



**KINDERONCOLOGIE:
TIJD VOOR 'BETER' BETER WORDEN...**

PROF. DR. C. MICHEL ZWAAN

KINDERONCOLOGIE: TIJD VOOR 'BETER' BETER WORDEN...

Oplage 600
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN/EAN 978-94-914-6237-5

© prof. dr. c. michel zwaan, oratiereeks Erasmus MC
20 mei 2016

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).

KINDERONCOLOGIE: TIJD VOOR 'BETER' BETER WORDEN...

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Kinderoncologie met speciale aandacht
voor geneesmiddelenonderzoek
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 20 mei 2016

door

PROF. DR. C. MICHEL ZWAAN

Mijnheer de Rector Magnificus

Mijnheer de Decaan van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit

Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC

Leden van het bestuur van het Erasmus Trustfonds

Beste collegae, medewerkers van de kinderoncologie in Rotterdam of elders in Nederland
Studenten

Familie en vrienden

Dames en heren.

Inleiding

“**G**isteren heb ik in bed gefantaseerd over mijn ziekte. Het was een visioen waarin ik het monster versloeg.” Gelukkig was de droom inderdaad visionair, en zit Amar die dit geschreven heeft (zie figuur 1) toen hij te horen kreeg dat hij lymfeklierkanker had vandaag een tentamen te maken (en kan dus niet hier zijn), en is hij voornemens om geneeskunde te gaan studeren.



Figuur 1: Amar schreef een boek over zijn ervaringen toen hij als 9-jarige jongen met lymfeklierkanker werd geconfronteerd.

Dat gaat helaas niet altijd zo, en een van de patiënten die mij deed besluiten om dit vak te gaan doen was Dave, een jongen met een bottumor in het kleine bekken, met wie het helaas niet goed afliep. Ik herinner me de switch naar het palliatieve traject, en vervolgens het afscheid in een klein dorp in de Achterhoek, nog goed, waarbij het hele dorp hem uitgeleide deed. Mijn leermeester in het VUmc destijds, prof. dr. Anjo Veerman, vond het belangrijk dat ook deze, confronterende, werkelijkheid deel uitmaakte van de opleiding, en ik denk dat hij daar gelijk in had. In die tijd hadden we behandelprotocollen voor nieuwe gediagnostiseerde patiënten, en soms ook voor recidief, maar zeker geen nieuwe geneesmiddelen die hem eventueel nog een kans op overleven boden. Op zoek dus naar mogelijkheden om kanker niet langer de belangrijkste doodsoorzaak door ziekte op de kinderleeftijd te laten zijn. Van deze zoektocht mag ik u in de komende 45 minuten deelgenoot maken, waarbij ik u ook het vakgebied kinderoncologie zal schetsen, dat – anders dan bij volwassenen – zowel de hemato-oncologie, solide tumoren als hersentumoren omvat, en zo'n 500-550 kinderen per jaar in Nederland treft. In het Sophia vallen ook de goedaardige bloedziekten onder onze subafdeling, waarvan de basis is gelegd door de dr. George van Zanen, dr. Karel Hählen, prof. dr. Rob Pieters en dr. Inge Appel. Zowel de hematologische maligniteiten en de kinderhersentumoren hebben recent de erkenning voor een 'expertisecentrum voor zeldzame tumoren' van het ministerie van VWS gekregen, evenals hemofilie en sikkelcelziekte als het om de goedaardige bloedaandoeningen gaat. Hier vandaag staan is een hele eer, en ik ben nog steeds enigszins confuus dat dit mij wordt toevertrouwd.

Waar staat de kinderoncologie in 2016?

Mijn aandachtsgebied in de kinderoncologie betreft het geneesmiddelenonderzoek. Daarover spreken vereist allereerst een blik op de geschiedenis van de kinderoncologie. Het ziektebeeld leukemie (bloedkanker) werd voor het eerst beschreven door Virchow, een Duitse patholoog, in 1845, en betekent letterlijk wit bloed door de vele zieke bloedcellen die uitzakken in een buisje bloed dat enige tijd blijft staan. Het eerste tekstboek over kinderoncologie (getiteld 'Cancer in Children') is geschreven door dr. Harold Dargeon uit Memorial Sloan Kettering in New York en dateert van 1940. In een onderzoek uit 1965 door Burchenal en collega's werden wereldwijd 71 kinderen beschreven die de ziekte acute lymfatische leukemie (ALL) meer dan 5 jaar overleefd hadden. Dit volgde het pionierswerk van met name Sidney Farber, die in 1948 over behandeling van ALL met aminopteine, een folinezuur antagonist, rapporteerde (Figuur 2). Burchenal en collega's beschreven vervolgens behandeling met 6-mercaptopurine in 1953. Het armamentarium werd verrijkt met de ontdekking en introductie van vincristine in 1961 en asparaginase in 1963. Dat leidde tot het ontwikkelen van combinatie therapie met het idee dat het behandelen met meerdere oncolytica synergistisch was en resistentie kon voorkomen, en het concept van de 'Total Therapy', gelanceerd door Pinkel en collega's in St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (VS) was geboren (Figuur 2).

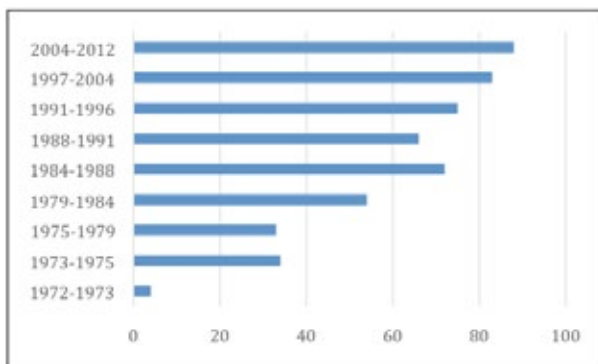


Figuur 2a: Donald Pinkel, de grondlegger van de combinatie chemotherapie, die genezing van acute lymfatische leukemie mogelijk maakt.



Figuur 2b: De titel van het artikel waarin S. Farber zijn bevindingen publiceerde in 1948.

In 2014 publiceerden Gatta en collega's de resultaten van de Eurocare-5 Working Group over overleving van kinderkanker van 2000-2007 in Europa. De 5-jaars overleving van bijna 60.000 kinderen met kanker was 77.9%. Zie daar het resultaat van een revolutie in de behandeling van kinderkanker waaraan systematische verbeteringen in het geven van chemotherapie, kinderchirurgie en radiotherapie hebben bijgedragen. Dat is bereikt door protocollaire therapie, waarbij vrijwel ieder kind met kanker zowel behandeld werd als meehielp om onopgeloste wetenschappelijke vragen te beantwoorden om de prognose stapsgewijs steeds verder te verbeteren. In Nederland hebben we vanaf 1972 nationale protocollen ontwikkeld voor acute lymfatische leukemie, en is de prognose in een tijdsbestek van 40 jaar gestegen tot een ziektevrje-overleving van bijna 90% (Figuur 3).



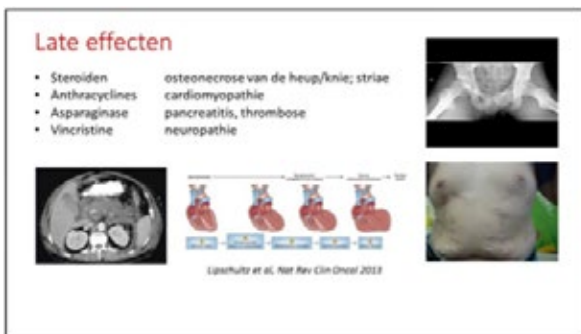
Figuur 3: Verbetering in 5-jaar ziektevrje overleving acute lymfatische leukemie in Nederland tussen 1972 en 2012. Bron: SKION registratie, Den Haag.

Met een gemiddeld genezingspercentage van bijna 80% voor kinderen met kanker vraagt u zich wellicht af of er dan nog een probleem is? Daarvoor moet u eerst wel een beetje door dit getal van 80% heen kijken...

