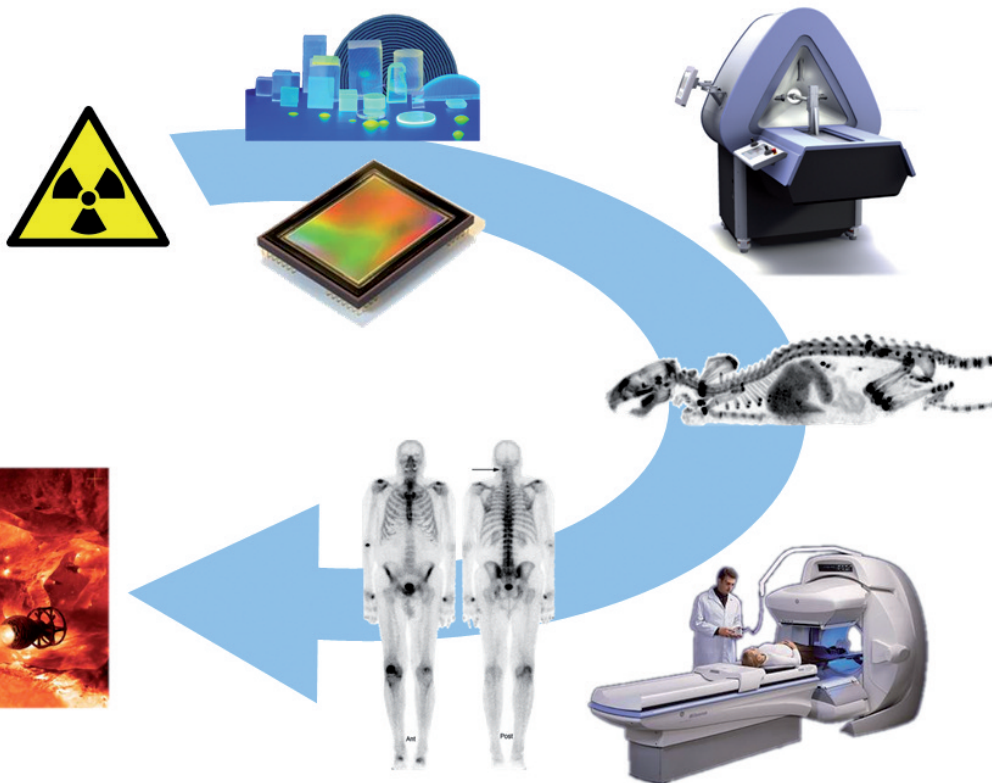


Kanker, krijg de straling

Intreerede

Prof.dr. F.J. Beekman



24 september, 2008

 **TU**Delft

Technische Universiteit Delft

Kanker, krijg de straling

**Intreerede uitgesproken op
24 September 2008**

door Prof.dr. F.J. Beekman

ter gelegenheid van de aanvaarding van het
ambt van hoogleraar in het vakgebied

Straling, Detectie en Medische Beeldvorming

aan de Technische Universiteit Delft
Faculteit Technische Natuurwetenschappen (TNW)

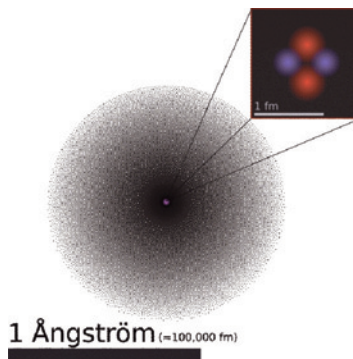
"Reading, after a certain age, diverts the mind too much from its creative pursuits. Any man who reads too much and uses his own brain too little falls into lazy habits of thinking"

Albert Einstein (1879 - 1955)

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur, collegae hoogleraren en andere leden van de universitaire gemeenschap, zeer gewaardeerde toehoorders, dames en heren. De Technische Universiteit Delft heeft mij vorig jaar benoemd tot hoogleraar “Radiation Detection and Medical Imaging” en ik vind het een grote eer om deze leerstoel te aanvaarden. Daarmee heb ik nu een drietal verantwoordelijkheden: onderwijs, onderzoek en het vinden van daadwerkelijke toepassingen van onze uitvindingen.

Vandaag wil ik u vertellen over enkele toepassingen van straling in de research, diagnostiek en behandeling van tumoren. Het feit dat wij zowel bij diagnostiek als bij behandeling willen dat straling juist op de tumor belandt - en soms niet te zuinig ook - verklaart de titel van mijn rede. Een agressieve titel, maar kanker is dat ook en ik open graag de aanval met superprecisie-straling.

Tumoren kunnen slecht tegen straling, maar straling is helaas ook schadelijk voor gezond weefsel. Het is de kunst van ons ingewikkelde vak dat juist kanker de straling krijgt en niets anders. Dat is vaak heel moeilijk, maar de successen zijn bemoedigend en er is beslist uitzicht op sterke verbeteringen. Ik laat u ook zien dat de voortgang van deze technologie ervoor zorgt dat uitgebreide chirurgische procedures steeds meer naar de achtergrond worden gedrongen.



Figuur 1. Helium atoom. Bron: WIKI

1. Straling

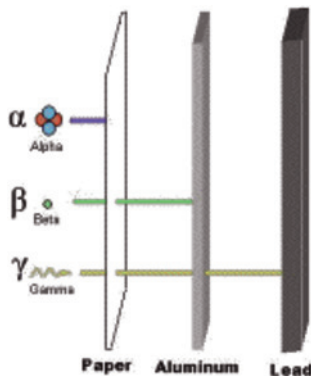
Wij en al het materiële om ons heen bestaan uit atomen. Een atoom bestaat uit een kern van protonen en neutronen en daar omheen elektronen. Straling wordt in de vorm van golfpakketjes, ook wel fotonen genoemd, of in de vorm van bewegende stukjes atoom door atomen uitgezonden. In het vervolg van dit betoog beperk ik me tot zogenaamde ioniserende straling, bijvoorbeeld uitgezonden door radioactieve stoffen. Deze kan bijvoorbeeld een elektron van een atoom losmaken, zodat een geladen atoom, oftewel een ion, ontstaat. Hoewel men zich niet te veel moet blootstellen aan ioniserende straling, biedt deze wel unieke toepassingsmogelijkheden in de gezondheidszorg.

In mijn onderzoeksgroep ligt het zwaartepunt onder andere op het begrijpen en benutten van interacties tussen straling en materie en op innovatieve medische toepassingen van die opgedane kennis.



