeterd: het toestel kon om de patiënt heen draaien en de dosis werd van meerdere kanten gegeven. Doordat de berekeningen nog handmatig moesten geschieden, was het aantal bestralingshoeken gelimiteerd en werd de dosisbalk veelal meer een dosiskruis. Dit veranderde door de introductie van computerplanningen en CT-scans: nu was het mogelijk om niet van 3 of 4 kanten, maar van vele kanten te bestralen. Ook was het mogelijk bepaalde delen van de bundel af te scherpen middels handgemaakte loodblokken, hetgeen de dosis in

de gezonde weefsels aanzienlijk beperkt. De 3D conformatie therapie is dan een feit. Het zal duidelijk zijn, dat hiermee de bijwerkingen ook significant afnemen. De introductie van de multi-leaf collimator, een automatisch gestuurde afdekking in de lineaire versneller, maakt nog preciezere afgrenzing mogelijk. Door deze afdekkingen tijdens elke bestralingbundel te laten variëren, is het mogelijk de dosis precies rond het gewenste doelgebied af te geven, we noemen dit Intensity Modulated Radiotherapy of IMRT. Helaas blijft ook met deze geavanceerde technieken nog steeds een behoorlijke dosis in het gezonde weefsel terechtkomen. Door zorgvuldige complicatie registratie en epidemiologische studies, onder andere bij de ziekte van Hodgkin en het mammacarcinoom, blijkt dat schade aan het hart zo'n 15 jaar na de bestraling, een ernstige bedreiging kan zijn voor de patiënt. Zelfs de IMRT biedt hier geen oplossing voor. Ook is gebleken dat mensen die op jongere leeftijd bestraald zijn, op latere leeftijd een hogere kans op stralingsgeïnduceerde tumoren hebben. De eerder genoemde Wilhelm Röntgen is uiteindelijk aan darmkanker overleden. Of dit een stralingsgeïnduceerde tumor is geweest, zullen we helaas nooit weten.

Een ander probleem is de wetenschap dat de tumor zich niet elke dag op dezelfde plaats bevindt: nog preciezere dosisafgifte zou in een somber scenario zelfs kunnen leiden tot het missen van de tumor! Verdere ontwikkeling van technieken heeft dan ook plaatsgevonden. Het probleem van de hartschade is voor een aantal patiënten door de introductie van breath-hold techniek bij het mammacarcinoom al grotendeels ondervangen. Simpel gezegd wordt de patiënte gevraagd haar adem in te houden tijdens de bestraling, waardoor het hart min of meer uit het bestralingsveld wordt gehouden. De bewegende tumor wordt tegenwoordig met behulp van een speciale CT-scan in de bestralingsruimte, in kaart gebracht. Hierdoor is het mogelijk de positie van de tumor direct voor de bestraling te bepalen en de bestraling hierop aan te passen.

En al deze vraagstukken maken de radiotherapie als vak nu zo boeiend en uitdagend! Hoewel je elke keer het gevoel hebt dat we nu op de toppen van ons kunnen zitten, moeten er steeds

nieuwe oplossingen en trucs bedacht worden. En de radiotherapie in Nederland is daar goed in. Sterker nog, de fysici in Nederland behoren tot de besten van het veld! Tekenend is dat op Europese radiotherapie congressen, zo'n 30% van de bijdragen uit Nederland komt, en dat terwijl Nederland met zijn 16 miljoen inwoners slechts 1/30 van de totale EU bevolking vertegenwoordigt. Het is jammer dat de uitdrukking trots op Nederland al in een andere context wordt gebruikt....

Deze voorsprong zullen we met zijn allen moeten koesteren. Dat de bijdrage voornamelijk uit de grote instituten komt is logisch: kritische massa en kruisbestuiving is hier eenvoudiger te realiseren. Zolang alle instituten in Nederland kunnen profiteren van deze kwaliteiten, is dit geen enkel probleem. Het komt uiteindelijk onze patiënten ten goede.

In dit kader moeten we de ontwikkelingen van nieuwe technieken zien. Op dit moment wordt veel gesproken over bestraling met protonen. Wereldwijd zijn er zo'n 30 protonencentra, waarvan 8 operationeel in Europa. Zoals u wellicht weet, lopen er in Nederland enkele initiatieven om protonenbestraling hier mogelijk te maken. Eén van de initiatieven is een samenwerkingsverband tussen de TU Delft, het ErasmusMC, het NKI/AVL en het LUMC, tezamen het HollandPTC.

Vanaf deze plaats wil ik een sterk pleidooi voor dit initiatief houden. Niet omdat ik al zeker weet dat protonen beter zijn, maar omdat ik mijn mening hierover wil vormen op basis van gedegen onderzoek. Wat zijn nu de mogelijke voordelen van protonen?