- Allereerst zijn er specifieke ziektebeelden waar de genezing nog bedroevend is, bijvoorbeeld het ponsgloom wat nog steeds een vrijwel infauste prognose heeft, maar bijvoorbeeld ook recidief leukemie (recidief betekent dat de ziekte terugkomt), en uitgezaaid neuroblastoom. Kanker is nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak door ziekte bij kinderen, en ieder jaar overlijden er duizenden kinderen wereldwijd aan deze ziekte. Een rapport van de International Agency for Research on Cancer uit 2016 spreekt van wereldwijd 300.000 kinderen per jaar bij wie de diagnose kanker wordt gesteld, met jaarlijks 80.000 doden door de

ziekte. Daarnaast zien we dat de vooruitgang in prognose de laatste jaren minder wordt in de landen met goede behandelresultaten. Met de huidige behandeling selecteren we de patiënten uit die geen baat hebben bij de huidige reguliere therapie, en waar dus iets anders dan de huidige behandelingsmodaliteiten voor gevonden moet worden.

- Van de patiënten die genezen, heeft een groot deel last van de late effecten van de ziekte en de behandeling (Figuur 4). Deze populatie wordt momenteel op 300.000-500.000 volwassenen geschat in Europa, met een gemiddelde leeftijd van net boven de 30 jaar. Ruwweg een derde heeft weinig of geen late effecten, een derde heeft problemen die specifieke aandacht vragen, en een derde heeft intensieve follow-up nodig. Daarbij kunt u denken aan multiële problemen zoals onvruchtbaarheid, hartschade, nierproblemen, invaliditeit of cosmetische problemen bv. door een amputatie, cognitieve stoornissen, of een secundaire maligniteit. Genezing komt dus soms met een hoge prijs, en de vraag hoe we schade aan het gezonde weefsel kunnen voorkomen, ligt dus voor de hand.



Figuur 4: Voorbeelden van late effecten bij behandeling acute lymfatische leukemie.

Er is kortom nog steeds een duidelijke medische noodzaak om de kinderoncologische behandeling verder te verbeteren, en niet alleen op hogere genezingspercentages maar ook op 'beter beter worden' te focussen.

Hoe kan de uitkomst voor kideroncologie patiënten verder verbeterd worden?

Er zijn diverse manieren om de uitkomst voor kinderen met kanker te verbeteren, zoals het verbeteren van de organisatie van kideroncologische zorg, en preklinisch en klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Op het gebied van de *organisatie van de kideroncologische zorg* liggen diverse mogelijkheden. Allereerst concentratie van kideroncologische zorg. Gezien het aantal patiënten, namelijk zo'n 550 per jaar in Nederland, en de verspreiding van dun-gezaaide expertise over het land, is dit een logische stap. Historische voorbeelden zijn bijvoorbeeld de retinoblastoom behandeling in het VUmc, de behandeling van bottumoren in een beperkt aantal centra, de concentratie van stamceltransplantaties in 2 centra, en het concentreren van geneesmiddelenonderzoek in 2 centra.

Er is op deze plek eerder al gesproken over de huidige concentratie van kideroncologische zorg in het 'Prinses Máxima Centrum voor Kideroncologie' in Utrecht tijdens de inaugurele rede van prof. dr. Monique den Boer, hoogleraar pediatrie moleculaire hemato-oncologie in het Erasmus MC. Daarom slechts een aantal kanttekeningen van mijn kant. Allereerst is het anno 2016 moeilijk vol te houden dat er zoiets bestaat als een allround kideroncoloog die de ontwikkelingen in de hemato-oncologie, de solide tumoren en de hersentumoren volledig kan overzien. Verdere deelspecialisatie is dus waar de patiënt recht op heeft om anno 2016 de beste oncologische behandeling te krijgen. Afgaand op bijvoorbeeld de normering, zoals verwoord door de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS; normeringsrapport 4 uit 2016), komen vereisten zoals multidisciplinaire teams en minimale aantallen patiënten voor behandelingen voor het voetlicht. Voor mammacarcinoom en colorectale resecties worden bijvoorbeeld 50 operaties per jaar per locatie aangehouden, voor minder voorkomende tumoren is een aantal van 20 de ondergrens. Vertaald naar de kideroncologie betekent dit dat er alleen voldoende expertise ontstaat door patiënten verregaand te centraliseren, want van de meeste kideroncologische patiëntencategorieën zijn er minder patiënten per jaar in Nederland. Als we bijvoorbeeld alle borst/buikchirurgie voor alle verschillende solide tumoren optellen gaat het om ongeveer 100 grote operaties (tumor resecties) per jaar in Nederland. Het is verheugend dat er na lange en soms heftige discussies over de toekomst van de kideroncologie afspraken zijn gemaakt waarbij dit belang van de patiënt prevaleert, zoals geformuleerd door de 'Vereniging Ouders Kinderen en Kanker' en de professionals. Dat heeft geresulteerd in centralisatie van de behandeling van kinderen met solide tumoren per oktober 2014 in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht onder leiding van prof. dr. Rob Pieters, en in 2018 zal ook de hemato-oncologie gecentraliseerd worden.

Wel moeten er bijvoorbeeld voor kinderen met hersentumoren en bottumoren nog verdere afspraken over centralisatie komen. Hierbij spelen enkele valkuilen. Zo is er bijvoorbeeld bij de hersentumoren een spanningsveld tussen de kwaliteit van zorg voor

het kind met kanker, en de borging van de kwaliteit van zorg voor de niet-oncologische kinderen die ook gespecialiseerde kinder-neurochirurgie nodig hebben. Een goed model voor de organisatie hiervan ontbreekt tot op heden. Dat is onbevredigend omdat juist de hersentumor patiënten relatief zijn achtergebleven waar het de vooruitgang in overleving betreft, en blijft het borgen van een gezonde neuro-cognitieve ontwikkeling een belangrijk probleem. Nu wordt bij ongeveer een derde van de hersentumor patiënten chemotherapie ingezet, al zijn er snelle moleculaire ontwikkelingen die de rol van de kinder-neuro oncoloog mogelijk vergroten bij de behandeling van kinderhersentumoren, een belangrijke uitdaging voor onze kinder-neuro oncologen dr. Roel Reddingius en dr. Erna Michiels. Ik roep er toe op om met het vertrouwde Nederlandse poldermodel tot een voor alle partijen redelijke oplossing tot centralisatie van bot- en hersentumoren te komen.

Uit de huidige discussies hierover blijkt duidelijk dat sterk gespecialiseerde behandeling van zieke kinderen kwetsbaar is. Bijvoorbeeld chirurgische deelspecialisten acteren vaak op meerdere expertise-gebieden, moeten deel blijven uitmaken van het team van behandelaars van volwassenen, en de spoeling is (te) dun. Het is aan ons als professionals, maar ook aan de politiek en de universitaire centra om deze kwetsbaarheid te verminderen. Het is immers niet ondenkbaar dat er ook bij andere aandachtsvelden in de kindergeneeskunde verdere concentratie gaat ontstaan door de snelle wetenschappelijke ontwikkelingen in het vak. Ik roep de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) dan ook op deze discussie in structurele zin vorm te geven en een visie te ontwikkelen op de toekomst van de zorg voor het zieke kind in Nederland. De NVK strategienota 2016-2019 noemt het onderwerp, maar bevat concreet nog weinig aanknopingspunten en visie om hier gericht beleid op te maken. Toenemende specialisatie heeft ook een nadeel: dat van orgaan-verkokering, en het ontbreken van een coördinator die eindverantwoordelijkheid heeft voor het volledige medische beleid van een patiënt. Hoe belangrijk het is dat wij primair kinderarts zijn en niet primair orgaanspecialist blijkt uit discussies hierover in de interne geneeskunde, waar deze omslag sinds de jaren '70 van de vorige eeuw wel heeft plaatsgevonden, en waar nu weer een lans gebroken wordt voor het terugbrengen van een 'coördinerend' algemeen internist.

