



TIJD OM PERSOONLIJK TE WORDEN

STEFAN SLEIJFER

TIJD OM PERSOONLIJK TE WORDEN

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0697-2

© Stefan Sleijfer, oratiereeks Erasmus MC
20 april 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

TIJD OM PERSOONLIJK TE WORDEN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar met als
leeropdracht Translationele medische oncologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 20 april 2012

door

STEFAN SLEIJFER

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, Mijnheer de Decaan, Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam, zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's, studenten en overige toehoorders,

“Tot op de dag van vandaag vraag ik mij nog steeds af wat ik hier eigenlijk doe.” Zo begon mijn vader destijds zijn inaugurele rede bij zijn benoeming tot hoogleraar Interne Oncologie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Zoals u weet denken zonen het altijd beter te weten dan hun vaders. Maar ik moet eerlijk toegeven dat ook ik mij de afgelopen tijd ook regelmatig heb afgevraagd wat ik hier vandaag moet gaan doen.

Ik ben destijds geneeskunde gaan studeren ondanks het feit dat mijn ouders zich afvroegen of dat wel een verstandige keus was, echter zoals u weet, denken zonen het niet alleen beter te weten dan hun vaders maar ook beter dan hun moeders, en waarbij het een belangrijke overweging was dat bij geneeskunde leukere meisjes waren dan bij natuur- of scheikunde. Daar over later meer.

Eén van de eerste dingen die je leert bij geneeskunde is dat het fenotype, oftewel hoe iemand wordt, de resultante is van het genotype, dat wat in het erfelijk materiaal ligt opgeslagen, en van omgevingsfactoren. Als u weet dat mijn vader internist-oncoloog was, ik 50% van zijn genen met me mee tors; en als u weet dat ik opgroeide in een omgeving waar het gewoon was dat ik als 6-, 7-jarige elke zaterdagochtend na de voetbaltraining bij V.V. Haren meegang naar het Academisch Ziekenhuis Groningen om visite te lopen, en als u weet dat regelmatig promovendi bij ons thuis aan de huiskamertafel aan hun geschreven werkten onder het toeziend oog van mijn vader en door mijn moeder verwend met allerlei versnaperingen; als u dat allemaal weet, dan begrijpt u dat ik eigenlijk niet anders dan als internist-oncoloog in een academisch ziekenhuis kon eindigen.

Een paar getallen uit het rapport “Kanker in Nederland” van het Koningin Wilhelmina Fonds. In 2010 overleden meer dan 42.000 mensen in Nederland ten gevolge van kanker. Kanker is daarmee de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland. In 2010 kregen 95,500 mensen kanker en de verwachting is dat in 2020 de incidentie toegenomen zal zijn tot ongeveer 123.000 mensen, een toename van 30% in 10 jaar.

Er gaat gelukkig heel veel goed in de oncologie. De 5-jaarsoverleving na een diagnose kanker is de laatste 10 jaar voor mannen met 13% toegenomen en voor vrouwen met 6%. En het is de verwachting dat deze vooruitgang zich de komende jaren zelfs versneld gaat voortzetten.

Het is echter ook overduidelijk dat er veel te verbeteren valt. We geven patiënten met uitgezaaide borstkanker of uitgezaaide darmkanker behandelingen waarvan we weten dat ze bij zo’n 50-60% van de patiënten gunstig zullen werken voor een bepaalde tijd. Maar dat betekent dus ook dat zo’n 40-50% van de patiënten er alleen maar de bijwerkingen van ervaart zonder er baat van te hebben. Bij veel andere gemetastaseerde tumorsoorten zijn deze getallen zelfs nog ongunstiger. Verder stijgen de kosten van de gezondheidszorg razendsnel. Terwijl het bruto binnenlands product over de afgelopen jaren met gemiddeld zo’n 2% per jaar is gestegen, sommige jaren dus uitgezonderd zoals we elke dag in de kranten kunnen lezen, stijgen de kosten van de gezondheidszorg met zo’n 6-8% per jaar.

De kosten voor oncologische behandelingen maken relatief een klein deel uit van de 62 miljard euro die we jaarlijks uitgeven aan gezondheidszorg in Nederland, zo’n 7%. Maar internist-oncologen horen niet weg te lopen voor hun verantwoordelijk jegens de maatschappij en horen verstandig om te gaan met algemene middelen. Behandelingen voor kanker die meer dan de door de gezondheidsraad aangegeven grens van zo’n 80,000 euro per gewonnen levensjaar kosten, zijn wanneer het enkele patiënten betreft nog wel door de maatschappij te dragen, maar niet meer als het tienduizenden patiënten per jaar gaat betreffen.

Het doen van onderzoek, waarbij geëvalueerd wordt wat we nou eigenlijk steeds aan het doen zijn en waarbij we zorgvuldig kijken hoe we de behandelingen van patiënten en zo de kosteneffectiviteit kunnen verbeteren, is de manier om verbeteringen in de gezondheidszorg en dus ook de oncologie te bewerkstelligen.

