



WINST EN VERLIES

EEN BALANS VAN 15 JAAR NEURO-ONCOLOGIE IN ROTTERDAM

MARTIN J. VAN DEN BENT

WINST EN VERLIES

EEN BALANS VAN 15 JAAR NEURO-ONCOLOGIE IN ROTTERDAM

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-63-85

© Martin J. van den Bent, oratiereeks Erasmus MC
19 januari 2007

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).

WINST EN VERLIES

EEN BALANS VAN 15 JAAR NEURO-ONCOLOGIE IN ROTTERDAM

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder
hoogleraar in de Neuro-Oncologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 19 januari 2007

door

MARTIN J. VAN DEN BENT

*Meneer de rector magnificus,
Leden van het bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,
Geachte collega's,
Dames en Heren,*

Inleiding

Toen ik in 1992 in Rotterdam arriveerde was ik van plan toch zeker twee jaar te blijven. Dat is wat uit de hand gelopen. Nu, op deze plek, bij aanvaarding van deze leerstoel is het moment om de winst- en verliesrekening van deze periode neuro-oncologie op te maken. Want er is de afgelopen 10-15 jaar op neuro-oncologisch gebied veel veranderd, niet alleen in Rotterdam, maar ook in Nederland en mondiaal.

Laat ik in Rotterdam beginnen. Hooggradige ofwel agressieve primaire hersentumoren, d.w.z. tumoren die ontstaan in de hersenen, werden in Rotterdam 15 jaar geleden terughoudend behandeld, met operatie indien onvermijdbaar, eventueel radiotherapie maar niet als de patiënt ouder dan 60 was. En voor chemotherapie was in het geheel geen plaats. Nog in 1997 meldde de medisch-ethische commissie van dit ziekenhuis over een onderzoek naar chemotherapie bij hersentumoren grote moeite te hebben met de belasting van de patiënt versus de te verwachten overlevingswinst.

De geschiedenis van de 28-jarige man die nu vier jaar terug op een Eerste Hulp van een ander ziekenhuis werd gepresenteerd na een epileptische aanval, is exemplarisch voor de evolutie die de behandeling de afgelopen jaren doormaakte. De afwijking die werd gezien op de MRI-scan deed denken aan een lymfoom, een vorm van lymfeklierkanker die soms ook in de hersenen optreedt. Er werd daarom via een kleine operatie een biopsie verricht. Dat bracht een onverwachte diagnose: een glioblastoma multiforme. Dit is de meest agressieve primaire hersentumor die bij volwassenen bestaat, met over het

algemeen een beperkte overleving. Gemiddeld bedraagt deze tussen de 9 en 12 maanden, en 10 jaar terug zou zijn gekozen voor vervolgbehandeling met 6 weken radiotherapie. Nu werd na bespreking in de multidisciplinaire hersentumorwerkgroep een andere weg ingeslagen. Patiënt werd opnieuw geopereerd. Nu werd met een zogenaamde wakkere craniotomie, waarbij de patiënt niet onder narcose werd gebracht, de schedel geopend en werd een zeer groot deel van de tumor verwijderd, een ingreep die zonder complicaties verliep. Deze werd gevolgd door nabehandeling gedurende 6 weken met dagelijks radiotherapie in combinatie met temozolomide chemotherapie, en die werd nog eens gevolgd door 6 maandelijks kuren temozolomide chemotherapie. Ook die werd door patiënt probleemloos doorstaan, al maakte hij het zijn arts niet makkelijk. Echter, ook het bezoek aan Australië dat patiënt tijdens de chemotherapie wenste af te leggen, verliep zonder verwickelingen. Dit is nu bijna vier jaar geleden, en nog steeds is patiënt vrij van tumorgroei. Hebben we hem genezen? Ik vrees van niet, maar nog steeds geeft hij dagelijks leiding aan zijn eigen bedrijf.

Primaire hersentumoren

In Nederland wordt jaarlijks bij zo'n 1000 patiënten een nieuwe primaire hersentumor gediagnosticeerd. Er zijn verschillende vormen (tabel 1): het leeuwendeel wordt gevormd door de zogenaamde astrocytaire tumoren, minder vaak komen oligodendrogliale tumoren voor. Deze vormen zo'n 10-20% van het totaal.