Figuur 2. Waarschuwingsteken

Straling is alom aanwezig en komt bijvoorbeeld in kleine hoeveelheden uit de muren om ons heen, uit de bodem, uit planten, uit uzelf, maar ook uit het heelal. Grote hoeveelheden straling, bijvoorbeeld afkomstig van een sterke radioactieve bron of van een röntgenbuis, kunnen schadelijk zijn. Daarom zult u dit waarschuwingsteken (Figuur 2) zien op bijvoorbeeld apparaten die ioniserende straling uitzenden of op de deur van laboratoria waar met radioactieve stoffen wordt gewerkt.



Figuur 3. Eigenschappen van alfa, beta en gammastraling

In Figuur 3 ziet u het typische gedrag van drie soorten straling die afkomstig zijn van radioactieve atomen: **Alfa-straling** bestaat uit heliumkernen en heeft bijna geen doordringend vermogen. **Bèta-straling** bestaat uit deeltjes met een iets groter doordringend vermogen en kan een negatieve of positieve lading hebben, in de vorm van òf een elektron e^- òf een positron e^+ . **Gamma-stralen en röntgenstralen** daarentegen hebben juist een zeer sterk doordringend vermogen en bestaan net als zichtbaar licht uit fotonen. Ten opzichte van licht kunnen ze makkelijker diep in het menselijk lichaam doordringen of uit het lichaam ontsnappen als de stralingsbron in de mens zit. Deze straling kan zichtbaar worden gemaakt met speciale apparatuur, zoals gamma-camera's en röntgencamera's. Zo wordt uit patiënten diagnostische informatie verkregen die vaak op geen enkele andere wijze te verkrijgen is.

Dat het lastig is deze informatie te verkrijgen met licht laat ik u zien door deze laser tegen mijn vinger te houden. U ziet het licht nog wel door mijn vinger komen maar het is al helemaal verzwakt en uitgespreid. En nu houd ik de laser tegen mijn hoofd. Als u nu licht uit de andere kant van mijn hoofd ziet komen, zou de commissie die mij hier benoemd heeft tot hoogleraar haar werk erg slecht hebben gedaan!



Figuur 4. Röntgenbeeld

We zien iets heel anders als we ons hoofd of thorax voor een röntgenbron houden en een röntgenbeeld maken. Bij dit soort diagnostiek hebben we het altijd over kleine hoeveelheden straling, want we willen niet dat er onaanvaardbare risico's ontstaan door de diagnostiek met straling.

2. Stralingstechniek en kanker

Maar liefst 400.000 Nederlanders zijn getroffen door kanker en per jaar komen alleen al in ons piepkleine land er meer dan 70.000 nieuwe patiënten bij. Dat is bijna honderd keer zoveel als het aantal verkeersslachtoffers! Straling speelt bij diagnostiek en bij de behandeling van kanker, maar ook bij onderzoek naar de behandeling van kanker, een prominente rol. Vandaag de dag wordt ongeveer de helft van alle oncologische patiënten therapeutisch bestraald. Voor een nog veel groter deel wordt de diagnose gesteld of wordt de juiste behandeling bepaald met behulp van straling en dan moet u denken aan röntgenfoto's en allerlei zogenaamde scans.

Nieuwe ontwikkelingen in stralingstechnologie zullen in de toekomst nog betere mogelijkheden bieden voor diagnostiek en therapie. Ik zal u een stukje geschiedenis laten zien, vertel wat over de huidige stand van zaken en toon enkele nieuwe ontwikkelingen. Ten slotte zal ik u iets vertellen over de researchinspanningen van mijn groep.

3. Straling voor diagnostiek

Het bekendste voorbeeld van straling voor diagnostiek is röntgenstraling. Wilhelm Conrad Röntgen, geboren in 1845 was een Duitse natuurkundige, die de **röntgenstraling** ontdekte (in het Engels X-ray genoemd). In 1901 ontving hij hiervoor de Nobelprijs voor de Natuurkunde.

In 1917 werd een belangrijk nieuw inzicht gepubliceerd door de wiskundige Johann Radon. Hij bewees dat men doorsneden van een objecteigenschap (bijvoorbeeld een doorsnede van de dichtheidsverdeling) kan bepalen indien de betreffende gemiddelde objecteigenschap langs lijnen door het object bekend is. Die gemiddelde objecteigenschappen heten dan lijnintegralen. Pas veel later werden de verdere wiskundige, computerteknische en experimentele grondslagen voor de huidige röntgen-CT-scanner gelegd.



Röntgen
Nobelprijs 1901



J. Radon



Hounsfield & Cormack
Nobelprijs 1979

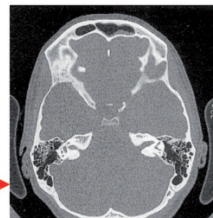


$$\mathcal{R}[f](\alpha, s) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x(t), y(t)) dt.$$

$$\mathcal{R}^*[g](\mathbf{x}) = \int_{\alpha=0}^{2\pi} g(\alpha, \mathbf{n}(\alpha) \cdot \mathbf{x}) d\alpha,$$

