

Translationele Radiotherapie: wie wordt er beter van?

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. J.H.A.M. KAANDERS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. J.H.A.M. KAANDERS



Radiotherapeutisch onderzoek leidt tot nieuwe bestralingsbehandelingen die de genezingskansen voor patiënten kunnen verbeteren. Maar, betoogt Hans Kaanders in zijn intreerede, deze nieuwe behandelingen zijn niet voor alle patiënten nodig of nuttig. Om te weten of een behandeling

een gunstig of juist een nadelig effect zal hebben, is kennis over de eigenschappen van individuele tumoren vereist. Het streven is te komen tot een biologische 'vingerafdruk' van de tumor bij een patiënt. Dankzij translationeel onderzoek, waarbij er een voortdurende wisselwerking is tussen laboratoriumonderzoek en klinische toepassing, komen die tumoreigenschappen steeds beter in beeld.

Nieuwe therapievormen worden dan alleen gegeven aan patiënten die er naar verwachting gunstig op zullen reageren. Patiënten waarbij het verwachte effect nihil is, blijven de vaak heftigere bijwerkingen bespaard. Deze toepassing van nieuwe, veelal dure therapieën is ook kostenbesparend. Daar worden patiënten en samenleving beter van.

Hans Kaanders (1959) studeerde geneeskunde in Rotterdam en specialiseerde zich daarna in de radiotherapie aan het UMC St Radboud in Nijmegen. In 1989 behaalde hij het Amerikaans artsexamen en specialiseerde zich verder in de hoofd-halsoncologie in het MD Anderson Cancer Center in Houston. Sinds 1990 werkt hij op de afdeling Radiotherapie van het UMC St Radboud en hij is sinds 1 september 2006 hoogleraar Translationele Radiotherapie aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

TRANSLATIONELE RADIOTHERAPIE: WIE WORDT ER BETER VAN?

Translationele Radiotherapie: wie wordt er beter van?

Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Translationele Radiotherapie aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 28 juni 2007

door prof. dr. J.H.A.M. Kaanders

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-812019-1-9

© Prof. dr. J.H.A.M. Kaanders, Nijmegen, 2007

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren,*

Niet voor niets noemen wij het bezoek van een patiënt aan een arts 'consult'. *Van Dales Groot Woordenboek der Nederlandse Taal* omschrijft dit woord als 'het verlenen van raad'. Het is een raadpleging, de patiënt vraagt de arts om advies. De nagenoeg onuitputtelijke informatiestroom via internet, televisie en andere media heeft daar maar weinig aan veranderd. Het blijft voor de patiënt namelijk moeilijk om deze veelheid aan informatie te ordenen en toe te passen op zijn eigen ziekte-toestand. Dit geldt zeker voor de meeste patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied. De aanduiding 'hoofd-halstumoren' verwijst naar een variëteit van kwaadaardige aandoeningen in de bovenste lucht- en voedselwegen en de omgeving daarvan. De anatomie van dit gebied is complex en het klinische en biologische gedrag kan, mede afhankelijk van de precieze anatomische lokalisatie van de tumor, sterk verschillend zijn. Dit maakt het voor de patiënt lastig om het eigen ziektebeeld te onderscheiden van gerelateerde ziektebeelden waarvoor wellicht een geheel andere behandeling aangewezen is.

De patiënt vertrouwt dan ook in verreweg de meeste gevallen op het advies van de arts: 'Wat is het beste voor mij, dokter?'. Heeft de arts daarmee vrij spel? Geenszins. Het blijft zijn taak om samen met de patiënt de opties te wegen. Het gaat op het eerste gezicht misschien om een eenvoudige vraag, maar dat is het bij nadere beschouwing zeker niet. De patiënt vraagt namelijk om 'het beste... voor mij'. Dit veronderstelt niet alleen dat wij weten wat de beste behandeling is voor dit specifieke type en stadium van kanker, maar ook dat we die behandeling kunnen aanpassen aan de individuele situatie. Wat is de beste behandeling voor deze tumor bij deze patiënt?

DE BEHANDELING VAN HOOFD-HALSTUMOREN: NIEUWE ONTWIKKELINGEN

De behandeling van kanker ondergaat stapsgewijs verbeteringen, waardoor de genezingskansen en de levensverwachting van patiënten langzaam toenemen. Ook de behandeling van hoofd-halstumoren heeft belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. Chirurgie en radiotherapie zijn de belangrijkste behandelvormen voor deze tumoren. Alleen als tenminste één van deze modaliteiten deel uitmaakt van de behandeling, kan genezing worden bewerkstelligd.

In 1982 verscheen er een publicatie van de Nijmeegse Hoofd-Halswerkgroep met als titel 'Planned preoperative radiation therapy for advanced laryngeal carcinoma'.¹ In die tijd werd een laryngectomie (verwijdering van het strottenhoofd) algemeen beschouwd als de standaardbehandeling voor een gevorderd stadium van larynxcarcinoom (strottenhoofdkanker). Dit werd al of niet gecombineerd met radiotherapie, waarbij er discussie was of de radiotherapie bij voorkeur voor dan wel na de operatie moest worden toegediend. De Nijmeegse resultaten waren, ook naar huidige maat-

staven, bepaald niet slecht met een actuariële ziektespecifieke overleving van 75 procent na 5 en 10 jaar.

Voor met name de lokaal gevorderde hoofd-halstumoren trad in de afgelopen twintig jaar echter een verschuiving op van chirurgie naar radiotherapie. De belangrijkste reden hiervoor is het streven naar meer en betere orgaansparing. Chirurgische verwijdering van bijvoorbeeld de larynx heeft ernstige gevolgen voor de slik- en spraakfunctie en het psychosociale welzijn van de patiënt. Radiotherapie biedt goede mogelijkheden om het orgaan te behouden en zo de kwaliteit van leven na de behandeling gunstig te beïnvloeden. Bovendien zijn de genezingskansen met radiotherapie toegenomen door ontwikkelingen op het gebied van de klinische radiobiologie en door nieuwe behandelcombinaties.

Zo werd bijvoorbeeld duidelijk dat een zogeheten conventioneel fractioneringsschema, waarbij over een periode van zes tot zeven weken vijf dagen per week dagelijks één bestralingsfractie gegeven wordt, voor de behandeling van hoofd-halstumoren wellicht niet optimaal was. Er kwamen aanwijzingen dat de resultaten verbeterd konden worden met hyperfractionering of versnelde fractionering. Deze concepten werden verder ontwikkeld en in de vroege jaren negentig in gerandomiseerde klinische trials gebracht. Op de afdeling radiotherapie van dit ziekenhuis ging onder leiding van professor van Daal en professor van der Kogel reeds in 1987 een fase II-studie van start met versnelde fractionering bij het larynxcarcinoom. Het principe van versnelde fractionering is gebaseerd op het fenomeen van 'repopulatie'. Een tumor groeit door celdeling. Dit is ook een belangrijk mechanisme waarmee een tumor zich herstelt na een trauma, zoals radiotherapie of chemotherapie. De tumor compenseert het verlies van tumorcellen door radiotherapie met een actievere en efficiëntere celdeling in de tumor tijdens de behandeling. Versnelde fractionering verkort de totale behandelduur, waardoor de tumor minder gelegenheid heeft voor herstel door repopulatie. De totale dosis en fractiedosis blijven daarbij gelijk, maar gedurende een deel van de behandeling worden meerdere fracties per dag gegeven. Inmiddels hebben verschillende gerandomiseerde studies en een meta-analyse bewezen dat met versnelde fractionering en hyperfractionering de genezingskans verbeterd kan worden.² De kans op tumorcontrole neemt toe met ongeveer 10 procent.

