

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/40156>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

# Oneindige paden

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. WINETTE T.A. VAN DER GRAAF

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. WINETTE T.A. VAN DER GRAAF



Nog steeds sterven in Nederland bijna veertigduizend mensen per jaar aan kanker. Voor hen is kanker geen chronische, maar een eindige ziekte. Dat heeft belangrijke gevolgen voor de inrichting van de zorg. Tegelijkertijd neemt het aantal kankerpatiënten dat geneest toe, evenals de levensduur van ongeneeslijke patiënten.

Bij de behandeling van kanker wordt steeds meer ingezet op de uitschakeling van paden die belangrijk zijn voor de groei van een tumorcel. De cel is echter oneindig creatief in het ontsnappen aan behandelingen. Het streven is om vóór de start van de behandeling te weten welke route de belangrijkste is voor de groei van een bepaalde tumor. Dat kan door beter te kijken naar eigenschappen van de tumor in het laboratorium en door middel van functionele en moleculaire beeldvorming. Dit is allemaal onderdeel van translationele medische oncologie, het vakgebied van Winette T.A. van der Graaf. Het is bij uitstek een gebied dat multidisciplinaire samenwerking vereist.

Prof. dr. Winette van der Graaf is sinds maart 2007 hoogleraar Translationele medische oncologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen en opleider voor het aandachtsgebied Medische Oncologie. Zij was daarvoor werkzaam in het UMCG. In 1993 is zij gepromoveerd op het proefschrift getiteld *Circumvention of multidrug resistance in cancer*. Van der Graaf is tevens secretaris van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, lid van de sectie Medische Oncologie van de NIV en secretaris van de EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.

ONEINDIGE PADEN

## **Oneindige paden**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Translationele medische oncologie aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 7 maart 2008*

**door prof. dr. Winette T.A. van der Graaf**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
 Fotografie omslag: Goedele Monnens  
 Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

*Mijnheer de rector, dames en heren,*

Kanker is een dodelijke ziekte en oncologie is daarom een vak dat alles met dood en leven te maken heeft. Vandaag wil ik u uitleggen waarom het vak medische oncologie zo fascinerend, uitdagend en eindeloos inspirerend is. Het is een vak dat appelleert aan de diepste emoties van mensen, en die emoties te mogen delen is iets waar je in feite alleen maar dankbaar voor mag zijn. Een inkijk in het zielenleven van de patiënt die aan je zorgen is toevertrouwd op een uiterst kwetsbaar moment van zijn of haar leven.

Indien genezing geen optie meer is, leggen patiënt en dokter eindige paden af. Op dat traject is het enerzijds van groot belang te onderkennen wat wij als medisch oncologen te bieden hebben. Anderzijds is het belangrijk om op de goede momenten juist aan anderen, zoals bijvoorbeeld de huisarts, te vragen de route voor de patiënt en zijn of haar directe omgeving mee te helpen bepalen.

Voor de patiënten die genezen heten te zijn van kanker zijn het niet zelden oneindige paden, omdat ze kampen met de lichamelijke en/of geestelijke gevolgen van ziekte en behandeling. De kunst is deze patiënten zodanig te begeleiden dat het allemaal niet zo'n eindeloos verhaal wordt, maar dat ze zelf weer de bagage krijgen om – al of niet gesterkt door de ervaringen – weer hun eigen weg te vinden.

### Doel Kankerbehandeling:

- Geen genezing= Palliatief
- Palliatief → verlichten van klachten  
 → verlengen van leven
- Genezing= Curatief  
 → met soms late effecten van behandeling



ISBN 978-90-813026-1-6

© prof. dr. Winette T.A. van der Graaf

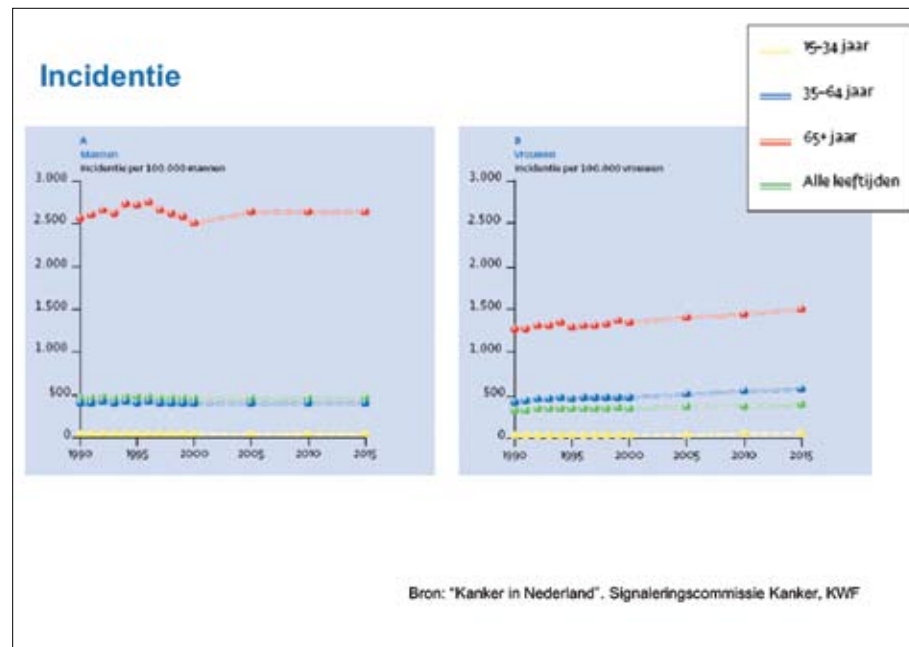
Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Figuur 1.

In de komende veertig minuten wil ik u vertellen waarom centraal in al onze plannen de patiënt staat, hoe de patiënt deze centrale rol ook in de translationele medische oncologie heeft, en wat translationele oncologie überhaupt inhoudt. Niet alleen het pad van de patiënt maar ook de paden die binnen de kankercellen aanwezig zijn zullen op hun eindigheid worden getoetst. Vervolgens zal leeftijdspecifieke kankerzorg, toegespitst op ouderen en adolescenten, de revue passeren. Tenslotte zal ik ingaan op het nieuwe competentiegestuurde medisch onderwijs, de opleiding tot medisch oncoloog en het traceren, scouten en stimuleren van talent, in het bijzonder vrouwelijk talent.

#### EPIDEMIOLOGIE

Kanker is een ziekte waarbij genezing mogelijk is en gelukkig geldt dat inmiddels voor meer dan de helft van onze patiënten. Keerzijde is dat een belangrijk deel van de patiënten dus niet zal genezen. Om u een idee te geven over wat voor aantallen we spreken, maak ik dankbaar gebruik van het in 2004 verschenen rapport *Kanker in Nederland. Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag*, samengesteld door de signaleringscommissie Kanker van het Koningin Wilhelmina Fonds.



Figuur 2.

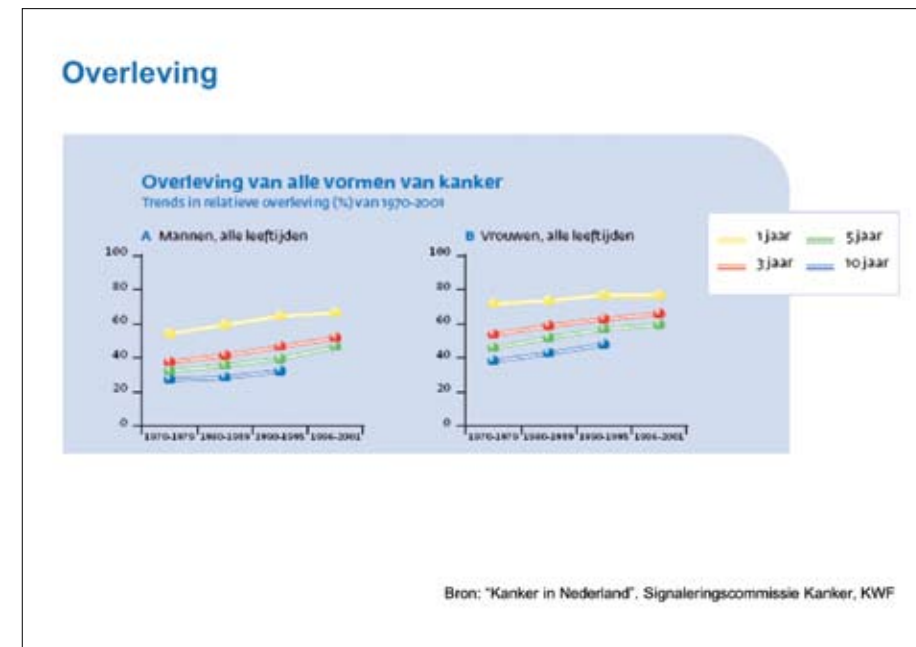
Het rapport heeft als voornaamste doel ons te helpen bij de inrichting van de kankerzorg in Nederland. Het bevat prognoses tot 2015, en heeft uiteraard, zoals ieder rapport, een actualiteitswaarde en inschatting gebaseerd op de stand van zaken van 2003.

Het rapport bevat een schat aan informatie waarmee we ons voordeel kunnen doen. In 2000 waren er 69.000 nieuwe gevallen van kanker, naar verwachting zal dit aantal in 2015 oplopen tot 95.000. Een toename van bijna veertig procent in vijftien jaar.

Hoe komt dit? Allereerst doordat Nederland vergrijsd. Overigens zijn hierin regionale verschillen. Noord-Brabant, Limburg en Flevoland vergrijzen procentueel gezien het snelst. Dat betekent dat in die regio's, waarvan er twee hier dicht in de buurt liggen, het aantal nieuwe gevallen van kanker het grootst zal zijn.

Een andere reden voor de toegenomen incidentie van kanker is vroegdetectie. Vroege opsporing van kanker gebeurt door publiekscampagnes, waarin aandacht wordt besteed aan eerste symptomen van kanker, en door bevolkingsonderzoek. Bekende voorbeelden hiervan zijn de *screening* naar borstkanker en baarmoederhalskanker.