$$\widehat{H[\hat{h}]}(\omega) = |w| \hat{h}(\omega)$$

$$f = \frac{1}{4\pi} \mathcal{R}^* H[g]$$

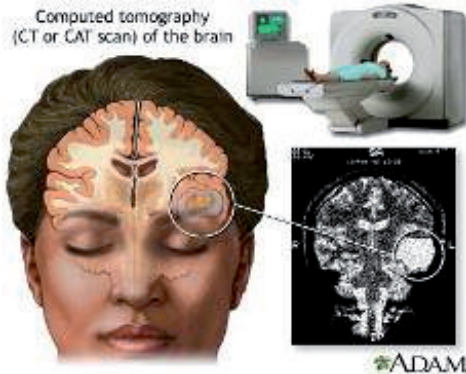


24 september 2006

Figuur 5. Van Röntgenstraling tot CT-scan

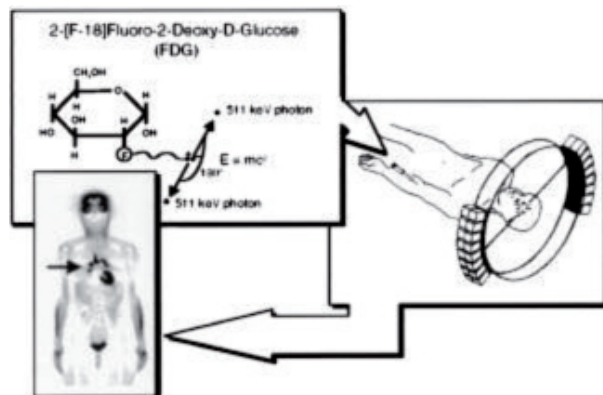
CT staat voor Computer Tomografie, waarbij 'tomo' uit het Grieks komt en staat voor de doorsneden die met een computer worden uitgerekend. Tijdens een röntgen-CT-scan wordt de doordringbaarheid van straling langs een verzameling lijnen met behulp van röntgenstraling en een detector bepaald. Uit heel veel lijnen tezamen, die onder veel hoeken zijn opgenomen, berekent de computer een beeld dat de doorsnede van de mens laat zien. De plaatselijke grijsintensiteit in het doorsnedebeeld is dan een maat voor de elektronendichtheid. Omdat deze verschillend is bij verschillende weefsels, krijgen we een goed idee hoe de patiënt in elkaar zit. Fantastisch natuurlijk, want door deze ontdekking kon men voor het eerst in een mens kijken zonder deze open te snijden! Voor deze geweldige verdienste ontvingen Cormack en Hounsfield in 1979 samen een Nobelprijs. De CT-scan-techniek speelt nu een prominente rol in de diagnostiek van tumoren, maar ook in het uitvoeren van nauwkeurige bestralingen van tumoren. De beschikbaarheid van tomografie is een eerste grote stap geweest om open chirurgie terug te dringen.

De CT - en ook een ander type scanner, de MRI - zijn enorm krachtig in het afbeelden van de structuur van een tumor en de locatie van een tumor in de patiënt. Ze zijn onderling complementair, onder andere omdat ze verschillende objecteigenschappen zichtbaar maken, maar tezamen zijn ze toch niet altijd in staat alle aspecten van een tumor voldoende goed in beeld te brengen.

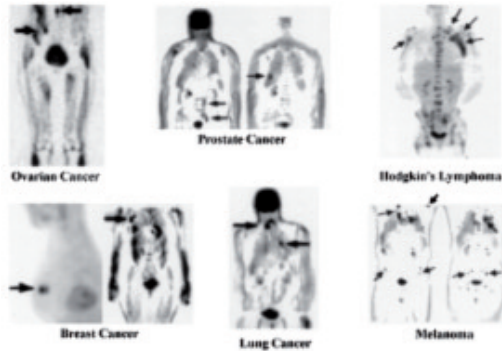


Figuur 6. Met structureel/anatomische afbeeldingsmodaliteit in de mens kijken zonder deze te openen.

We willen graag zien wanneer en waar een ziekteproces net begint, bijvoorbeeld als er alleen nog maar wat aan het rommelen is op moleculair niveau, of zien wat kankercellen doen, of zien of celfuncties uitgeschakeld zijn door behandeling, of zien of tumorcellen agressief zijn. Dit is steeds beter mogelijk met speciale scanners die moleculaire processen zichtbaar maken en deze techniek heet **moleculaire beeldvorming**.



*Figuur 7. PET beelden van verschillende tumoren.
Uit: M.E. Phelps. "Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes", PNAS, 2000.*



*Figuur 8. PET imaging met radioactief suiker (FDG).
Uit: M.E. Phelps. "Positron emission tomography provides
molecular imaging of biological processes", PNAS, 2000*

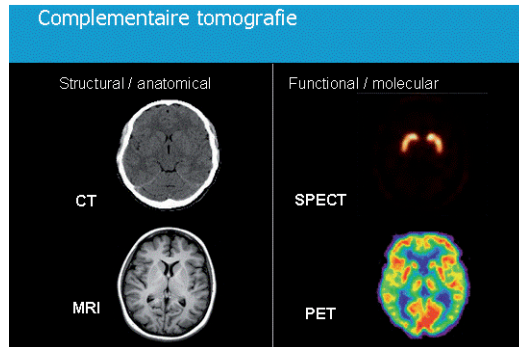
We kunnen moleculen maken met één of meerdere radioactieve atomen die gammastraling uitzenden. Voordat de scan start, krijgt de patiënt een kleine hoeveelheid van die moleculen toegediend. De uitgezonden gammastraling kunnen we in beeld brengen met speciale scanners, zoals de **Positron Emissie Tomograaf** en de **Single Photon Emissie Computer Tomograaf (PET en SPECT)**.

Welk molecuul en welk radioactief atoom gebruikt wordt, hangt af van welk proces we willen zien. Voor tumordiagnostiek zoeken we meestal moleculen die zich in tumoren verzamelen (tumorzoekers). Zo gebruiken tumoren veel suiker en als men dan radioactief gemaakt suiker injecteert, brengt men de tumoren beter in beeld. Enkele voorbeelden zijn te zien in figuur 8.

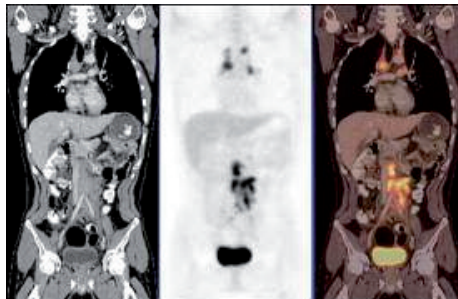
Moleculaire beeldvorming met SPECT en PET is totaal anders dan met systemen die alleen massadichtheden of waterconcentraties kunnen laten zien.

Met SPECT en PET kunnen tumoren of veranderingen aan tumoren soms eerder ontdekt worden dan met röntgenstraling, omdat verandering op moleculair niveau voorafgaat aan detecteerbare anatomische veranderingen.

Het maken van nieuwe, nog betere radioactieve moleculen is het werk van onder andere chemici en moleculair biologen en het ligt in de lijn der verwachting dat dit samen met de ontwikkeling van nieuwe apparatuur kan leiden tot een revolutie in diagnose en behandeling.



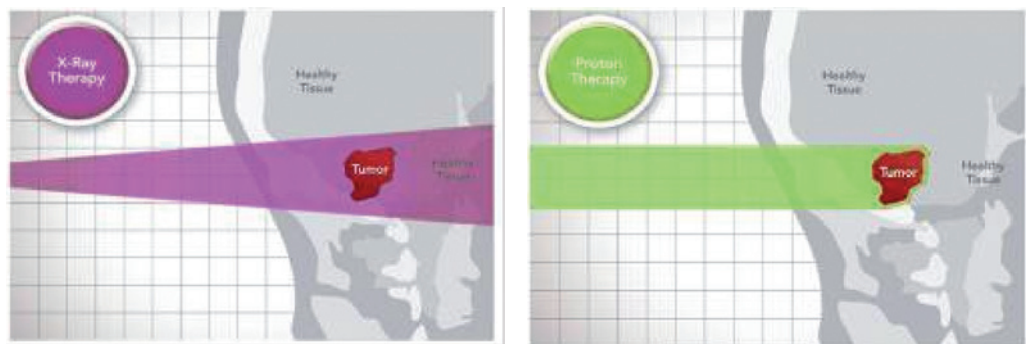
Figuur 9. Complementaire afbeeldingstechnieken laten verschillende aspecten van anatomie en verschillende biologische processen zien.