Bestraling met protonen kan zó worden gericht, dat de protonen als het ware in de tumor tot stilstand komen en alleen dáár een gevoelige klap uitdelen. Met andere woorden: in tegenstelling tot bij de conventionele bestraling geldt hier, dat wat je er van voren ingeeft, er niet automatisch aan de achterkant weer uitkomt. U zult begrijpen dat de dosis in de omliggende weefsels beduidend lager wordt. Waarschijnlijk neemt hierdoor de kans op geïnduceerde of secundaire tumoren sterk af. Daarom wordt steeds vaker gesteld dat kinderen met protonen bestraald moeten worden. Maar in Nederland worden per jaar ongeveer

150 kinderen bestraald, terwijl de kosten van een protoneninstituut 100-150 miljoen bedragen. Dat staat niet met elkaar in verhouding. Betekent dit dat we er vanaf moeten zien en deze kinderen zonodig naar het buitenland moeten sturen? Dat ook weer niet! Naast de kinderen zijn er andere redenen waarom protonen van waarde kunnen zijn.

De lagere dosis in het omliggende weefsel resulteert in minder schade, wat bijvoorbeeld van belang is wanneer de tumor in de buurt van het oog, de hersenen of het ruggenmerg ligt. Daarnaast zal het bij een aantal tumoren mogelijk zijn een hogere tumordosis te geven, doordat de dosis in het gezonde weefsel lager is geworden. Of dit tot betere tumorcontrole en overleving zal leiden, zal uit onderzoek moeten blijken.

Gek genoeg is er weinig onderzoek gedaan om de meerwaarde van protonen aan te tonen: wereldwijd zijn er inmiddels 50.000 patiënten behandeld, maar er is slechts één gerandomiseerde studie verricht. Meerdere redenen zijn hiervoor aan te geven: idealiter zouden we de patiënten in twee groepen verdelen, waarbij de helft met fotonen en de helft met protonen wordt bestraald. Aangezien de toxiciteit zich vaak pas na 10 tot 15 jaar voordoet, zullen we de verschillen dan pas kunnen evalueren. Je hoeft geen groot wetenschapper te zijn om te zien dat dit onderzoek gedoemd is te mislukken! Daarbij zullen weinig patiënten toestemmen in dergelijk onderzoek: als op theoretische gronden protonen beter zijn, dan valt een vergelijkend onderzoek tussen fotonen en protonen niet meer te verkopen. Daarnaast zijn veel van de huidige protonen instituten in een setting gebouwd, waarbij voornamelijk aan de fysisch-technische aspecten van de techniek wordt gewerkt. Het doen van klinische studies was hierbij van ondergeschikt belang. Verder geldt dat met name in de VS het behandelen met protonen financieel aantrekkelijk is. Gezien de hoge investeringskosten heeft het behandelen van grote aantallen patiënten dan vaak de voorkeur boven het minder lucratieve onderzoek.

Nu zouden we met zijn allen kunnen zeggen: de waarde is niet bewezen, er is geen evidence, voor die 150 kinderen kunnen we

in Nederland niet 150 miljoen investeren. Dat is mijns inziens een gemiste kans. Natuurlijk moet de meerwaarde nog aangetoond worden. Maar de setting in Nederland, met zijn goede samenwerking tussen alle radiotherapeuten, leent zich bij uitstek voor onderzoek naar deze nieuwe techniek! Ik denk hierbij alleen maar aan de gerandomiseerde trials die de laatste 10 jaar vanuit Nederland gecoördineerd zijn en waarvan de meeste coördinatoren hier vandaag aanwezig zijn: de Boost-no Boost studie, PORTEC trials, TME trial, botmetastasen trial, de palliatieve long studie, Hypro prostaat studie en ga zo maar door. Al deze studies laten zien, dat het binnen Nederland mogelijk is in korte tijd honderden patiënten te includeren. Het merendeel van deze trials heeft zowel nationaal als internationaal geleid tot belangrijke veranderingen in de behandeling! Daarnaast hebben we zoals gezegd de beste fysici van de wereld; een unieke kans om ook deze bestralingstechniek te optimaliseren. Al met al leent de situatie in Nederland zich voor goede vergelijkende planningsstudies, gedegen registratie van de bijwerkingen van patiënten en in bepaalde gevallen voor gerandomiseerde studies. Uiteraard kan dit niet alleen gedragen worden door de eerder genoemde initiatiefnemers. Het zal een gezamenlijk, Nederlands initiatief moeten zijn. Dan zal duidelijk worden voor welke patiënten protonen meerwaarde hebben. En Nederland zal opnieuw trots kunnen zijn op haar bijdrage aan de kwaliteit van de radiotherapie wereldwijd.

Naast de kwaliteit van de radiotherapie bestaat er de laatste jaren een grote behoefte, zowel vanuit de overheid als vanuit de maatschappij, om duidelijkheid over de kwaliteit van de zorg te krijgen. Dat is een goede zaak. Helaas lijkt deze behoefte soms meer op een vervolg van de haring- en oliebollentesten, dan op een serieuze poging de kwaliteit in beeld te brengen. Er zit dan ook een keerzijde aan deze neiging tot controle, meten en oordelen. Het gevaar bestaat dat door ondeskundigheid niet de juiste criteria worden gebruikt, waarbij onterechte conclusies worden getrokken. Ook kan het zijn dat er als reactie op een top 100 lijst gedrag ontstaat wat niet in het belang van de patiënt en de kwaliteit is.