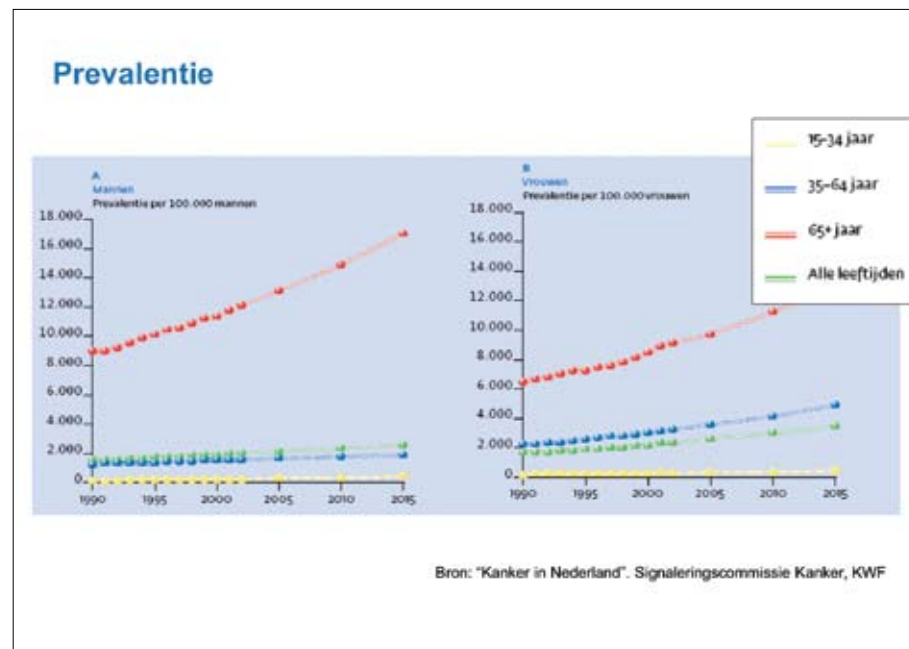
De overleving is de afgelopen dertig jaar verbeterd. De vijfjaarsoverleving bij mannen is van circa 30 procent in de jaren zeventig gestegen tot circa 45 procent in 2001, en bij vrouwen van ongeveer 45 procent in de jaren zeventig naar ongeveer 60 procent in 2001.



Figuur 3.

De sterkste verbetering in overleving is de afgelopen decennia opgetreden bij adolescenten en jongvolwassenen met kanker. Bij hen is de vijfjaarsoverleving toegenomen van circa 55 procent in de jaren zeventig tot circa 80 procent in 2001.

Doordat er dus veel nieuwe gevallen van kanker bijkomen en de overleving verbetert, zal dit zich de komende jaren vertalen in een forse stijging in de prevalentie van kanker. Dit betekent dat het aantal mensen dat kanker heeft of heeft gehad naar verwachting de komende jaren zal toenemen van circa 366.000 in 2000 tot circa 692.000 in 2015. Dit zijn dus enorme aantallen.



Figuur 4.

Dit zal leiden tot een toenemende zorgvraag, want er zullen meer nieuwe patiënten met kanker behandeld moeten worden. Maar er zullen ook meer patiënten aan overlijden. Dit laatste zal leiden tot een stijging van de vraag naar palliatieve en terminale zorg. Daarnaast zal door de verbeterde overleving de behoefte aan nazorg toenemen. Hoewel de vraag wie dit gaat doen nog onbeantwoord is, is het een feit dat de huisarts in de toekomst veel meer ex-kankerpatiënten in zijn praktijk zal hebben. Waren dat er in 2002 gemiddeld 55, in 2015 is dit aantal naar schatting gestegen tot 98.

Los van de aantallen speelt er nog een ander actueel thema, namelijk centralisatie van kankerzorg in Nederland. Het multidisciplinaire Nationaal Programma Kankerbestrijding (NPK) is druk doende na te denken over de invulling van de kankerzorg in Nederland voor de komende jaren. Naar verwachting zal centralisatie van diagnostiek en behandeling van tumortypes tot de aanbevelingen gaan horen. Multidisciplinaire tumorgebonden werkgroepen zullen, voor zover nog niet aanwezig, lokaal maar ook regionaal opgericht gaan worden. Uiteraard is er veel over voors en tegens van centralisatie te zeggen, maar met de toegenomen mondigheid van patiënten, die dokters willen die alles van hun specifieke tumor afweten, is het de vraag of deze ontwikkeling tegengehouden kan en moet worden. Van oudsher werd de behandeling van patiënten met bottumoren al gecentraliseerd, maar inmiddels wordt dergelijke centralisatie van behandeling van complexe tumortypes door de inspectie zelfs afgedwongen. Een voorbeeld hiervan in onze regio vormt de centralisatie van de behandeling van patiënten met slokdarmkanker.

Dit brengt mij op het volgende onderwerp, dat alles te maken heeft met multidisciplinaire samenwerking: translationele medische oncologie.

#### TRANSLATIONELE MEDISCHE ONCOLOGIE

Dit is de vertaalslag van bevindingen gedaan bij de patiënt met kanker naar het laboratorium en omgekeerd van laboratorium terug naar de patiënt. Aangezien dit nog steeds weinig concreet klinkt, wil ik u dit duidelijk maken aan de hand van een concreet tumormodel en een nieuwe behandeling.

Sinds 2001 heeft het vak medische oncologie een nieuwe dimensie gekregen. Voor het eerst kregen we de beschikking over medicijnen, die doelgericht een tumor aan konden pakken. In 2000 wisten velen van ons nog nauwelijks van het bestaan van een gastro-intestinale stromatumor, kortweg GIST. Dit is een kwaadaardige ziekte behorend tot de groep van weke-delentumoren, sarcomen, die veelal hun oorsprong hebben in de wand van de maag of de darmen. Deze tumor heeft de neiging uit te zaaien in de buik en is volstrekt ongevoelig voor chemotherapie.

Al in 1999 publiceerde Boudewijn Plaat, gebaseerd op eigen onderzoek uit Groningen, dat een oorzaak van mogelijke ongevoeligheid van dit type tumor wel eens gelegen zou kunnen zijn in de aanwezigheid van pompen die verantwoordelijk zijn voor het uitpompen van celdodende middelen, cytostatica, uit de cel.

De GIST-tumor kenmerkt zich door de aanwezigheid van het eiwit c-Kit op de celwand. C-kit met een weeffout, ofwel c-kit met een mutatie, leidt tot ongebreideld aanzetten van signalen van groei en proliferatie van de GIST-tumorcel. Het bleek dat het doelgericht aanpakken van c-kit, een membraanreceptor tyrosine kinase, een schot in de roos was. Het middel dat daarvoor werd gebruikt en toen nog STI 571 heette, bleek in het laboratorium in staat GIST-cellen uit te schakelen. Of het ook de GIST-tumor in de patiënt een finale klap zou kunnen geven, wisten we toen uiteraard nog niet.

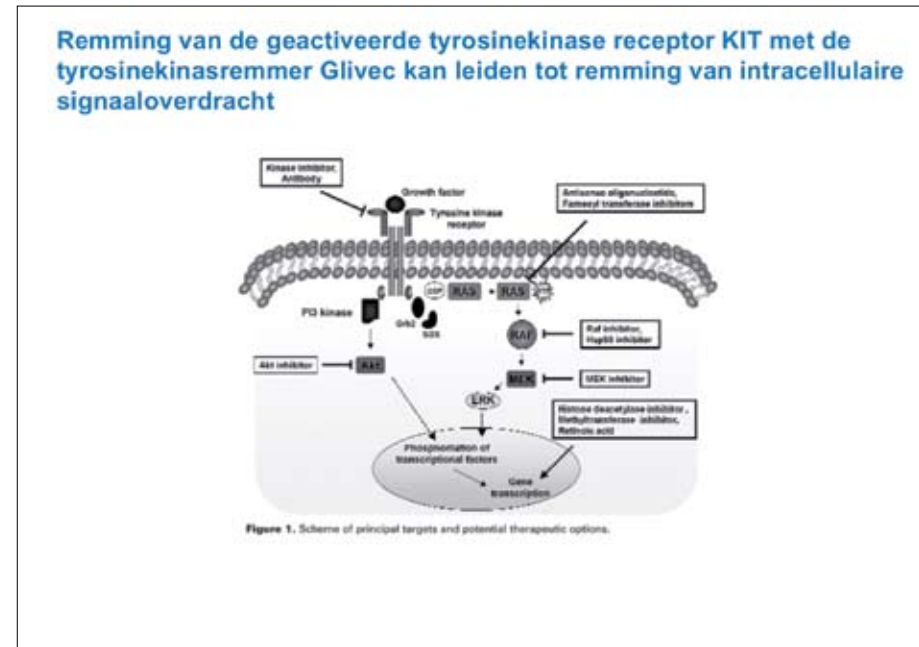




Figuur 5.

De eerste Nederlandse patiënten startten begin 2001 met behandeling in studies van de EORTC-sarcomengroep. De EORTC is een Europees samenwerkingsverband van kanker-specialisten die in diverse tumorgebonden groepen klinische studies en onderzoek doen. Voor zeldzame tumoren als sarcomen een absolute noodzaak om vooruit te kunnen komen.

Ik kan me nog precies de dag herinneren, waarop ik de eerste twee patiënten liet starten met dit middel, dat nu imatinib of Glivec heet. De ene, een jonge vrouw, was progressief na chemotherapie en had een lever vol met uitzaaiingen. De andere, een man, had een buik vol tumor. En er gebeurde iets heel bijzonders: binnen een week knapte de vrouw op en was haar vergrote lever duidelijk kleiner geworden. De man raakte aanvankelijk in de problemen door de Glivec-behandeling, maar knapte in de loop van de maanden erna ook op. Het effect was zo overweldigend dat de vrouw mij enkele jaren later toevertrouwde dat ze zeker wist dat het van de gebedsgenezing was gekomen, die ze twee dagen na start van de behandeling had gehad, want anders was het toch niet mogelijk geweest dat een tumor zo snel niet meer te voelen was. Jaren later was ze er zo van overtuigd dat de Glivec zijn werk nu wel voldoende had gedaan, dat ze tegen ons advies met haar medicijnen stopte. Helaas kwam een half jaar later de ziekte, en nu veel uitgebreider, terug.