Een ander resistentiemechanisme dat bij radiotherapie van belang is, is tumorhypoxie. De bloedvatvoorziening van een tumor is vaak inadequaet en inefficiënt, waardoor zuurstofgebrek ontstaat. Hypoxische cellen zijn aanzienlijk minder gevoelig voor ioniserende straling en bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied is er een bewezen correlatie tussen de oxygenatietoestand en locoregionale tumorcontrole na radiotherapie. Zogeheten 'hypoxische sensitizers' kunnen hypoxische tumorcellen gevoeliger maken voor radiotherapie. Een Deense studie heeft aangetoond dat door toevoeging van de sensitizer nimorazol de tumorcontrole verbeterde met 15 procent.³ Ook chemotherapie kan de genezingskans van patiënten met een hoofd-halstumor

vergroten.⁴ Dit werkt het beste als de chemotherapie gelijktijdig met de radiotherapie gegeven wordt. Deze behandeling wordt algemeen beschouwd als de huidige standaard voor zeer ver gevorderde tumoren.

De meeste recente aanwinst voor de behandeling van hoofd-halstumoren zijn remmers van de zogeheten epidermale groeifactorreceptor, afgekort EGFR. Deze EGFR-receptor bevindt zich op de celmembraan en kan door groeifactoren worden geactiveerd, waarna signaaltransductiewegen signalen doorsturen naar de besturingsystemen van de cel, onder meer in de celkern. De EGFR-receptor stuurt belangrijke processen aan zoals celdeling, celgroei en overlevingsmechanismen. De meeste hoofd-halstumoren brengen deze receptor in hoge mate tot expressie. Blokkering ervan met een antilichaam voorkomt activering van de receptor en kan de tumorgroei remmen. Een recente studie heeft aangetoond dat combinatie van radiotherapie met het antilichaam cetuximab zowel de kans op tumorcontrole als de overleving kan verbeteren.⁵

De 'biologicals' zoals deze remmers van signaaltransductiewegen vaak genoemd worden, vormen een veelbelovende groep van nieuwe geneesmiddelen, niet alleen voor de oncologie, maar ook voor andere terreinen van de geneeskunde. Ik heb overigens wel enige zorg over het feit dat cetuximab op basis van deze ene studie al op ruime schaal in de dagelijkse praktijk wordt toegepast. Algemeen is men het er immers over eens dat ons medisch handelen evidence-based moet zijn. Het hoogste niveau van bewijs wordt pas verkregen met twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, gerandomiseerde studies die elkaars resultaat bevestigen. Ik ben van mening dat dit zeker voor een duur middel als cetuximab moet gelden, ook omdat het niet zonder bijwerkingen is. Het is daarbij zaak dat wij de druk van de industrie weerstaan, maar ook van patiënten die nieuwe behandelingen graag zo snel mogelijk toegepast willen zien. Een tweede gerandomiseerde studie met dit middel is dringend gewenst.

BIJWERKINGEN

Er zijn dus een aantal verbeteringen waardoor de genezingskansen voor patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied toegenomen zijn. Dat is belangrijke winst. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze nieuwe behandelingen niet voor alle patiënten van voordeel zijn. De verbetering in tumorcontrole of overleving is maximaal 10 tot 15 procent. Dit betekent dat 85 tot 90 procent van de patiënten niet profiteert: patiënten die ook met de nieuwe behandelingen niet genezen kunnen worden en patiënten die met de standaardbehandeling alleen ook al genezen zouden zijn. Sterker nog, deze meerderheid ondervindt alleen maar nadeel, omdat zij onnodig wordt blootgesteld aan de toegenomen toxiciteit van de nieuwe behandeling. Optimalisering van de behandeling door nieuwe fractioneringsschema's en combinatie van radiotherapie met sensitizers, chemotherapie en EGFR-remmers gaat namelijk vrijwel altijd gepaard met meer bijwerkingen. Soms verergeren deze middelen de bijwerkingen van de radiotherapie, maar soms voegen ze ook eigen specifieke toxiciteit toe.

Een belangrijke directe bijwerking van bestraling in het hoofd-halsgebied is bestralingsmucositis, een ontsteking van het slijmvlies die ontstaat tijdens de bestraling en een aantal weken daarna kan voortduren. Bij een heftige bestralingsmucositis vormt zich een fibrineus beslag over een groot deel van het slijmvlies. Bij conventionele bestralingschema's treedt deze reactie bij ongeveer de helft van de patiënten op. Met versnelde fractioneringschema's groeit dit aantal tot ruim 90 procent. Deze slijmvliesreactie beperkt daardoor de mate waarmee de behandelduur verkort kan worden. Combinatie van radiotherapie met chemotherapie voegt specifieke, aan chemotherapie gerelateerde, toxiciteit toe, zoals beenmergdepressie met onder meer verhoogd infectierisico als gevolg. Daarnaast kan chemotherapie de bestralingsmucositis verergeren, soms leidend tot langduriger functionele beperkingen. De EGFR-remmer cetuximab kan een soms heftige, op acne gelijkende huiduitslag veroorzaken.

Ik ben van mening dat we met sommige behandelcombinaties de grenzen van het acceptabele bereikt hebben. Het is daarom nodig om meer aandacht te schenken aan de ontwikkeling van behandelingen die de toxiciteit verminderen. IMRT ofwel intensiteitgemoduleerde radiotherapie is daar een goed voorbeeld van. Hiermee kunnen onder meer de speekselklieren gespaard worden, waarmee een belangrijke bijwerking van radiotherapie in het hoofd-halsgebied, xerostomie ofwel droge mond, verminderd kan worden. Een eerste analyse van onze eigen ervaring met IMRT in het hoofd-halsgebied laat zien dat hiermee ook de slijmvlies toxiciteit aanzienlijk verminderd kan worden. Ook van belang is een goede ondersteuning en begeleiding van de patiënt bij voedingsproblemen, mondhygiëne en pijnbestrijding. Ervaring met de specifieke bijwerkingen van de nieuwe therapieën is daarbij noodzakelijk. Mede hierom dienen deze intensieve behandelingen gegeven te worden in centra met voldoende ervaring.

Of deze ervaring altijd aanwezig is, kan men zich afvragen, zelfs onder de gecontroleerde omstandigheden van multicentrische studies. Een kleine inventarisatie van de meest invloedrijke klinische studies bij hoofd-halstumoren van deze eeuw geeft hierover interessante, maar ook enigszins verontrustende informatie. Wie beschikt over enkele basisgegevens, zoals aantal patiënten in de studie, aantal participerende centra en duur van de studie, kan eenvoudig uitrekenen hoeveel patiënten gemiddeld per centrum per jaar werden behandeld met een experimentele therapie. Een enkele studie uitgezonderd bleek dit slechts één à twee te zijn of zelfs minder. Nu is het bij dergelijke multicentrische studies vaak zo dat een beperkt aantal actieve centra een groot aantal van de patiënten aanlevert. Niettemin kan men zich afvragen of sommige van de andere centra voldoende ervaring hebben met de experimentele behandeling en de bijwerkingen daarvan. Ook valt niet te ontkomen aan de conclusie dat er bij deze studies sprake is van een ernstige bias in de selectie van patiënten. De vraag dringt zich dan ook op in hoeverre de resultaten van deze studies toepasbaar zijn op de totale populatie van patiënten met een hoofd-halstumor.