Tabel 1. Overzicht van primaire gliale hersentumoren bij volwassenen

(geschat worden in Nederland jaarlijks 1000 patiënten met een gliale tumor gediagnosticeerd)

- Astrocytaire tumoren (70%)
 - Graad I: pilocytair astrocytoom (goedaardig)
 - Graad II: laaggradig
 - Graad III: anaplastisch
 - Graad IV: glioblastoma multiforme (60%)
 - Oligodendrogliale tumoren (10-20%)
 - Graad II: laaggradig
 - Graad III: anaplastisch
 - Gemengd Oligoastrocytaire tumoren (10-20%)
 - Graad II: laaggradig
 - Graad III: anaplastisch
-

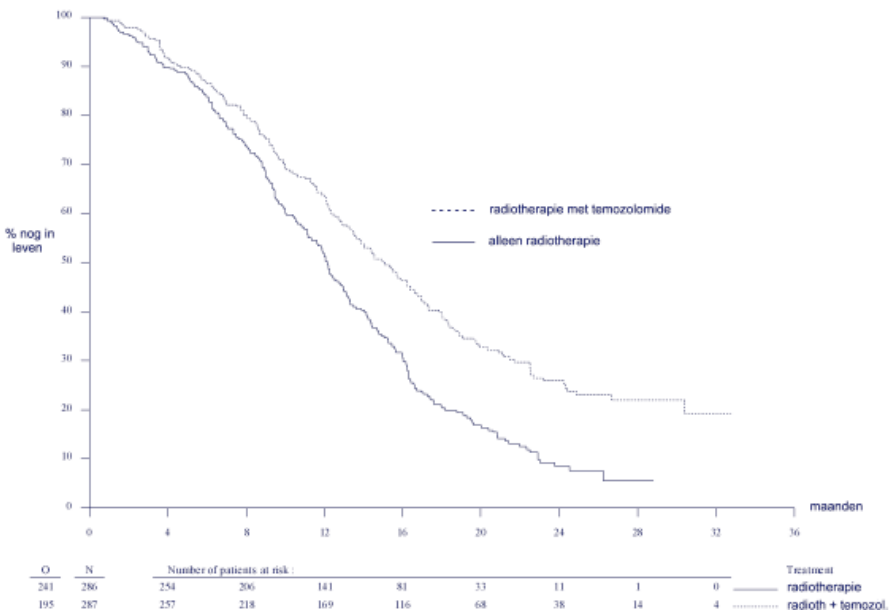
De hersentumoren worden ingedeeld in mate van agressiviteit: in laaggradig ofwel langzaam groeiend en hooggradig ofwel snel groeiend. De meest agressieve hersentumor is het glioblastoma multiforme, een hooggradige astrocytaire tumor. Deze aandoening wordt jaarlijks bij zo'n 600 patiënten in Nederland gediagnosticeerd: dat is ongeveer 1 per geregistreerde neuroloog. De behandeling van hersentumorpatiënten is multidisciplinair, waarbij patholoog, neurochirurg, radiotherapeut, neuro-oncoloog en internist-oncoloog betrokken zijn. De bovengeschetste patiënt demonstreert de veranderingen in de benadering van hersentumoren in Rotterdam over de afgelopen 10-15 jaar, met meer nadruk op de operatieve verwijdering van de tumor, op het gebruik van chemotherapie en op een multidisciplinaire behandeling op basis van behandelingsrichtlijnen.

Onze afdeling heeft over de jaren veel energie gestoken in de ontwikkeling van medicamenteuze behandelingen van hersentumoren. En, het is een droom van elke arts, van elke onderzoeker, om betrokken te zijn bij een onderzoek dat uiteindelijk wereldwijd de nieuwe behandelingsstandaard zal definiëren.

Het was dan ook een voorrecht om dat zelf te mogen meemaken bij het onderzoek dat vaststelde dat temozolomide, een chemotherapeutisch middel, de uitkomst van

de behandeling van het glioblastoom verbetert. Temozolomide was begin jaren negentig effectief gebleken bij primaire hersentumoren die waren teruggekomen na behandeling met radiotherapie. Verscheidene Europese onderzoekers wilden dit middel daarom bij nieuwgediagnosticeerde glioblastomen onderzoeken. Daarom werd in 1998 door de hersentumorgroep van de Europese kankeronderzoeksorganisatie EORTC een grote vergelijkende studie bij 680 patiënten gestart. In die studie is radiotherapie in combinatie met temozolomide vergeleken met alleen radiotherapie. Dit gecombineerde regime was gebaseerd op een kleiner Zwitsers onderzoek, uitgevoerd door Roger Stupp.