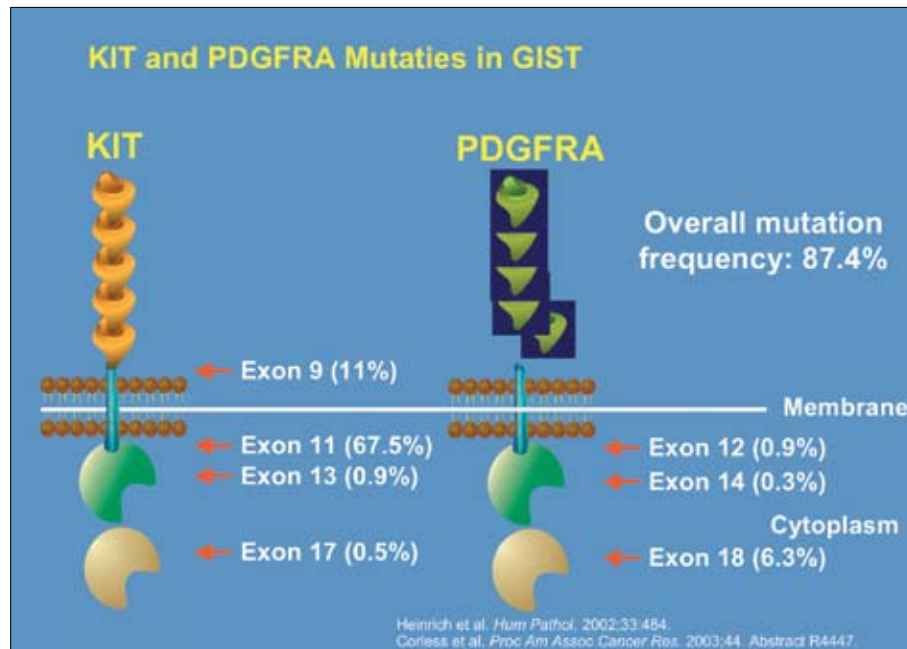


Figuur 6.

### Hoe ging het verder?

De zo zeldzaam geachte GIST-patiënten bleken overal aanwezig te zijn en studies voor deze patiëntengroep stroomden vol. Belangrijker was het bijzondere effect dat we zagen. Patiënten met een tot dan toe dodelijke ziekte, knapten geweldig op. Ze bleken echter niet te genezen. Na zo'n twee jaar zagen we namelijk weer toename van ziekteactiviteit en was het trucje blijkbaar uitgewerkt. Inmiddels waren de resultaten van een grote internationale studie bekend, waarin een twee keer zo hoge dosis Glivec vergeleken was met de standaarddosering. De eerste resultaten leken gunstig, in die zin dat de tijd tot de ziekte de kop weer opstak, langer was met de hoge dan met de standaarddosering: 24 versus 20 maanden. De hoge dosis gaf echter wel meer bijwerkingen. Met name moeheid, bloedarmoede en het vasthouden van vocht traden meer op bij de behandeling met hoge doses. En dagelijks moe zijn is een hinderlijke bijwerking van een middel, dat je jaren moet gebruiken. Collega Jaap Verweij uit Rotterdam en ik waren in die tijd bezig om een onderzoeksprotocol te maken om de bijwerkingen maximaal tegen te gaan om de patiënten allemaal zoveel mogelijk op die hoge dosering te kunnen houden.

Totdat er zeer interessante gegevens beschikbaar kwamen vanuit het laboratorium in Leuven. Van alle patiënten uit laatstgenoemde studie die daarvoor toestemming hadden gegeven, was inmiddels materiaal van de tumor verzameld en naar Leuven gestuurd om

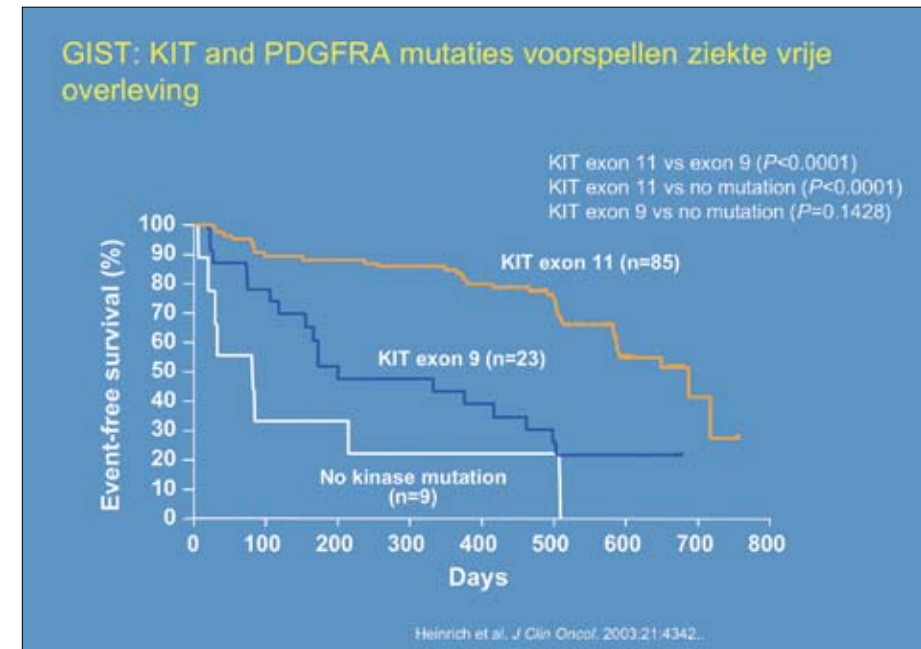


Figuur 7.

te zien waar de GIST-tumoren weeffoutjes hadden. En ondertussen was uit eerder onderzoek bekend geworden dat de reactie op Glivec veel te maken had met de plaats van de weeffout in het DNA, kortom welke genmutatie de GIST had.

Bij patiënten met een exon 11-mutatie in KIT, die bij tweederde van de patiënten aanwezig is, werd een veel betere reactie op Glivec gezien dan bij die met een exon 9-mutatie in KIT. En toen de resultaten van de studie met hoge versus standaarddosering Glivec nog eens goed bekeken werden, bleek dat het verschil in nut van de hoge dosis volledig op conto kwam van de groep patiënten met een exon 9 mutatie, slechts elf procent van de patiënten. Dezelfde avond hebben wij besloten dat ons protocol de prullenbak in kon en dat het in de toekomst de voorkeur zou hebben om exon 9-mutatie-bepaling bij aanvang van de therapie te doen. Het overgrote deel van de patiënten heeft dus gewoon baat bij de lagere standaarddosering. Dat scheelt veel bijwerkingen en uiteraard ook kosten.

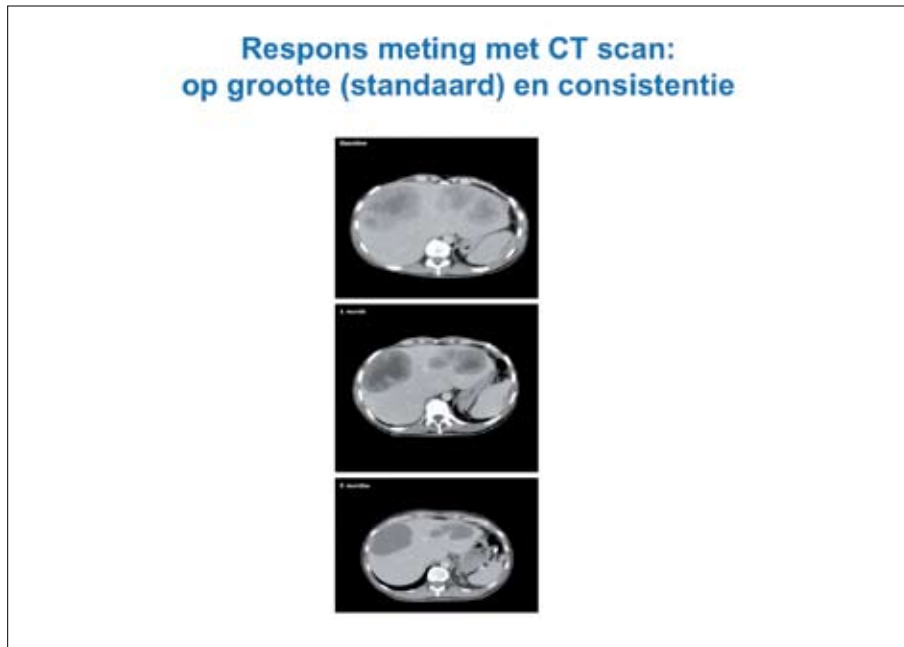
Want deze nieuwe orale antikankermiddelen zijn niet alleen erg effectief, maar ook uitermate kostbaar. En een DBC voor dergelijke behandelingen bestaat er nog steeds niet! Al met al reden om de toepassing ervan over te laten aan specialisten met volledig overzicht van deze ziekte.



Figuur 8.

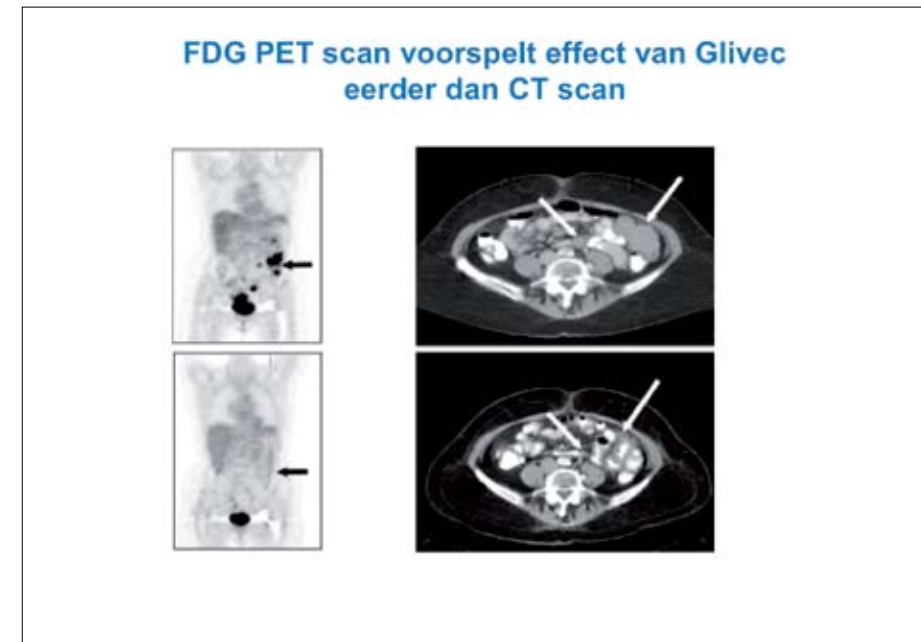
*Wat leerden we nog meer van deze totaal nieuwe behandelingsmethode?*

We leerden ervan dat de internationaal vastgelegde criteria om weer te geven of een tumor op de therapie heeft gereageerd - hetgeen gebeurt met het opmeten van de omvang van de tumor en/of uitzaaiingen op een CT-scan - niet meer correspondeerden met de werkelijkheid. Wij zagen namelijk dat terwijl de patiënten enorm verbeterden, de tumor op de röntgenfoto's niet als sneeuw voor de zon verdween. Er gebeurde wel iets anders: de tumor veranderde op de röntgenfoto's van aspect en kreeg in plaats van een vaste massa meer het aspect van een cyste, een met vocht gevulde ruimte. Bovendien, en dat was nog veel intrigerender, zagen we met een FDG-PET-scan, een scan die de stofwisseling in een tumor in beeld brengt, dat al een paar dagen na start van de Glivec het signaal op de PET-scan afnam of zelfs volledig uitdoofde. En dat terwijl soms pas maanden later een duidelijke afname in omvang van de tumor op CT-scans te zien was.