Een ander belangrijk aspect van de kieroncologische zorg is dat het een '*learning health care system*' avant la lettre is, zoals recent ook beschreven in een samenwerkingsverband met Rieke de Graaf uit het Julius Centrum in Utrecht. Kenmerk van een '*learning health care system*' is dat zorg en onderzoek hand-in-hand gaan. Dit begrip is gelanceerd in 2006 door het 'US Institute of Medicine' en beschrijft het ideaalbeeld van hoe wetenschap leert van ervaringen in de zorg, en hoe de zorg continu gevoed wordt met de kennis die de wetenschap aandraagt. De achterliggende overweging is de trage implementatie van wetenschappelijke

kennis (evidence) in richtlijnen, en dat kennis die in de zorg wordt opgedaan niet vertaald wordt in wetenschappelijke activiteit. Juist deze translationele wetenschap heeft vanaf het begin wortel geschoten in de kinderoncologie, bijvoorbeeld door registratie van alle kinderoncologie patiënten, 'best available treatment protocols' en met 'therapy-optimization studies', naast bijvoorbeeld gerandomiseerde studies en geneesmiddelenonderzoek. In Nederland zijn hierbij de in 1972 opgerichte 'Stichting Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK)', met de collegae dr. George van Zanen en dr. Johan Rammeloo als bestuurders van het eerste uur, en in 2002 omgezet in de 'Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION)', van onschatbare waarde geweest. Dr. Leontien Kremer heeft hier met de in Nederland gevestigde Childhood Cancer Cochrane groep een verdere push aan gegeven. In SKION verband werden behandelprotocollen opgesteld naar de laatste inzichten, en leerden kinderoncologen samenwerken over instituutsgrenzen heen, en werd onderzoek naar de biologie van de kinderoncologie verbeterd door bijvoorbeeld biobanking. Daarnaast is de SKION het aanspreekpunt voor de Nederlandse kinderoncologie voor samenwerking in internationaal verband, wat van belang is in een situatie waar de meeste vormen van kinderkanker zo zeldzaam zijn dat internationale samenwerking noodzakelijk is.

Geneesmiddelenonderzoek

Maar dan nu naar waar het in deze leerstoel om draait: *geneesmiddelenonderzoek* als mogelijkheid om de prognose van kinderen met kanker te verbeteren en om 'beter beter te worden', dus met minder lange termijn effecten. Een belangrijk idee hierbij is precisie geneeskunde, dus het vervangen van het schot hagel dat chemotherapie is door medicijnen die alleen de kankercel aanpakken, bij voorkeur op basis van de unieke eigenschappen van de kankercel bij de individuele patiënt.

Voor er wat dieper op in te gaan wil ik u meenemen naar wat wellicht het meest aansprekende voorbeeld is uit de kinderoncologie, namelijk de introductie van imatinib in de behandeling van kinderen met acute lymfatische leukemie met een zogenaamd Philadelphia-chromosoom. Voorafgaand aan imatinib bestond de behandeling van deze ziekte doorgaans uit de combinatie van chemotherapie en een beenmergtransplantatie, wat tot een ziektevrije overleving van ongeveer 30% leidde. Imatinib is een zogenaamde tyrosine kinase remmer, en is in staat te binden aan het eiwit dat door het Philadelphia chromosoom wordt gecodeerd en dat de ziekte veroorzaakt. Daarmee wordt de ziekte-veroorzakende activiteit van dit Philadelphia chromosoom eiwit uitgezet. De eerste resultaten van het behandelen met imatinib en het zoeken naar een veilige dosering bij volwassenen stammen uit 2001. Gegevens over de dosering bij kinderen werden vervolgens gepubliceerd in 2004, en in 2009 werden de resultaten van een studie gepubliceerd door Schultz en collega's waarbij imatinib stapsgewijs aan de chemotherapie voor deze ziekte was toegevoegd. Hiermee werd een 3-jaars overleving van 88% gevonden voor kinderen die langdurig werden behandeld met de combinatie. Deze enorme verbetering van 30 naar bijna 90% maakt het mogelijk in de huidige protocollen minder kinderen te transplanteren, en eveneens om voor te stellen de intensiteit van de chemotherapie te verminderen voor deze patiënten, wat beiden bijdraagt aan het verminderen van late effecten. Het mes snijdt dus aan 2 kanten.

Hoe worden geneesmiddelen getest?

De meeste geneesmiddelen worden getest op gezonde vrijwilligers en niet op patiënten. De oncologie is daar een uitzondering op omdat het doorgaans om te toxische geneesmiddelen gaat. Eigenlijk gaat het bij geneesmiddelenstudies altijd om 3 stappen: eerst het vaststellen van de veilige dosering, dan of het middel werkt bij die dosering, en dan de vergelijking met de standaardbehandeling die reeds beschikbaar is om te kijken wat het nieuwe middel toevoegt (Figuur 5). Dit proces neemt veel tijd in beslag (10 jaar is niet uitzonderlijk) en lang niet alle geneesmiddelen die in de kliniek worden geïntroduceerd blijken succesvol, want uiteindelijk wordt maar ongeveer 10% van de medicijnen ook daadwerkelijk geregistreerd. Met de uitzonderlijke kleine patiënten populatie in de kinderoncologie betekent dat dat we sterk moeten selecteren welke medicijnen bij kinderen geëvalueerd moeten en kunnen worden. Tien jaar geleden viel er echter helemaal niets te kiezen want toen was er vrijwel geen



Figuur 5: Geneesmiddelenonderzoek verloopt in fasen en duurt lang.

geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Dat had vooral te maken met het negeren door de farmaceutische industrie, omdat ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen duur is, als risicovol werd gezien, en een te kleine afzetmarkt oplevert.

Is geneesmiddelenonderzoek bij kinderen wel nodig?

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Toch werden in het verleden de meeste geneesmiddelen niet uitgebreid onderzocht alvorens ze bij kinderen te gebruiken. Doorgaans werden ze op empirische wijze in behandelprotocollen ingebouwd waarbij de dosering op gewicht of lichaamsoppervlak werd aangepast na een registratie voor gebruik bij volwassenen. Ook kennen alle kinderverpleegkundigen de tabletjes die worden fijn gestampt en met een lepel vla worden toegediend, of de capsules die worden open gemaakt om een deel van de inhoud toe te dienen, of de infuusvloeistof die als drank wordt gegeven. Dat dit bijdraagt aan onnauwkeurigheid bij doseren en het risico op complicaties verhoogt behoeft geen betoog. In zijn proefschrift heeft Geert 't Jong, onder leiding van prof. dr. Dick Tibboel, laten zien dat slechts ongeveer 30% van de geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven geregistreerd zijn, wat in 2016 eigenlijk niet meer acceptabel is.

Een belangrijk verschil tussen kinderen en volwassenen betreft het aspect van groei en ontwikkeling, waarbij bestudeerd moet worden of daar geen bijwerkingen op ontstaan. Bijvoorbeeld van imatinib is inmiddels vastgesteld dat het de groei kan remmen. Zeker bij hele jonge kinderen kan de stofwisseling (bv. in de lever) waarmee medicijnen worden geactiveerd of afgebroken anders zijn, of de uitscheiding van medicijnen via de nieren, en moet dus gekeken worden of de dosering wel hetzelfde kan zijn als bij oudere kinderen. Voor kinderen moeten meestal andere toedieningsvormen worden gemaakt, zoals bijvoorbeeld een suspensie, en dat vergt zogenaamd bioequivalentie onderzoek om te kijken of de actieve stof dan net zo

goed in de darm wordt opgenomen als bijvoorbeeld toediening met een tablet of een capsule. Daarnaast is het nodig om ziekten die specifiek bij kinderen voorkomen te bestuderen om te kijken hoe effectief het bestudeerde medicijn in die doelgroep is. Er is dus voldoende noodzaak om geneesmiddelen eerst apart bij kinderen te onderzoeken alvorens ze in de zorg te gaan gebruiken.