TRANSLATIONEEL ONDERZOEK

Een doelmatige toepassing van nieuwe therapieën vraagt om een adequate selectie van patiënten, zodanig dat degenen die een goede kans hebben om ervan te profiteren de behandeling ook krijgen, terwijl anderen de toegenomen toxiciteit zoveel mogelijk bespaard kan blijven. De keuze voor een behandeling geschiedt nu voornamelijk op basis van klinische kenmerken, zoals lokalisatie en stadium van de tumor en algemene medische conditie van de patiënt. Dit zijn belangrijke criteria die ook zeker gebruikt moeten blijven worden bij de indicatiestelling. Binnen een groep van tumoren van eenzelfde oorsprong en met vergelijkbaar stadium kunnen de biologische karakteristieken echter sterk verschillen. Er is daarom meer informatie nodig over de tumorbiologie bij individuele patiënten. Alleen dat biedt inzicht of een tumor meer of minder gevoelig zal zijn voor een bepaalde behandeling en welke resistentiemechanismen hierbij het meest bepalend zijn. Met deze informatie kan dan de behandelstrategie worden gekozen die voor de individuele patiënt het meest geschikt is. Bovendien zal dit ons inzicht in de tumorbiologie en individuele variaties daarin vergroten, waardoor we therapieën weer verder kunnen verbeteren.

Het is juist op dit overgangsgedebied van biologie en kliniek waar het translationeel onderzoek zich afspeelt. Het is mij in de maanden voorafgaand aan deze rede duidelijk geworden dat de begrippen 'translationeel onderzoek' en 'translationele radiotherapie' niet voor iedereen vanzelfsprekend zijn. Ook heb ik diverse verdraaiingen gehoord zoals 'rationele radiotherapie', 'rotationele radiotherapie' en 'relationele radiotherapie'. Enige uitleg is hier derhalve op zijn plaats. Translationeel onderzoek beoogt enerzijds in het laboratorium verworven kennis te vertalen naar de kliniek en anderzijds vraagstellingen uit de kliniek terug te vertalen naar preklinisch onderzoek. Translationeel onderzoek moet dus de brug slaan tussen kennis en toepassing.

In het vervolg van mijn rede laat ik u zien hoe het translationeel onderzoek op de afdeling radiotherapie zich de afgelopen jaren heeft ontwikkeld en welke de richting voor de toekomst zal zijn.

RESISTENTIEMECHANISMEN BIJ RADIOTHERAPIE

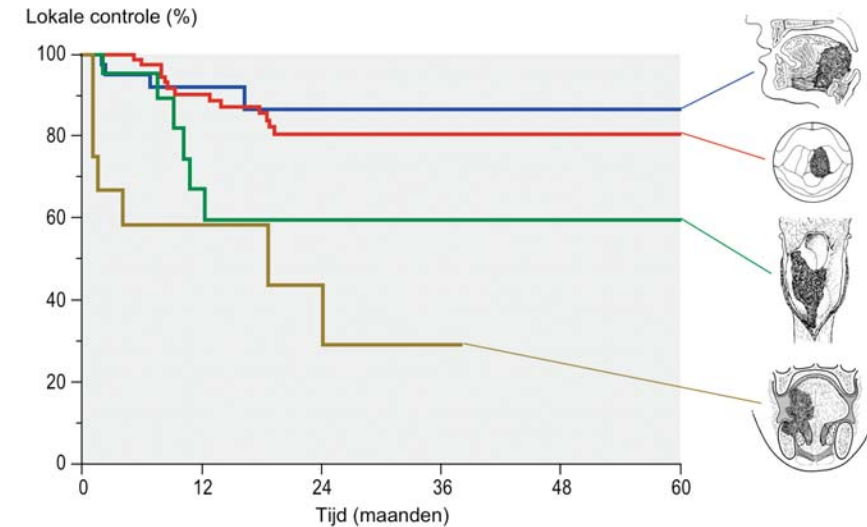
Ik heb reeds besproken dat actievere celdeling (proliferatie) en hypoxie in tumoren belangrijke resistentiemechanismen zijn bij radiotherapie. Naarmate een behandeling langer duurt, heeft een tumor meer gelegenheid om het celverlies weer te compenseren door proliferatie. Verkorting van de behandelduur door versnelde fractionering kan daarom de genezingskans vergroten. Een tweede factor van belang is de oxygenatietoestand van de tumor. De aanwezigheid van zuurstof is in hoge mate bepalend voor het biologisch effect van straling. Door de interactie van ioniserende straling met weefsels wordt schade toegebracht aan essentiële organische moleculen, onder andere het DNA van de cel. De aanwezigheid van zuurstof speelt hierbij een belangrijke rol. In de meeste kwaadaardige tumorweefsels is er echter vaak sprake van een disbalans tussen zuurstof-

aanvoer en zuurstofconsumptie. Het bloedvatstelsel van een tumor is chaotisch en inefficiënt, waardoor de zuurstofaanvoer inadequaat is en er in de tumor hypoxische gebieden ontstaan. Hypoxische cellen zijn aanzienlijk minder gevoelig voor ioniserende straling en kunnen daardoor aan de behandeling ontsnappen. Preklinisch en klinisch onderzoek heeft aangetoond dat bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied deze beide resistentiemechanismen medebepalend zijn voor de uitkomst van de behandeling.

ARCON

Met deze kennis werd begin jaren negentig in het Londense Gray laboratorium onder leiding van de radiobiologe professor Denekamp een behandelstrategie ontwikkeld die beide resistentiemechanismen zou kunnen manipuleren. Versnelde fractionering werd gecombineerd met twee middelen om het zuurstofaanbod van de tumor te verbeteren: carbogeen en nicotinamide. Door het ademen van carbogeen, een mengsel van 95 procent zuurstof en 5 procent kooldioxide kan de zogeheten chronische hypoxie verminderd worden. Deze vorm van hypoxie wordt veroorzaakt door de beperkte diffusiecapaciteit van zuurstof in het weefsel. Hierdoor leven cellen op grotere afstand van bloedvaten onder een chronisch zuurstoftekort. Carbogeen ademen laat de zuurstofconcentratie in het bloed toenemen, waardoor chronische hypoxie afneemt. Acute hypoxie ontstaat door willekeurige samentrekking van bloedvaten, iets wat in tumoren regelmatig voorkomt. Hierdoor is er een tijdelijke stagnatie van de bloedtoevoer en is het voorzieningsgebied van het betreffende bloedvat kortdurend geheel hypoxisch. Nicotinamide is een vitamine B₃- derivaat dat deze willekeurige samentrekking tegengaat en zo acute hypoxie kan verminderen. De groep van professor Denekamp heeft deze combinatie van 'Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamide' ofwel ARCON, systematisch getest bij experimentele tumoren. In een fraaie serie van uitgebreide experimenten liet zij zien dat steeds met toevoeging van één van de componenten van ARCON de effectiviteit van de radiotherapie verder verbeterde.⁶ De relatieve effectiviteit van ARCON bleek ten slotte bijna tweemaal zo groot vergeleken met conventionele radiotherapie. Een dergelijk groot effect laten preklinische studies maar zelden zien en het was daarmee duidelijk dat de vertaalslag naar het klinisch onderzoek gemaakt moest worden.