Ik wil u hiervan graag een voorbeeld geven: in 2008 verschijnt in het AD een artikel met de kop: *Te vaak heroperatie borstkanker*. Dat klinkt ernstig, iedereen zal het erover eens zijn dat het voor een patiënt belastend is tweemaal geopereerd te moeten worden. Bij dit artikel verscheen een oliebollenlijst met “goede en slechte” ziekenhuizen. In goede ziekenhuizen was in minder dan 10% van de borstsparende operaties een 2^e operatie nodig, in slechte ziekenhuizen lag dit percentage hoger.

Dan barst de discussie los: Allereerst blijkt dat het gebruikte criterium: heroperatie, niet in alle ziekenhuizen hetzelfde gescoord is. Doel van het onderzoek was het percentage patiënten te bepalen bij wie tumorweefsel was achtergebleven na een eerste borstsparende operatie. Sommige ziekenhuizen bleken ook de okselklier operaties als heroperatie te hebben geteld. Een aantal hadden alleen de re-excisies gescoord, terwijl anderen ook de borstamputaties als heroperatie meetelden. Dat dit een onbetrouwbare uitkomst geeft, moge duidelijk zijn.

Daarnaast bleek, dat binnen de beroepsgroep geen eenduidigheid bestaat over het percentage heroperaties dat acceptabel is. Hoewel aanvankelijk in een richtlijn van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland een percentage van 10% werd aangehouden, is dit inmiddels aangepast naar 20% en in specifieke situaties naar 30%.

Tegelijkertijd kan een dergelijke criterium of indicator, alleen op waarde worden geschat, als het aantal verrichte borstsparende operaties vergeleken wordt met het aantal verrichte borstamputaties. Of een borstsparende operatie mogelijk is, is onder andere afhankelijk van de grootte van de tumor, de grootte van de borst, de leeftijd en de wens van patiënte.

Een arts die bij alle patiënten een amputatie zou verrichten, zal geen heroperaties hoeven uitvoeren en dus uitermate goed scoren op deze lijst. Ik zou echter niet willen beweren dat deze dokter goede kwaliteit levert.

Ook is het van belang, te evalueren wat het soort patiënten is dat in een ziekenhuis behandeld wordt, dit noemen we de case-mix. Als in een ziekenhuis voornamelijk vrouwen worden behandeld, die verwezen zijn naar aanleiding van het Bevol-

kingsonderzoek op Borstkanker, zullen de meeste tumoren niet te voelen zijn. Re-excisies zullen hier waarschijnlijk wat vaker voorkomen. Een ziekenhuis dat voornamelijk jonge vrouwen behandelt die zelf een zwelling gevoeld hebben, heeft het in dat opzicht wellicht iets makkelijker. Dergelijke nuances zijn uiteraard niet uit de lijst van het AD te halen en geven aanleiding tot foute beeldvorming.

Dames en heren, de eerlijkheid gebiedt mij te zeggen dat ik ondanks alle bovengenoemde kanttekeningen deze alinea bijna geschrappt had, toen vorige week bleek dat het LUMC op de 3^e plaats staat bij de top-100 ziekenhuizen van weekblad Elzevier...

Ik hoop echter toch met bovenstaand voorbeeld duidelijk gemaakt te hebben, dat het opstellen en evalueren van indicatoren zorgvuldig moet geschieden.

Heldere, uniforme definities en eenvoudige verslaglegging zijn een voorwaarde voor een goede indicator. Daarbij moet er een verschil worden gemaakt in het type indicator: We onderscheiden de *Structuurindicatoren*: zij geven informatie over de organisatorische voorwaarden, zoals het hebben van een mammapoli of deelname aan de landelijke complicatieregistraties. *Procesindicatoren*: vertellen iets over het verloop van processen in een organisatie. Een voorbeeld is de tijd tussen aanmelding voor bestraling en het moment waarop de patiënt zijn eerste bestraling krijgt.

Uitkomstindicatoren: geven, zoals de naam al zegt, een beeld van de uitkomst van de geboden zorg. Het aantal re-excisies na borstsparende behandeling is hier een goed voorbeeld van. Slechts de combinatie van deze drie indicatoren, geeft een goed overzicht van de kwaliteit van zorg. U kunt zich voorstellen dat een snelle doorlooptijd van patiënten op de afdeling radiotherapie alleen maar gunstig is, als ook kwalitatief hoogwaardige bestraling wordt gegeven. Wanneer de arts met de helft van de informatie genoegen neemt om de doorlooptijd te bekorten, zijn we op de verkeerde weg. De uitkomst is dan ondergeschikt geworden aan het proces.

In onze eigen regio is in samenwerking met het IKW gekeken

naar de mate van irrationaliteit na borstsparende behandeling in de verschillende ziekenhuizen. Het onderzoek toonde aan, dat afhankelijk van de gehanteerde definities, de rangorde van de ziekenhuizen behoorlijk verschilde. De conclusie moet dan ook zijn, dat we niet zozeer naar rangordes kijken, maar dat we vooral iets leren van de uitkomst. Hoe kunnen we ons eigen beleid en onze uitkomst verbeteren. Hier hebben de beroepsgroepen een belangrijke taak. We kennen in Nederland al een uitstekend systeem van richtlijnen, veelal evidence-based ontwikkeld. De volgende stap zal de ontwikkeling van zinvolle prestatie-indicatoren zijn. Ik zie het als voorzitter van de landelijke werkgroep GE tumoren en als hoofd van de afdeling radiotherapie als een belangrijke taak hier een bijdrage aan te leveren.