Figuur 10. PET-CT. Links: anatomische afbeelding met CT. Midden: PET-beeld. Rechts: Overlay van uitgelijnde PET en CT beelden.

De **integratie van anatomische en moleculaire modaliteiten** is bijzonder nuttig gebleken. PET en SPECT kunnen goed worden gecombineerd met CT en ook combinaties van SPECT met MRI of PET met MRI worden al getest. Als de scans in één moeite door worden gemaakt zonder dat de patiënt veel beweegt, kan de tumor die duidelijk te zien is, in het PET- of SPECT-beeld over een CT-beeld worden gelegd.

Zo wordt zichtbaar gemaakt waar weefsel aangekleurd is door de tumorzoeker en dus waar een tumor is uitgezaaid. De marktintroductie aan het begin van dit decennium van gecombineerde PET-CT in één enkel apparaat is zo succesvol verlopen, dat er bijna geen losse PET-systemen meer worden verkocht!



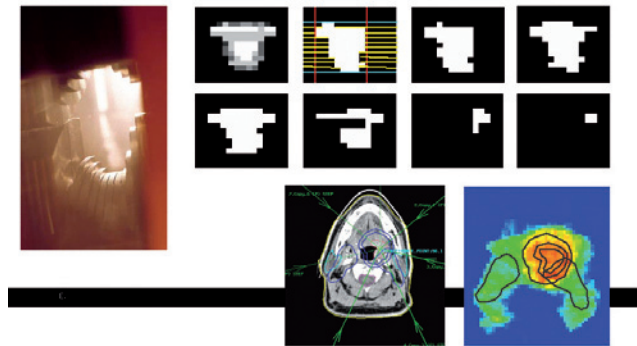
A. **B.**
 Figuur 11. Radiotherapie met fotonenbundel (A) en deeltjesbundel (B).

Bron: Midwest Proton Radiotherapy Institute.
 Bloomington, USA.

4. Therapie met straling: radiotherapie

Als we door goede beeldvorming gecombineerd met beeldverwerking en expertise van o.a. radiotherapeuten, nucleair geneeskundigen en radiologen, een goed idee hebben wáár tumorweefsel zit, kunnen we er een bombardement van straling op loslaten om de tumorgroei af te remmen of soms de tumor helemaal te vernietigen. Meestal gebeurt dit met een externe bundel. Helaas wordt dan niet alleen de tumor belast met een grote hoeveelheid straling, maar ook gezond weefsel dat zich in de bundel bevindt.

Multi-leaf collimator, IMRT dose painting



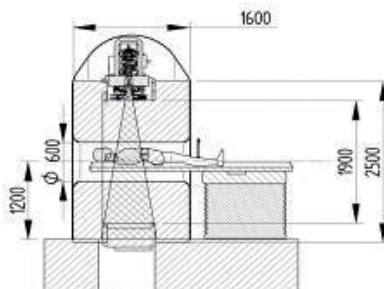
Figuur 12. Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) met multi-leaf collimator die een van vorm veranderende opening heeft voor elke bestralingsrichting. Bron: Prof.dr.Jan Lagendijk, UMC Utrecht.

Er is een groot aantal inventieve methoden ontwikkeld om stralingsbelasting in omliggend weefsel te verminderen. Zo wordt onder meer een dikke loden plaat geplaatst tussen de bundel en de patiënt met een gat erin dat in vorm aangepast kan worden voor alle bestralingsrichtingen: de zogenaamde multi-leaf collimator. De bundel heeft zo onder alle hoeken waarmee de tumor wordt aangestraald de beste vorm. De dosis op omliggend weefsel kan gemiddeld vrij laag zijn als we de straling uit een groot aantal hoeken op de tumor laten komen met een hele dunne scannende straal. Onder hoe meer hoeken de bundel op de tumor wordt gericht, des te lager kan de dosis in omliggend weefsel zijn, terwijl de tumor zelf wel steeds onder vuur ligt. Het plan hoe de tumor aan te stralen, is werk van experts die weten waar de tumor zit en snappen waar je per se weg moet blijven met de bundel en waar weefsel juist wel tegen wat straling kan.



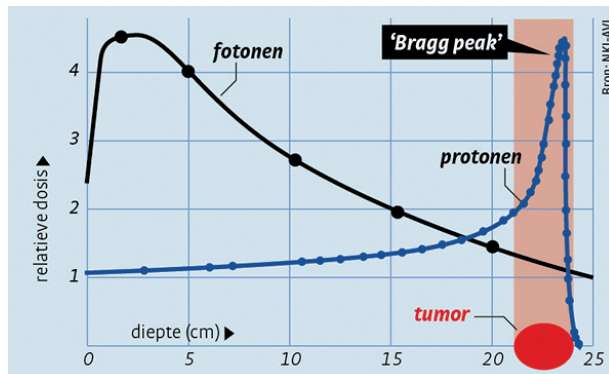
Figuur 13. De Cyber Knife™ biedt grote flexibiliteit met een dunne bundel die makkelijk kan bestralen onder een groot aantal richtingen.

Cyber Knife™. Als je je tot een vlak moet beperken met de bundel, dan heb je minder mogelijkheden vitale stukken te ontwijken, en heb je lokaal een hogere dosis buiten het doelgebied. De zogenaamde **Cyber Knife™**, biedt flexibiliteit doordat de fotonengenerator op een robot is geplaatst. Met een dunne straal kan een tumor onder een groot aantal hoeken nauwkeurig worden aangestraald. Tumorbewegingen zijn met cameras real time te volgen, terwijl er voor de beweging gecorrigeerd wordt. De naam Cyber Knife™ geeft al aan dat men hier de concurrentie aangaat met de traditionele chirurgie. Men wil als het ware van buiten af een soort operatie uitvoeren om alleen de tumor de straling te laten krijgen.



Figuur 14. MRI-gestuurde radiotherapie met geïntegreerde MRI en versneller. Bron: Prof.dr.Lagendijk, UMC Utrecht.

Dat tumorbeweging een serieus probleem kan zijn, ziet u ook in dit MRI filmpje van een patiënt. Wat Prof. Jan Lagendijk en zijn collega's in het UMC Utrecht nu proberen, is om de bundelpositie te koppelen aan doelgebiedpositie met real time MRI, zodat, net als bij de Cyber Knife™, de bundel de tumor steeds volgt of afgezet wordt indien deze buiten het doelgebied komt. Bij sommige behandelingen is het een groot voordeel om juist MRI te gebruiken voor bundelsturing, omdat er heel snel afgebeeld kan worden en er vaak goede contrasten zijn om het doelgebied af te kaderen.