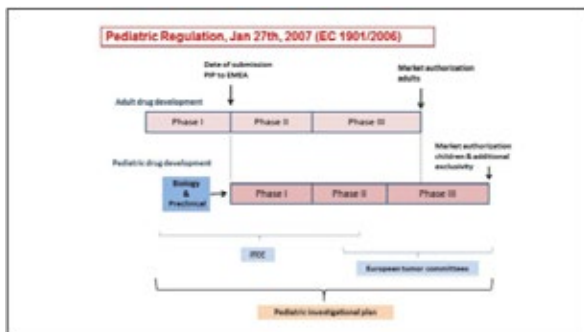
Belangrijk is nog dat het onderzoek in essentie anders is dan bij volwassenen omdat er vaak al heel veel informatie over een geneesmiddel bekend is als het bij kinderen wordt getest. Dat heeft het voordeel dat we selectiever kunnen zijn door alleen die medicijnen te testen waar bij volwassenen al duidelijk van is dat het medicijn iets toevoegt aan de behandeling van een bepaalde ziekte of werkingsmechanisme. Bovendien betekent het dat doseringen die niet effectief zijn of teveel bijwerkingen geven in het onderzoek kunnen worden vermeden. De onderzoeksgroep van Lee vond bijvoorbeeld in een analyse van 69 fase I studies bij kinderen met bijna 2000 patiënten dat er weinig verschil was tussen de veilige dosering bij kinderen en volwassenen. Dat betekent dat studies vaker gebaseerd kunnen worden op de kennis verkregen bij volwassenen, en dat nieuwere methoden, zoals bijvoorbeeld een farmacokinetisch design waarbij wordt gestuurd op dezelfde blootstelling aan een geneesmiddel als bij volwassenen overwogen moet worden. De ontwikkeling in de populatie-farmacokinetiek en de minimale bloedvolumes die hiervoor nodig zijn hebben dit mede mogelijk gemaakt, en ik prijs me gelukkig met de velerlei samenwerking op dit gebied met prof. dr. Teun van Gelder in het Erasmus MC, prof. dr. Ron Mathôt in het AMC en dr. Alwin Huitema in het Nederlands Kanker Instituut. Binnenkort zullen wij voor chronische myëloïde leukemie (CML) een dergelijk onderzoek starten naar het geneesmiddel bosutinib, wat een vervolg is op het eerder genoemde imatinib, maar naar verwachting veel minder nadelige effecten heeft op de groei. Juist bij een ziekte als CML, waarbij kinderen deze medicijnen langdurig moeten gebruiken, is naast effectiviteit de lange-termijn veiligheid zeer essentieel om het juiste medicijn te kiezen.

Veranderingen in Europa die geneesmiddelenonderzoek in de kinderoncologie mogelijk maken en barrières die nog beslecht moeten worden

In Europa is in 2007 wetgeving ingevoerd die de farmaceutische industrie verplicht om een Pediatric Investigational Plan (PIP) in te dienen als zij een geneesmiddel willen registreren. Dat plan moet de ontwikkeling van het geneesmiddel omschrijven – inclusief preklinisch onderzoek en fase 1-3 studies in kinderen, zoals beschreven in Figuur 6. Bij uitvoeren van deze PIP wordt een extra marktbescherming van 6 maanden toegekend, of als het om een weesgeneesmiddel gaat gedurende 2 jaar. In oktober 2015 waren er 841 PIPs geregistreerd, en 95 afgerond. In totaal zijn ongeveer 80 PIPs geregistreerd voor een vorm van kinderkanker.

Anticiperend hierop is een groep onderzoekers in 2003 begonnen het geneesmiddelenonderzoek voor kinderen met kanker in Europa beter te organiseren, met als resultaat het ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) netwerk waar nu

bijna 50 ziekenhuizen in Europa bij aangesloten zijn, met een portfolio van ongeveer 50 nieuwe geneesmiddelen voor kinderen met kanker sinds de oprichting. Gezien de sterke positie van het Erasmus MC op het gebied van leukemieonderzoek is onze afdeling voortrekker in de rol van het internationaal geneesmiddelenonderzoek naar leukemie en lymfoom bij kinderen met kanker.



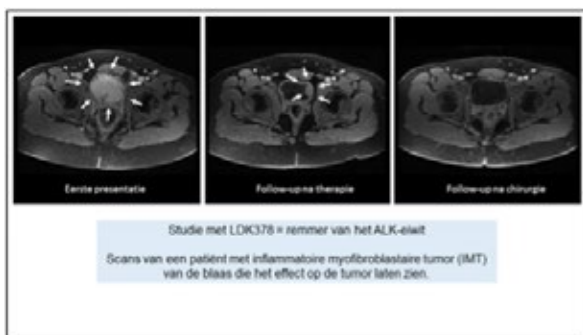
Figuur 6: Uitleg over de wetgeving ingevoerd door de EU om geneesmiddelen-onderzoek bij kinderen te bevorderen.

Enerzijds heeft deze wetgeving een kentering in gang gezet met een enorme verbetering in de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor kinderen, die nu tenminste goed geëvalueerd worden alvorens ze in de praktijk te gaan gebruiken, maar anderzijds heeft het systeem dringend een aantal modificaties nodig om nog effectiever te kunnen zijn.

Allereerst gaat het PIP-proces uit van geneesmiddelen ontwikkeld voor volwassenen met kanker, en laat derhalve de meeste hoog-risico kankers bij kinderen ongemoeid omdat die niet voorkomen bij volwassenen. Dat heeft ook te maken met het zogenaamde vrijstellings-systeem dat in deze wetgeving is vastgelegd. De verplichting voor een PIP vervalt namelijk als een ziekte niet bij kinderen voorkomt (dat heet een class-waiver/vrijstelling), maar dat houdt geen rekening met het werkingsmechanisme van een geneesmiddel. Van de 214 zogenaamde 'class waivers' tussen 2012-2015 was er maar liefst 72% in de oncologie.

Het meest pregnante voorbeeld is dat van crizotinib, dat voor longkanker met ALK-afwijkingen is ontwikkeld. Er zijn echter meerdere kinderkankers die met ALK-afwijkingen gepaard gaan (grootcellig anaplastisch lymfoom, neuroblastoom en mogelijk ook rhabdomyosarcoom). In de Verenigde Staten is het nu mogelijk om op basis van de zogenaamde PREA wetgeving een dergelijke studie toch af te dwingen,

maar dergelijke wetgeving is er in Europa niet. In een studie door Mossé en collega's in de Verenigde Staten met crizotinib bij kinderen werd gezien dat 7/9 kinderen met een grootcellig anaplastisch lymfoom die in de deze studie werden geïncludeerd een complete remissie kregen. Ook bij kinderen met een inflammatoire myofibroblastaire tumor (IMT), waarin vaak ALK translocaties voorkomen, waren er responses, zij het in mindere mate. Dit kan echter wel van groot belang zijn voor patiënten die zich met een niet chirurgisch te verwijderen IMT presenteren, waarbij chemotherapie vaak onvoldoende effectief is om de tumor te verkleinen. In Figuur 7 wordt een voorbeeld gegeven van een patiënt met afname van een IMT met ALK-translocatie in de blaas, na behandeling met een ALK-remmer als experimenteel geneesmiddel (LDK378 of ceritinib, net als crizotinib een ALK remmer). Jasper van der Lugt, fellow kinderoncologie hier in Rotterdam, zal nu een vervolgstudie in Europa doen naar crizotinib in diverse ALK-gedreven tumoren in de kinderoncologie (de CRISP studie). Het class-waiver systeem moet dan ook worden vervangen door een target based waiver systeem.



Figuur 7: Voorbeeld van afname van een tumor in de blaas bij een patiënt die met een experimenteel geneesmiddel (ceritinib) werd behandeld dat ALK remt.

Ook de timing is relevant: de wettelijke verplichting is om een PIP te ontwikkelen na de fase I studie bij volwassenen. In de praktijk is dit meestal veel later en vaak wordt het pediatrisch onderzoek pas gefaciliteerd als er 'proof of concept' van het medicijn is, maar soms ook pas als er al een handelsvergunning voor volwassenen is. Dat laatste is een probleem omdat het medicijn dan vaak al wordt voorgeschreven (off-label) aan kinderen en het moeilijk is om patiënten verwezen te krijgen voor het doen van de benodigde studies.