De afdeling radiotherapie van het UMC St Radboud verwierf zich hierbij al vroeg een initiërende en leidende rol. Het lag voor de hand deze nieuwe behandeling te gaan toepassen bij hoofd-halstumoren. Er was al aangetoond dat bij deze tumoren repopulatie en hypoxie een belangrijke rol spelen en bovendien had de afdeling ervoor gekozen om rond dit tumortype een experimenteel en klinisch onderzoeksprogramma op te zetten. Dit was daarmee de eerste aanzet naar translationeel onderzoek binnen de afdeling. In 1992 werd de eerste fase II-studie opgestart met als doel de uitvoerbaarheid van ARCON te testen en de acute toxiciteit in kaart te brengen. Evenals bij de preklinische studies voegden we de verschillende componenten stapsgewijs toe, om zo een gedetail-



Figuur 1 - Actuariële lokale controle na behandeling met ARCON voor T₃- en T₄-tumoren naar lokaliseringsplaats van de primaire tumor (orofarynx, larynx, hypofarynx, mondholte).

leerd beeld te krijgen van de toegevoegde toxiciteit van elk van de afzonderlijke onderdelen van ARCON. Ook bestudeerden we de farmacokinetiek van nicotinamide. Vervolgens werd in 1993 een tweede, grotere fase II-studie begonnen. Doel hiervan was vooral om een beeld te krijgen van de potentiële effectiviteit van ARCON. We hebben er destijds voor gekozen om deze studie ruim op te zetten, met een groot aantal patiënten en een voldoende lange follow-up. Een groot aantal patiënten, omdat, zoals ik bij aanvang van mijn rede heb aangegeven, hoofd-halstumoren een grote diversiteit kennen. Het was daarom van belang om voor elke tumorlokaliseringsplaats voldoende patiënten in de studie te hebben om eventuele verschillen in respons te kunnen waarnemen. Een goede follow-up is vereist, omdat het niet alleen gaat om de acute toxiciteit tijdens en direct na de behandeling. Zeker zo belangrijk zijn de latere bijwerkingen van de behandeling, die vaak pas na enkele jaren volledig te overzien zijn.

Van 1993 tot 2000 werden 215 patiënten in deze tweede studie geïncludeerd. Het betrof patiënten met tumoren van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx in een gevorderd stadium. De mediane follow-up bedraagt inmiddels meer dan zes jaar. De eerste analyses van de studieresultaten waren zeer bemoedigend en dit werd bij langere follow-up bevestigd (figuur 1).^{7,8} Bij het larynxcarcinoom werd bijvoorbeeld een lokale tumorcontrole van 80 procent bereikt. Ter vergelijking: met conventionele bestraling is dit hooguit 60 procent. Wel was er een duidelijk verschil tussen de subgroepen. De resultaten bij patiënten met een mondholtecarcinoom en in mindere

mate ook patiënten met een hypofarynxcarcinoom waren minder goed dan bij patiënten met een orofarynx- of een larynxcarcinoom. Dit bewijst opnieuw dat hoofd-halstumoren divers zijn en niet zomaar onder één noemer geschoven kunnen worden. Iets wat overigens in grote klinische studies nog te vaak gebeurt.

Deze fraaie resultaten hebben ook andere Nederlandse centra enthousiast gemaakt en besloten werd om onder auspiciën van de Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Halstumoren een gerandomiseerde studie op te zetten bij het larynxcarcinoom waarbij de experimentele behandeling, ARCON, zou worden vergeleken met de standaardbehandeling, radiotherapie met een versneld schema. De hypothese was dat de lokale tumorcontrole met ARCON verbeterd zou kunnen worden van 60 naar 75 procent en om dit verschil met statistische significantie aan te tonen zouden 344 patiënten nodig zijn. Inmiddels nadert de studie haar voltooiing en de verwachting is dat zij aan het eind van dit jaar gesloten kan worden. Professor Denekamp zal helaas de resultaten van deze studie niet meer zien, zij is in 2001 overleden aan borstkanker.

VISUALISATIE VAN HET TUMORMICROMILIEU

Een van de waarnemingen uit de fase II-studies was dat er ook bij de toevoeging van carbogeen en nicotinamide een toename van de toxiciteit is. Enerzijds gaat het om specifieke bijwerkingen van nicotinamide, met name misselijkheid. Anderzijds is er ook een toename van de aan radiotherapie gerelateerde slijmvlietoxiciteit. Als de effectiviteit van ARCON bewezen wordt, zal dus ook deze behandeling slechts voor een deel van de patiënten therapeutische winst opleveren. Om deze patiënten zo goed mogelijk te selecteren is het, gezien de werkingsmechanismen van ARCON, nodig om geïnformeerd te zijn over de oxygenatie en de proliferatie in de tumor. In het laboratorium van de afdeling radiotherapie is, parallel aan de klinische introductie van ARCON en onder leiding van professor van der Kogel, een methode ontwikkeld waarmee deze tumoreigenschappen op microregionaal niveau in beeld gebracht kunnen worden.

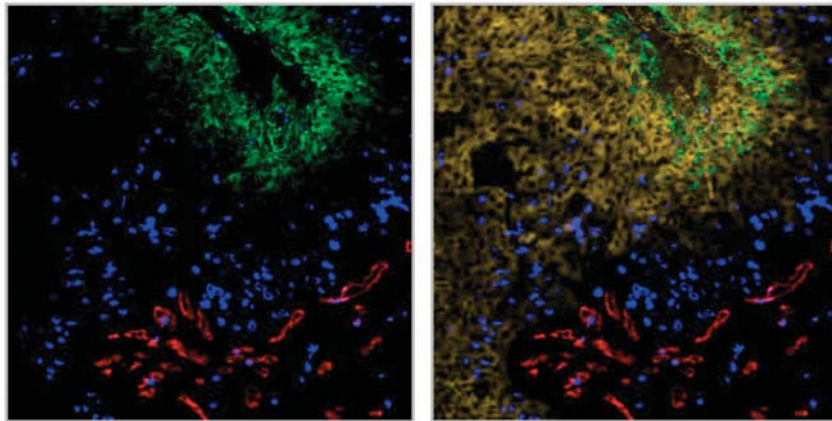
Deze methode van geautomatiseerde beeldanalyse is in de loop der jaren geworden tot een zeer geavanceerd systeem waarmee het micromilieu van de tumor in beeld gebracht kan worden en kwantificering van een groot aantal tumorkenmerken mogelijk is. De techniek maakt gebruik van immunohistochemische kleuringen, waarbij meerdere markers in eenzelfde weefselcoupe zichtbaar gemaakt kunnen worden. Visualisatie van bloedvaten en uitwendig toegediende markers voor hypoxie en proliferatie vormen de basis van dit systeem. Na kleuring met fluorescerende labels wordt de coupe in zijn geheel voor elke marker afzonderlijk gescand met een op een microscoop gemonteerde camera. De beelden worden doorgestuurd naar een computer die een totaalbeeld van de coupe construeert. Ten slotte worden de scans van de verschillende fluorescerende labels gefuseerd en ontstaat er een overzicht van de microregionale verdeling van de markers. Dit maakt bestudering van de vaatarchitectuur en patronen van

hypoxie en proliferatie mogelijk, maar ook, en dit is van veel groter belang, van de onderlinge samenhang van deze tumorkarakteristieken.⁹ Dit alles kan op diverse manieren gekwantificeerd worden, niet alleen voor de hele weefselcoupe, maar ook voor kleinere 'regions of interest'. Het basispaneel is in de loop der jaren uitgebreid met additionele markers, niet alleen voor hypoxie en proliferatie, maar ook voor apoptose, membraanreceptoren, moleculen voor signaaltransductie en DNA-repair.

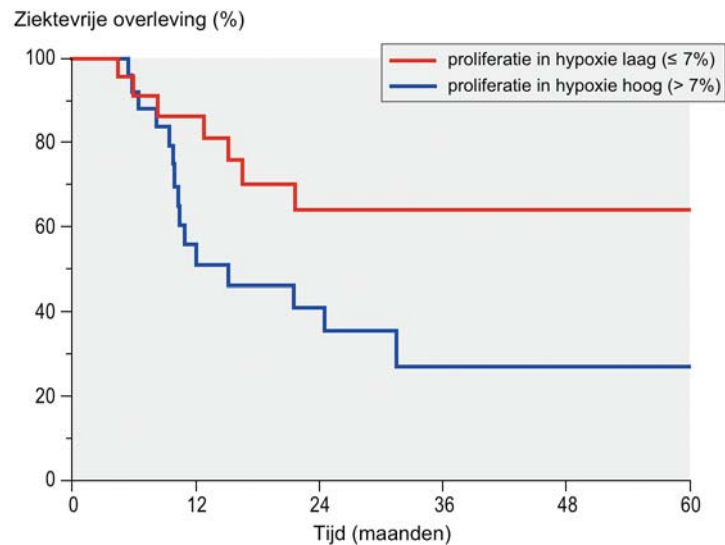
Ook dynamische processen kunnen met dit systeem bestudeerd worden. Door bijvoorbeeld verschillende hypoxiemarkers met een tijdsinterval toe te dienen kunnen veranderingen in de oxygenatietoestand van een tumor zichtbaar gemaakt worden.¹⁰ Zo kan op fraaie wijze de vermindering van hypoxie door carbogeen ademen zichtbaar gemaakt worden. Het effect kan bovendien nauwkeurig gekwantificeerd worden.