Het grote vergelijkende onderzoek bleek een beduidende overlevingswinst te laten zien van deze nieuwe behandeling in vergelijking met de oude behandeling met louter radiotherapie. Met de gecombineerde chemoradiotherapie behandeling blijkt het percentage patiënten dat na twee jaar nog in leven is, toe te nemen van 10% naar 26%: een bescheiden winst, maar een duidelijke winst. Figuur 1 laat het verschil in overleving zien tussen beide behandelingen.



Figuur 1. Overleving in EORTC studie 28981, uitgesplitst naar behandeling met en zonder temozolomide

Dit is de eerste studie die een duidelijke winst liet zien van de toevoeging van chemotherapie aan de behandeling van nieuwgediagnosticeerde hersentumoren.

Bovendien lijkt het erop alsof we binnenkort in staat zullen zijn om te voorspellen welke patiënten wel en welke geen baat zullen hebben bij deze behandeling. Dit laatste was mogelijk door een parallel onderzoek op tumormonsters die in het kader van de studie verzameld werden, naar de aanwezigheid van resistentie mechanismen in de tumor tegen chemotherapie. Daarmee valt een patiëntengroep te identificeren waarin na twee jaar zelfs nog 46% van de patiënten in leven is, twee keer zoveel als in de groep die in staat is om resistentie-eiwit te maken. Dit onderzoek op tumormonsters is een cruciaal onderdeel van de klinische studie gebleken.

Nederland heeft een naar verhouding grote rol in deze EORTC-studie geleverd: Nederlandse centra leverden zo'n 15% van alle patiënten uit deze studie. Martin Taphoorn coördineerde het kwaliteit-van-leven-onderzoek, en toonde aan dat deze behandeling zeer goed verdragen wordt. Ikzelf was eerst als secretaris en later als voorzitter van de EORTC Brain Tumor Group nauw betrokken bij de opzet en organisatie van het onderzoek, en Rotterdam was het op een na grootste Europese centrum. Voor alle betrokkenen is deze studie een zeer leerzame ervaring geweest.

En we hebben nog veel meer informatie uit het onderzoek kunnen halen. Zo lijkt het erop dat naarmate de prognose van de patiënt gunstiger is, ook de winst die met de gecombineerde chemo-radiotherapiebehandeling behaald wordt relatief groter wordt. Dat lijkt ook te gelden voor de hoeveelheid tumor die verwijderd wordt: indien er meer van de tumor verwijderd wordt, lijkt de overlevingswinst groter te worden. In Rotterdam hebben er jarenlang verhitte discussies gewoed over de zin en onzin van het streven naar uitgebreide tumorverwijdering ofwel resectie bij primaire hersentumoren. In de geneeskunde wordt ernaar gestreefd om behandelingen pas in te voeren als ze bewezen effectief zijn, zogenaamd *evidence based medicin*. Zo'n onderzoek is er niet als het gaat om de invloed van een uitgebreide resectie op de overleving bij hersentumoren, en zal er door praktische problemen naar alle waarschijnlijkheid ook nooit komen. Bovendien zijn hersentumoren doorgaans geen fraai afgekapselde tumoren, zodat er eigenlijk altijd tumorresten achterblijven. En ook uit de EORTC-studie kan niet met zekerheid worden geconcludeerd dat meer verwijderen beter is, daar was deze studie niet voor ontworpen. Maar door deze en door soortgelijke - onder andere Duitse - studies zijn de rollen thans omgekeerd: de chirurg die niet zoveel mogelijk wil verwijderen en wil volstaan met een biopst zal met argumenten moeten komen waarom hij afziet van operatieve verwijdering.

Een belangrijke overweging bij de keus voor biopst dan wel verwijdering is de vraag of een uitgebreide verwijdering veilig kan. Hersentumoren bevinden zich vaak in functioneel belangrijke gebieden en operatie in dat soort gebieden kan onacceptabele uitvalsverschijnselen veroorzaken. Een belangrijke aanwinst in het therapeutische

arsenaal van het Erasmus MC vormen de zogenaamde *awake craniotomies* die Arnoud Vincent hier recent heeft geïntroduceerd. Door patiënten wakker te opereren en de hersenen te stimuleren gedurende de operatie kan de chirurg tijdens de operatie nagaan of functioneel belangrijke gebieden beschadigd dreigen te worden. Hiermee zijn operaties aan de grens van en in functioneel belangrijke gebieden mogelijk geworden. Voorafgaand aan de operatie kan bovendien met geavanceerde beeldvorming nagegaan worden waar bij de desbetreffende patiënt functioneel belangrijke hersengebieden gelokaliseerd zijn.