Er is kortom nog veel Brussels lobby werk nodig om de huidige wetgeving te verbeteren. ITCC en SIOF hebben samen met alle belanghebbenden een jaarlijkse meeting opgezet om hier beleid in te ontwikkelen en dit in Brussel aan de orde te stellen.

Het toont eens te meer dat een hoge organisatiegraad van een vakgebied, en het ontwikkelen van een netwerk bijvoorbeeld met ouders, patiënten en industrie politieke veranderingen kan afdwingen die de inhoud van het vak ten goede komen. Wel iets anders dan waar ik qua competenties ooit voor was opgeleid, en in die zin is het te prijzen dat er in de huidige opleiding veel meer aandacht is voor allerlei vaardigheden buiten de spreekkamer om. Beste prof. dr. Matthijs de Hoog: als hoogleraar 'Kwaliteit van medisch specialistische vervolgoopleidingen' kunnen we nog wel eens brainstormen hoe dit aspect verder vorm te geven in het curriculum.

Basaal wetenschappelijk onderzoek: de tumor biologie

Geneesmiddelenontwikkeling kan heden ten dage niet zonder de onderliggende biologie van kindertumoren te begrijpen. De moleculair biologische revolutie zorgt er voor dat wij deze kunnen ontrafelen om zo aangrijpingspunten voor nieuwe therapie te identificeren die tumor-specifiek zijn. Doorgaans verschillen de mechanismen die in kindertumoren ontregeld zijn niet wezenlijk van de afwijkingen die bij volwassenen gevonden worden. Wel zijn kindertumoren bijvoorbeeld genomisch stabiel en worden minder genetische afwijkingen gevonden als in carcinomen. In diverse landen in Europa worden nu initiatieven ontplooid om zowel initiële als recidief tumoren genetisch te karakteriseren en op grond daarvan een precisie-medicijn aan te bieden, naar analogie van het CPCT (Center for Personalized Cancer Treatment) programma waarin onze collega's van de Medische Oncologie ons voorgegaan zijn. In Nederland gaat dit om het ITher programma wat in 2016 moet gaan lopen, en wat vanuit de biologie gecoördineerd wordt door prof. dr. Monique den Boer uit het Erasmus MC, en dr. Jan Molenaar uit het Prinses Máxima Centrum, en waar dr. Bianca Goemans als fellow kinderoncologie in ons ziekenhuis het Nederlands protocol voor ontwikkelt. Vanuit ITCC wordt daar een programma tegenaan gezet met een groot aantal nieuwe geneesmiddelen in 1 trial (de E-smart studie), zodat er een match plaats kan vinden tussen aangrijpingspunt en geneesmiddel.

Waar de biologie mijns inziens tot nu toe regelmatig faalt is het goed voorspellen van klinische activiteit van nieuwe geneesmiddelen op basis van biologische modellen. In de Verenigde Staten is een groot programma opgezet om nieuwe geneesmiddelen te testen op cellijnen en in diersystemen: het Pediatric Preclinical Testing Program, met ondersteuning vanuit het National Cancer Institute. Het middel wat in dit programma de grootste verwachtingen opleverde, namelijk een remmer van het aurora kinase A, bleek klinisch niet werkzaam. Ook nieuwe middelen voor bijvoorbeeld baby's met leukemie zoals de FLT3 remmer PKC412 en de DOT1L remmer EPZ-5676 bleken klinisch

niet werkzaam, ondanks hooggespannen verwachtingen op basis van de preklinische resultaten. Dit heeft ongetwijfeld te maken met het feit dat in de beschikbare modellen vaak aanvullende (epi-)genetische veranderingen zijn opgetreden die het model afhankelijk maken van andere mechanismen dan de tumor in 'real-life'. Daarnaast ontbreekt de invloed van de steuncellen en de omgeving waar de kankercel en deze steuncellen zich in bevinden. Dat betekent mijns inziens twee dingen: namelijk dat geneesmiddelen uiteindelijk toch getest moeten worden in de kliniek om betrouwbaar te kunnen zeggen of ze werken of niet; en ten 2e dat we dringend betere modellen nodig hebben om in het laboratorium werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. De samenwerking met het Hubrecht Instituut in Utrecht en in het bijzonder prof. dr. Hans Clevers geeft de mogelijkheid om het werk met organoïden te vertalen naar de kinderoncologie, en zo te kijken of dit een geschikter model is om tumor response te voorspellen.

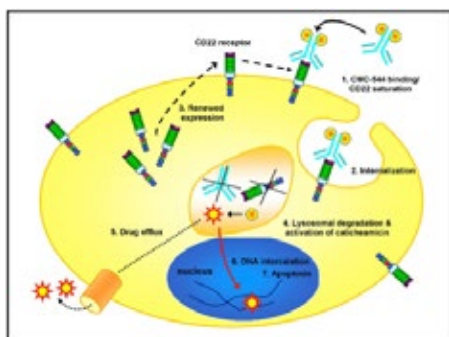
Immunotherapie

Voor chemotherapie geldt een vrij simpel paradigma: komt er genoeg medicijn bij de kankercel, wordt het middel voldoende opgenomen in de cel, en gaat de cel dan dood of kan hij opnieuw uitgroeien als het medicijn is uitgewerkt. Dat houdt echter weinig rekening met de omgeving waar de cel zich in bevindt. Juist dit staat toenemend in de belangstelling omdat blijkt dat het afweersysteem belangrijke mogelijkheden in zich draagt om tegen kanker werkzaam te zijn. De vlucht die dat momenteel neemt werd door het gerenommeerde tijdschrift 'Science' belicht als doorbraak van het jaar in December 2013 (Figuur 8).



Figuur 8: 'Immunotherapie voor kanker' gekozen als doorbraak van het jaar door 'Science' in 2013.

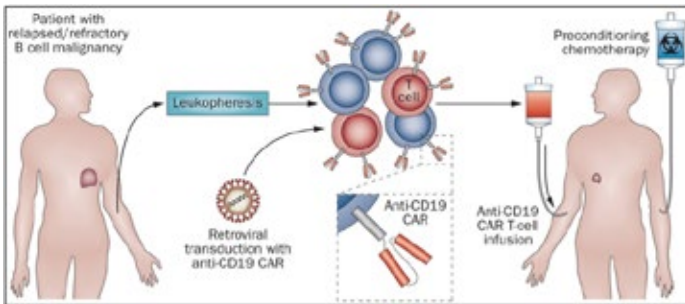
Dat kan variëren van het gebruik van antistoffen om chemotherapie af te leveren bij een tumorcel tot het manipuleren van de patiënt zijn eigen afweercellen om kanker te behandelen. Onze afdeling gaat dit jaar een onderzoek coördineren met het anti-leukemie medicijn inotuzumab ozogamicine, waar we al ruim 10 jaar geleden over gepubliceerd hebben. Dit medicijn gebruikt een anti-CD22 om te binden aan een acute lymfatische leukemiecél en brengt dan het zeer potente chemotherapiemiddel calicheamicine de cel in (Figuur 9). Het optreden als coördinerend onderzoeker en verrichter in deze registratie studie geeft een belangrijke verdere impuls aan het geneesmiddelenonderzoek in de keroncologie Rotterdam, met relevante samenwerkingen met bijvoorbeeld de afdelingen genetica en immunologie en de trialapotheek.



Figuur 9: Werkingsmechanisme van inotuzumab ozogamicine in de leukemiecél. Na binding aan CD22 gaat de celdodende stof calicheamicine de cel in waarna de cel te gronde gaat.