Figuur 9.

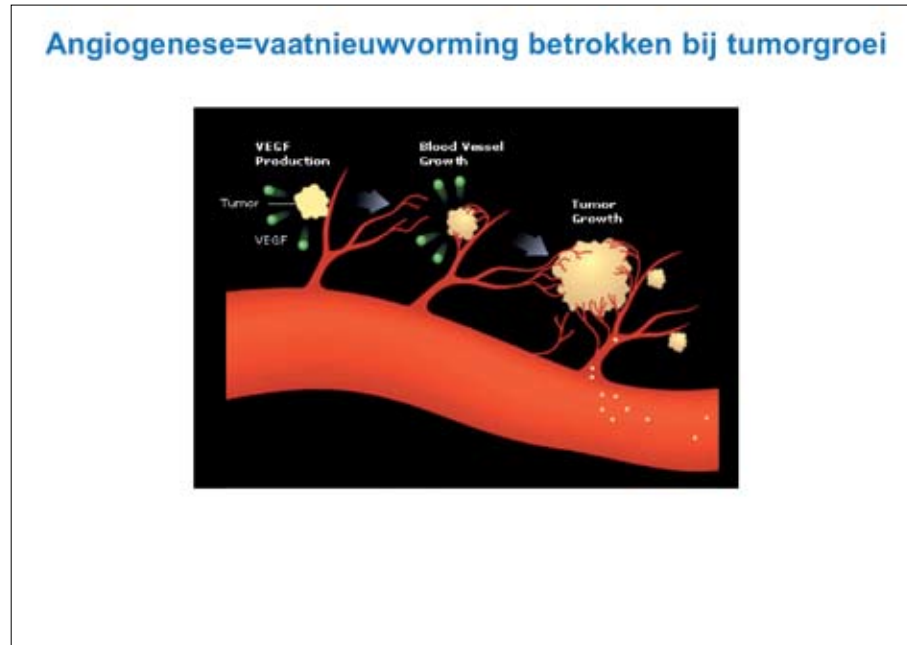
We zagen ook patiënten bij wie een PET-scan na een eerste uitdoving van het signaal opnieuw activiteit liet zien. En bij meerdere uitzaaiingen kan het signaal op de ene tumorlokalisatie weer opvlammen, terwijl dat op een andere plek uitgedoofd blijft. En dit is lastig te begrijpen als je bedenkt dat al die tumorcellen blootgesteld zijn geweest aan datzelfde Glivec. Interessant in dit kader is de waarneming dat na chirurgische verwijdering van meerdere uitzaaiingen van een patiënt deze uitzaaiingen allemaal verschillende mutaties bleken te hebben. Het leert ons dat, in tegenstelling tot vroegere concepten, het wellicht niet onlogisch is om die ene plek die weer actief is op de PET-scan te verwijderen, mits alle andere plaatsen waar uitzaaiingen zitten zich gedeisd houden. Immers voor die uitzaaiingen is continueren van de Glivec probaat. Ook dit is een nieuwe zienswijze binnen de oncologie. Opereren van enkele uitzaaiingen terwijl er meer aanwezig zijn, moet immers wel duidelijk winst voor de patiënt betekenen. Om dit nu beter in kaart te brengen zal er binnenkort, opnieuw via de EORTC-sarcomengroep, een studie starten die als doel heeft het nut van chirurgie in deze setting uit te zoeken.



Figuur 10.

Hadden we na Glivec nu nog een andere behandeling voor de patiënt met GIST die hierop progressie van ziekte vertoonde? Ja, gelukkig bleek er inmiddels een andere tyrosinekinaseremmer voorhanden: sunitinib met aangetoonde activiteit bij GIST. Sunitinib is, net als Glivec niet alleen gericht tegen KIT en PDGFR, maar ook tegen VEGFR, en behoort daarmee tot de klasse van anti-angiogenemiddelen, middelen die betrokken zijn bij remming van vaatnieuwvorming of angiogenese.

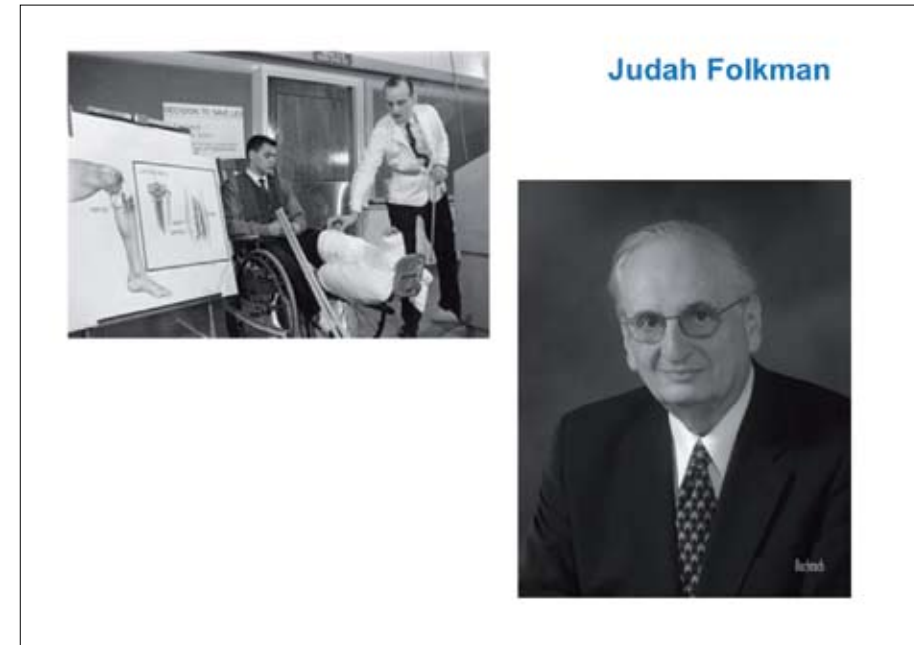
Alvorens over de resultaten van GIST op sunitinib verder te gaan wil ik heel in het kort iets vertellen over de belangrijke rol van angiogenese in de oncologie.



Figuur 11.

Het hele idee dat angiogenese van groot belang zou kunnen zijn voor het in stand houden van kanker dateert al uit de jaren zestig en zeventig toen de chirurg Judah Folkman daar onderzoek naar startte. In 1971 publiceerde hij in het gezaghebbende tijdschrift de *New England Journal of Medicine* dat alle kwaadaardige tumoren afhankelijk waren van angiogenese en dat als een tumor zijn eigen bloedtoevoer zou worden ontnomen, de tumor wel te gronde zou gaan. Aanvankelijk waren de reacties op zijn hypothese uiterst negatief en hij heeft toen vast niet kunnen vermoeden dat dertig jaar later onderzoek naar en gebruik van angiogeneseremmers in de oncologie zo'n waanzinnige vlucht zou hebben genomen.

Hij overleed plotseling in januari van dit jaar, bijna 75 jaar oud, en was op het moment van overlijden nog hoogleraar Celbiologie in Harvard en directeur van het Vasculaire Biologie Programma in Boston. Voorwaar een bevlogen collega, die in het harnas gestorven is. De waarnemingen tijdens experimenten met muizen heeft hij kunnen vertalen naar de kliniek en de resultaten van zijn eerste klinische studies bij kinderen met infantiele hemangiomen, tumoren uitgaande van bloedvaten, heeft hij gebruikt voor verdere laboratoriumproeven. In feite zou je daarmee Folkman niet alleen als *godfather* van angiogenese maar ook van translationele oncologie kunnen bestempelen. Een kruisbestuiving van lab, proefdieren en waarnemingen bij patiënten.



Figuur 12.

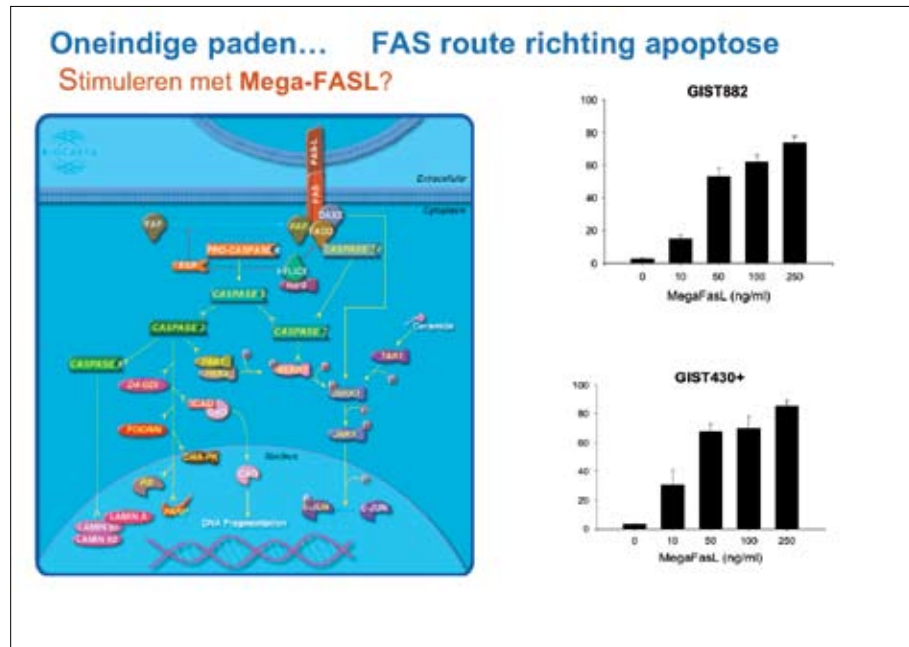
Ik ga weer terug naar de GIST-patiënten. Hoe verging het hen met dit tweede middel? Ook hiermee werden successen geboekt, al blijken ze inmiddels minder langdurig van aard dan bij Glivec. De mediane progressievrije overleving in de enige gerandomiseerde studie die is gepubliceerd is ruim zes maanden. Opnieuw werd in tumormateriaal onderzocht op welke mutatie sunitinib het sterkste effect had. En nu blijkt er het omgekeerde als met Glivec aan de hand, want juist de patiënten met een mutatie in exon 9 zijn de beste responders.

Zijn we nu uitgepraat met de patiënt met GIST? Nee, we weten inmiddels dus dat er secundaire resistentie tegen Glivec optreedt. We weten dat dit deels komt door tweede (en volgende) KIT-mutaties bovenop de eerste mutaties. Daarnaast spelen ook mutaties in PDGFR een rol, zij het in een veel lager percentage.