Uiteraard zijn niet alleen prestatie-indicatoren een middel om de kwaliteit van zorg te verbeteren. Multidisciplinaire samenwerking is minstens zo belangrijk. De ontwikkelingen van de laatste 10 jaar bij patiënten met endeldarm of rectum kanker zijn hier een schoolvoorbeeld van. Vijftien jaar geleden was het rectumcarcinoom primair een chirurgische aangelegenheid, waarbij de resectie op de voorgrond stond, en de radiotherapeut in geselecteerde gevallen een bijdrage mocht leveren. Inmiddels spelen naast de chirurg en radiotherapeut ook de radioloog en patholoog een belangrijke rol. Dit is grotendeels te danken aan de in Leiden gecoördineerde TME trial, een studie die tot doel had een nieuwe, chirurgische techniek in Nederland te introduceren én de waarde van kortdurende, preoperatieve bestraling te onderzoeken. Door het grote enthousiasme van behandelaars én onderzoekers lukte het om binnen enkele jaren ruim 1800 patiënten te includeren en de resultaten te analyseren. Niet alleen de primaire onderzoeksvragen werden beantwoord: door de simultane inzet van 4 promovendi, is een schat aan kennis opgedaan op het gebied van pathologie, chirurgie en radiotherapie. Daarnaast is door uitvoerig onderzoek naar bijwerkingen en complicaties veel informatie verkregen over de kwaliteit van leven na de behandeling. Al deze gegevens hebben zowel nationaal als internationaal tot

een verbeterde aanpak van het rectumcarcinoom geleid, waardoor de overlevingskans van een patiënt met endeldarmkanker in 10 jaar tijd met 10% is toegenomen! Sinds de TME trial worden patiënten met een rectumcarcinoom voorafgaand aan hun operatie besproken in het multidisciplinaire oncologie-overleg. Onderzoek in Engeland heeft aangetoond dat dit terecht is: bij patiënten die in een multidisciplinair team zijn besproken, is het snijvlak vaker tumorvrij dan bij onbesproken patiënten. Het is vanzelfsprekend dat deze aanpak niet alleen voor rectumcarcinomen geldt. Ook patiënten met ander type tumoren hebben recht op een multidisciplinaire bespreking. We kunnen zelfs stellen dat het bespreken van een patiënt in een multidisciplinair team een goede en makkelijk te scoren prestatie-indicator is. En zo is de cirkel weer rond...

Het zal u niet ontgaan zijn dat de discussie rond de gezondheidszorg zich naast de vraag naar kwaliteit steeds vaker op de kosten richt. Dit is niet zo gek: recente cijfers van het CBS laten zien, dat de uitgaven in de zorg in 10 jaar tijd met 1.6 miljard euro zijn gestegen en meer dan 13% van het bruto nationaal product bedragen. Per inwoner geven we per jaar 4800 euro uit, een bedrag dat min of meer gelijk is aan dat in de VS. Garanderen hogere kosten ook betere zorg? Helaas lijkt dat niet het geval. Het Common Wealth Fund vergeleek van een zestal westerse landen de uitgaven en kwaliteit van zorg in 2004. De VS gaven dat jaar het meeste geld per inwoner uit aan zorg, maar scoorde het laagst op kwaliteit van de zorg, de toegankelijkheid ervan, de efficiency, gelijke behandeling en levensverwachting. Ter vergelijking: in het best scorende land, Engeland, waren de uitgaven per inwoner slechts 1630 euro. Natuurlijk geldt ook hier, net als bij de prestatie indicatoren, dat de definitie van zorg per land verschilt: de uitgebreide voorzieningen in Nederland rechtvaardigen ook een relatief hoger bedrag. Nieuwe technologieën leiden normaliter tot lagere prijzen. Computers kunnen steeds meer en worden toch goedkoper. Zo niet in de gezondheidszorg. Waarschijnlijk zijn de nieuwe technologieën één van de redenen voor de groeiende uitgaven,

onder andere doordat indicatieverruiming mogelijk worden. Oudere, maar ook jongere patiënten komen eerder voor behandeling in aanmerking. Een andere reden is goed te zien in de radiotherapie, een vak waarbij de technische innovaties de afgelopen 20 jaar een enorme vlucht hebben genomen. U kunt zich misschien voorstellen, dat hiermee veel geld en tijd gemoeid is: niet alleen is de huidige apparatuur kostbaar, ook de behandel-tijd per patiënt wordt langer door de toegenomen complexiteit en kwaliteitscontroles. Er is dus meer apparatuur nodig om een zelfde aantal patiënten te kunnen behandelen. Dat de uiteinde-lijke kosten hierdoor stijgen, moge duidelijk zijn.