Ondanks het ontbreken van *evidence based medicin* bewijs is er nu zoveel *circumstantial evidence* van de winst van uitgebreide resecties dat het Rotterdamse devies nu is zoveel te verwijderen als veilig mogelijk. Dit onderstreept het multidisciplinaire karakter van de behandeling van primaire hersentumoren: de behandeling begint bij de operatie, en wordt vervolgd door radiotherapie en chemotherapie.

Oligodendrogliomen

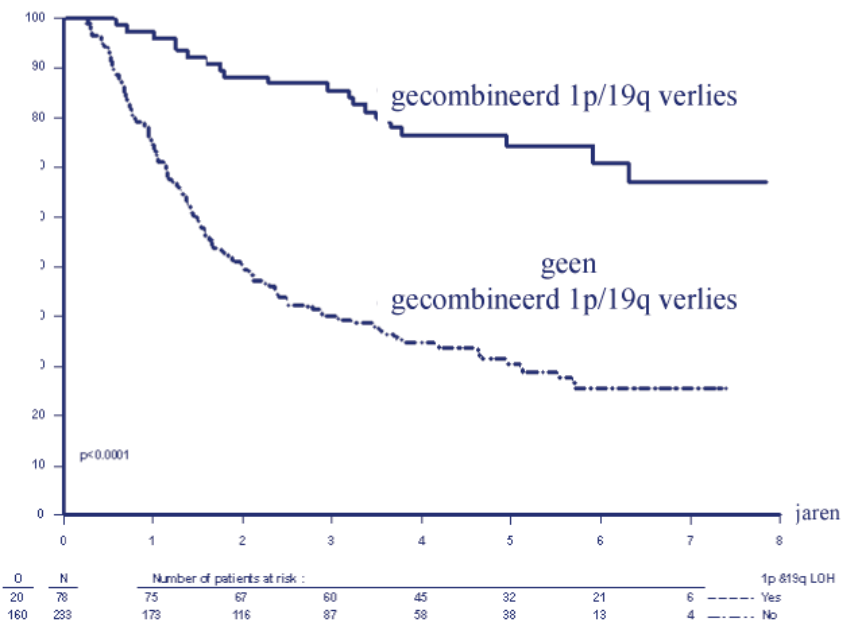
Al voor het bekend worden van de resultaten van de studie naar temozolomide bij het glioblastoom was de belangstelling voor het geven van chemotherapie bij hersentumoren toegenomen. Met name de vaststelling dat een specifieke subgroep, de zogenaamde oligodendrogliomen zeer gevoelig waren voor chemotherapie met procarbazine, CCNU en vincristine, ofwel PCV-chemotherapie heeft dit een grote impuls gegeven (tabel 2). En hoewel deze aandoening relatief zeldzaam is, is verder onderzoek hier zeer vruchtbaar gebleken.

Tabel 2. Oligodendrogliomen

- Gevoelig voor PCV-chemotherapie (Procarbazine, CCNU, vincristine)
 - 60-70% reageert gunstig op PCV chemotherapie
 - Typische chromosoom afwijkingen:
 - Korte arm van chromosoom 1 ('1p')
 - Lange arm chromosoom 19 ('19q')
 - Gecombineerd 1p/19q verlies
 - Indien aanwezig: bijna 100% kans op goede respons op PCV chemotherapie
-

Begin jaren negentig heb ik de behandelingsgegevens van zo'n 50 patiënten met deze aandoening verzameld. Dit onderzoek vormde voor mij het begin van de samenwerking met de Nederlandse centra met belangstelling voor neuro-oncologie, georganiseerd binnen de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie. Het bleek dat ruim tweederde van de patiënten goed op die behandeling had gereageerd. De resultaten van dat onderzoek gaven 1995 aanleiding tot een groot Europees onderzoek bij 370 patiënten, geïnitieerd in Rotterdam, uitgevoerd door de EORTC. Opnieuw speelden Nederlandse centra een grote rol: zo'n 40% van alle patiënten kwam uit Nederlandse centra. De studie onderzocht of het zinvol was om direct na afloop van de radiotherapie 6 kuren PCV-chemotherapie te geven. De resultaten van deze studie zijn in 2006 gepubliceerd: klinisch onderzoek bij hersentumoren is vaak een zaak van lange adem. In deze studie werd geen winst van het geven van chemotherapie direct na de radiotherapie gezien. Wel blijkt uit het onderzoek dat het geven van PCV-chemotherapie direct na de radiotherapie de gemiddelde tijd totdat de tumor weer gaat groeien verlengt, van 13 naar 23 maanden. Dit verschil zonder een uiteindelijk overlevingsverschil wordt verklaard doordat vrijwel alle patiënten uit de controlegroep met alleen radiotherapie alsnog PCV-chemotherapie kregen op het moment dat de tumor weer ging groeien. We hebben derhalve vastgesteld dat het tijdstip van behandelen met PCV-chemotherapie niet zo belangrijk is, als het maar gegeven wordt. Uiteraard hadden we op overlevingswinst gehoopt.