Wat zijn dan verder de medicamenteuze behandelmogelijkheden? Kunnen er andere paden in de cel bewandeld worden? Ja, er zijn andere medicamenten in internationale studies uitgetest, maar ze zijn nog niet voor GIST geregistreerd. Voorbeelden hiervan zijn: Rad 001, een mTOR-remmer; nilotinib, een soort superGlivec, en IPI-504, een HSP90-blokker.

Uit eigen onderzoek in Groningen weten we dat GIST bovendien Fas tot expressie brengt op de celwand. Fas is betrokken bij de zogenaamde *death receptor* route die, indien

aangezet, kan leiden tot apoptose, geprogrammeerde celdood. Doordat Fas in zo hoge mate aanwezig is op GIST zou nu nog alleen vroegklinische Mega-FasL een mogelijke therapie zijn, mits niet gepaard gaand met teveel bijwerkingen. Uit eigen onderzoek weten we dat in cellijnen, zowel Glivec-gevoelige als -ongevoelige, Mega-FasL veelbelovende activiteit laat zien.



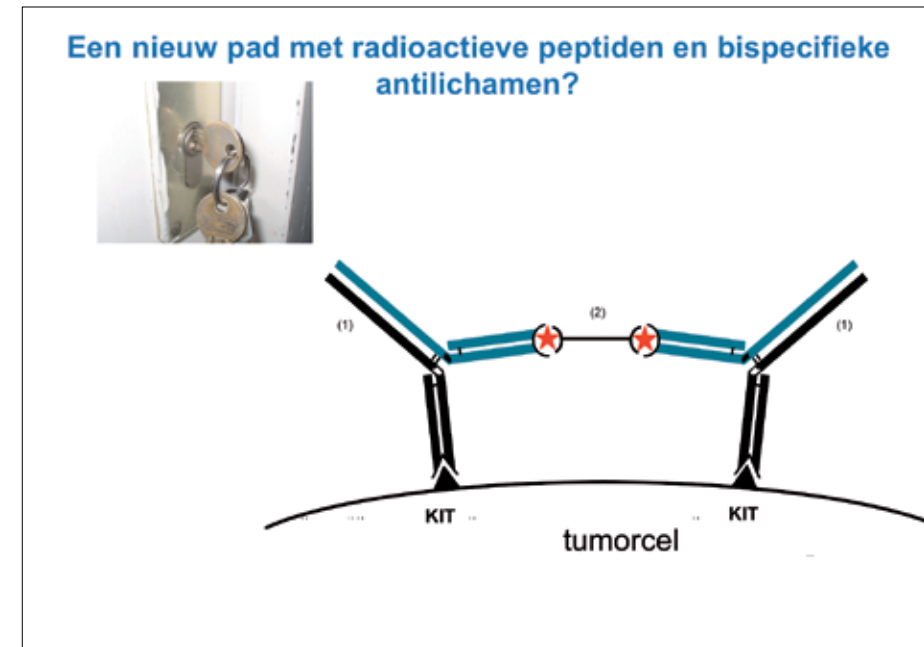
Figuur 13.

Zijn we nu dan aan het eind van het therapeutisch arsenaal met GIST? Wel met het huidige arsenaal aan medicijnen, maar er wordt uiteraard hard gewerkt aan studies met nieuwe geneesmiddelen. In feite weten we bijvoorbeeld nog steeds niet precies wat het aandeel angiogeneseremming in de werking van sunitinib bij GIST is. Dit kunnen we prachtig uitzoeken met functionele beeldvorming, en onderzoek in die richting zal op korte termijn starten.

*En kunnen we nog een totaal ander therapeutisch pad inslaan?*

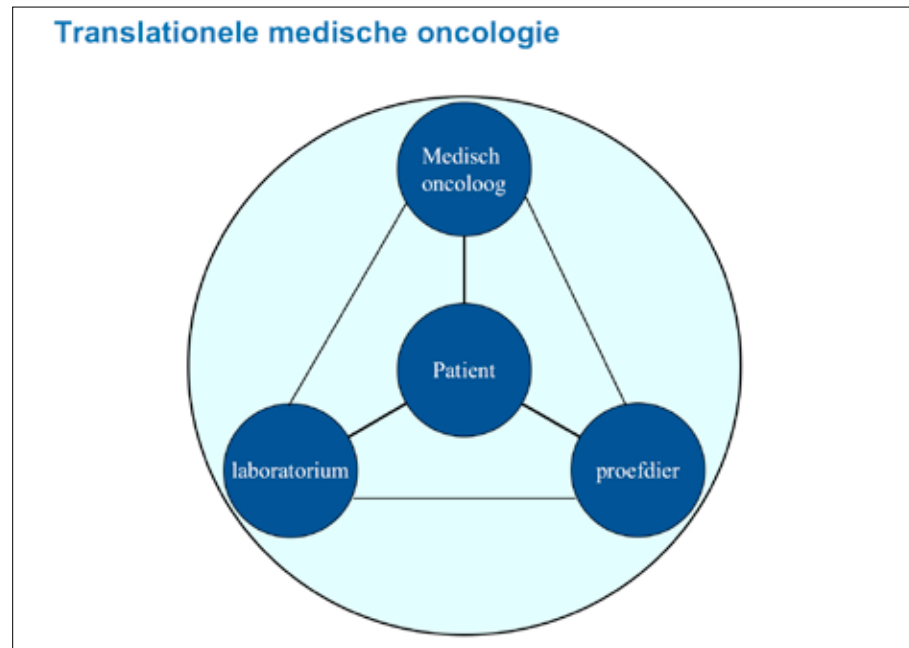
Wellicht. Recent heeft onze afdeling Nucleaire geneeskunde, samen met de Medische Oncologie een subsidie van het KWF verworven om patiënten met CEA-positieve dikdarmtumoren voor wie geen standaardtherapie meer beschikbaar is, te behandelen met radioactief antilichaam gericht tegen CEA. Het is de vraag of deze methode, die

recent veel efficiënter is gemaakt door middel van zogenaamde *pretargeting*, ook ingezet zou kunnen worden bij KIT-positieve GISTen. Met *pretargeting* maken we gebruik van bispecifieke antilichamen, die dus 'één' pootje naar een tumor en één naar een therapeutisch peptide hebben (u kunt het vergelijken met een sleutel die in het slot moet passen). De patiënt krijgt eerst het niet-radioactieve antilichaam ingespoten dat vervolgens zal hechten aan een specifiek gen op de tumor. In geval van een GIST zou dat aan KIT kunnen zijn. Pas als de tumor op deze wijze verzadigd is met het antilichaam wordt radioactiviteit gekoppeld aan een peptide dat, omdat het zo'n klein molecuul is, snel de tumor kan bereiken. Dit betekent dat het radioactieve middel slechts kort in het lichaam circuleert en snel wordt uitgeplast. Het voordeel is dat de gezonde organen en weefsels van de patiënt niet zo lang blootstaan aan radioactiviteit. Of een dergelijk model ooit bij GIST zal kunnen werken is onderdeel van verder onderzoek in de nabije toekomst. Uiteraard kan dit soort onderzoek louter plaatsvinden als eerst voldoende onderzoek in proefdieren is verricht.



Figuur 14.

*Hoe gaan we translationele oncologie van molecule to man verder op de kaart zetten?* Het voorbeeld van G1S1 maakt duidelijk dat nieuwe ideeën, ontstaan vanuit klinisch perspectief, een goede en gemakkelijk toegankelijke preklinische unit om de hoek vereisen, met wetenschappers die multidisciplinair en creatief over de grenzen van de eigen muur willen denken. De recentelijk opgestarte besprekingen in het Radboud met onderzoekers-leiders, die zich allen op hun op eigen gebied met *targeted therapy* bezighouden, zijn hier een goed voorbeeld van. Dit vormt tevens een ideale broedplaats voor serendipiteit. Alleen met een dergelijke kruisbestuiving kan kostbare apparatuur voor preklinisch en (vroeg)klinisch onderzoek ziekenhuisbreed optimaal benut worden. Hierbij valt te denken aan de hele preklinische en klinische *imaging* unit, met het cyclotron, GMP-faciliteiten en apparatuur om tumorceldetectie in het bloed uit te voeren.



Figuur 15.

Omgekeerd moeten fundamentele wetenschappers laagdrempelig contact kunnen hebben met de medisch specialisten die zich met vroegklinisch onderzoek bezighouden. De organisatie van dit type klinisch onderzoek is academische topzorg en sluit dus prima aan bij de behoeften van enerzijds de basiswetenschappers, en anderzijds de collega's uit de regio die hun nog relatief fitte kankerpatiënten, voor wie geen standaardtherapie meer beschikbaar is, graag doorverwijzen naar een dergelijk centrum.

Na deze verhandeling zal het u duidelijk zijn dat we uit alle macht multidisciplinair aan de slag gaan om iedere patiënt optimaal tot zijn recht te laten komen. En dit geldt zeker in de laatste fase, als genezing niet meer te bereiken is en het pad dat patiënt en dokter samen afleggen onvermijdelijk eindig zal zijn.

#### PALLIATIEVE EN CURATIEVE PADEN

##### *Palliatieve kankerzorg*

Het niet-curatieve dus niet op genezing gerichte traject heet palliatieve zorg. Onderdeel hiervan is palliatieve antitumortherapie. Strikt genomen moet je om te spreken over palliatie, ook wel iets te palliëren hebben. Dat wil zeggen, er moeten symptomen zijn waar de patiënt hinder van heeft. Dit is gelukkig niet altijd het geval. Er zijn patiënten die uitzaaiingen hebben, maar daar helemaal geen last van hebben. Voor hen zijn dus uitstel van het krijgen van symptomen en langere duur van overleven de belangrijkste doelen van een in opzet niet-curatieve behandeling.

Deze palliatieve fase wordt niet zelden gelijkgesteld aan de terminale fase. Dit is echter niet correct en graag zou ik u een wat genuanceerder beeld voorhouden.

Juist in deze palliatieve fase zijn namelijk de laatste jaren belangrijke stappen voorwaarts gemaakt. Het voorbeeld van G1S1 heb ik u genoemd. Leefde een patiënt met een uitgezaaide vorm van dikkedarmkanker begin jaren negentig gemiddeld tien maanden, met meer effectieve chemotherapie en angiogeneseremmers is dit verlengd naar ongeveer twintig maanden. Ook bij andere ziektebeelden als borstkanker is er belangrijke vooruitgang geboekt.