Deze methode werd aanvankelijk ontwikkeld in experimentele tumoren, maar onze groep past haar al geruime tijd ook klinisch toe, met veelbelovende resultaten. Ik geef u enkele voorbeelden hiervan. Vóór het nemen van een biopt uit de tumor werd bij een groep van patiënten de hypoxiemarker pimonidazol toegediend. De biopten werden gekleurd en geanalyseerd zoals juist beschreven. De mate van hypoxie in elke tumor werd bepaald, waarna twee groepen werden onderscheiden: de relatief goed geoxygeneerde tumoren en de hypoxische tumoren. Correlatie met het resultaat van de behandeling toonde dat, zoals verwacht, patiënten met goed geoxygeneerde tumoren beter op de behandeling reageerden dan patiënten met hypoxische tumoren. Een deel van de patiënten werd behandeld met ARCON, de anderen met alleen radiotherapie. Een belangrijke observatie was dat patiënten met goed geoxygeneerde tumoren goed behandeld konden worden met radiotherapie alleen. ARCON voegde niet veel toe aan de genezingskans. Patiënten met hypoxische tumoren daarentegen hebben een veel lagere genezingskans en hun prognose bleek aanzienlijk verbeterd te kunnen worden met ARCON.¹¹ Ik geef u dit voorbeeld als 'proof of principle': bij een juiste selectie van patiënten, gebaseerd op biologische tumorkenmerken, kan de nieuwe therapie veel efficiënter ingezet worden. Dit onderzoek betrof een beperkt aantal patiënten en de resultaten zullen eerst bevestigd moeten worden in een grotere studie. De landelijke studie met ARCON bij het larynxcarcinoom is hiervoor natuurlijk bij uitstek geschikt en thans wordt hieraan gewerkt dankzij een subsidie van het Koningin Wilhelmina Fonds voor Kankerbestrijding.

Het tweede voorbeeld laat zien wat de waarde kan zijn van analyse van een combinatie van markers, in dit geval een hypoxiemarker en een proliferatiemarker. De hypothese hierbij is dat cellen die onder hypoxische condities verkeren, maar nog wel delingsactiviteit tonen, een potentieel gevaarlijke tumorcelpopulatie vormen. Deze cellen zijn immers resistent tegen therapie en kunnen na behandeling zorgen voor nieuwe uitgroei van de tumor. Resultaten van ons onderzoek ondersteunen deze hypothese. Daarbij werd gebruik gemaakt van een endogene hypoxiegerelateerde moleculaire marker, het zogenoemde carbon-anhydrase-IX (CA-IX), in combinatie met iododeoxyuridine



Figuur 2 - Immunofluorescentiemicroscopie van orofarynxcarcinoom. Rood: bloedvaten; blauw: prolifererende tumorcellen; groen: ernstige hypoxie (pimonidazol); geel: relatieve hypoxie (CA-IX). Actieve proliferatie in gebieden met relatieve hypoxie.



Figuur 3 - Actuariële ziektevrije overleving naar mate van co-lokalisatie van proliferatiemarker en hypoxische marker (CA-IX).

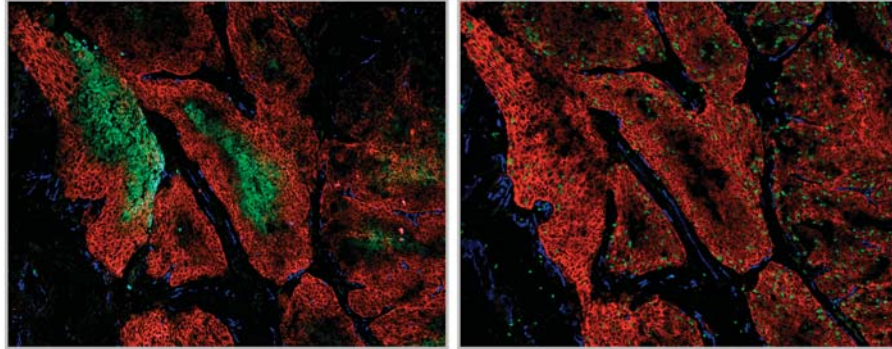
als proliferatiemarker. Het bleek dat tumoren in verschillende mate co-lokalisatie van de beide markers lieten zien (figuur 2). Dit geeft aan dat een deel van de tumorcellen ook onder hypoxische condities de mogelijkheid tot proliferatie kunnen behouden. Correlatie met de uitkomst van de behandeling liet inderdaad zien dat patiënten met tumoren waarbij een relatief grote hoeveelheid van dergelijke cellen werd aangetroffen een slechtere prognose hebben (figuur 3).¹² Ook deze markercombinatie zal verder worden onderzocht in het materiaal van de gerandomiseerde ARCON studie.

EXPRESSIE EN ACTIVATIE VAN DE EGF-RECEPTOR

Een recente toepassing van deze beeldanalysetechniek in ons laboratorium betreft het zichtbaar maken van EGF-receptoractiviteit. Zoals gezegd kan een combinatie van radiotherapie met een middel als cetuximab dat de EGF-receptor blokkeert, de kans op genezing van hoofd-halstumoren vergroten. Een logische gedachte zou daarom zijn dat de mate van expressie van EGFR in een tumor voorspellend kan zijn voor de reactie op EGFR-remmers. Studies door anderen hebben dit echter niet aangetoond. Een verklaring daarvoor is dat de aanwezigheid van de EGF-receptor niet altijd hoeft te betekenen dat deze ook actief is. Dit wordt bevestigd door de waarneming dat EGFR-expressie niet noodzakelijk geassocieerd is met activatie van de signaaltransductiewegen. Een van de belangrijkste signaaltransductiewegen van de EGF-receptor is het zogeheten Akt-sig-naaltransductiesysteem. Langs deze weg beïnvloedt EGFR vele processen, zoals celdeling, celgroei en overlevingsmechanismen. Kleuring voor de EGF-receptor in hoofd-halstumoren laat vaak een uitbundig expressiepatroon zien, vooral in de goed geoxyge-neerde gebieden van de tumor waar actieve proliferatie plaatsvindt (figuur 4). Als de EGFR-kleuring echter wordt gecombineerd met een immunohistochemische kleuring die specifiek is voor de geactiveerde vorm van Akt, dan blijkt dat in grote gebieden van de tumor met EGFR-expressie geen activatie van het signaaltransductiesysteem is. Ook voor EGFR bestaat de mogelijkheid om specifiek de actieve, gefosforyleerde vorm aan te kleuren. Vergelijking van de geactiveerde vormen van EGFR en Akt laat dan een veel betere overeenstemming zien. De mate van activatie van de EGFR/Akt-cascade kan belangrijke informatie geven over gedrag en agressiviteit van een tumor en zou bovendien een betere voorspelling kunnen geven van de respons op EGFR-remmers. Het spreekt vanzelf dat we in de nabije toekomst deze hypothese verder zullen uitwerken en onderzoeken.