Dat klinkt logisch, maar je kunt je tegenwoordig ernstig gaan afvragen of iedereen de logica daarvan wel inziet in een maatschappij waar de zorgverzekeraars een regierol in de gezondheidszorg op zich zouden moeten nemen en diezelfde zorgverzekeraars op jaarbasis meer dan 5 keer meer vergoeden aan alternatieve behandelingen dan het KWF, de grootste sponsor van oncologisch onderzoek in Nederland, elk jaar kan besteden aan oncologisch onderzoek. Onderzoek, en ik zal daar straks nog meerdere keren op terugkomen, is investeren in een betere en efficiëntere gezondheidszorg.

Van oudsher is het onderzoek in de medische wetenschappen onderverdeeld in basaal en klinisch onderzoek. Basaal onderzoek speelt zich af in het laboratorium. Er worden bijvoorbeeld nieuwe geneesmiddelen tegen kanker onderzocht in tumorcellijnen of er wordt gekeken of het voorspeld kan worden of bepaalde kankercellen wel of niet gevoelig zijn voor antikanker medicijnen. Klinisch onderzoek is onderzoek dat bij patiënten wordt verricht. Er wordt bijvoorbeeld gekeken of bij patiënten met een bepaald kankertype de ene behandeling beter is dan de andere behandeling. Helaas bestond er tot voor kort relatief weinig communicatie tussen beiden. Het vakgebied van de Translationele Medische Oncologie houdt zich bezig met het oncologisch onderzoek op het grensvlak van het basale en het klinisch onderzoek. Het probeert bevindingen van basaal onderzoek verder te exploreren in de kliniek en observaties in klinische studies te verklaren middels onderzoek in het laboratorium.

Wat betreft het onderzoek in de oncologie is er consensus dat een meer geïndividualiseerde manier van behandeling, in het Engels vaak aangeduid als “personalized medicine”, één van de belangrijkste manieren is om verdere vooruitgang te krijgen. Waar we nu patiënten met een bepaalde kankersoort in een bepaald stadium allemaal eender behandelen, is het overduidelijk dat er grote individuele verschillen zijn in hoe patiënten antikanker medicijnen verdragen en hoe tumoren er op reageren. Terwijl de ene patiënt nauwelijks bijwerkingen heeft van behandeling en een tumor jarenlang onder controle gehouden kan worden, moet de andere patiënt met dezelfde tumorsoort en hetzelfde stadium al snel stoppen met de behandeling wegens ernstige bijwerkingen of omdat de tumor zich snel uitbreidt. Er zijn dus hele grote individuele verschillen tussen patiënten. Bij “Personalized medicine” gaat het er om de juiste patiënt, de juiste behandeling te geven, in de juiste dosering op het juiste moment en tot het juiste moment. Daarvoor is het nodig om bepaalde karakteristieken in een individuele patiënt en in de tumor van de patiënt te identificeren aan de hand waarvan we kunnen bepalen of, en zo ja welke antikanker middelen in welke doseringen aan die patiënt gegeven moet worden. Een dergelijke benadering van geïndividualiseerde behandeling wordt verwacht beter te zijn dan onze huidige benadering waarbij een behandeling wordt gekozen die voor veel mensen met een bepaalde vorm van kanker werkt, maar voorbij gaat aan de grote verschillen die kunnen bestaan tussen patiënten en tumoren. Het wordt dus tijd om persoonlijker te worden.

Om tot een meer geïndividualiseerde behandeling van kankerpatiënten te kunnen komen hebben we prognostische en predictieve factoren nodig. Op basis van prognostische factoren hopen we te kunnen voorspellen hoe agressief een tumor zich zal gaan gedragen bij een individuele patiënt. Prognostische factoren kunnen gebruikt worden om te bepalen of we wel of niet moeten behandelen. Predictieve factoren zijn bedoeld om te bepalen welke soort medicijnen een individuele patiënt zou moeten krijgen.

Of een patiënt met kanker baat zal hebben van een bepaalde medicamenteuze therapie wordt grofweg op drie niveaus bepaald; 1) farmacologisch, anders gezegd komt er genoeg actief medicijn bij de tumorcel; 2) het micromilieu van de tumorcel, oftewel de omgeving van de tumorcel met kleine bloedvaatjes, stroma en immuuncellen; en 3) de tumorcel zelf. Op al deze drie niveaus kunnen factoren geïdentificeerd worden die van invloed zijn op de uitkomst van behandeling. Het onderzoek waar ik mij voornamelijk mee bezighoudt, richt zich op het identificeren van prognostische en predictieve factoren in de tumorcellen.

Het is al tijden duidelijk dat de moleculaire eigenschappen van kankercellen in grote mate de agressiviteit van tumorcellen en de gevoeligheid van kankercellen voor anti-kanker middelen kunnen voorspellen. Wat betreft dat laatste weten we bijvoorbeeld al jaren dat hormoontherapie kan werken bij patiënten met borstkanker maar dan alleen bij die patiënten met borstkankercellen die hormoonreceptoren tot expressie brengen. Dit is een duidelijk voorbeeld dat de eigenschappen van kankercellen gebruikt kunnen worden om te voorspellen of tumorcellen gevoelig zullen zijn voor bepaalde antikanker middelen.