Zeker zo belangrijk als deze uitkomst was het verdere onderzoek op de tumormonsters die we hadden verzameld in het kader van deze studie. Al eerder was gebleken dat specifieke afwijkingen in het tumor-DNA, namelijk het verlies van de korte arm van chromosoom 1 en de lange arm van chromosoom 19 (zogenaamd gecombineerd 1p/19q-verlies) voorspellend was voor de respons op chemotherapie: vrijwel al de patiënten met dit verlies reageren op chemotherapie. Bovendien hebben die tumoren andere klinische karakteristieken; ook eigen onderzoek heeft dat onderstreept. Uit de grote EORTC-studie blijkt nu dat dat verlies van 1p/19q een zeer belangrijke prognostische factor is voor overleving van deze patiënten. Mét dit verlies is de gemiddelde overleving meer dan 6 jaar, zónder slechts 2 tot 3 jaar.



figuur 2. Overleving met en zonder gecombineerd 1p/19q verlies in EORTC 26951

Figuur 2 laat het verschil zien: de doorgetrokken lijn stelt het percentage overlevende patiënten met 1p/19q-verlies voor, de streepjeslijn die van de patiënten zonder dat verlies. Mathilde Kouwenhoven, werkzaam op het lab neuro-oncologie is cruciaal geweest voor het karakteriseren van de tumoren in de EORTC-studie. Als neuroloog in spe was zij in hoge mate verantwoordelijk voor het slagen van dit belangrijke onderdeel

van de studie. Met het door haar uitgevoerde onderzoek kon worden aangetoond dat moleculaire diagnostiek wellicht zelfs beter dan de klassieke lichtmicroscopie in staat is deze behandelingsgevoelige tumoren te diagnosticeren.

En we gaan nog verder. Al langer is duidelijk dat de pathologen moeite hebben met het onderscheid tussen de verschillende soorten primaire hersentumoren, en het onderling lang niet altijd eens zijn. Nu blijkt dat we bepaalde moleculaire afwijkingen, die we eerder zouden verwachten bij astrocytaire tumoren, ook bij sommige oligodendrogliale tumoren aantreffen (tabel 3).

Tabel 3. Veel voorkomende moleculaire afwijkingen bij gliomen

- Oligodendrogliomen
 - Gecombineerd 1p/19q verlies

 - Astrocytomen
 - Verlies van chromosoom 10
 - Verlies van de lange arm van chromosoom 10 (10q)
 - PTEN mutaties
 - Overexpressie of gen-amplificatie van de epidermal growth factor receptor
 - TP53 mutaties
-

Het lijkt erop dat die zich vermommen als oligodendrogliale tumor, maar wel de slechtere overleving van astrocytaire tumoren hebben. Eigenlijk wijst dit op de beperkingen die aan de diagnose middels de klassieke lichtmicroscopie kleven: een moeilijk onderscheid, gemaakt op basis van subjectieve criteria, die uiteindelijk onvoldoende recht doen aan de afwijkingen op eiwit- en DNA-niveau. En dat is uiteindelijk het niveau waarop tumoren ontstaan. Voor het klinische onderzoek dat wij doen, is de samenwerking met Max Kros, onze neuro-patholoog, dan ook zeer belangrijk. Wat in 1995 begon als een reviewproject van een stuk of wat oligodendrogliomen is nu uitgegroeid tot onderzoek waar internationaal met grote belangstelling naar gekeken wordt. We naderen het moment waarop we gliale tumoren op grond van hun moleculaire karakteristieken zullen gaan classificeren, en dat is één van de uitkomsten van ons klinische onderzoek. Daarmee komt de neuro-oncologie steeds meer terecht op het terrein van de moleculaire biologie, wat een veelbelovende ontwikkeling is. Want hopelijk zet ons dat op het spoor van meer rationele behandelingen.