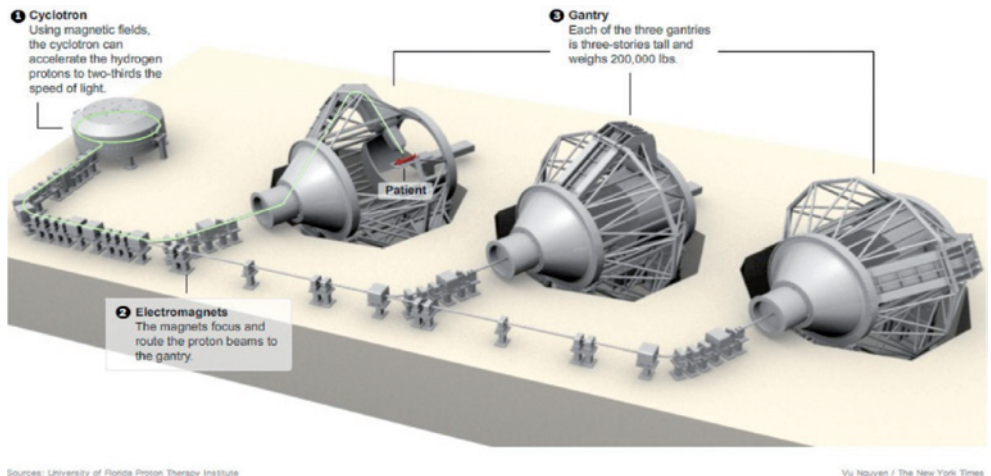


Figuur 15. Protonenbundel heeft gepiekte intensiteit, zodat straling minder schade aanricht in gezond weefsel, met name achter de tumor. Bron: Nederlands Kanker Instituut.

Protonentherapie

Een potentieel zeer krachtige techniek die in opkomst is, gebruikt een bundel die bestaat uit deeltjes (protonen) in plaats van fotonen. Figuur 15 laat zien dat zo'n protonenbundel, in tegenstelling tot fotonenbundels, een sterk gepiekte intensiteit heeft op de plek van de tumor. Deze biedt daardoor fundamenteel betere mogelijkheden om schade aan omliggend gezond weefsel te minimaliseren, vooral achter de tumor (Figuur 11 B). Bovendien zijn er nog verbeteringen in de steilheid van de piek mogelijk door met andere deeltjes te schieten, zoals koolstof-ionen. Daardoor vermindert de stralingsschade in gezond weefsel rondom de tumor sterk.

Het gaat hier om hele grote installaties (Figuur 16), hoewel ook compactere systemen in opkomst zijn. Er zijn specifieke tumoren die alleen met deze techniek te behandelen zijn.

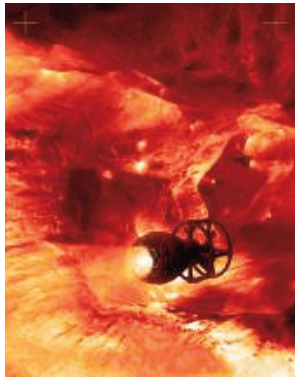


Figuur 16. Installatie voor deeltjestherapie. Bron: New York Times.

Deeltjestherapie heeft de potentie een fundamentele verbetering te gaan geven van radiotherapie. Om dit over een groot deel van oncologische toepassingen optimaal te doen, zijn nog wel significante technologische ontwikkelingen nodig, met name compatibiliteit met allerlei afbeeldingstechnologieën. Die uitdagingen zijn wellicht een reden om een protonenkliniek samen met een Technische Universiteit op te zetten.

Brachytherapy

Maar kan de stralingsbron niet naar de tumor worden gebracht? Een mogelijkheid is om in sommige gevallen stralingsmateriaal tijdelijk of permanent in de tumor te brengen. Dit heet **brachytherapy** en is onder andere succesvol bij bepaalde stadia van prostaatkanker en bij gynaecologische tumoren.



Figuur 17. Met de onderzeeër op jacht naar tumorcellen.

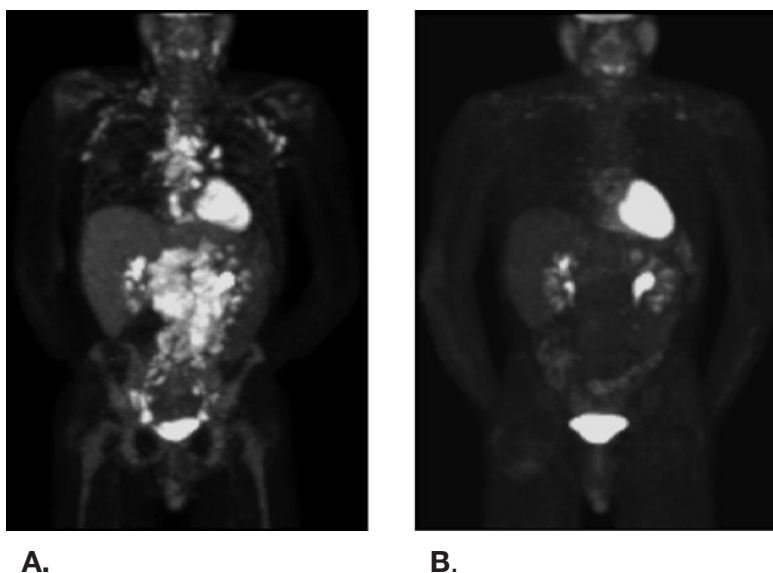
Mini-onderzeeërtjes met deeltjesstralers. Science or fiction?

- Dames en Heren, wie gelooft dat er voertuigjes, bijvoorbeeld een soort onderzeeërtjes, binnen tien jaar beschikbaar komen, die al reizend door het lichaam naar tumoren zoeken en een wapentje aan boord hebben om de tumorcellen dood te schieten? Steek uw hand maar op.
- Wie gelooft er dat ze kleiner zijn dan de allerdunste bloedvaten in de mens?
- En dat ze kleiner zijn dan een menselijke cel?
- En dat ze zo klein zijn als een molecuul?
- En dat ze middelen aan boord hebben om lokaal aan deeltjestherapie te doen?
- En wie gelooft er dat ze er nu al zijn?