De laatste tijd zijn er een aantal nieuwe predictieve factoren bij gekomen. Deze nieuwe predictieve factoren zijn allemaal factoren die te maken hebben met veranderingen in het DNA van kankercellen, zogenaamde mutaties. Kankercellen vertonen vaak een groot scala aan mutaties. Veel van deze mutaties zijn schijnbaar willekeurig ontstaan tijdens de celdeling en hebben waarschijnlijk geen belangrijke functie, zogenaamde “by-stander” mutaties. Maar een gedeelte van deze mutaties zijn essentieel voor kankercellen om te kunnen overleven en worden ze vaak “tumor-driving mutations” genoemd. Medicijnen die in staat zijn de directe gevolgen van een dergelijke mutaties blokkeren zouden dus effectieve antikanker middelen moeten zijn. Behalve dus “tumor-driving” zijn deze mutaties tegelijkertijd misschien dus ook de achilleshiel van sommige kankercellen.

De laatste jaren zijn verschillende mutaties gevonden die als achilleshiel voor een tumorcel fungeren. Ongeveer 10 jaar geleden werd vastgesteld dat bij borstkankercellen met amplificatie van het *HER2-neu* gen, het product van dit gen erg belangrijk is in de tumorbiologie van deze tumoren. Het gebruik van het antilichaam trastuzumab, een middel dat de functie van het product van het *HER2-neu* gen blokkeert, heeft bij patiënten met borstkanker die amplificatie van *HER2-neu* vertonen, de uitkomsten sterk verbeterd. De afgelopen jaren zijn er verschillende voorbeelden bijgekomen van mutaties in bepaalde kankersoorten die geassocieerd zijn met gevoeligheid voor een bepaald antikanker middel zoals trastuzumab bij maagcarcinoom met *HER2-neu* amplificatie, erlotinib en gefitinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een *EGFR* mutatie, crizotinib bij niet-kleincellig longcarcinoom met een *EML4-ALK* translocatie, vemurafenib bij melanoom met een *B-RAFV600E* mutatie en nog verschillende anderen.

Het meest spectaculair zijn waarschijnlijk wel de uitkomsten van het middel imatinib bij patiënten met gastro-intestinale tumoren, een zeldzame tumorsoort. Imatinib blokkeert de functie van het product van het *c-kit* gen, een gen dat in verreweg de meeste patiënten met GIST gemuteerd is. Waar 50% van patiënten met een uitgezaaide GIST voor de introductie van imatinib binnen 9 maanden overleden was, is de mediane overleving van patiënten met uitgezaaide GIST tegenwoordig meer dan 5 jaar. Prof Verweij, afdelingshoofd van onze afdeling, heeft een voortrekkersrol gehad bij het onderzoeken van imatinib bij GIST. De afgelopen jaren wordt het dus steeds duidelijker dat de genetische eigenschappen van tumorcellen bepalen of een tumorcel gevoelig of niet gevoelig is voor een bepaald middel.

Het is dan ook mijn visie is dat de behandeling van kankerpatiënten meer persoonlijk gemaakt moet worden en dan vooral op basis van moleculaire veranderingen in kankercellen. Daarvoor is translationeel onderzoek nodig waarbij in het lab gekeken wordt naar welke moleculaire veranderingen essentieel zijn voor een kankercel, of deze moleculaire veranderingen gebruikt kunnen worden als aangrijppingspunt van therapie en of we kunnen voorspellen waarom kankercellen wel of niet gevoelig zijn voor een bepaald antikanker middel. Verder is ook klinisch onderzoek nodig om te kijken hoe we vervolgens deze kennis zo snel mogelijk kunnen onderzoeken op zijn klinische waarde.

Dat klinkt echter allemaal een stuk eenvoudiger dan het daadwerkelijk is. De eerder genoemde voorbeelden van kankersoorten waarbij de aanwezigheid van een bepaalde mutatie de gevoeligheid van een kankercel voorspelt zijn waarschijnlijk uitzonderingen en verre van perfect. Er zijn minstens drie grote problemen.

Het eerste probleem is dat de gevoeligheid van een kankercel niet wordt veroorzaakt door één enkele genetische eigenschap maar door een profiel van genetische kenmerken. Zo heeft onderzoek uitgewezen dat antilichamen tegen de EGF-receptor alleen actief zijn tegen darmkanker cellen zonder een mutatie in het *K-Ras* gen. En alleen patiënten die geen mutatie in dit gen hebben komen dan ook in aanmerking komen voor behandeling met dergelijke middelen. Maar ook in deze patiëntengroep werken deze antilichamen slechts in 40% van de patiënten. Voorlopige onderzoeksresultaten suggereren dat niet alleen de status van het *K-Ras* gen in de tumorcel bepaalt of patiënten voordeel zullen hebben van antilichamen tegen EGF-receptor, maar ook de status van het *BRAF*, *PTEN* en *PI3K* gen. Mocht dit bevestigd worden dan zal in de nabije toekomst, alleen patiënten met een bepaald profiel van deze vier genen in hun tumorcellen in aanmerking komen voor therapie met deze soms erg toxische en dure medicatie. En dit geldt niet alleen voor dit middel en kankertype, maar voor alle middelen en kankersoorten in meer of mindere mate. Een profiel van genetische eigenschappen in plaats van een enkele factor zal het beste zijn om te voorspellen of een kankercel gevoelig is voor een bepaald medicijn. Dergelijke relaties tussen een profiel van genetische veranderingen en uitkomst op therapie zijn natuurlijk moeilijker te vinden dan de relatie tussen één enkele eigenschap en uitkomst.