Niet alleen de kosten van de radiotherapie, ook de kosten van de chemotherapie zijn in 20 jaar flink gestegen! Hoe moet dat verder? Ik wil u graag een paar problemen voorleggen. Bij een bepaalde vorm van niet-uitgezaaide borstkanker, neemt de kans dat de patiënte na 3 jaar nog in leven is met 2.7% toe, wanneer zij het middel trastuzumab, oftewel Herceptin, krijgt toegediend. De kosten van dit middel zijn hoog: 39.000 euro per patiënt. Laten we eens naar deze 2.7 procent kijken. Wanneer we honderd patiënten behandelen, dan blijken er dus 2.7 meer in leven na 3 jaar. Dit betekent dat zo'n 97 patiënten geen baat hebben gehad bij de behandeling: Een groot deel was ook zonder dit middel in leven gebleven, en een ander, klein gedeelte zal helaas toch overlijden. Derhalve zullen we dus $100/2.7=37$ patiënten moeten behandelen om 1 patiënt te red-den. Wanneer we nu zuiver economisch kijken, dan kost deze redding dus meer dan 1.4 miljoen euro. Dat is nogal wat! Nog lastiger wordt het, wanneer we spreken over een pallia-tieve situatie, waarbij duidelijk is dat de patiënt niet meer beter zal worden. Toedienen van chemotherapie kan hooguit nog levensverlengend en symptoombestrijdend werken. Alvlees-klier oftewel pancreas kanker is een ziekte die zich vaak in een vergaand stadium presenteert, waarbij de prognose slecht is. Vele studies zijn reeds verricht in een poging de overleving van deze patiënten te verbeteren. In 2007 is een studie gepresen-teerd, waarbij het gangbare middel gemcitabine vergeleken is met de combinatie gemcitabine en erlotinib, een middel dat op

een andere wijze aangrijpt in de cellen. De conclusie luidde dat er een verbeterde overleving is bij de combinatietherapie van 5.9 maanden naar 6.2 maanden. Even voor de goede orde: deze verlenging bedraagt 10 dagen! De kosten voor deze 10 gewon-nen dagen zijn 5660 euro... Vindt u dat veel of vindt u dat wei-nig? Moeten wij in Nederland dit soort therapieën goedkeuren, om elke patiënt de maximale overleving te geven? Ik weet het niet! Wat ik wel weet, is dat dit geen medische, maar een lastige politieke beslissing is. Als arts heb je het beste met je patiënten voor, maar daar hoort de afweging of een patiënt nog 5.000 euro waard is zeker niet bij. Deze keuzes kunnen en mogen artsen niet maken, dat is een taak voor overheid en maatschap-pij. We zijn dan ook gebaat bij heldere standpunten vanuit de overheid: Wat mag een gewonnen levensjaar, of in dit geval een gewonnen levensmaand, kosten? We kunnen het geld maar één keer uitgeven, dus elke keuze voor een bepaalde therapie zal onvermijdelijk een afwijzing van iets anders zijn....

Een onderscheid tussen palliatieve en curatieve patiënten is daarbij op zijn plaats: wellicht is het te verdedigen om meer geld uit te geven aan een verhoogde kans op genezing, dan aan een levensverlenging van enkele weken of maanden. Dames en heren. Laat het wel duidelijk zijn dat het niet alleen om geld gaat! In het geval van de patiënt met de alvleesklier kanker telt niet alleen die 5500 euro versus 10 dagen. Ook het welzijn van de patiënt moet worden meegeteld. Als de behan-deling met erlotinib betekent, dat deze patiënt met minder pijn zijn laatste maanden doorbrengt, dan is dát de belangrijkste factor. Anderzijds geldt ook, dat de bijwerkingen van therapie goed in kaart gebracht moeten worden. Als de behandeling met erlotinib betekent, dat deze patiënt zijn laatste maanden met ernstige bijwerkingen of in het ziekenhuis moet doorbrengen, dan is ook dat een belangrijke factor. Concluderend: Kwaliteit van leven gaat voor kwantiteit van leven.

Verder moet naast deze economische aspecten moet ook de wens van de patiënt meegenomen worden. Wanneer het gaat om de beslissing tot behandelen, zijn er soms hele heldere

keuzes: bij een patiënt met darmkanker is het in het algemeen duidelijk dat er een operatie moet volgen, om de tumor te verwijderen. Weinig patiënten zullen dit advies van de chirurg in de wind slaan. Anders is het bij beslissingen waar een afweging van voor- en nadelen moet worden gemaakt. Een afweging die subjectief is, afhankelijk van iemands voorkeuren. Een goed voorbeeld hiervan is de preoperatieve bestraling bij endeldarmkanker. Ons onderzoek in de TME studie heeft aangetoond dat de kans dat de ziekte ter plaatse terugkomt door de toevoeging van radiotherapie daalt van 11% naar 6%, maar dat er geen duidelijk overlevingsvoordeel is. Wel neemt de kans dat de patiënt incontinent voor ontlasting wordt toe, evenals de kans op seksuele stoornissen. Ook wondgenezingsstoornissen komen vaker voor na radiotherapie. U zult zich misschien afvragen of er nog wel een plaats voor bestraling is, als het zoveel nadelige effecten heeft. Een terechte vraag, waar ik het graag met u over wil hebben. Want wie bepaalt dat, of liever gezegd, wie kan dat bepalen? Waar is dat van afhankelijk? Wat zou u willen? Lastig!