Dames en heren, velen hadden het niet gedacht, maar ze zijn er al! Er bestaan **tumorzoekende moleculen** die lokaal deeltjes op de tumor afvuren. Deze micro-onderzeeërtjes worden net als bij een SPECT- en PET-scan ingespoten. Die moleculen rust je dan niet uit met een gamma-straler, maar met een bèta- of alfa-straler. Die hebben een korte dracht en daarom vernietigen ze tumorcellen daar waar het “onderzeeërtje” komt. In feite is dit dus ook een soort deeltjestherapie en ze is al beschikbaar voor enkele tumortypes. Als een dergelijk met deeltjes geladen zoekmolecuul alleen maar naar tumorcellen gaat, is deze

therapie in principe superieur aan alle andere vormen van radiotherapie, inclusief protonentherapie. Bedenk ook dat er geen installaties nodig zijn om bundels te genereren en te sturen, er gaan geen bundels meer door gezond weefsel, er is geen afbeeldingstechnologie en positie-verificatie nodig en de therapieplanning kan veel eenvoudiger zijn.

Therapie met radioactieve moleculen is al tientallen jaren zeer succesvol bij schildkliertumoren, waar radioactief Jodium wordt gebruikt om tumorweefsel inclusief uitzaaiingen te vernietigen. Een meer recent middel is Zevalin. Dat zijn radioactief gemaakte anti-lichamen die zich aan tumorcellen van non-Hodgkin lymfoom hechten. In een animatie laat ik u nu zien hoe dit stofje zijn werk doet. U ziet hoe de moleculen zich hechten aan kankercellen en deze succesvol vernietigen. En deze dia (Figuur 18) laat PET scans zien waar de tumoren links overal te zien zijn en rechts verdwenen lijken te zijn.

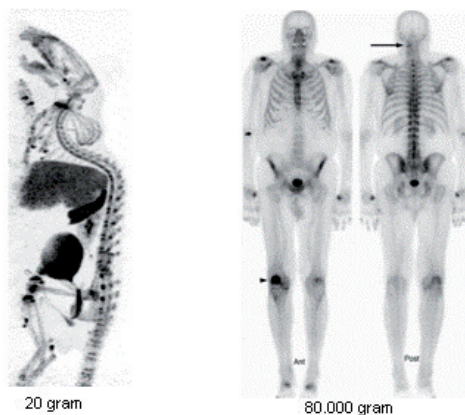


Figuur 18. PET scan voor (A) en na (B) therapie met antilichamen geladen met Yttrium

Radio-nuclidentherapie

Nederland is zeer actief op het gebied van deze zogenaamde **radio-nuclidentherapie**. Een prachtig voorbeeld is een therapie met radioactieve peptiden die tegen neuro-endocriene tumoren wordt ingezet. Deze is ontwikkeld in het Erasmus MC door het team van Prof. Marion de Jong en Prof. Eric Krenning. Door CT scans van voor en na de behandeling te vergelijken, is te zien dat uitzaaiingen in de lever als sneeuw voor de zon zijn verdwenen.

Wat u hier zag zijn echte successen, maar resultaten met genoemde vormen van radio-nuclidentherapie zijn over het algemeen ook goed te noemen. Het is natuurlijk mooi als radio-nuclidentherapie ontwikkeld wordt voor veel meer tumoren. SPECT-instrumentatie kan bij de optimalisering van dosering per individu een rol spelen, want met moderne SPECT is het mogelijk de hoeveelheid straling op elk orgaan en op de tumor precies te berekenen en daarmee bijvoorbeeld ook de geïnjecteerde dosis aan te passen voor het beste resultaat.



Molecular Imaging

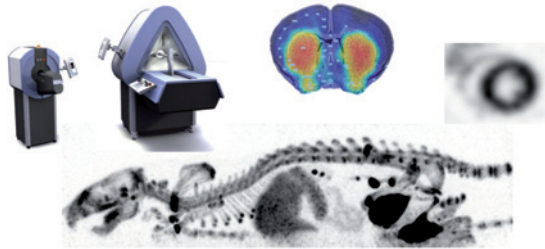
Figuur 19. Links: U-SPECT botscan van muis. Rechts: Klinische botscan met zichtbare tumoren (pijljes).

5. Zoekstoffen in de muis

Hoe komen we nu aan meer zoekstoffen en therapeutische moleculen? We kunnen deze stoffen niet meteen testen op patiënten. Er is dan geen andere goede mogelijkheid dan proefdieren zoals muizen in te zetten en te kijken of de tumorzoeker wel op de tumor komt. Helaas heeft humane SPECT slechts een resolutie van ongeveer één centimeter, dus zou je geen enkel detail krijgen over waar de stof zit. Bovendien heeft een muis een duizenden keren kleiner volume dan de mens. De manier waarop muizen meestal worden getomografeerd is dat de muis opgeofferd wordt, waarna de dode muis letterlijk in plakjes wordt gesneden of op een andere manier word gedeassembleerd. Tot voor kort konden we alleen zo meten hoeveel radioactiviteit op welke plek zat. Dat is vervelend en smerig werk en elke muis geeft je maar een enkele momentopname. Bovendien krijg je vaak onnauwkeurige antwoorden en kost het veel proefdieren.

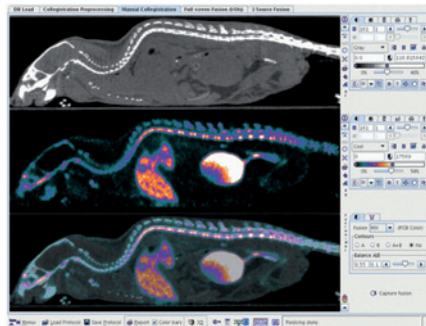
Met dergelijke argumenten kregen we geld van het NWO om een SPECT machine te bouwen met 0.35 mm resolutie. Het resultaat is dat we nu relatief meer detail zien in de muis dan in de mens met de machine die U-SPECT heet, waarbij de U onder andere voor ultrahoge beeldscherpte staat. Binnenkort openen wij in Delft een Radio-molecular Imaging Unit, waar onderzoekers uit het hele land terecht kunnen om ultrahoge resolutie SPECT te doen en hun moleculen of andere onderzoeërtjes tot in de kleinste hoekjes en gaatjes van het dier te kunnen traceren met **SPECT en gecombineerde SPECT/CT**. Dat is dan de vierde U-SPECT unit in de Benelux.