Het tweede probleem is dat tot op heden vooral onderzoek gedaan is naar prognostische en predictieve factoren in de primaire tumor, de tumor waar het allemaal begon. Als kanker echter eenmaal gemetastaseerd is, wordt de prognose van patiënten bepaald door het gedrag van de metastasen en niet door dat van de primaire tumor. Het wordt steeds duidelijker dat kankercellen die uitgezaaid zijn erg kunnen verschillen van kankercellen in de primaire tumor qua moleculaire eigenschappen. Zo blijkt bijvoorbeeld bij het mammacarcinoom dat er in zo'n 30% van de gevallen er verschillen zijn tussen de primaire tumor en metastases wat betreft de aanwezigheid van de oestrogeen-receptor (ER), een belangrijke determinant voor therapiekeuze. Het is dan ook raar dat we vaak beslissingen nemen op basis van kenmerken van de primaire tumor die soms al jaren eerder operatief verwijderd is. De moleculaire kenmerken van de gemetastaseerde kankercellen en niet die van de primaire tumor bepalen waarschijnlijk het beste of een patiënt met een gemetastaseerde ziekte voordeel van een bepaald medicijn zal hebben of niet.

Het derde probleem is de genetische instabiliteit van kankercellen. Dit zorgt ervoor dat de moleculaire eigenschappen van tumorcellen niet stabiel zijn maar veranderen in de loop van de tijd en onder invloed van therapie. Behalve grote verschillen tussen de primaire tumor en metastases, daar waar ik het net over had, veroorzaakt de genetische instabiliteit ook verschillen in moleculaire eigenschappen tussen de diverse metastases en zelfs tussen de tumorcellen onderling. Net als bij de evolutie van dieren zoals beschreven door Charles Darwin evolueren ook kankercellen, passen zich steeds aan aan de veranderende omgeving en veranderen dus ook in hun gevoeligheid voor anti-kanker middelen. Het ligt dan mijns inziens ook niet in de lijn der verwachting dat een enkel middel kanker langdurig onder controle zal kunnen houden. Misschien zal het merendeel van de kankercellen bij een patiënt een bepaald profiel hebben dat de kankercellen gevoelig maakt voor een bepaald middel en dat dat middel voor een bepaalde tijd misschien goed werkt. Echter, op een gegeven moment krijgen tumorcellen die mutaties hebben die resistentie geven voor het middel waarmee behandeld wordt, een groeivoordeel en zal de ziekte zich weer gaan uitbreiden. Zelfs een combinatie van middelen, voor zover dat te tolereren is voor een patiënt qua bijwerkingen, zal waarschijnlijk geen genezing kunnen geven bij de meeste tumoren, uitzonderingen daargelaten. Langdurige controle van kanker kan mogelijk wel bereikt worden door steeds de meest dominante kloon van tumorcellen te karakteriseren en te behandelen. Dit alles impliceert dat behalve bij start van therapie ook tijdens therapie steeds opnieuw de kenmerken van de kankercellen in kaart gebracht moeten worden en, indien mogelijk, de therapie daarop aangepast zal moeten worden.

Dit alles overwegende is het dan ook mijn visie dat niet alleen de behandeling van kankerpatiënten meer persoonlijk gemaakt moet worden en dan vooral op basis van moleculaire veranderingen in kankercellen, maar dat gezien grote verschillen in moleculaire eigenschappen tussen de primaire tumor en metastatische cellen, hiervoor niet de primaire tumor, maar metastatische kankercellen in kaart gebracht zullen moeten worden. Verder zal deze karakterisatie van kankercellen niet alleen voor start van therapie moeten gebeuren, maar ook tijdens therapie om eventuele veranderingen die aanleiding geven tot resistentie te detecteren en de behandeling daarop aan te passen. Uiteindelijk zal een dergelijke benadering van geïndividualiseerde behandeling waarschijnlijk leiden tot grotere effectiviteit van behandelingen, tot minder bijwerkingen en uiteindelijk een betere kosteneffectiviteit.