Van een andere orde is het activeren van T-cellen; afweercellen die kankercellen kunnen uitschakelen, mits ze niet onderdrukt worden door het kankerproces zelf. Dat kan ofwel door een linker-molecuul te maken dat een T-cel aan een tumorcel bindt (zogenaamde BITEs, bi-specific T-cell engagers, zoals blinatumomab), ofwel door de T-cellen zelf in het laboratorium zo te manipuleren dat ze kankercellen gaan herkennen (Chimeric Antigen Receptor T-cellen, Figuur 10). De eerste resultaten bij leukemie zijn zeer veelbelovend – maar de therapie is ook heel toxisch als je die cellen geeft terwijl de ziekte actief is. Verder onderzoek moet het bewijs genereren, maar waarschijnlijk zijn deze middelen het best op hun plaats bij persisterende restziekte, bijvoorbeeld bij hoog-risico acute lymfatische leukemie,. Belangrijk nadeel is dat het bij veel andere kankersoorten lastig is een molecuul te detecteren dat min of meer selectief op de kankercel zit. En dat is essentieel, want bij bijvoorbeeld myeloïde leukemie zou bij

een dergelijke benadering een groot deel van de gezonde afweer ook te gronde gaan (granulocytopenie), wat niet met het leven verenigbaar is. Verbetering van tumorselectiviteit is ook hier de opdracht aan de pre-clinici.



Figuur 10: Mechanisme van immuuntherapie met T-cellen die bij de patiënt zijn afgenomen, gemodificeerd in het laboratorium zodanig dat ze leukemiecellen herkennen, en dan aan de patiënt worden teruggegeven. Afbeelding uit Nat Rev Clin Oncol 2014.

Andere nieuwe immuuntherapie behandeloptyes bestaan uit de immuun-checkpoint remmers, die tumorcellen weer gevoelig kunnen maken voor de afweer door T-cellen. Studies met deze nieuwe middelen zijn – ook bij kinderen – onderweg. Biologisch gezien is het interessant om ook andere immuun-checkpoints op kindertumoren in kaart te brengen, want de expressie zou kunnen verschillen tussen tumoren bij volwassenen en kinderen. Drs. Eline Zijtregtop, fellow kinderoncologie bij ons, doet onderzoek naar deze checkpoint remmers bij de ziekte van Hodgkin onder leiding van dr. Auke Beishuizen en dr. Friederike Meyer. Juist bij deze ziekte met uitstekende overlevingskansen is dringend andere therapie nodig om de lange termijn effecten zoals borstkanker door bestraling en infertiliteit door bepaalde chemotherapie te verminderen.

Geïndividualiseerd doseren

Als we een groep mensen behandelen met een vaste dosering blijkt dat er een groot verschil tussen mensen zit in blootstelling aan het geneesmiddel. Het vaststellen van een gewenste blootstelling en het daarop aanpassen van de dosering bij een individuele patiënt is al heel gebruikelijk bij bijvoorbeeld bepaalde antibiotica. Toegepast op chemotherapie is het waarschijnlijk ook een effectieve manier om de prognose te verbeteren en om dosis-gerelateerde bijwerkingen tegen te gaan, door respectievelijk onder- en overbehandeling te voorkomen. Dr. Inge van der Sluis,

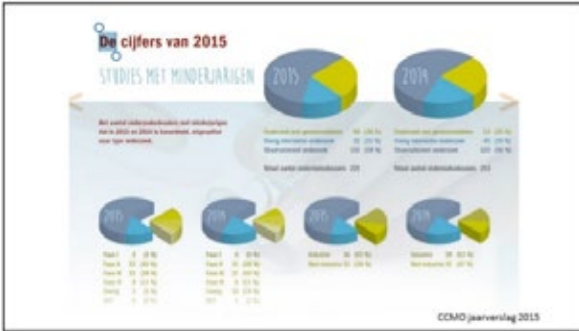
staf lid op onze afdeling, heeft dit doorontwikkeld voor asparaginase, wat nu zowel in de protocollen voor kinderen als volwassenen met leukemie geïntroduceerd is. Andere geneesmiddelen waar we verder onderzoek naar doen zijn de corticosteroiden, waarbij met name jonge kinderen mogelijk worden ondergedoseerd. Onderzoekers uit St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, VS) hebben eerder laten zien dat geïndividualiseerd doseren voor methotrexaat 10% betere overleving geeft, maar dat is tot op heden niet geïmplementeerd in onze protocollen. Verder onderzoek hiernaar zal binnenkort van start gaan.

Hematologie

In het Sophia kinderziekenhuis zijn kinderhematologie en -oncologie één subafdeling. Ook binnen de kinderhematologie is geneesmiddelenonderzoek een speerpunt, bijvoorbeeld naar het geïndividualiseerd doseren van stollingsfactoren bij kinderen met hemofilie, maar ook bij het uittesten van nieuwe anti-trombose medicijnen. Dit gebeurt in onderzoek van dr. Marjon Cnossen en dr. Heleen van Ommen, waarbij zij het pionierswerk van Dr. Inge Appel voortzetten als het om kinderhematologie gaat. Met 2 expertise centra voor zeldzame ziekten op het gebied van sikkelcelziekte en hemofilie is de kinderhematologie in het Sophia toekomstbestendig. Het samen optrekken op afdeling 2-Zuid onder leiding van Annemarie Emmens zal de verdere samenwerking ten goede komen.

Ethische aspecten en regelgeving

In de laatste jaren is veel gediscussieerd over de WMO (Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen), waarin onder andere het wettelijk kader voor het onderzoek bij kinderen en wilsonbekwamen beschreven staat. In Nederland worden ongeveer 200 onderzoeken per jaar bij kinderen door een medisch ethische toetsingscommissie (MEC) beoordeeld, en in ongeveer een kwart hiervan gaat het om onderzoek met geneesmiddelen (Figuur 11, bron CCMO jaarverslag 2015).



Figuur 11: Studies met minderjarigen beoordeeld door medisch ethische toetsingscommissies.

Hierbij ging het om 2 onderwerpen – die juist in het verleden op grond van het Rapport van de Commissie-Meijers (1995) in de WMO terecht zijn gekomen. De Commissie-Meijers was ingesteld omdat in 1992 – bij de discussie in de Tweede Kamer – bezwaren waren gerezen tegen onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen. In de WMO staat geformuleerd dat onderzoek bij kinderen in principe verboden is, tenzij aan 2 voorwaarden voldaan wordt: a) dat het onderzoek aan het individu zelf ten goede moet kunnen komen (dat wordt ‘therapeutisch’ genoemd), en b) dat er sprake moet zijn van een absoluut risico plafond waar een studie aan moet voldoen van ‘verwaarloosbaar risico en minimaal bezwaar’.

Dat risico plafond is een probleem bij geneesmiddelenonderzoek, want daar geldt de voorwaarde van verwaarloosbaar risico en minimaal bezwaar vrijwel nooit. In het huidige nieuwe wetsvoorstel, wat – na lang lobbyen onder andere met de NVK en de VOKK en na het instellen van weer een andere commissie (de commissie-Doek, waar Ineke van der Vaart, hoofd van ons trialbureau zitting in had) – nu voorligt in de Eerste Kamer staat het anders geformuleerd, namelijk dat het risico proportioneel moet zijn aan het risico waar de proefpersoon in de reguliere behandeling al aan blootgesteld is (Figuur 12 en 13). (Noot toegevoegd na het uitspreken van deze rede: de Eerste Kamer heeft op 25 oktober 2016 deze wet aangenomen). Dat is een veel rationelere benadering

dan die waarin het gezonde en het zieke kind over één kam geschoren worden. Al dient vanzelfsprekend wel altijd al het mogelijke gedaan te worden om het risico van deelname te mitigeren. Ook is de eis van het therapeutisch zijn voor het individu vervangen door de formulering dat 'het onderzoek de groep waartoe het kind behoort ten goede kan komen'. Dat maakt het mogelijk een nieuw geneesmiddel te testen in vormen van kanker die bij volwassenen niet voorkomen – en waar je dus niet van te voren kan inschatten of het middel een individu ten goede gaat komen of niet. Dat laatste doet ook recht aan gevoelens van altruïsme of zingeving, die in ieder geval tieners die deelnamen aan onderzoek (en daar zelf uiteindelijk geen baat van hadden) soms heel duidelijk kunnen uiten, namelijk dat ze iets betekent hebben voor de groep kinderen die met dezelfde ziekte worstelen als zij zelf. De wetgeving is nu ook beter afgestemd op de nieuwe wetstekst die op Europees niveau binnenkort in werking gaat treden, zodat Nederland niet uit de pas loopt met restrictievere wetgeving dan de landen om ons heen, wat tot op heden wel het geval was.