Ik wil u graag meenemen in een ander voorbeeld, dat wellicht eenvoudiger is. De vakantiebestemming voor het volgende jaar. Hoe gaat dat in zijn werk? U heeft twee bestemmingen op het oog: laten we zeggen, Engeland en Portugal. Bij het reisbureau blijkt er van alles te kiezen:

Allereerst het vervoer: naar Engeland met de boot, naar Portugal met het vliegtuig. Dat is duidelijk. Daarna wordt het lastiger: de kans dat het in Engeland mooi weer is, blijkt voor de gegeven periode ongeveer 50%. In Portugal ligt dat percentage hoger, 80%.

Verder blijkt dat Portugal duurder is: 1500 euro, versus 1000 euro voor Engeland. De voorzieningen zijn ook verschillend: in Engeland een zwemparadijs en entertainment voor de kinderen. In Portugal een rustig park met eigen tuin. De vraag is nu: wat heeft uw voorkeur? Waarschijnlijk kunt u die uitspreken aan de hand van uw levensstijl: u wilt uit overtuiging niet vliegen, of u heeft juist watervrees, u heeft wel of geen kinderen, of u houdt helemaal niet van zon! Al deze afwegin-

gen tellen mee in uw uiteindelijke keuze. Maar ook de prijs speelt een rol. Is Portugal die 500 euro extra waard? En wat als ik bij die 20% slecht weer zit? Toch komt u er waarschijnlijk wel uit. Maar zou u ook kunnen kiezen voor uw partner, broer of zus? Of, nog lastiger, voor vrienden of misschien de buurvrouw? Dat is niet eenvoudig. Je weet nooit hoe een ander deze zaken meeweegt! En toch is dat wat wij artsen al jaren doen: patiënten adviseren wat voor hen de beste keuze is. Zo ook bij de endeldarmkanker: ondanks dat we patiënten pas voor een eerste of tweede keer spreken, geven we een advies, gebaseerd op onze overtuigingen en inschattingen van wat de patiënt zou willen. Met bovenstaand voorbeeld heb ik duidelijk willen maken, dat dit wellicht een illusie is: we kunnen geen keuzes maken voor anderen! Kan de patiënt de keuze maken? Dat is niet eenvoudig! Als het al zo moeilijk is te beslissen over een vakantiebestemming, hoe kun je dan beslissen over een behandeling waar je geen verstand van hebt? De laatste jaren hebben we hier veel onderzoek naar verricht, samen met de afdeling Medische Besliskunde. Hierbij is gebruik gemaakt van een computerprogramma, dat de patiënten keuzes voorlegt, bijna zoals het voorbeeld van de vakantie, maar dan over de voor- en nadelen van de behandeling van endeldarmkanker. Uiteindelijk kun je op basis van de uitkomsten aflezen wat de patiënt echt belangrijk vindt, en of de voorkeur bij wel of niet bestralen zou liggen. Lost dit alles op?

Nee, dat denk ik niet. Ik hoef u maar te herinneren aan de keren dat u de kieswijzer op het internet heeft geprobeerd. Ervan overtuigd dat u toch een echte Groen Links stemmer was, kwam het advies bij de PVV uit! Niemand zal op basis van de kieswijzer zijn stem 180 graden draaien. Mogelijk is het wel een reden om nog eens goed na te denken over uw voorkeur, en tevreden vast te stellen waarom dat uw voorkeur heeft. Zo zullen we ook met patiënten om moeten gaan: ze beter informeren over de voors en tegens, en vervolgens het gesprek over de keuze aangaan. Als patiënten hierna van een behandeling afzien, dan mogen we ervan uitgaan dat dit goed geïnformeerd en weloverwogen is gebeurd. Dat dit een omslag in de benade-

ring van de artsen vereist, moge duidelijk zijn. We hopen deze computer ondersteunde benadering binnenkort in het LUMC in studieverband te gaan testen. U zult hier in de toekomst ongetwijfeld meer van horen.

Dames en heren, uiteraard moeten we niet alles bij de patiënt leggen. Ook voor ons onderzoekers ligt er nog een grote uitdaging: uit het eerdere voorbeeld van de borstkanker patiënten blijkt dat we enorm overbehandelen. We behandelen 100 mensen om er 3 te redden! Dat moet toch beter kunnen. Tot nu toe worden beslissingen om patiënten aanvullend met chemotherapie of radiotherapie te behandelen, vooral genomen op basis van pathologische factoren, zoals tumorstadium en de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. In veel gevallen leidt dit inderdaad tot overbehandeling, zeker wanneer er sprake is van neoadjuvante of preoperatieve behandeling. Een betere selectiemethode is dan ook noodzakelijk. De ontwikkelingen in de moleculaire biologie, waarbij naar genetische karakteristieken van de tumor wordt gekeken, zijn veelbelovend. Een voorbeeld hiervan is de microarraytechniek, waarbij de genetische eigenschappen van de tumoren onderling vergeleken en gecorreleerd worden met klinische uitkomsten. Hierdoor is het mogelijk de mate van agressiviteit van tumoren te voorspellen: dit kan zijn de neiging tot het geven van uitzaaiingen, zoals bijvoorbeeld bij borstkanker, of de neiging tot lokaal recidief, zoals bij endeldarmkanker. De volgende vraag is uiteraard wat we met deze informatie kunnen. Bij sommige patiënten moet de therapie wellicht verzwakt worden, terwijl bij andere patiënten een deel van de therapie achterwege gelaten zou kunnen worden. We noemen dit therapie op maat. De behandeling past als een maatpak om je heen...