Een manier waarop we geïndividualiseerde behandeling van kankerpatiënten realiteit willen maken is middels het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT), een uniek samenwerkingsverband tussen onze afdeling, tussen het UMC Utrecht aangevoerd in de personen van prof Emile Voest en prof Edwin Cuppen en het NKI/AvL onder leiding van prof Jan Schellens en prof René Bernards. Het CPCT heeft als ambitie om patiënten met kanker een geïndividualiseerde behandeling aan te bieden door bij patiënten bij herhaling biopten van de metastasen te nemen. DNA wordt geïsoleerd uit deze lesies en zal voor zo'n 2000 genen geanalyseerd worden op de aanwezigheid van mutaties. Op basis van gevonden mutaties zal gekeken worden of er een behandeling in studieverband kan worden aangeboden en eventueel in de loop van de tijd aangepast worden op basis van nieuw gevonden mutaties. Het profiel van de tumor van de patiënt gaat ook naar onze onderzoekslaboratoria. Daar proberen we door ook gebruik te maken van gegevens uit cellijnen en van tumormateriaal van patiënten die in het verleden behandeld zijn geweest, nieuwe predictieve profielen te identificeren. De komende jaren zal het CPCT haar preklinische en klinische onderzoeksactiviteiten uitbreiden om ervoor te zorgen dat het zo veel mogelijk patiënten bereikt. Het is de ambitie van het CPCT om uiteindelijk alle kankerpatiënten in Nederland toegang te bieden tot een DNA-profiel van hun tumor zodat hun behandelend arts een effectievere behandeling kan voorschrijven. We moeten ons wel realiseren dat de filosofie van het CPCT, dus het behandelen van patiënten op basis van de moleculaire eigenschappen van de metastases, zijn waarde nog moet bewijzen en dus vooralsnog alleen in onderzoeksverband geschiedt. De eerste patiënten zijn in CPCT verband al behandeld en de eerste studie is al afgerond. Deze benadering in het CPCT is een voorbeeld van translationeel onderzoek in optima forma waarbij basale wetenschappers, bio-informatici en klinici nauw samenwerken. Behalve de ondersteuning door diverse instanties zoals de Raden van Bestuur van de drie instellingen, KWF en fonds NutsOhra doet mij vooral de samenwerking met de andere instituten veel vreugde en hoop ik dat we snel onze activiteiten kunnen uitbreiden naar andere centra.

Een alternatief voor karakterisatie van metastasen via biopten zoals we in het CPCT doen, is karakterisatie van circulerende tumorcellen (CTC's). CTC's zijn kankercellen die gevonden worden in het bloed van patiënten en die mogelijk een goede weerspiegeling zijn van de eigenschappen van gemetastaseerde tumorcellen. Een voordeel ten opzichte van karakterisatie van metastases is dat het soms moeilijk is materiaal te verkrijgen van metastases wanneer deze zich bijvoorbeeld bevinden in de hersenen of bot. CTC's worden daarom wel een "liquid biopsy" genoemd. Verder zou het misschien wel eens kunnen zijn dat CTC's goed representatief zijn voor de meest agressieve kankercellen die patiënten op dat moment hebben en dat dat juist de kankercellen zijn die je als eerste zou willen behandelen. Maar dat is onderwerp van verdere studie.

De eerste beschrijvingen van CTC's dateren al uit 1869. CTC's komen in lage aantallen voor, bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom is de mediaan 5 cellen per 7,5 ml bloed, en dat terwijl ze te midden van vele miljarden andere bloedcellen gedetecteerd moeten worden.

Pas sinds een aantal jaren zijn er technieken beschikbaar die betrouwbaar CTC's kunnen meten. Prof Leon Terstappen van de Technische Universiteit Twente, heeft een voortrekkersrol gehad bij de ontwikkeling van dergelijke technieken en onder andere met hem werken we intensief samen. Bij een groot aantal tumortypes is aangetoond dat het aantal CTC's bij aanvang van therapie prognostische informatie geeft; hoe meer CTC's, hoe slechter de prognose. Ook is aangetoond dat een daling in CTC aantallen al vroeg tijdens behandeling informatie geeft over de prognose van patiënten. Het is echter ook zo dat de huidige technieken niet perfect zijn. Zo bleek bijvoorbeeld dat bij patiënten met uitgezaaid mammacarcinoom slechts bij 60% van de patiënten CTC's gedetecteerd konden worden. Dit kan komen omdat deze cellen niet bij deze patiënten in het bloed aanwezig waren of dat ze er wel waren maar niet gedetecteerd konden worden. Borstkanker kan op basis van moleculaire eigenschappen in verschillende subgroepen ingedeeld worden. Wij hebben in het laboratorium aangetoond dat een bepaald subtype borstkankercellen geen merkers tot expressie brengt die noodzakelijk zijn voor de detectie van deze cellen in het bloed. Echter dit subtype borstkankercellen is mogelijk van groot klinisch belang. In het laboratorium hebben wij een nieuwe merker ontdekt waarmee we CTC's van dit subtype borstkanker wel kunnen meten. Op dit moment doen wij in de Nederlandse Borstkanker Onderzoeksgroep (BOOG) een onderzoek naar de incidentie van deze cellen en of het meten van ook deze subpopulatie CTC's meer informatie over de prognose van patiënten met borstkanker geeft. Ook dit is een voorbeeld van translationeel onderzoek waarbij een bevinding gedaan in het laboratorium op zijn klinische waarde wordt onderzocht.

Naast het detecteren van CTC's is natuurlijk het karakteriseren van CTC's veelbelovend als we denken aan geïndividualiseerde behandeling van kankerpatiënten. Er zijn al een aantal technieken voor de moleculaire karakterisatie van CTC's beschikbaar. In ons laboratorium hebben we ons gericht op CTC karakterisatie middels PCR met als belangrijk voordeel dat gelijktijdig de expressie van vele genen in kaart gebracht kan worden. Technisch is dit zeer moeilijk maar we hebben ondertussen in diverse publicaties laten zien dat dit mogelijk is. Daardoor hebben we gevonden dat primaire tumoren bijvoorbeeld vaak verschillen van CTC's wat betreft expressie van de estrogeen-receptor en van HER2-neu, bevindingen die klinisch zeer relevant zouden kunnen zijn. Tevens hebben we kunnen laten zien bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom dat als CTC's bepaalde genen tot expressie brengen dit betere prognostische informatie geeft dan de huidige prognostische factoren.