Figuur 12: Brief NVK inzake “onveiligheid door bescherming” als kinderen worden uitgesloten van medisch wetenschappelijk onderzoek.

Twee belangrijke argumenten zijn nog te maken over leeftijd: samen met Irma Hein en collega's uit het AMC hebben we onderzoek gedaan op welke leeftijd kinderen kunnen meedenken over meedoen in onderzoek – dat staat namelijk nu arbitrair op 12 jaar. Het ontwikkelen en invoeren van een instrument dat wilsbekwaamheid valide kan meten is zeer het overwegen waard. Ten 2^e – de leeftijd van de WMO wordt gelijk getrokken naar die van de WGBO: namelijk 16 jaar. Zelf heb ik wel twijfel of iedere 16-jarige zijn belangen voldoende kan overzien om deel te nemen aan medisch wetenschappelijk onderzoek, en ik had liever een gedeelde toestemming samen met de ouders in stand gehouden tot 18 jaar. Onderzoek is toch iets anders dan het verlenen van zorg, en het gevaar van therapeutische misconceptie kan voor beiden gelden.

Resteert mij op te merken dat ik de argumenten van de voorvechters van het principe van 'nee tenzij' en van 'therapeutisch onderzoek' als het over wetenschappelijk onderzoek met kinderen gaat wel valide vind. Het gaat tenslotte om kwetsbare proefpersonen die niet altijd hun belangen kunnen afwegen, en waarbij er ook niet automatisch vanuit gegaan kan worden dat ouders deze afweging voor hun kind als autonoom individu valide kunnen maken. Het blijft dus bij 'toestemming', en wordt geen 'informed consent'. Maar dat gaat ten koste van het 'algemeen nut': namelijk de vooruitgang van de behandelresultaten voor de kindergeneeskunde als geheel, wat in de meer utilitaristische opvatting hierover prevaleert boven het ongemak dat een enkeling zal ervaren.

Overigens behelst de nieuwe Europese wetgeving ook een Europees portaal om studies in te dienen. Wil Nederland voorop blijven lopen als trekker van klinisch onderzoek dan zullen METCs en de CCMO daar flink in moeten investeren en zich daarop voorbereiden. Als lid van de METC in het Erasmus MC ligt daar voor mij ook een belangrijke taak.



Figuur 13: Maatschappelijk debat over een nieuwe WMO die onderzoek bij kinderen moet verruimen.

Samenwerking

Samenwerking is een noodzakelijke voorwaarde om onderzoek te laten slagen – en achter veel van wat ik u verteld heb gaat samenwerking met heel veel mensen schuil. Allereerst de patiënten die vaak belangeloos aan onderzoek meewerken. Maar ook de collega's kinderoncologen in de diverse kinderoncologische centra. In het Erasmus MC wil ik met name de samenwerking noemen met immunologie, cytogenetica, pathologie, radiologie, klinische genetica, hematologie, de trialapotheek en de farmacologie, en het Erasmus MC Kanker Instituut. Ook de samenwerking met het NKI en het AMC op het gebied van geneesmiddelenonderzoek wil ik apart benadrukken.

Ik hoop dat u met bovenstaande een redelijke indruk heeft gekregen van de wetenschappelijke activiteiten die de afdeling kinderoncologie in de komende jaren ambieert waar het geneesmiddelenonderzoek betreft. Daarnaast ligt het focus vanzelfsprekend op de 2 andere hoofdtaken: zorg en onderwijs.

Zorg

De zorg voor de ongeveer 150 kinderoncologische patiënten die we per jaar in Rotterdam zien vereist bijzondere aandacht in deze fase van centralisatie. Het beschikbaar houden van voldoende behandelcapaciteit op landelijk niveau en voldoende gekwalificeerd personeel op de diverse locaties kost af en toe veel extra inspanning. Ik mag mij gesteund weten door het hoofd van de afdeling Kindergeneeskunde en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC die de kwaliteit van de kinderoncologie met woord en daad ondersteunen. Maar ook met bevlogen professionals die die zorg dag aan dag vorm geven op onze afdeling. Belangrijke stappen in verbetering van de zorgprocessen zijn het afgelopen jaar gezet, zoals ondersteuning door een apotheker bij de visites en een apothekers assistente op de afdeling, maar ook de principes van waarde-gedreven zorg waarbij ouders geëngageerd worden waar het beter kan en moet. Ook op het gebied van de palliatieve zorg zijn verbeteringen te verwachten onder leiding van dr. Erna Michiels die hier een speerpunt van wil maken. Dr. Jan Loeffen en onze recent aangetrokken kwaliteitsmedewerker Henrike van der Does dragen zorg voor het kwaliteitsbeleid op onze afdeling. De al jaren bestaande samenwerking met de collegae in het LUMC op het gebied van transplantaties voor kinderen geeft vorm aan de samenwerking in de 'Medical Delta'. De afdeling radiotherapie heeft recent geïnvesteerd in up-to-date bestralingsapparatuur voor kinderen, om de 40-60 kinderen per jaar die bestraling nodig hebben optimaal van dienst te kunnen zijn. De toekomstige rol van het protonen centrum voor kinderen met kanker zal de samenwerking verder op de kaart kunnen zetten.

Onderwijs

De afdeling kinderoncologie organiseert al enkele jaren de minor kinderoncologie, destijds opgezet door dr. Marry van den Heuvel, en nu voortgezet en verbreed in combinatie met hematologie, door dr. Andrica de Vries en dr. Marjon Crossen.

De AIOS kindergeneeskunde lopen bijna allen stage op de afdeling kinderoncologie, maar helaas niet op de polikliniek waardoor ze juist de follow-up en lange-termijn effecten missen. Ik ben ervan overtuigd dat kinderoncologie zeer nuttig is in de opleiding gezien het multidisciplinaire karakter van de zorg, en de brede internistische problematiek waar deze jonge kinderen mee geconfronteerd worden. Met de concentratie van de kinderoncologie is ook een nieuwe visie nodig op de opleiding om te garanderen dat er voldoende exposure aan kinderoncologie is. Op de afdeling leiden we een nieuwe generatie kinderartsen op tot oncoloog of hematoloog, de combinatie hemato-oncoloog is sinds kort vervallen. Het overdragen van kennis aan deze jonge collegae en hun inzet het vak verder te brengen is plezierig om te ervaren. Op internationaal niveau hebben we de 'ITCC geneesmiddelenonderzoek trainingscursus' en een 'New Agents in Leukemia' symposium blijvend aan Nederland verbonden.

Dankwoord

Graag dank ik het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit, en de leden van de benoemingscommissie voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Kuipers, beste Ernst, investeren in de kinderoncologie in het huidige tijdsgewricht is niet zo maar vanzelfsprekend. Ik dank je voor de steun die ik ervaren heb, en natuurlijk hoop ik op je blijvende interesse voor dit kleine maar fraaie vakgebied. Hooggeleerde Verweij, beste Jaap, dank voor de steun bij het preklinisch en klinisch onderzoek, en voor de gesprekken over hoe dat vorm te geven in de nabije toekomst in het kader van de centralisatie in de kinderoncologie.

Hooggeleerde Rings, beste Edmond, wij vonden elkaar snel in de gesprekken als het gaat om het borgen van de kwaliteit van zorg voor de kinderoncologische patiënt. Ik ervaar het als zeer prettig dat de deur altijd openstaat voor een gesprek. Dat geldt overigens voor het hele thema bestuur van het Thema Sophia.