EEN BIOLOGISCHE VINGERAFDRUK VAN DE TUMOR

Ik heb u getoond dat door gebruik van geavanceerde beeldanalyse veel geleerd kan worden over de tumorbiologie en individuele verschillen hierin. Het is echter niet waarschijnlijk dat op basis van één enkel tumorkenmerk maximaal onderscheid gemaakt zal kunnen worden tussen tumoren. Het gedrag van een tumor – agressiviteit, invasie en resistentie voor behandeling – wordt immers bepaald door verschillende processen in de tumor-



Figuur 4 - Immunofluorescentiemicroscopie van larynxcarcinoom. Rood: EGF-receptorexpressie; blauw: bloedvaten; groen: hypoxie (links) en tumorcelproliferatie (rechts). Geringe EGFR-expressie in hypoxische gebieden. Proliferatie voornamelijk in gebieden met hoge EGFR-expressie.

cel, maar ook door condities in de omgeving van de cel. Het doel moet daarom zijn om te komen tot een karakterisering van de tumor op basis van combinatie van markers, waarbij vooral de onderlinge samenhang van belang is. Het ordenen en wegen van deze informatie is een complexe zaak en moet ondersteund worden met geavanceerde statistische methoden zoals clusteranalyse. Het doel is uiteindelijk om van een individuele tumor een vingerafdruk te construeren waarmee het biologisch gedrag voorspeld kan worden en op basis waarvan de best passende therapie gekozen kan worden.

PET-SCAN

De zojuist beschreven methode heeft het belangrijke voordeel dat de tumorbiologie kan worden bestudeerd met behoud van de weefselarchitectuur. Dit geeft een zeer goed inzicht in de ruimtelijke verhoudingen en de onderlinge samenhang van biologische processen. Een beperking is echter dat hiervoor weefsel nodig is dat via biopsie verkregen moet worden. Daardoor kan slechts een deel van de tumor bestudeerd worden. Bovendien is het moeilijk om bij een patiënt herhaalde metingen te doen.

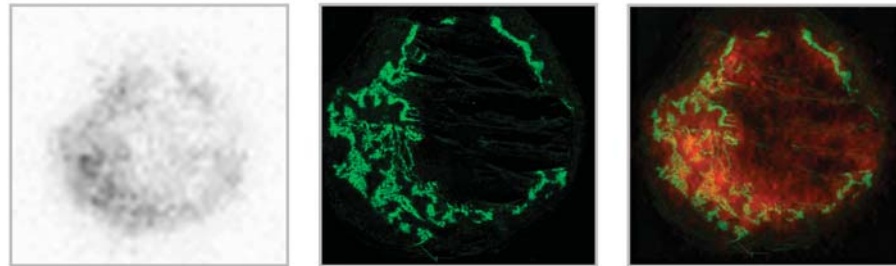
Een onderzoeksmethode die juist op deze laatste twee aspecten zeer beloftevol is, is de positronemissietomografie ofwel PET-scan. Voordelen van PET zijn dat het onderzoek niet invasief is, dat het functionele informatie over de gehele tumor geeft en eenvoudig herhaald kan worden, ook tijdens de behandeling. Met specifieke radiofarmaca kunnen diverse biologische aspecten van de tumor zichtbaar gemaakt worden. De combinatie van PET met röntgenologische beeldvorming (CT-scan) voegt bovendien gedetailleerde anatomische informatie toe en kan daarmee van grote waarde zijn voor de radiotherapie. Op dit gebied heeft zich tussen de afdelingen nucleaire geneeskunde en radiotherapie een vruchtbare onderzoekslijn ontwikkeld.

Het onderzoek van de gezamenlijke afdelingen richt zich aanvankelijk vooral op validatie van enkele PET-radiofarmaca. Naast het algemeen gebruikte fluoro-deoxyglucose (FDG) zijn vooral fluoro-misonidazol (FMISO) en fluoro-thymidine (FLT) interessant voor toepassing in de radiotherapie. Dit zijn namelijk radiofarmaca die specifiek zijn voor respectievelijk hypoxie en proliferatie. FMISO- en FLT-PET zijn experimenteel en worden nog niet in de dagelijkse praktijk gebruikt. Een praktische reden is dat de radiofarmaca niet algemeen verkrijgbaar zijn. Belangrijker is echter dat nog onvoldoende bekend is hoe de hiermee verkregen informatie geïnterpreteerd moet worden. Enkele van de vragen die nog antwoord behoeven zijn: hoe tumorspecifiek zijn deze radiofarmaca? Kunnen ze betrouwbare kwantitatieve informatie leveren? Kunnen deze radiofarmaca bij herhaalde toepassing adequaat veranderingen in de tumor registreren? Deze vragen zijn direct relevant voor de klinische toepassing, maar zijn niet altijd eenvoudig in klinische studies te beantwoorden. Ook dit is een voorbeeld waar translationeel onderzoek de vertaalslag van kliniek naar laboratorium en weer terug kan maken. Ik zal u hiervan enkele voorbeelden demonstreren.

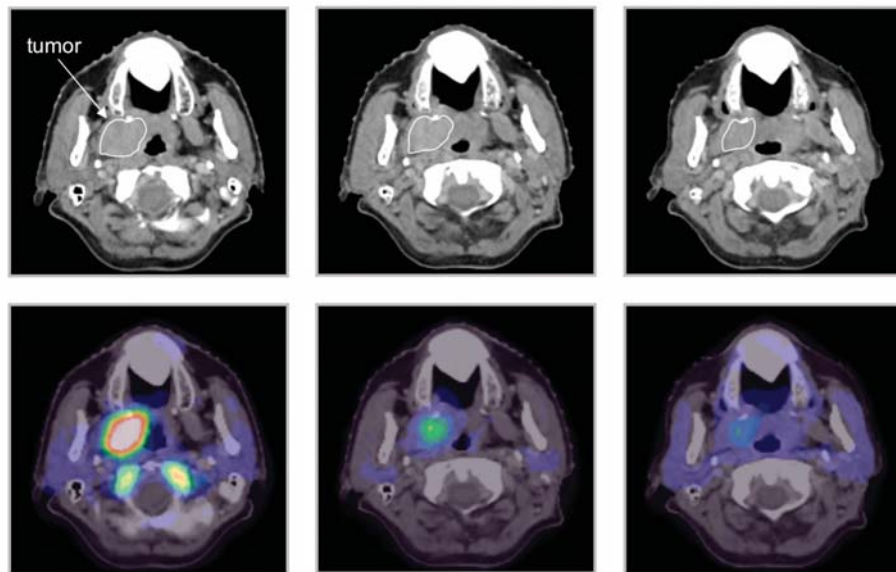
VALIDATIE VAN PET-RADIOFARMACA

Een eerste voorbeeld betreft een studie waarin de opname van FMISO werd vergeleken met de binding van pimonidazol in een aantal experimentele tumorlijnen. Pimonidazol wordt hierbij beschouwd als de standaard voor registratie van hypoxie, omdat dit in ons eerder onderzoek een robuuste marker is gebleken. Na toediening van de beide hypoxische markers werd pimonidazolbinding aangetoond met de immunohistochemische methode die ik eerder beschreven heb. In eenzelfde weefselcoupe werd de FMISO-opname gemeten met autoradiografie, een methode om de distributie van het radioactief gelabelde misonidazol in het tumorweefsel zichtbaar te maken. In de meeste tumoren werd een goede overeenkomst in de verdeling van de beide markers gevonden, zij het dat deze correlatie voor sommige tumorlijnen beter was dan voor andere (figuur 5). Vervolgens werd getest of manipulatie van de oxygenatietoestand ook adequaat werd geregistreerd door FMISO.¹³ Door tijdelijk onderbreken van de bloeddorstrooming van de tumor kan een kunstmatige acute hypoxie worden gecreëerd. Inderdaad werd hierbij een duidelijke toename van zowel FMISO als pimonidazol in de tumor waargenomen. FMISO gaf echter verbetering van de tumoroxigenatie door carbogeen ademen niet goed weer. Terwijl er een duidelijke afname was van pimonidazol, bleef de FMISO-opname op het niveau van de controlesituatie. Ik zal u niet vermoeien met mogelijke verklaringen hiervoor. Het moge hieruit echter duidelijk zijn dat het, om foute interpretaties te voorkomen, nodig is deze nieuwe technieken eerst in experimentele situaties uitputtend te testen.