Belangrijk is natuurlijk de vraag of het mogelijk is om op basis van de moleculaire eigenschappen van CTC's de beslissingen kunnen nemen over welke therapie een individuele patiënt zou moeten krijgen. Binnenkort hopen we een studie te gaan doen waarbij we gaan kijken of dit mogelijk is. In het laboratorium hebben we vastgesteld welk profiel van genen kan voorspellen in borstkankercellijnen of een cellyn gevoelig is voor het antikanker middel cisplatin. We willen nu bij borstkankerpatiënten met uitgezaaide ziekte gaan kijken of een dergelijk profiel gemeten in CTC's, inderdaad bij patiënten voorspellend is voor uitkomst op cisplatin. Mijns inziens wederom een goed voorbeeld van translationeel onderzoek en als dit een succes wordt hopelijk een belangrijke bijdrage aan geïndividualiseerde behandeling.

Ik hoop dat u op basis van voortgaande een idee heeft wat de zwaartepunten van onderzoek zullen zijn wat betreft deze leerstoel. Er zijn natuurlijk nog twee gebieden waar een universitair werkend internist-oncoloog zich mee bezighoudt; onderwijs en patiëntenzorg.

Wat betreft onderwijs, het Raamplan Basisartsopleiding bevat relatief weinig eindtermen met betrekking tot de oncologie. Daarom is er in de bachelorsfase relatief weinig aandacht voor translationeel onderzoek in de oncologie. Gelukkig gebeurt dat op andere momenten wel, zoals bijvoorbeeld tijdens het keuze-onderwijs oncologie voor geneeskundestudenten. De AIOS Interne Geneeskunde komen tijdens hun aandachtsgebied Medische Oncologie veelvuldig in aanraking met de diverse aspecten van translationeel onderzoek. Het meest intensief komen de promovendi van onze afdeling in aanraking met translationeel onderzoek. Deze promovendi zijn regelmatig basisartsen die in de gelegenheid zijn om een aantal jaren in het laboratorium werkzaam te zijn voordat zij met hun specialisatie verder gaan. Tijdens dit onderzoek kunnen zij een prima basis vormen om later als internist-oncoloog aan de slag te gaan met een focus op translationeel onderzoek en dus zo kunnen uitgroeien tot ware ambassadeurs voor translationeel onderzoek in de oncologie. Ook tijdens vele nationaal

en internationaal post-academische onderwijsactiviteiten dragen we er als afdeling zorg voor dat het belang van translationeel onderzoek in de oncologie voor het voetlicht gebracht wordt. In het Junior Med School onderwijsprogramma, destijds vooral vorm gegeven door professor Axel Themmen, volgen zorgvuldig geselecteerde middelbare school scholieren naast hun normale schoolactiviteiten een onderzoeksprogramma in het Erasmus MC. Aangezien hier ook uitgebreid aandacht wordt besteed aan translationeel onderzoek in de oncologie, kunnen we daadwerkelijk zeggen dat het belang van Translationeel onderzoek in de Medische Oncologie in het onderwijs van zeer jong tot oud wordt onderstreept. Vooral het identificeren van mensen in een vroeg stadium van hun carrière die zich willen verdiepen in translationeel onderzoek acht ik van groot belang.

Wat betreft patiëntenzorg, is het duidelijk dat er momenteel een heleboel gebeurt. Terecht wordt er gevraagd om meer kosteneffectiviteit, meer standaardisatie van behandelingen en meer transparantie in kwaliteit. Het antwoord op die vragen is mijns inziens niet zo heel moeilijk, dat is namelijk allemaal te bereiken door onderzoek. Door patiënten in onderzoeksverband te behandelen, krijg je standaardisatie van zorg omdat patiënten volgens vaste protocollen behandeld worden en bij analyse van de resultaten krijg je maximale transparantie in de uitkomsten inclusief het kostenaspect. Als dergelijk onderzoek ook nog gericht is om tot een meer geïndividualiseerde therapie van patiënten te komen, iets waarvan ik u in het voorgaande hopelijk heb kunnen overtuigen van het belang, dan zijn we al een heel stuk verder.

Op dit moment wordt ongeveer 5% van alle kankerpatiënten in Nederland in studieverband behandeld. Dat is één van de hoogste percentages ter wereld, maar natuurlijk bedroevend laag. Daar zijn vele redenen voor aan te wijzen, één is de steeds grotere nadruk op zo goedkoop mogelijke zorg. En een patiënt in studieverband behandelen kost nu eenmaal meer tijd, en dus meer geld, dan wanneer een patiënt gewoon de standaardbehandeling wordt gegeven. Naast de reguliere gelden van de eerste t/m vierde geldstroom, zou ik er dan voor willen pleiten dat ook zorgverzekeraars hun rol hierin oppakken; bijvoorbeeld door participatie aan onderzoek door ziekenhuizen mee te nemen in kwaliteitscriteria en onderzoek actief financieel te ondersteunen. Als zorgverzekeraars hun rol echt serieus willen nemen en zorgvuldig willen omgaan met onze verzekeringsgelden, zijn ze ook verplicht om te onderzoeken hoe dat het beste en beter kan. Het belang van onderzoek is al opgepikt door sommige patiëntenverenigingen. Zo heeft de Contactgroep GIST een aantal vragen opgesteld die patiënten aan hun dokter kunnen stellen, waaronder of het mogelijk is dat ze participeren aan onderzoek; een voorbeeld voor andere patiëntenverenigingen en ook voor de zorgverzekeraars.