Radio-molecular Imaging Center (RMIC) Sections RD&M and Radio-Isotopes for Health (RIH)



TU Delft

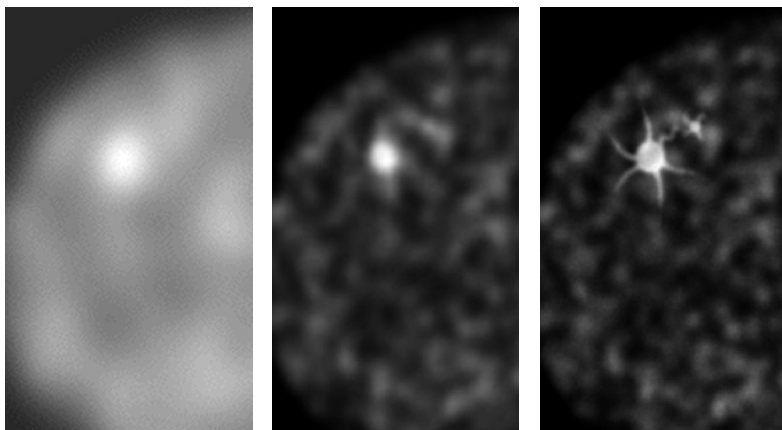
Radio-molecular Imaging Center (RMIC) Sections RD&M and Radio-Isotopes for Health (RIH)



Figuur 20. In het RMIC kunnen zoekstoffen gevolgd worden met SPECT en SPECT-CT. Dit kan leiden tot het vinden van succesvolle therapieën tegen kanker

Bij de bouw van U-SPECT hadden we nog niet alle technologische middelen die wenselijk waren binnen handbereik. Dat is nu drastisch veranderd, want onze groep in Delft heeft expertise op alle aspecten van scannertechnologie. We gaan daarom straks nog betere SPECT- en PET-scanners bouwen.

6. Hoge resolutie SPECT en PET voor de mens



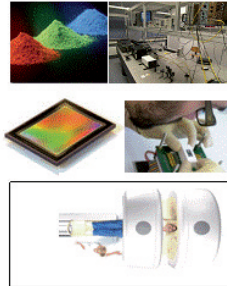
*Figuur 21. Simulatie van SPECT in geval van borstkanker.
V.l.n.r.: nu, straks, en in de wat verre toekomst?*

We denken aan humane SPECT/PET met een resolutie van 1 in plaats van 10 mm. Wat dat laatste betekent, laat ik u zien aan de hand van een nabootsing met de computer van toekomstige borst SPECT beelden (Figuur 21). Links is een beeld te zien dat representatief is voor de huidige situatie... en rechts een beeldscherpte die we uiteindelijk hopen te zien met een combinatie van nieuwe technieken. Dat betekent dat we met tracers straks moleculaire eigenschappen en structuur van de tumor in één keer kunnen zien. Welke moleculaire eigenschappen we kunnen zien hangt ook af van tracers die ontwikkeld worden in talloze academische centra en in bedrijven. Misschien komen we dan zo ver dat we gelijk kunnen zeggen of chemotherapie zin heeft, welk medicijn gebruikt moet worden, etc.

En verder: als u bedenkt dat vier op de tien vrouwen die aan een borsttumor geopereerd worden een tweede borstoperatie ondergaan, dan kan zo'n SPECT-apparaat echt uitkomst bieden als het lukt om het vaker in één keer goed te doen.

Onze Research

- Luminiscentie Scintillatoren Fosforen
- Gamma detectoren Deeltjes detectoren
- Reconstructie en systemontwerp:
 - Single Photon Emission Tomography
 - Positron Emission Tomography
 - Hybride systemen SPECT/PET/CT

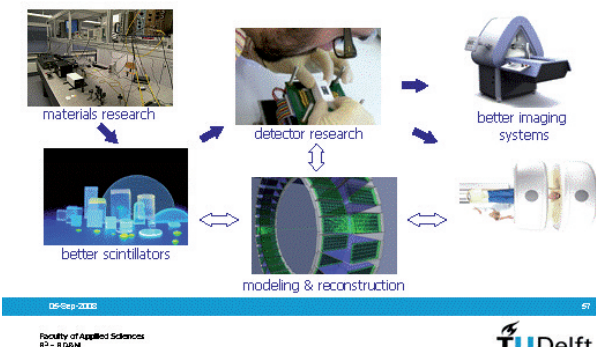


Figuur 22. Research in de sectie “Radiation, Detection & Medical Imaging”

7. We gaan verder

Ik heb u nu al wat onderwerpen laten zien waar mijn groep de komende jaren de tanden in wil zetten en die een relatie hebben met het onderwerp van deze rede. Wij bouwen nieuwe detectoren voor protonentherapie. Ook zijn wij als één van de weinige groepen in de wereld in staat om vernieuwende SPECT en PET systemen van A tot Z in huis te ontwikkelen.

Elkaar versterkende Disciplines



Figuur 23. Synergie binnen de sectie “Radiation, Detection & Medical Imaging”

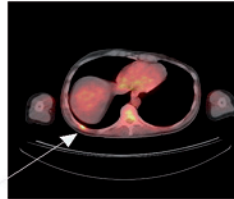
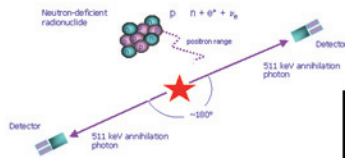
In CT, SPECT en PET scanners wordt gammastraling eerst omgezet in licht. Materiaal daarvoor heet scintillatiemateriaal. Het licht wordt vervolgens met speciale hoogspanningsbuizen met fotokathodes omgezet in elektrische signalen. De materiaalonderzoekstak binnen onze sectie staat onder leiding van Dr. Pieter Dorenbos en Dr. Van der Kolk en is onder andere vermaard door de daar ontwikkelde luminescente materialen. Een voorbeeld is LaBr:Ce dat trouwens niet alleen voor medische toepassingen wordt ingezet, maar bijvoorbeeld ook meegaat met ruimtemissies als detectormateriaal (Figuur 24).



Figuur 24. Scintillators in Space!

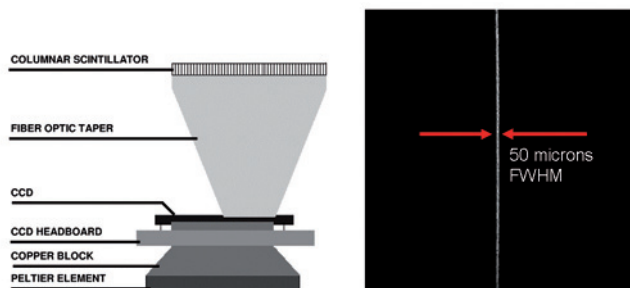
LaBr:Ce wordt nu gebruikt in de nieuwste PET-scanners. Tezamen met supersnelle elektronica kan men dan inschatten waar tussen twee detectoren emissie van gamma-fotonen plaatsvond. Dit heet time of flight PET en wordt geleid door Dr. Schaart (Figuur 25). De fysici in onze groep gaan ook zorgen dat zowel PET als SPECT aan het buizenradiotijdperk gaan ontsnappen, onder andere door gebruik te maken van zogenaamde silicon photomultipliers en CCD's. Die CCD's hebben een duizend keer lagere ruis dan de CCD's in uw fototoestel. Onze prototype SPECT camera's hebben nu al een twintig keer hogere scherpte dan commerciële SPECT camera's (Fig. 26).