Uiteindelijk moet de vertaalslag naar de klinische toepassing natuurlijk wel gemaakt worden. Juist voor dit type translationeel onderzoek is de recent in gebruik genomen micro-PET/CT een enorme aanwinst voor het UMC St Radboud en een geweldige stimulans om deze onderzoeksactiviteiten verder uit te bouwen.



Figuur 5 - Larynxcarcinoom (experimentele tumorlijn). Links: distributie van fluoro-misonidazol (autoradiografie); midden: pimonidazolbinding (immunohistochemie); rechts: gefuseerd beeld. Goede overeenkomst in de verdeling van fluoro-misonidazol en pimonidazol.



Figuur 6 - Orofarynxcarcinoom vóór aanvang radiotherapie (links), in tweede week van behandeling (midden) en in vierde week van behandeling (rechts). Geringe afname van het tumorvolume gemeten met CT-scan (boven) in tweede week maar reeds forse afname van proliferatie gemeten met FLT-PET (onder).

Een belangrijk voordeel van de PET-scan is, zoals gezegd, dat het onderzoek weinig invasief is en mede daarom makkelijk herhaald kan worden. Zo kan de tumor in de tijd gevolgd worden en kunnen veranderingen, bijvoorbeeld door behandeling, vastgelegd worden. Er is momenteel in ons UMC een studie gaande, waarbij de waarde van herhaalde FLT-PET bij patiënten met hoofd-halstumoren wordt onderzocht. FLT is een radiofarmacon dat proliferatieve activiteit aantoont, maar niet tumorspecifiek is. Andere normale of zieke weefsels met actieve proliferatie nemen ook FLT op. Voorbeelden zijn het beenmerg, maar ook reactieve lymfklieren in de hals. Dit laatste maakt de FLT-PET scan ongeschikt voor stadiëring van de hals bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied.¹⁴ Van de tien patiënten die wij onderzochten met FLT-PET werd er bij negen FLT-opname gezien in de hals. Na halsklierdissectie werden de lymfklieren onderzocht en gekleurd met de proliferatiemarkers iododeoxyuridine en Ki-67. Bij drie patiënten werden lymfkliermetastasen aangetroffen, waarvan er één gemist was met de FLT-PET-scan. Bij de andere zeven patiënten werd de FLT-opname veroorzaakt door prolifererende lymfocyten in reactieve lymfklieren. Deze bevinding bewijst opnieuw het belang van validatie van nieuwe PET-radiofarmaca door histopathologisch onderzoek.

Primaire tumoren en bewezen lymfkliermetastasen laten zich echter goed afbeelden met FLT-PET. De eerste resultaten van onze studie laten zien dat er al binnen een tot twee weken na start van de radiotherapie in de meeste tumoren een forse afname is van het FLT-PET-sigitaal, terwijl er, zo vroeg tijdens de behandeling, nog slechts een geringe afname van het tumorvolume gemeten op de CT-scan te bespeuren valt (figuur 6). Dit geeft aan dat het gebruik van tumorvolume als maat voor de respons op therapie maar betrekkelijke waarde heeft. De PET-scan stelt ons in staat hier relevante functionele informatie aan toe te voegen. Nadere analyse en ook metingen op latere tijdstippen moeten leren hoe de proliferatieve respons, gemeten met FLT-PET, verschilt tussen tumoren en of hier beslissingen over individuele aanpassing van de therapie op gebaseerd kunnen worden. Bijvoorbeeld wel of geen versneld fractioneringschema? Op dezelfde wijze zullen we ook andere PET-radiofarmaca onderzoeken op hun predictieve waarde. De ontwikkeling van radiofarmaca waarmee ook membraanreceptoren en zelfs signaaltransductiesystemen in beeld gebracht kunnen worden, geeft nog weer een nieuwe dimensie aan dit onderzoeksveld.

PET BIJ RADIOTHERAPIEPLANNING

De toepassing van informatie verkregen met PET-scanning in de klinische radiotherapie is een onderzoeksveld dat nog maar juist tot ontwikkeling komt. FDG-PET wordt op beperkte schaal al min of meer routinematig ingezet bij het bepalen van het doelvolumen voor de radiotherapie. Er zijn eerste aanwijzingen dat een nauwkeuriger definitie van het doelvolumen mogelijk zal zijn. Het vaststellen van de tumorbegrenzingsen aan de hand van PET-beelden is echter geen eenvoudige zaak. De PET-scan geeft immers geen scherpe

demarcatie van tumor en omgevende normale weefsels. Daarom dienen segmentatiemethoden ontwikkeld te worden om pathologische opname van het radiofarmacon te onderscheiden van de achtergrond. Onze eerste ervaringen, waarbij handmatige en semi-automatische methoden werden vergeleken, geven aan dat het resulterende tumorvolume sterk afhankelijk is van de gebruikte segmentatiemethode. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen welke methode de meest betrouwbare is.

Een volgende uitdaging zal zijn om binnen het tumorvolume heterogeniteiten in de intensiteit van het PET-sigitaal te herkennen. Hoge signaalintensiteiten in bepaalde gebieden van een tumor kunnen, afhankelijk van het gebruikte radiofarmacon, hoge tumorcel dichtheid of toegenomen therapieresistentie aangeven. Op basis hiervan zou de dosisverdeling binnen het doelgebied aangepast kunnen worden.

Om uiteindelijk tot het optimale bestralingsplan voor de individuele patiënt te komen moeten de fysische mogelijkheden en alle beschikbare klinische en biologische informatie maximaal benut worden. Het ordenen van deze veelheid aan informatie en het maken van objectieve en goed afgewogen keuzes is niet langer mogelijk zonder hulp van de computer. Algoritmen dienen te worden ontwikkeld om de planningsprocedure te optimaliseren en de best mogelijke fysische dosisverdeling te realiseren.¹⁵ Vervolgens moeten in een interactief proces biologische en klinische parameters objectief gewogen worden om de patiënt ten slotte een op maat gemaakt bestralingsplan te kunnen aanbieden. Deze ontwikkeling staat nog in de kinderschoenen, maar zal ongetwijfeld in de komende tien jaar leiden tot grote veranderingen in het denken van radiotherapeuten, fysici en radiotherapeutisch laboranten.

Het specialisme radiotherapie gaat een buitengewoon interessante en dynamische tijd tegemoet.

TOT SLOT

Dames en heren, ik hoop dat ik u een beeld heb kunnen schetsen van wat translationele radiotherapie inhoudt en wat we ermee willen bereiken.

Translationele radiotherapie, wie wordt er beter van? Op de eerste plaats natuurlijk de patiënten die profiteren van klinische toepassing van nieuwe, op de tumorbiologie gebaseerde behandelingen en daarmee hun genezingskansen vergroot zien. Op de tweede plaats de patiënten voor wie deze nieuwe behandelingen niet nuttig of nodig zijn. Hen kan immers de extra bijwerkingen bespaard blijven. Ten derde, een doelmatige toepassing van de nieuwe, veelal dure, behandelingen werkt kostenbesparend en daar wordt ook de maatschappij beter van. Ik heb u laten zien dat meer niet altijd beter is. Als artsen hebben we mede de verantwoordelijkheid om de kosten van de gezondheidszorg te beheersen.