In het onderzoek in Nederland hebben de universitair medische centra een centrale rol. Hoewel daar natuurlijk ook ruimte is voor verbetering, doen we het daar niet slecht. De Nederlandse UMC's nemen meer dan 1/3 van alle Nederlandse wetenschappelijke publicaties voor hun rekening. De kwaliteit hiervan wordt onderstreept door het feit dat publicaties van Nederlandse universitaire centra 1.4 keer vaker geciteerd worden dan het wereldgemiddelde. Het Erasmus MC is door een Engelse organisatie een poosje geleden uitgeroepen tot het beste centrum van Europa voor klinisch wetenschappelijk onderzoek. Dit klinkt misschien allemaal wat abstract. Maar als je je realiseert hoeveel oncologische behandelingen die wereldwijd worden toegepast en gebaseerd zijn op onderzoek geïnitieerd en gecoördineerd door onderzoekers uit Nederlandse UMC's wordt het een stuk minder abstract. De wereldwijde standaardbehandeling van het lokaal vergevorderde rectumcarcinoom, de volgorde van chemotherapie bij het gemetastaseerde colorectale carcinoom, borstsparende operatie bij mammacarcinoom in plaats van amputatie, de uitgebreidheid van resectie bij het maagcarcinoom, de toepassing van LHRH-analogen bij pre-menopauzale vrouwen met borstkanker, de rol van PET-scanning bij het niet-kleincellig longcarcinoom, interval-debulking bij het ovariumcarcinoom, de eerste lijns behandeling van gemetastaseerd testiscarcinoom, de eerste lijns behandeling van gemetastaseerd GIST, docetaxel bij castratie-refractair prostaatacinoom, behandeling van glioblastomen, de follow-up van het gemetastaseerde ovariumcarcinoom en binnenkort de standaardbehandeling van het niet-gemetastaseerde oesofaguscarcinoom, de 2^e lijns behandeling van sarcomen en de behandeling van het oligodendroglioom zijn allemaal tot stand gekomen door onderzoek geïnitieerd en gecoördineerd vanuit Nederlandse UMC's. Het is dan ook niet overdreven te stellen dat dit een heel groot verschil heeft gemaakt voor honderdduizenden mensen met kanker over de hele wereld. En dit lijstje is ongetwijfeld niet compleet, beperkt zich alleen tot de solide tumoren en klinisch onderzoek.

Ik zou er dan ook sterk voor willen pleiten dat de UMC's deze rol kunnen blijven spelen. En dus moeten we er voor waken dat die onderzoeks- en ook onderwijsrol niet volledig ondersneeuwt door allerlei maatregelen gericht op minder kosten in de gezondheidszorg. Dat is mijns inziens een korte termijn visie dat ons op den duur slechte en weinig kostenefficiënte zorg oplevert.

Voor onderzoek is intensieve samenwerking nodig, op nationaal en internationaal niveau, met andere onderzoeksinstituten en ook de farmaceutische industrie. Wat betreft samenwerking met andere Nederlandse UMC's vertelde ik u al over het CPCT. Maar ook de samenwerking in de Medical Delta met de TU Delft en het LUMC, en de al bestaande samenwerkingsverbanden met vrijwel alle andere UMC's in den lande scheppen veel mogelijkheden. Ook de samenwerking met perifere ziekenhuizen is natuurlijk essentieel. Een groot gedeelte van het onderzoek naar circulerende tumorcellen dat ik u heb laten zien was niet mogelijk geweest zonder ziekenhuizen

zoals het Ikazia, IJsselland, Sint Franciscus Gasthuis en Maasstadziekenhuis hier in Rotterdam en het St. Augustinus in Antwerpen. Mijns inziens een voorbeeld van hoe de samenwerking met perifere ziekenhuizen kan. Andere samenwerkingsverbanden waar we als Nederlandse oncologen, academisch en perifeer, goed samenwerken zijn in de diverse onderzoeksgroepen zoals de BOOG, WIN-O en vele anderen. We moeten gaan nadenken hoe we de kennis, kunde en infrastructuur van al die groepen beter kunnen gebruiken en of we dat niet moeten gaan bundelen.

Dankwoord

Nog een keer “tijd om persoonlijk te worden”. Het meest precieze onderdeel van een oratie is nu aangebroken, namelijk het gedeelte waarin ik mensen graag wil bedanken. Omdat dat er vele zijn en ik ongetwijfeld mensen ga vergeten, heb ik overwogen om een lijst te maken van mensen die ik expliciet niet wilde bedanken en die hier voor te gaan lezen. Echter omdat je juist van deze mensen misschien wel het meeste leert en ik ze daarom ook dankbaar ben, heb ik toch besloten dat niet te doen.