LaBr₃:Ce³⁺ is extremely fast and bright!



Figuur 25. Door tijdsverschil te meten tussen detecties van een foton-paar is er additionele informatie over positron-elektron annihilatie positie op een lijn. Deze voorkennis kan gebruikt worden voor het verkrijgen van een scherper beeld.

CCD gammacamera: ultra-hoge scherpste



Figuur 26. CCD gamma-camera met een intrinsieke resolutie van 50 micron.

Dankzij solid-state lichtsensoren kunnen we ook in MRI-velden werken, dus onze systemen kunnen dan geïntegreerd worden met MRI, om zo het beste van anatomische en moleculaire beeldvorming te combineren.

We hebben ook veel kennis van simulatoren, optimalisatie en beeldreconstructie. Dat laatste is van een hele andere aard dan methoden die Radon en Cormack in het verleden gebruikten en kan leiden tot veel betere beeldscherpte, omdat beelddegraderende effecten verrekend worden. Onze technologieën worden tezamen gebruikt om de volgende generaties SPECT, gecombineerde PET-SPECT en verbeterde time-of-flight PET te ontwikkelen.

Interessante onderwerpen van onze research die niet direct met het hoofdthema van deze rede zijn verbonden, betreffen o.a. het neutronendetectorwerk van Dr. Bom dat onder andere gebruikt wordt om landmijnen op te ruimen en het dateringswerk van Dr. Wallinga (hoe oud is iets). In figuur 27 ziet u Wallinga letterlijk aan de slag om ons luminiscentieonderzoek extra diepgang te geven middels het bepalen van de leeftijd van grondmonsters in een weggeslagen stuk duin.



Figuur 27. Dr. Wallinga neemt een grondmonster voor het dateren van een stuk duin.

8. Conclusies

Betere moleculen, medische afbeeldingstechnologie en radiotherapie leiden samen tot steeds betere behandeling van kanker, met als belangrijk resultaat dat juist kanker de straling krijgt.

Stralingstechnologie, of het nu haar rol is in moleculaire beeldvorming, radionuclidetherapie of in radiotherapie, speelt een steeds belangrijkere rol in oncologie. Allereerst om op tijd en niet-invasief een goede diagnose te stellen. In de tweede plaats om direct het goede medicijn te geven. In de derde plaats als therapie om een patiënt meer goede jaren te geven of hem of haar zelfs te genezen. Mijn researchgroep wil hieraan een bijdrage leveren door het bouwen van betere instrumenten.

Wat zie ik gebeuren? Zowel betere medicijnen als radiotherapieën zullen medicijnen met veel bijwerkingen, en ook vervelende chirurgische procedures verdringen. Ze zullen beide veel meer op de persoon toegesneden zijn en veel nauwkeuriger worden, mede door moleculaire beeldvorming. Aan de stralingstherapie kant verwacht ik veel van slim ontworpen moleculen en van superpreciese stralenbundels die haarscherp gericht kunnen worden dankzij goede imaging.

Om de technische problematiek onder de knie te krijgen zijn samenwerkingsverbanden zoals de Medical Delta, waarin de TU Delft, het LUMC en het Erasmus MC participeren, maar ook de samenwerking met andere ziekenhuizen, prachtige initiatieven.

Afsluiting en dank

Ik sluit af met een persoonlijke terugblik en een kort woord van dank. Waar kwamen de genen en impulsen vandaan en wat heeft mij als vroege verlater van de middelbare school later de drive gegeven om te gaan studeren, te doen wat ik nu doe? Mijn vader was dierenarts. Mijn moeder, en zijn latere vrouw Geeske, die hier gelukkig beiden aanwezig zijn, waren

allebei verpleegster. Als voorbeeld lieten ze hun inzet zien om medische problemen op te lossen.

Pappa, als jong ventje was het natuurlijk prachtig met jou op pad te gaan en van boerderij naar boerderij te racen met een auto vol medicijnen en gereedschap om weer een koe of een varken beter te maken. Maar ik werd ook al heel vroeg geconfronteerd met het feit dat slechts een deel van mensen en dieren genezen kon worden. En ook mijn moeder en Geeske vertelden over wat was gelukt en wat niet. Jullie hebben mij alledrie meer geïnspireerd dan jullie wellicht zelf denken. Mijn dank aan jullie is heel groot.

Er waren ook veel invloedrijke vrienden zoals Henk Reitsma en Herman Steunenbergh, die aan mijn Pietje Bel-bestaan net op tijd een drastische draai gaven, en ook Harrie Wijnans, inmiddels hoogleraar experimentele orthopedie in Rotterdam. Harrie, jij geloofde altijd al dat ik het als laatbloeiër toch kon. Dat stimuleerde enorm.

Ik dank ook de vele artsen en biologen waarmee ik heb mogen werken en die ik bewonder vanwege hun inzet voor zowel zorg als onderzoek. Zij hebben me steeds laten zien waarom wat zin had. Hun input is en blijft zeker zo belangrijk als technologische input.

Er zijn veel mensen die mij ruimte hebben gegeven en stimuleerden, zoals in het UMC Utrecht de hoogleraren Burbach, Van Ree en Viergever, met name in de periode dat ik met een geweldig team U-SPECT ontwikkelde. In Delft ben ik aangenaam verrast door het warme welkom van leiding en andere medewerkers.

Mijn grote dank gaat uit naar studenten, technici, laboranten, programmeurs, promovendi en postdocs; ik noem nu alleen even Chris Kamphuis, Frans van der Have en Brendan Vastenhout. Door nu niet iedereen te noemen, doe ik velen te kort, maar ook aan jullie mijn oprechte dank. Als laatste dank ik graag mijn allerliefste Christina, rustpunt in de hectiek van twee drukke banen.

En daarmee wil ik graag afsluiten.

Speciale dank betreffende materiaal en discussies gebruikt in deze presentatie:

Dr. Marlies Goorden, TU Delft/UMC Utrecht
Prof. dr. Tim van der Hagen, TU Delft
Dr. Frans van der Have, UMC Utrecht/MILabs
Paul Hermans, MILabs
Prof. dr. Marion de Jong Erasmus MC
Dr. John de Klerk, Meander Kliniek, Amersfoort
Jonathan Koopman, Amstelveen
Prof. dr. Eric Krenning, Erasmus MC
Prof. dr. Jan Lagendijk, UMC Utrecht
Prof. dr. Michael Phelps, UCLA
Dr. Dennis Schaart, TU Delft
Rudolf Scholte, Emnovation
Brendan Vastenhouw, UMC Utrecht/MILabs
Dr. Bernard Zonneberg, UMC Utrecht
U-SPECT Team (UMC Utrecht/TU Delft/MILabs).
Wikipedia