Op dit moment zijn we bezig deze techniek voor het rectumcarcinoom te onderzoeken. Wanneer we op een goede manier kunnen voorspellen welke patiënten een hoog risico hebben op een lokaal recidief, dan kunnen we de radiotherapie bij ongeveer 50% van de patiënten achterwege laten. Dat dit zal leiden tot een betere kwaliteit van leven voor de patiënt en tegelij-

kertijd tot geringere medische en maatschappelijke kosten, zal voor iedereen duidelijk zijn.

Eén van de nadelen bij dit onderzoek is dat er weefsel voorafgaand aan de behandeling moet worden afgenomen. Voor de huidige patiënten kan dit zelfs een extra scopie betekenen, terwijl de uitkomsten vaak nog niet in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden. Toch zullen we nu materiaal moeten verzamelen, om het onderzoek verder te helpen. Dit is een grote inspanning voor zowel de patiënt als de behandelaar. Gezien de grote voordelen in de toekomst, roep ik iedereen op hieraan mee te werken!

Dames en heren, zo zijn we bij de arrays beland, en daarmee bijna aan het einde van mijn verhaal gekomen. De oplettende luisteraars zullen wellicht gemerkt hebben, dat er nog geen woord over onderwijs is gesproken. Op grond van de levenswandel van Wilhelm Röntgen zou je kunnen zeggen dat onderwijs er niet toe doet, een Nobelprijs kun je kennelijk ook winnen als je van school gestuurd bent. Dat is echter te kort door de bocht, als lid van de onderwijscommissie van de NVRO, en als docent van diverse Europese workshops, onderken ik als geen ander het belang van goed onderwijs. Hierbij doel ik niet op het overbrengen van weetjes en feiten. Ik denk dat we de toekomstige generaties vooral een dienst bewijzen door onze studenten en assistenten te leren nadenken. Nadenken over alle zaken, die zojuist aan de orde zijn geweest: op verantwoorde wijze zorg leveren, daar ook verantwoording over afleggen, met aandacht voor de patiënt, aandacht voor de kosten en baten in de breedste zin van het woord, en enthousiast op zoek gaan naar uitdagingen en oplossingen binnen het vakgebied. Wanneer we dát over kunnen brengen, is het onderwijs wat mij betreft geslaagd. Ik ga hier mijn best voor doen....

Dames en heren, wat betekent dit nu voor de afdeling radiotherapie van het LUMC in de komende jaren? In elk geval dat we vol enthousiasme aan de slag gaan! Wat centraal moet staan is de patiënt, en de daarbij komende kwaliteit van zorg. Wat mij betreft moet hierbij de nadruk liggen op het evenwicht

tussen kwaliteit van leven en tumorcontrole. Enerzijds zullen we werken aan optimaliseren van tumorcontrole, hetzij door betere bestralingstechnieken, hetzij door combinaties met chemotherapie en nieuwe middelen. Anderzijds blijven we werken aan de bijwerkingen: zowel het in kaart brengen van lange termijn effecten, als het reduceren ervan. Brachytherapie, stereotaxie en protonen zijn enkele technische voorbeelden van hoe dit te bereiken. Maar de meeste winst kan nog gehaald worden door betere patiënten selectie: beter bepalen welke patiënten welke aanvullende behandeling nodig hebben. Zoals u heeft gehoord, is hiervoor samenwerking met basale wetenschappers broodnodig. Het feit dat de afdeling radiotherapie geen eigen basale onderzoeksgroep heeft, is geen belemmering voor onze ambities. Door samenwerking met diverse afdelingen binnen én buiten het LUMC zal onderzoek naar prognostische en predictieve factoren worden verricht. Uiteindelijk zal dit leiden tot afname van het aantal behandelingen en afname van de bijwerkingen. Daar wordt iedereen beter van!

Met deze woorden ben ik bij mijn dankwoord aangekomen. Allereerst wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het tot stand komen van mijn benoeming. Het is een eer en voorrecht hier te mogen staan. Hooggeleerde Fibbe, beste Wim, in het afgelopen jaar heb ik veel van je geleerd. Jouw elan, maar ook je heldere kijk op de organisatie hebben mij geholpen. De lastige tijden die op onze divisie afkomen, zie ik dan ook vol vertrouwen tegemoet. In dit kader wil ik ook Guillaïne de Blecourt, manager van onze divisie, bedanken. Beste Guillaïne, zonder jou zou ik nergens zijn geweest het afgelopen jaar. Jouw enthousiasme en luisterend oor zijn goud waard! Ik hoop er de komende jaren nog veel van te profiteren.

Dan mijn opleider, hooggeleerde Leer, beste Jan Willem. Veel van het nadenken heb ik van jou geleerd. Ik denk nog vaak met weemoed terug aan de vrijdagmiddag kast, waarin jouw heldere redeneertrend vaak centraal stond. Ik zal mijn best doen, deze traditie in stand te houden....