Het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Verweij, beste Jaap. Ik heb veel bewondering voor je. Je hebt het klaargespeeld om na enige tijd in een rockband te hebben gespeeld, één van de meest bekende oncologen ter wereld te worden en tegelijkertijd ook nog eens leiding te geven aan een grote afdeling en aan het thema Daniel den Hoed; dit alles met een stabiel humeur dat altijd de zonnige kant op staat. Dank voor alle kansen die je me gegeven hebt.

Hooggeleerde Stoter, beste Gerrit. Het zou me verbazen als je vandaag in het cortège hebt meegelopen. Toch is dit ook jouw dag. Jij hebt het fundament van onze afdeling gelegd, hebt mij destijds vanuit Groningen naar Rotterdam gehaald en daarmee ben je van grote invloed op mijn leven geweest.

Naast deze twee personen zijn de volgende personen verantwoordelijk voor degene die ik als arts en onderzoeker ben geworden: mijn promotor professor Nanno Mulder, mijn opleiders Interne Geneeskunde professor Schalekamp en vervolgens professor Pols, en niet te vergeten dr. Lies Tan. Zij is de persoon die mij het meest heeft geleerd over het ambacht van dokter onder het veelvuldig slaken van de kreet “Steeff, je kietelt mijn coronairen” als ik in haar ogen iets doms had gedaan. Gezien de grote invloed van deze personen, stel ik dan ook voor dat als u klachten heeft over mijn professioneel functioneren, u zich tot een van deze personen wendt.

Zoals u hopelijk duidelijk geworden is mag ik veel samenwerken met de mensen van onze laboratoria. Met professor John Foekens, dr. John Martens, dr. Els Berns en dr. Jan-Willem Gratama heb ik meerdere keren per dag contact. Dat gaat over belangrijke dingen zoals voetbalwedstrijden en welke nieuwe bril John Martens nou moet gaan aanschaffen, en ook nog over wetenschap. Jullie zijn echt top en dat ik hier vandaag mag staan is grotendeels jullie verdienste.

Op de laboratoria werken allerlei mensen die geweldig werk doen, analisten en promovendi. Vooral de promovendi geven steeds weer een nieuwe impuls aan het onderzoek. Al die analisten en promovendi samen zijn er te veel om allemaal bij naam te noemen. Zonder iemand te kort te willen doen wil ik twee mensen hier noemen. Bijna dr. Jaco Kraan en dr. Anieta Sieuwerts, de dieselmotoren van het CTC-onderzoek.

Medische staf Interne Oncologie, ik ben ontzettend trots dat ik met jullie mag werken. We doen het allemaal als groep, de één kan niet functioneren zonder de ander en dat ik hier sta is ook jullie verdienste. We zijn een zeer gemêleerd gezelschap en als je kijkt wat we allemaal aan expertise in huis moeten hebben, kan het ook niet anders dan dat we zo verschillend zijn. Met elf Johan Cruijffs in je elftal, zul je een voetbalwedstrijd zeker niet winnen; voor degene die niet zoveel van voetbal weten, Johan Cruijff is een oud-speler van Feyenoord die we in de Raad van Commissarissen van Ajax hebben gezet en daar bijzonder werk heeft gedaan.

Het werken in een omgeving als de Daniel den Hoed is het voorbeeld van hoe mijns inziens zorg rondom patiënten met kanker georganiseerd zou moeten worden; patiënt-prominent en werknemer-prominent. Met bevlogen mensen zoals van de verpleging, dagbehandeling, poli, data-management en wie al niet meer en natuurlijk ook andere specialisten waarbij ik vooral te maken heb de chirurgen onder leiding van dr. Kees Verhoef en de neuro-oncologen onder leiding van professor Martin van de Bent, weten we met zijn allen een unieke sfeer te creëren met korte lijnen in een academische setting. Het is essentieel dat we dat straks bij de verhuizing naar de centrumlocatie weten te behouden. Ik heb daar geen twijfel over, het is niet het gebouw dat het hem doet, maar de mensen die er in werken.

Dames van het secretariaat, grote dank voor jullie steun en gezelligheid. Vooral Eline van Munster moet genoemd worden. Behalve mij op een geweldige wijze ondersteunen, houdt ze mij op het juiste sociale pad door te zorgen dat ik niet met al te grote inktvlekken in mijn witte jas naar de poli ga en door regelmatig te roepen “Niet nukkig doen, vrolijk zijn” als ik door iets of iemand getriggerd op een oorlogspad dreig te belanden.

In het begin van deze rede heb ik het al over mijn ouders gehad. Ik ben destijds gepromoveerd op de verjaardag van mijn vader en ik had deze inaugurele rede dan ook graag op mijn moeders verjaardag willen doen. Zoals u weet is het vandaag 20 april, en zoals u allen natuurlijk ook weet is mijn moeder morgen, 21 april, jarig. Inaugurele redes vinden altijd plaats op een vrijdag, echter het duurt nog tot 2017 voordat 21 april weer op een vrijdag valt. Dat duurde me iets te lang, sorry mam.

Ik zou nog iets zeggen over meisjes bij geneeskunde. Lieve Lies, dat mijn keuze voor geneeskunde destijds de juiste is geweest, blijkt alleen al uit het feit dat ik jou ben tegengekomen. Samen met Juliette en Tim zie ik uit naar alle mooie jaren die we samen nog gaan hebben.

Ik heb gezegd.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0697-2