Dit heeft ertoe geleid dat kanker meer en meer onder de chronische ziekten wordt geschaard. Het is de vraag of dat terecht is. Noch in de Nederlandse, noch in de Engelse literatuur is namelijk in de definitie van chronische ziekte opgenomen dat deze leidt tot de dood. Daarom moet je je afvragen waarom we kanker dan als chronische ziekte zouden karakteriseren. Kanker is immers voor het overgrote deel van de patiënten die een palliatief behandeltraject ingaan een eindige ziekte, waarbij continu het gevoel bestaat dat het zwaard van Damocles boven het hoofd hangt. Niks chronische ziekte. Ik stel dit hier zo met nadruk omdat patiënten met een eindige ziekte ook een andere zorg verdienen en begrip van hun omgeving.

Patiënt twee die ik u schetste, was laatst weer op mijn polikliniek. Hij leeft inmiddels zeven jaar met G1S1 en samen weten we dat we een beetje uitgepraat raken met de huidige behandelmethoden. Toch is zijn partner telkens weer oprecht dankbaar haar man nog bij zich te hebben. Toen ik haar vroeg wat het nog meer voor hen betekende zei ze eerlijk: "Dokter, het voelt wel als zeven jaar dansen op de vulkaan. We weten immers dat de medicijnen een keer hun effect kwijtraken en dat mijn man zich heel vaak echt niet geweldig voelt. Met de kinderen hebben we het er maar niet meer over en vrienden snappen niet hoe het ziektebeeld zo wisselend kan zijn en we hebben dan ook niet veel vrienden meer over."

Een andere patiënt meldde onlangs dat het voor zijn gezin wellicht beter zou zijn als hij maar dood was, dan konden ze vast aan verwerking beginnen en nu was er alleen maar de spanning hoe lang de therapie zijn werk nog zou doen. Uiteraard ook een moment-opname, maar dat uitstel van overlijden louter een bron van oneindige vreugde is, is niet waar.

Overigens zijn deze aspecten lastig te meten. Ook al zijn de meeste patiënten oprecht blij met levensverlenging, het gaat wel gepaard met beperkingen, er zijn aanpassingen nodig, en het vereist werkgevers die snappen wat een patiënt wil als hij verzoekt om weer te mogen werken met alle onzekerheid van dien. Uiteindelijk wil de patiënt namelijk, zeker als de ziekte een langere periode van leven gaat beslaan, vooral zoveel mogelijk vasthouden aan het normale. Dit vereist een cultuuromslag voor ons als samenleving, voor vrienden en familie. Het maakt ook, dat we als medisch oncologen extra kritisch moeten zijn met het voorschrijven van levensverlengende therapie. En daar zijn we ons als beroepsgroep zeer van bewust, al valt het niet altijd mee de overheid daarvan te overtuigen.

We hebben hiervoor als Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie al jaren geleden een commissie BOM in het leven geroepen, die van alle nieuwe middelen die geregistreerd zijn, aan de hand van speciale criteria toetst of ze werkelijk toegevoegde waarde hebben voor de patiënt. Eigenlijk zouden de zojuist genoemde aspecten hierin moeten worden betrokken, maar helaas zijn ze enorm moeilijk te meten.

In het geval van GIST, waar de overleving van negen maanden naar meer dan vijf jaar is gegaan, is het niet ingewikkeld te bedenken wat een enorme stap voorwaarts we hebben gemaakt, en ook bij uitgezaaide dikkedarmtumoren en borstkanker is er duidelijke winst in overlevingstijd geboekt. Maar er zijn ook ziektebeelden waarbij we nog slechts kleine pasjes voorwaarts hebben kunnen maken.

Uiteraard zouden we het liefst van tevoren weten wie baat zal hebben bij nieuwe behandelingen. En juist het zoeken naar predictieve factoren is ook in de palliatieve setting van groot belang en onderdeel van translationele medische oncologie.

Gelukkig kunnen we ook steeds meer patiënten genezen en over de betekenis daarvan wil ik nu graag met u van gedachten wisselen.

#### *Curatieve paden*

Eerder schetste ik u dat 50 procent van de kankerpatiënten geneest en dat het streven is dat dit percentage de komende jaren gaat oplopen naar 65 procent.

We krijgen te maken met een toenemend aantal patiënten dat kanker overleeft. Het eindpunt waarop we iemand genezen verklaren is enigszins variabel, afhankelijk van het soort kanker, maar voor veel soorten geldt: als het na vijf jaar nog niet is teruggekomen, wordt de kans wel zo klein dat diezelfde kanker terugkeert, dat we de patiënt als genezen beschouwen.

Dat betekent niet, dat er geen kans is op een nieuw of ander type kanker. Want met een toegenomen overleving stijgt de kans op een tweede en zelfs derde vorm van kanker. Ik noem hierbij als voorbeeld de verhoogde kans op kanker in de andere borst of ook de verhoogde kans op een tweede of derde, met roken geassocieerde vorm van kanker.

Sommigen genezen zonder enig blijvend lichamelijk of geestelijk letsel en vijf jaar na diagnose is de hele periode van ziek zijn verwerkt en gaat het leven in al zijn aspecten gewoon weer door. Van anderen is bekend dat er wel degelijk lichamelijke en/of psychosociale problemen na ziekte en behandeling aanwezig blijven.

Resultaten van onderzoek van de PLEK-poli van het AMC in Amsterdam naar de late effecten van behandeling bij kinderoncologische patiënten logen er niet om. Bij meer dan 1.300 patiënten, die vijf jaar ziektevrij waren, is gekeken naar late effecten van therapie. 40 procent bleek op zijn minst één invaliderend of ernstig of levensbedreigend laat effect van de behandeling te hebben op een mediane leeftijd van 24 jaar. De belasting was met name groot onder overlevers van maligne bottumoren.

Het zet je als medisch oncoloog in het streven naar genezing wel aan het denken. Gelukkig heeft de politiek zich ook gerealiseerd dat het belangrijk is dat de gevolgen van kanker niet ophouden op het moment dat de behandeling ten einde is en daarmee is de Gezondheidsraad aan het werk gegaan. Om de discussie over zinvolle nazorg en nacontrole op gang te brengen heeft de Gezondheidsraad onlangs het rapport *Nacontrole in de oncologie* uitgebracht.

Het doel is om een meer op de individuele patiënt gericht plan voor de nazorg te maken, waarbij de vorm van nacontrole verschilt per tumorsoort en per behandeling. Voor psychosociale verwerking acht de Gezondheidsraad een jaar nacontrole een goed uitgangspunt. Ik ben benieuwd of toekomstig onderzoek dit zal rechtvaardigen. Het standpunt van patiëntenverenigingen zou hier wel eens tot enige modificatie aanleiding kunnen geven. Uiteraard is het wel van belang ons te realiseren dat wat we nu doen aan nacontrole grotendeels *non-evidence based* is en een groot gevoelsaspect in zich heeft. Kortom, een grote uitdaging voor de nabije toekomst en voer voor onderzoeksprogramma's die prachtig gekoppeld kunnen worden aan de uitstekende kankerregistraties die Nederland rijk is.

#### ZORG OP MAAT

##### *Kanker bij ouderen*

De kankergeneeskunde specialiseert zich steeds verder per tumorsoort. Dit dwingt ons de dwarsverbanden scherper in het oog te houden.

Eerder noemde ik al de ouder wordende mens. Meer senioren, meer ziektes, meer kanker. Voor veel klinisch onderzoek is de leeftijdsbovengrens vervallen. Ouderen willen niet gediscrimineerd worden en de verschillen tussen kalenderleeftijd en de zogenaamde biologische leeftijd nemen met het stijgen der jaren alleen maar toe. Bovendien is in-

middels bekend, dat voor wel of niet behandelen van oudere patiënten en het beoordelen van hun zogenaamde *frailty*, ofwel kwetsbaarheid, het hebben van een sociaal netwerk minstens zo belangrijk is als welke andere variabele dan ook.

Het inschatten van de haalbaarheid van een bepaalde behandeling is dus nog niet zo makkelijk. Niet in de laatste plaats omdat de co-morbiditeit en daarmee het medicatiegebruik met het stijgen der jaren alleen maar toeneemt. De tabletjes voor bloeddruk, suiker, vet en een betere stemming staan al snel op het nachtkastje. Voegen we daar onze nieuwe antitumortherapie in pilvorm aan toe dan weten we dat er mogelijke interacties op de loer liggen die ons hinderlijk in de weg kunnen zitten bij de inschatting van werking en bijwerking.

Deze ontwikkelingen maken de moderne kankerbehandeling toenemend complex, en vragen van de voorschrijvend specialist kennis van alle paden van de inwendige mens. De internist-oncoloog kan als enige specialist dit overzicht bieden, en daarom hoort de medicamenteuze behandeling van kanker thuis bij dit specialisme.

#### *Kanker bij adolescenten en jongvolwassenen*

Speciale aandacht binnen de oncologie verdient een groep, die nu volkomen tussen wal en schip valt voor wat betreft de niet-direct medische hulp en follow-up. Dit is de groep van adolescenten en jongvolwassenen, in de Engelstalige literatuur *AYA* genoemd.

Daar waar er voor kinderen met kanker prima, hooggekwalificeerde integrale zorg in gespecialiseerde centra geboden wordt, is er voor patiënten van globaal 16-30 jaar geen enkele leeftijdsspecifieke zorg meer.

Waarom is er voor kinderen zulke goede zorg? Allereerst omdat historisch gezien de kinderoncologie jaren voorloopt op de volwassenoncologie, ten tweede omdat de aantallen nieuwe patiënten op jaarbasis veel lager liggen dan in de volwassenoncologie. Maar vooral ook omdat binnen de kinderoncologie het besef bestaat, dat een kind met kanker behandeld wordt met als doel het te genezen, maar dat het tevens een gelukkig zelfstandig mens moet kunnen worden. Hiervoor zijn tijdens en na de behandeling wel eens extra hulptroepen nodig: maatschappelijk werk, medische psychologen, revalidatieartsen, leraren et cetera.

Op het moment dat een kind achttien jaar is, wordt het opeens behandeld door dokters, die ook patiënten van negentig jaar behandelen en die geen leeftijdsspecifieke vragen kunnen beantwoorden, omdat het vervolgloket ontbreekt. In Engeland is men daar al jaren geleden mee bezig gegaan en het wordt hoog tijd dat Nederland eens wakker wordt.