Dames en heren studenten, u had van een radiotherapeut wellicht een ander soort college verwacht. Ik hoop dat ik uw interesse voor dit betrekkelijk onbekende specialisme heb gewekt. Misschien wilt u wel radiotherapeut worden.

Voor succesvol translationeel onderzoek is goede communicatie een voorwaarde. Communicatie tussen klinische en fundamentele wetenschappers. Zij moeten elkaars taal leren spreken. Het UMC St Radboud gaat een tweede researchtoren bouwen. Wij dienen ervoor te zorgen dat dit niet een toren van Babel wordt. Preklinisch én klinisch onderzoekers moeten hier een plek kunnen vinden om tot samenwerking te komen. Zij dienen bereid te zijn om over de directe grenzen van het eigen interessegebied heen te kijken en inzicht te verwerven in de kracht, maar ook de zwakten van andere onderzoeksvelden. Alleen dan zal translationeel onderzoek succesvol kunnen zijn.

DANKWOORD

*Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren,*

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Het College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud dank ik voor het instellen van de leerstoel Translationele Radiotherapie en het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde van der Kogel, beste Bert,
Zonder jouw kennis, inzicht en niet aflatend enthousiasme was deze onderzoekslijn en dus ook deze leerstoel er niet gekomen. Mijn eerste stappen in het wetenschappelijk onderzoek heb ik gezet onder jouw begeleiding. Als leermeester, coach, en collega heb ik zeer veel aan je te danken.

Hooggeleerde Leer, beste Jan Willem,
Met integer bestuur, aandacht voor goede klinische zorg, enthousiasmerend onderwijs en een open mind voor onderzoek combineer je op bewonderenswaardige wijze de lastige taken van een academisch afdelingshoofd. Dank voor je leiderschap en voor de ruimte die je me steeds gegeven hebt.

Hooggeleerde van Daal, beste Wim,
Jij had de visie om de radiobiologie letterlijk en figuurlijk midden in de kliniek te plaatsen en Bert daarvoor naar Nijmegen te halen. Ik ben blij dat je mij al tijdens mijn opleiding tot radiotherapeut onderdeel van die constructie hebt gemaakt, 'duizend bommen en granaten!'

Hooggeleerde Ang, dear Kian,
My fellowship at MD Anderson has been extremely valuable. Thank you for your mentorship and for a wonderful time in Houston.

Zeergeleerde Bussink, beste Jan,
Het is alweer even geleden dat wij samen in het lab coupes kleurden. Ik denk dat wij met recht mogen zeggen dat wij ons onderzoek eigenhandig van 'bench' naar 'bedside' hebben gebracht. Dank voor een geweldige samenwerking die we, naar ik hoop, nog lang zullen voortzetten.

Zeergeleerde Pop, beste Luc,

Onze opvattingen over agendabeheer verschillen nogal. Dat heeft niet verhinderd dat we het als collega's uitstekend met elkaar kunnen vinden. Dank voor je loyaliteit en je hartelijkheid.

Alle medewerkers van de afdeling radiotherapie, Ieder van jullie levert op een of andere manier een bijdrage aan het onderzoek van de afdeling, soms misschien zonder er zelf bewust van te zijn. Dank voor jullie toewijding en inzet. De patiënten zijn tevreden over jullie, een beter compliment is er niet.

Hooggeleerde Slootweg, hooggeleerde Marres, zeergeleerde Merckx, beste Piet, Henri en Thijs,

Drie benoemingen en één aanstaande benoeming binnen de Hoofd-halswerkgroep in ruim twee jaar tijd. Dat is bijzonder. Noblesse oblige. Ik zie er naar uit samen met jullie het Nijmeegse onderzoek in de hoofd-halsoncologie nog beter op de kaart te zetten.

Leden van de Hoofd-halswerkgroep Nijmegen-Arnhem, Multidisciplinair, collegiaal, betrokken en plezierig. Dat zijn voor mij de kernwoorden die de werkgroep karakteriseren. Het is een genoegen om met jullie te werken.

Zeergeleerde van den Hoogen, beste Frank, Dank voor je professionele, maar op z'n tijd ook humorvolle voorzitterschap. Het doet de werkgroep veel goed.

Hooggeleerde Oyen, hooggeleerde Boerman, beste Wim en Otto, De samenwerking tussen onze beide afdelingen begint zijn vruchten af te werpen. Jullie pragmatische en ontspannen aanpak en onze gemeenschappelijke opvattingen over wetenschappelijk onderzoek maken deze samenwerking bijna tot een vanzelfsprekendheid.

Ten slotte enkele speciale gasten:

Mijn ouders, Pap en Mam, Een goed begin is het halve werk. Dankzij jullie kon ik een vliegende start maken. Het is voor mij een eer om jullie vanaf deze plaats te mogen toespreken.

Paula, Jou te zien opgroeien geeft veel voldoening. Sommige van je talenten heb je niet van mij geërfd, maar ik ben er toch trots op.

María José, Eenentwintig jaar geleden heb je Spanje voor Nederland verruild: Madrid – 's-Hertogenbosch – Houston – Nijmegen – Mook. Dank voor je onvoorwaardelijke steun en voor je goede zorgen voor ons gezin.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Kazem I, van den Broek P, Huygen PL. Planned preoperative radiation therapy for advanced laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1533-1537.
2. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843-854.
3. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, Lindelov B, Jorgensen K. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic sensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998; 46:135-146.
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-2098.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
6. Rojas A, Hirst VK, Calvert AS, Johns H. Carbogen and nicotinamide as radiosensitizers in a murine mammary carcinoma using conventional and accelerated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:357-65.
7. Kaanders JH, Bussink J, van der Kogel AJ. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol* 2002; 3:728-737.
8. Hoogsteen IJ, Pop LA, Marres HA, Merckx MA, van den Hoogen FJ, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Oxygen-modifying treatment with ARCON reduces the prognostic significance of hemoglobin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:83-89.
9. Wijffels KI, Marres HA, Peters JP, Rijken PF, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Tumor cell proliferation under hypoxic conditions in human head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2007, in druk.
10. Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, Rijken PF, Begg AC, Raleigh JA, van der Kogel AJ. Hypoxic cell turnover in different solid tumor lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1157-1168.
11. Kaanders JH, Wijffels KI, Ljungkvist AS, Marres HA, Peters HP, Pop LA, van den Hoogen FJ, de Wilde PC, Bussink J, Raleigh JA, van der Kogel AJ. Patient selection for hypoxia-modifying treatment strategies based on pimonidazole binding and tumor vascularity. *Cancer Res* 2002; 62:7066-7074.
12. Hoogsteen IJ, Marres HA, Wijffels KI, Rijken PF, Peters JP, van den Hoogen FJ, Oosterwijk E, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Colocalization of carbonic anhydrase 9 expression and cell proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:97-106.
13. Troost EG, Laverman P, Kaanders JH, Philippens M, Lok J, Oyen WJ, van der Kogel AJ, Boerman OC, Bussink J. Imaging hypoxia after oxygenation-modification: comparing [¹⁸F]F-MISO autoradiography with pimonidazole immunohistochemistry in human xenograft tumors. *Radiother Oncol* 2006; 80:157-164.

14. Troost EG, Vogel WV, Merx MA, Slootweg PJ, Marres HA, Peeters WJ, Bussink J, van der Kogel AJ, Oyen WJ, Kaanders JH. 18F-FLT PET does not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in primary head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2007; 48:726-735.
15. Hoffmann AL, Siem AY, den Hertog D, Kaanders JH, Huizenga H. Derivative-free generation and interpolation of convex Pareto optimal IMRT plans. *Phys Med Biol* 2006; 51:6349-6369.