Prof. dr. Anjo Veerman en prof. dr. Rob Pieters, het is een eer in jullie voetsporen te mogen treden en het stokje te mogen overnemen. Anjo, je moet zeer trots zijn op de schare hoogleraren die het VU-nest heeft voortgebracht. Je hebt een bijzondere gave als het gaat om het selecteren van kandidaten en je was een belangrijk rolmodel voor mij. Rob, je hebt me de vrije hand gegeven om het geneesmiddelenonderzoek in Rotterdam op te zetten, en me daar altijd in gesteund. Dank voor het vertrouwen ook in het Prinses Máxima Centrum samen te werken op het gebied van geneesmiddelenonderzoek. Ik bewonder je energie om centralisatie van de kinderoncologie in Nederland blijvend vorm te geven. Dr. Marry van den Heuvel – wij hebben de afgelopen 10 jaar een 'Myeloïde Leukemie huwelijk' gehad – wat in ieder geval geleid heeft tot betere risicostratificatie en genezingskansen voor kinderen met AML. Dat paste hier niet goed in het onderwerp – maar wil ik wel specifiek benoemen. Dank voor alle samenwerking.

Beste collega's van de afdeling kinderoncologie/hematologie. Wij delen lief en leed als het gaat om het gezamenlijke neerzetten van de kinderoncologische patiëntenzorg. Ik realiseer me dat ik bevoorrecht ben dat ik zo'n gemotiveerde groep van mensen mag aanvoeren die met enorme betrokkenheid proberen zorg, onderwijs en wetenschap voor het kind met kanker in het Erasmus MC neer te zetten. Ik waardeer dat zeer en hoop op jullie steun te kunnen blijven rekenen.

Beste werkgroepeliders, analisten en promovendi. Jullie hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de voortgang van de kinderoncologie over de laatste 10 jaar door de focus op translationeel onderzoek. Ik hoop op een langdurige en prettige samenwerking. Ook de collega's van ons Laboratorium voor Speciële Hematologie wil ik danken voor hun inzet in de beenmergmorfologie en de asparaginase diagnostiek.

KiKa en Go4Children wil ik graag noemen die met niet-aflatende steun ons de mogelijkheden hebben gegeven het onderzoek vorm te geven. Beste medewerkers van het SKION trialbureau en ons eigen trialbureau: zonder jullie permanente inzet en drive is het onmogelijk de klinische studies vorm te geven.

De ziekenhuizen in onze regio wil ik bedanken voor de prettige samenwerking om de zorg voor het kind met kanker vorm te geven. Het is voor ouders en kinderen erg fijn als zorg 'om de hoek' geleverd kan worden als dat verantwoord mogelijk is.

Jeanny Born en Ineke van der Vaart. Jullie zijn de beste paranimfen die ik me ooit had kunnen wensen, al heet dat niet zo bij een oratie. Bedankt voor al jullie regel, ook als mijn hoofd er even niet zo naar stond.

Lieve moeder – toen ik promoveerde schreef ik dat je me 26 jaar NRC-bijlages voor was. Er is niet veel veranderd sindsdien – hooguit de inhoud van de kwaliteitskrant van Nederland, waar de diepgang soms wat op de achtergrond dreigt te raken. Ik heb veel van je geleerd, en weet zeker dat je trots bent op deze benoeming en er door mijn opvoeding veel aan bijgedragen hebt. Verder zijn we samen vorige week – zoals altijd op dezelfde dag – 130 jaar geworden, al laat ik het maar aan de zaal over om de verdeling precies uit te vogelen.

Het is jammer dat mijn vader hier niet bij kan zijn vandaag – maar hij was supertrots – dat leidt geen twijfel. Toen hij in September 2015 hoorde dat ik benoemd was maar het nog wel een half jaar ging duren voordat deze toespraak een feit was, gaf hij zelf al aan dat dat niet meer ging lukken. In mijn kindertijd was hij nooit tevreden met mijn schoolprestaties; niet zo gek als oorlogskind waardoor hij als autodidact zijn leven moest opbouwen. Zijn zus Nel is hier vandaag wel aanwezig – en ondersteunt onze afdeling actief met fraai gebreide cadeaus die het pedagogisch werk mag uitdelen aan de patiënten.

Beste Casper en Petra, wij hebben allebei verschillende stukken van het leven van onze vader meegemaakt – het afscheid heeft dat bij elkaar gebracht, en de gesprekken daarover brachten weer nieuwe inzichten en wellicht zelfs catharsis.

Dear parents in law – I am honored that you travelled all the way from Australia to support me here today. It must have been quite a shock for you some 17 years ago that I suddenly turned up in your life after Steve's return from Japan – where I met him under a cherry blossom tree. This is of course not true, as cherry blossoms do not flower in October, but you do not want to know the details, and this is a much better story. Thanks for your kindness and hospitality and for always giving us a warm welcome.

Lieve Bob en Thomas – ons pad heeft zich op een onfortuinlijk moment in jullie leven gekruist. Ik heb er diep respect voor hoe jullie je ontwikkeld hebben en ben er trots op hoe jullie vandaag hier zitten. Jullie ouders zouden dat met zekerheid ook zijn, en het is jammer dat ze er niet gewoon bij kunnen zijn.

Lieve Steve – het is vast niet makkelijk vol te houden samen te wonen met een werkverslaafde kinderoncoloog. Dank dat je het uithoudt met me... en dat je ruim 17 jaar geleden de stap hebt gezet vanuit het warme en mooie Australië naar dit kleine koude kikkerland, ergens in Europa. Ik hoop dat we samen nog heel lang het leven mogen vieren !

Ik heb gezegd.

Geselecteerde referenties

Bernt KM, Zhu N, Sinha AU, Vempati S, Faber J, Krivtsov AV, Feng Z, Punt N, Daigle A, Bullinger L, Pollock RM, Richon VM, Kung AL, Armstrong SA. MLL-rearranged leukemia is dependent on aberrant H3K79 methylation by DOT1L. *Cancer Cell* 2011 Jul 12;20(1):66-78.

Burchenal HH, Murphy ML, Ellison RR, Sykes MP, Tan TC, Leone LA, Karnofsky DA, Craver LF, Dargeon HW, Rhodes CP. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* 1953;8:965-999.

Burchenal HH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res* 1965;25:1491-1495.

Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948 Jun 3;238(23):787-93.

Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35-47.

International Agency for Research on Cancer, press-release 241, 2016.

Lee DP, Skolnik JM, Adamson PC. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol* 2005;23:8431-41.

Maris JM, Morton CL, Gorlick R, Kolb EA, Lock R, Carol H, Keir ST, Reynolds CP, Kang MH, Wu J, Smith MA, Houghton PJ. Initial testing of the aurora kinase A inhibitor MLN8237 by the Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP). *Pediatr Blood Cancer* 2010 Jul 15;55(1):26-34.

Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, Rolland D, Balis FM, Maris JM, Weigel BJ, Ingle AM, Ahern C, Adamson PC, Blaney SM. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:472-80.

NVK Strategienota 2016-2019: www.nvk.nl

Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, Wang C, Davies SM, Gaynon PS, Trigg M, Rutledge R, Burden L, Jorstad D, Carroll A, Heerema NA, Winick N, Borowitz MJ, Hunger SP, Carroll WL, Camitta B. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5175-81.

Soncos normeringsrapport nummer 4, 2016: www.soncos.org

't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000 Oct 12;343(15):1125.

Van der Graaf R, Dekking S, de Vries M, Zwaan CM, van Delden JJM. Paediatric oncology as a Learning Health Care System; Ethical implications of best available treatment protocols. *submitted*

Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Dely MC, Hargrave D, Blanc P, Adamson PC. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol* 2013;14:e117-24.

Zwaan CM, Reinhardt D, Jürgens H, Huismans DR, Hähnen K, Smith OP, Biondi A, van Wering ER, Feingold J, Kaspers GJ. Gemtuzumab ozogamicin in pediatric CD33-positive acute lymphoblastic leukemia: first clinical experiences and relation with cellular sensitivity to single agent calicheamicin. *Leukemia* 2003;17:468-70.

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

ISBN/EAN 978-94-914-6237-5