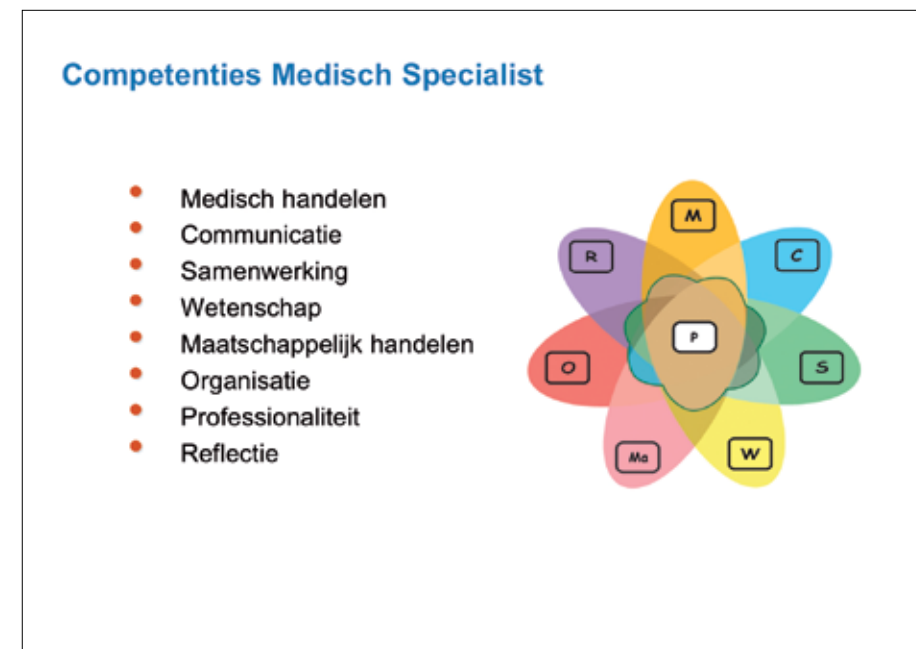
Ik mag me dan ook verheugen in het feit, dat ik in het Radboud bijval heb gekregen voor dit vraagstuk. Recentelijk heeft de eerste startbijeenkomst voor *AYA*-kankerzorg plaatsgevonden in ons ziekenhuis. Samen met de wensen van de leden van de patiëntenvereniging Jongeren en Kanker willen we hierbij komen tot een ziekenhuisbreed gedragen kenniscentrum, waar oncologische patiënten en hun naasten uit deze leeftijds-

groep vanuit de hele regio kunnen aankloppen voor zorg op maat. Over de verdere invulling van dit initiatief zult u hopelijk de komende jaren veel meer horen.

Uiteraard biedt dit ook de mogelijkheid tot meer fundamenteel onderzoek naar kanker op deze leeftijd. En dit is inmiddels ook reeds gestart.

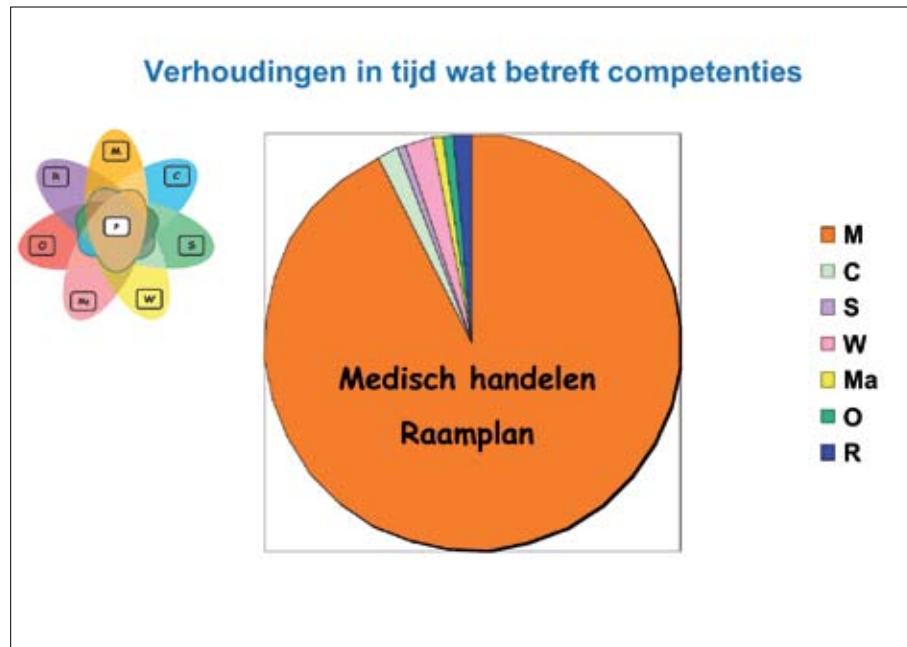
#### ONDERWIJS EN OPLEIDING

Het onderwijs binnen het huidige medisch curriculum en zeker binnen de opleiding interne geneeskunde heeft de laatste tijd grote veranderingen ondergaan. Het competentiegerichte leren heeft ten volle zijn intrede gedaan. Opvallend is dat dit competentieren zonder nulmeting van start is gegaan. Immers, veranderingen in het onderwijs zou je zo graag toetsen aan het nut. Dit laat onverlet dat er vele aspecten in de competentiebloem zitten die een duidelijke meerwaarde zullen kunnen sorteren. Het is gelukkig wel duidelijk, dat de competentie medisch handelen in tijd nog steeds verreweg het grootste aandeel heeft in de opleidingen.



Figuur 16.





Figuur 17.

Ook binnen de aandachtsgebieden van de opleiding tot internist zal dit competentiegestuurde model zijn weg moeten gaan vinden.

Verder loopt er momenteel een interessante discussie om de 24 maanden durende aandachtsgebieden binnen de opleiding tot internist te gaan veranderen in profielstages van drie maal acht maanden. Als we de huidige discussies over de medisch oncoloog van de toekomst volgen, is het duidelijk dat we ons als beroepsgroep op korte termijn moeten beraden of deze profilering wel aansluit bij de behoefte in het veld, daarnaast moeten bij een nieuwe invulling van de opleiding tot medisch oncoloog de eerder geschetste landelijke ontwikkelingen richting verdere concentratie van specifieke expertise binnen de oncologie, tijdig worden meegenomen.

U voelt wel, hier ligt nog een hele uitdaging. En deze uitdaging betreft ook het laatste onderwerp van mijn rede: vrouwen in het vak.

#### VROUWEN IN HET VAK

Lange debatten zijn inmiddels gewijd aan de vraag of het vak van arts aan status heeft ingeboet nu zo veel vrouwen de collegebanken bevolken. Hoewel boeiend voor de discussie laat de tijd me niet toe hier uitvoerig op in te gaan. Feit is dat in 2007 circa zeventig procent van de nieuwe studenten geneeskunde vrouw was.

Spannender dan wie de collegebanken bevolken is de vraag waar de vrouwen, eenmaal afgestudeerd, blijven in het vak. Hoe komt het dat deze competente studenten nauwelijks of niet in de hogere universitaire functies te vinden zijn? Is het gebrek aan ambitie of missen zij rolmodellen? Of is het een kwestie van tijd? Want we kunnen straks wel zo supercompetent opgeleid zijn met zijn allen, aan geslachtsverschillen zal geen competentietraining iets kunnen doen.

Binnen het UMC St Radboud bestaat er een toenemende behoefte om vrouwelijk talent binnen de medische specialismen zodanig te scouten en te ontwikkelen dat de vrouw in haar carrière op een plek belandt die zij verdient en waarvan de organisatie kan profiteren.

Hoewel we ons initiatief tot bevordering van het etaleren van vrouwelijk talent in ons UMC eerst VIA - Vrouwen In de Academie - wilden noemen, leek het ons toch toepasselijker eraan toe te voegen Gaan Radboud Aanvallen. Er mag namelijk wel wat gebeuren. En we verheugen ons in deze dan ook dat de voorzitter van de Raad van Bestuur vorig jaar het belang van het initiatief heeft ondersteund door op een van de vrouwenavonden aanwezig te zijn.

Binnen het arsenaal van vrouwelijke specialisten in ons UMC bestaat een piramidestructuur met brede onderlaag. Universiteitsbreed is het percentage vrouwelijke hoog-



Figuur 18.



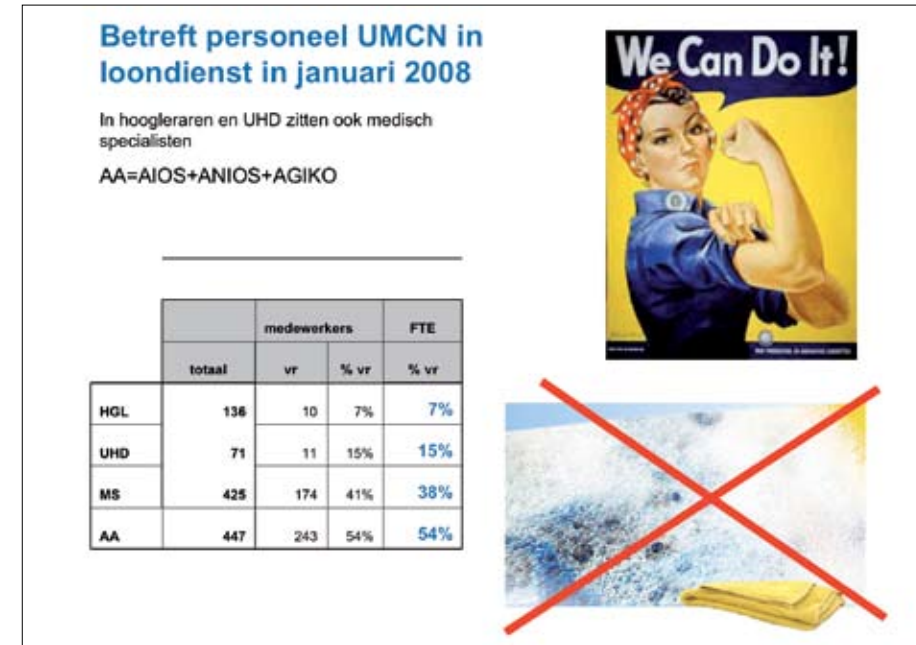
Figuur 19.

leraren gestegen van 9,4 in 2001 naar 12,1 in 2007. Extrapolerend is de man-vrouwverdeling fiftyfifty in 2090. Als we nu kijken naar de verdeling in ons UMC lopen we anno 2008 zelfs nog achter op de universiteitsbrede getallen: in januari 2008 was 7,3 procent van de 136 hoogleraren die het UMC rijk is, vrouw; 15 procent van de UHD's, 38 procent van de medisch specialisten, terwijl inmiddels de meerderheid van de arts-assistenten van het vrouwelijk geslacht is: 54 procent. Om het overzicht te completeren: begin 2008 was van alle klinische afdelingshoofden binnen ons UMC minder dan 5 procent vrouw.