Hooggeleerde Van de Velde, beste Cock, als er iemand is die mij enthousiast voor het onderzoek heeft gemaakt, dan ben jij het. Het TME team dat jij om je heen gecreëerd hebt, is uniek. We zijn begonnen als de meisjes van Leiden, maar uitgegroeid tot een team van wereldklasse. Ik wil alle leden van dit team danken voor hun bijdragen.

Ik zou hier niet gestaan hebben, als ik niet een aantal jaren uit het LUMC weg was geweest. In mijn jaren in het NKI-AVL heb ik veel geleerd. Niet alleen over radiotherapie, maar ook over visievorming. Hooggeleerde Bartelink, beste Harry, hoewel we het zeker niet altijd eens zijn, luister ik graag naar je. Jouw voorbeeld is voor mij heel belangrijk. Je hebt er, tegen wil en dank, voor gezorgd dat ik me voor deze baan klaar voelde. Ik hoop nog vaak naar je te kunnen luisteren...

Dan mijn voorganger, hooggeleerde Noordijk, beste Ed, Jij hebt het mij zo makkelijk mogelijk gemaakt bij mijn vertrek naar het AVL en bij mijn terugkomst. Ik heb grote bewondering voor de manier waarop je het laatste jaar vanaf de zijlijn hebt toegekeken en hebt gezweven! Ik weet, dat het niet altijd makkelijk moet zijn geweest, en ben je er zeer erkentelijk voor. Hooggeleerde Nortier, beste Hans. Ook jij hebt ongetwijfeld moeten wennen aan je nieuwe collega: vol enthousiasme en veranderingsdrift ben ik begonnen. Bedankt dat je me zo mijn gang laat gaan en steunt in mijn nieuwe plannen. We gaan er een hele mooie afdeling van maken.

Dan de staf en medewerkers van de radiotherapie: jullie zijn heel bijzonder. We kenden elkaar al voor mijn aanstelling, wat voor- en nadelen kan hebben. Tot nu toe heb ik alleen maar voordelen gevoeld: ik voel me welkom en gewaardeerd. We zullen met zijn allen de plannen zeker waar gaan maken. Ik verheug me erop.

Dan het thuisfront, vrienden en familie.

Mijn lieve ouders, die ongetwijfeld ontzettend trots zouden zijn, hebben dit helaas niet mee kunnen maken. Door alle wél aanwezige familie en vrienden voel ik toch, wat dit voor hen betekend zou hebben. Ik wil jullie daarvoor bedanken.

En dan als laatste, lieve Kees. Jij besefte eerder dan ikzelf dat ik

op deze plek zou komen te staan. Jij bent ook degene die het mogelijk maakt dat ik dit allemaal doe. Niet alleen door de praktische zaken te regelen, maar vooral door je opstelling: er kan veel, zolang we maar leuke dingen blijven doen. Wat ben ik daar blij om! Uiteindelijk wordt mijn kwaliteit van leven vooral door jou bepaald...

Ik heb gezegd.

PROF.DR. C.A.M. MARIJNEN (1964)



1990	Artsexamen (cum laude), Academisch Ziekenhuis Leiden
1990-1991	Arts-assistent chirurgie, Barnsley District General Hospital, Engeland
1991-1992	Algemeen arts, Jane Furse Memorial Hospital, Zuid-Afrika
1993	Arts-assistent interne geneeskunde, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag
1994-1999	Opleiding tot radiotherapeut, Leids Universitair Medisch Centrum
1998	Radiobiologisch fellowship KWF
1999	Registratie als radiotherapeut-oncoloog
1999-2000	Arts-onderzoeker TME trial
2001-2004	Staflid afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum
2002	Promotie (cum laude), Radiotherapy in Rectal Cancer
2005-2008	Staflid afdeling Radiotherapie, NKI-AVL, Amsterdam
2008-heden	Hoogleraar (Klinische) Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum

Na haar specialisatie tot radiotherapeut-oncoloog in 1999 richtte het wetenschappelijk onderzoek van Dr. Corrie Marijnen zich met name op de behandeling van het rectumcarcinoom. Daarbij heeft zij veel aandacht besteed aan de toxiciteit van deze behandeling. Het voorkómen van toxiciteit is één van de belangrijkste speerpunten van haar wetenschappelijk onderzoek. Dit kan onder meer door betere selectie van patiënten voor bepaalde therapieën, bijvoorbeeld op basis van microarraytechnieken, maar ook door verbeterde bestralingstechnieken. De opkomst van protonenbestraling, een techniek waarbij de schade aan het gezonde weefsel aanzienlijk beperkt kan worden, lijkt hierbij veelbelovend. Naast deze basaal wetenschappelijke en technische aspecten, verricht zij onderzoek naar de betrokkenheid en participatie van patiënten bij de besluitvorming inzake de behandeling. Daarnaast is zij voorzitter van de landelijke werkgroep gastro-intestinale tumoren, bestuurslid van de Dutch Colorectal Cancer Group en nauw betrokken bij de totstandkoming van de richtlijn behandeling rectumcarcinoom. Zij is docent bij diverse internationale ESTRO teaching courses. Tevens is zij actief betrokken bij het landelijk onderwijs voor arts-assistenten in opleiding tot radiotherapeut-oncoloog



Universiteit Leiden