Het is de vraag of al de mannelijke afdelingshoofden voldoende in staat zijn het vrouwelijk talent te identificeren en te stimuleren in hun ambities. Zien zij dat vrouwen prima aan de top kunnen meedraaien of vinden ze vrouwen toch nog steeds een kwetsbaar deel van de bevolking dat niet op dergelijke posities kan functioneren? *Only bitches will survive?*

Gezien het tekort aan voldoende vrouwelijke rolmodellen is het de vraag hoe deze cirkel doorbroken kan worden. Gezien het grote percentage vrouwelijke studenten, is het van belang om hieraan ook tijdens de studie geneeskunde specifieke aandacht te besteden.

Belangrijk is dat vrouwen zichzelf ook bewust worden van het feit, dat ze niet als duizend-dingendoekje ingezet moeten worden, maar dat ze weloverwogen bezig gaan om hun carrière - ook met kinderen, werkende partner en deeltijdinstellingen - tijdig



Figuur 20.

te plannen. Dat zij hun loopbaan zodanig plannen dat ze zelf aan het roer blijven en niet constant gestuurd worden.

Uiteraard is de Nijmeegse situatie niet uniek en worden dergelijke kwesties ook binnen andere UMC's aan de kaak gesteld. In het Erasmus, UMCU, UMCG en Maastricht zijn de laatste jaren diverse initiatieven ontplooid.

Het is in ieder geval belangrijk, dat het wiel niet telkens uitgevonden wordt, dat er een *gender awareness* op gang gebracht wordt, zeker bij alle zittende, overwegend mannelijke, opleiders en afdelingshoofden, maar ook dat de vrouwen nadrukkelijk bij zichzelf te rade gaan wat ze willen bereiken in hun loopbaan. Hierbij dient tevens nagedacht te worden over het zitting nemen in relevante commissies en besturen, en *tenure tracks* naar UHD en hoogleraarschap. Wellicht een track, die met kleine kinderen iets meer tijd kost dan bij de mannelijke collega's, maar wel een die tijdig en nadrukkelijk op de agenda moet worden gezet.

## DANKWOORD

Leden van het Stichtingsbestuur, College van Bestuur van de Radboud Universiteit en Raad van Bestuur van het UMC St Radboud. Dank voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dank ook voor het vertrouwen dat de Raad van Bestuur in onze afdeling heeft gesteld door ons de mogelijkheid te bieden ons ambitieuze structuurplan invulling te geven.

De basis van mijn carrière ligt in Groningen en daarom wil ik beginnen met diegenen te bedanken die me daar een warm nest hebben geboden.

Hooggeleerde De Vries, beste Liesbeth. Als er een mij de weg gewezen heeft binnen de oncologie ben jij het. De tijd in Groningen is voor mij een ongelooflijk rijke voedingsbodem geweest voor mijn ontwikkeling als academisch medisch oncoloog. Ik dank je ook voor je steun in moeilijke tijden en je altijd open deur.

Hooggeleerde Mulder, promotor, beste Nanno, dankzij jou en Liesbeth weet ik wat werken in een oncologisch laboratorium is, het heeft me onnoemelijk veel geleerd. De overige stafleden, hooggeleerde Sleijfer, hooggeleerde Willemse, collega's Gietema, Hospers en Reyners en de leidinggevendenden van het prachtige lab - Coby Meijer, Hetty Timmer en Steven de Jong - en de overige medewerkers op de oncologische vloer in het UMCG, wees ervan overtuigd: de tijd aan de voet van de Olle Grieze was onvergetelijk. Ik kom graag weer langs.

Ook buiten Groningen is er al jaren intensief contact met collega's in het land. Een ervan wil ik hier bij name noemen. Hooggeleerde Verweij, beste Jaap, je bent het geweten van de zo succesvolle EORTC-sarcomengroep, waarin ik je al jaren van nabij mee mag maken. Maar meer nog ben jij voor mij als collega van buiten supporter en coach op de juiste momenten. Dank daarvoor!

De tijd in Nijmegen is bijzonder gestart en het is een jaar na aantreden in het Radboud goed te constateren dat er niet alleen verspreid door het huis maatjes zijn gevonden, maar tevens vriendschappen zijn ontstaan. Het is hier niet de plek om op het laatste in te gaan. Degenen die het betreft weten het.

Hooggeleerde Van Krieken, beste Han. Vanaf de eerste overweging om naar Nijmegen te gaan heb jij, als hoofd van de afdeling Pathologie en thans directeur van het oncologie-instituut, daar een belangrijke rol in gespeeld. Mijn vertrouwen is geenszins beschaamd.

Bijna-hooggeleerde Wesseling, beste Pieter. De samenwerking met je broer Jelle, patholoog in het NKI, destijds het UMCG, is me zodanig goed bevallen dat ik zeker wist dat het met jou ook vast een succes zou worden. En zo is het ook. Ik zie uit naar de toekomst.

Hooggeleerde Slootweg, beste Piet, samen met jou en de hooggeleerde Veth, beste René, en zeergeleerde Schreuder, beste Bart, van de orthopedie is het een genoegzaam onderzoek op te zetten op het gebied van de bottumoren.

Hooggeleerde Oyen, beste Wim, dat nucleaire geneeskunde meer inhoudt dan stippen tellen wist ik al lang. Je bent een formidabele wetenschapper en bruggenbouwer, ongemeen snel en creatief. Het is een voortdurend feest om met jou en je afdeling samen te werken. Hooggeleerde Boerman, beste Otto, de andere kant van het succesvolle nucleaire tandem. Wat een plannen staan er op stapel. Ik kijk er naar uit ze concrete invulling te geven.

Collega's van de afdeling Radiotherapie, hooggeleerde Leer, beste Jan Willem en hooggeleerde Kaanders, beste Hans, de plannen om de samenwerking op alledrie de academische profielen te verstevigen spreken mij zeer aan en ik zie uit naar de verwezenlijking ervan.

Overige leden van het AOCN, ook al zou ik het graag doen, het voert thans te ver jullie allen persoonlijk te noemen. Dwarsverbanden die zijn ontstaan beloven veel voor de toekomstige samenwerking. En dit geldt ook voor die met het NCMLS en NCEBP en het Integraal Kankercentrum Oost Nederland.

Dichter bij huis wil ik de afdeling noemen. Vandaag mis ik en missen wij Pieter De Mulder. Pieter die mij hier in huis heeft gehaald en van wie wij in april vorig jaar afscheid hebben moeten nemen. Pieter heeft met fenomenale inzet het AOCN en de afdeling voortgestuwd. Onvoorzien hebben wij na mijn komst in Nijmegen vorig jaar slechts vijf dagen de werkvloer mogen delen. Pieter was in talloze opzichten een voorbeeld voor velen, een onmiskenbare leider en vraagbaak, een collega die gemist wordt om wie hij was. Ik ben er trots op aan zijn afdeling mede inhoud en vorm te mogen geven.

Hooggeleerde Punt, beste Kees, de start op de afdeling was onverwacht heftig en heeft daarmee veel van ons gevraagd. Ik weet zeker dat we er samen iets moois van willen maken. De toezeggingen die de Raad van Bestuur ons recent heeft gedaan mogen we samen als steun in de rug zien.

Beste collega's van de afdeling Medische Oncologie, jullie zijn een hardwerkend stel. Belangrijker voor mij is de constatering dat de aanwezige teamgeest voor mij de basis is van het inmiddels ontstane thuisgevoel. Wat zou het mooi zijn als ieders ambitieuze plannen ook daadwerkelijk uitgevoerd kunnen worden. Ook de overige medewerkers van onze afdeling, de verpleegafdeling en de polikliniek, waar wij met onze collega's van de hematologie samen verder op pad gaan, dank ik voor hun motivatie en inzet.

Promovendi, fellows, arts-assistenten en studenten: zonder de interactie met jullie zou de werkvloer heel veel tekort komen. Jullie zijn de toekomst en daarmee bron van dagelijkse inspiratie!

Dan nu nog dichter bij huis: lieve familie en vrienden, ik beschouw het als een groot voorrecht dat jullie vandaag hier in zo grote getale aanwezig zijn, in het algemeen van ver en zelfs van overzee gekomen zijn. Dank daarvoor! Een van jullie wil ik bij name noemen.

Zeergeleerde Links, lieve Thera, internist-endocrinoloog in het UMCG. Vriendin vanaf de eerste dag in Groningen, samen studie, opleiding, kinderen en carrière. Altijd aanwezig op het goede moment. Jij blijft voor mij een groot cadeau!

Hooggeleerde Van der Werf, beste Tjip, lieve zwager. Zonder dat jij het beseft ben jij voor mij het belangrijkste rolmodel geweest van een bevlogen en vaardig clinicus. De tijd die wij samen in Ghana hebben doorgebracht was uitermate waardevol en het daaruit ontstane onderzoek naar Buruli ulcus heeft meer opgeleverd dan wij bij aanvang in 1986 ook maar hadden kunnen dromen.

Lieve zus en broer, schoonzussen en zwagers, het is een groot voorrecht dat jullie er bijna alle zestien zijn vandaag.

Het zou mooi geweest zijn als naast mijn moeder ook mijn vader nog had mogen zitten. Hij is afgelopen najaar overleden. Ik weet dat jij, mam, nu voor twee zit te genieten.

Lieve meiden, Machteld, Rosalie en Justine, jullie aanwezigheid hier is in meerdere opzichten geen vanzelfsprekendheid en dat realiseer ik me dagelijks. En de inspraak die jullie normaal gegund is, was bij de overstap naar Nijmegen niet aan de orde.

Lieve Machteld, ook al gaat er voor jou niets boven Groningen, ik weet zeker dat je genoeg in je mars hebt om je draai te kunnen vinden in Nijmegen. Dank dat je, ook hier, weer zoveel muziek in huis brengt.

Lieve Roos, ik ben apetrots op je om alles wat jij in je leven al gepresteerd hebt. Gelukkig heb jij je rijke fantasie mee verhuisd naar Nijmegen. Daar zul je nog ver mee komen!

Lieve Justine, dank voor je eindeloze verhalen, je dansen - zelfs in de vroegste ochtenduren - en je altijd enthousiaste snoet. Je ziet er prachtig uit vandaag.

Lieve Kasper, de grootste prestatie in ons gezin heb jij het afgelopen jaar geleverd. Alle soesa van het verhuizen, het opzeggen van en zoeken naar een nieuwe baan. Jij hebt de kinderen in Nijmeegse banen geleid en hebt gezorgd dat het geen oneindige paden zijn geworden. Dank voor alles !