Academisch onderzoek

Deze twee EORTC-studies, de een naar temozolomide bij het glioblastoom, de ander naar PCV-chemotherapie bij het oligodendroglioom, kunnen als een schoolvoorbeeld van het belang van academische research worden genoemd. Beide studies waren het resultaat van inspanningen van academische onderzoekers. Belangrijk voor het welslagen van beide was dat de onderzoekers zich niet verloren in nihilistische beschouwingen over de fatale afloop van deze ziekte, maar bereid waren zich in te spannen voor verder onderzoek naar deze aandoeningen. Dát is de kern van patiëntgebonden onderzoek: niet volstaan met het dagelijks behandelen van patiënten, maar proberen dat in studies te doen zodat nieuwe kennis vergaard wordt. Ook wanneer zo'n studie negatief uitvalt. Zo dient in een centrum met academische pretenties gewerkt te worden.

Beide EORTC-studies laten ook het toenemend belang zien van laboratoriumonderzoek bij de interpretatie van klinisch onderzoek. Niet langer gaat het in klinisch onderzoek om vaststellen of iets werkt of niet, maar om het begrijpen waarom iets werkt – of waarom het niet werkt. Ook het identificeren van de groep patiënten waarbij iets niet werkt, is van groot belang: het niet geven van een behandeling die niet werkzaam is maar wel bijwerkingen kan hebben of kostbaar is, is net zo belangrijk als het instellen van een wel effectieve behandeling. Dit soort vragen vereist 'nader gebruik' van weefsels of materiaal afgenomen bij patiënten, voor verder onderzoek. In dat soort onderzoek, ook wel translationele research genoemd, worden de weefselmonsters van de patiënt verder onderzocht, en worden de resultaten daarvan gecorreleerd met klinische uitkomsten. Dit zogenaamde translationele onderzoek was mogelijk omdat wij ons bij aanvang van beide studies realiseerden dat het nuttig zou kunnen zijn om dit soort onderzoek op tumormonsters te doen, zonder dat we op dat moment een idee hadden hoe dat onderzoek eruit zou moeten zien. Tegenwoordig heet dat *toekomstig en niet nader gespecificeerd onderzoek*. Uit medisch-ethisch perspectief geldt dat echter als problematisch, omdat het niet nader gespecificeerd is, omdat tumor- en bloedmonsters van patiënten langdurig centraal zullen worden opgeslagen en omdat resultaten van dit translationele onderzoek gecorreleerd zullen worden aan behandelingsresultaten. Patiënten moeten daarvoor apart toestemming geven. Eigenlijk zou het andersom moeten zijn: medisch-ethische toetsingscommissies dienen onderzoekers die geen weefsels en tumormonsters voor nader onderzoek opslaan, te vragen of werkelijk al het mogelijke wel wordt gedaan om de maximale informatie te krijgen uit alle inspanningen die zowel patiënt als onderzoeker zich getroost. We geven voor deze klinische onderzoeken vaak honderdduizenden euro's uit, we vragen honderden patiënten om participatie: de opbrengst van al die inspanningen - ook van onze patiënten - dient gemaximaliseerd te worden. Uiteindelijk is iets niet doen net zozeer handelen als iets wel doen.

Government Rule

In Rotterdam zagen wij eind jaren negentig de noodzaak tot het vragen van toestemming voor dit soort translationeel onderzoek opdagen, en lang voor dat verplicht werd, zijn wij onze patiënten hiervoor om toestemming gaan vragen. Dit deden we oorspronkelijk met een tekst van een half A-viertje, te ondertekenen door de patiënt: vindt u het goed als we uw tumormonsters gebruiken voor verder onderzoek? Toen een officiële commissie, de commissie Goed Gebruik, zich over deze materie gebogen had en een rapport had geschreven hebben wij de Medisch-Ethische Commissie van het Erasmus MC gevraagd of ons half A-viertje genoeg was. Nee dus, en wij schreven een officieel *Patient Informed Consent*-formulier: zes pagina's tekst, opgesteld volgens de richtlijnen van de commissie. Winst? Is meer beter? Tijdens die discussie vroeg iemand van de medisch-ethische commissie die dat beoordeelde, of het vragen aan patiënten om aanvullende bloedmonsters het verkrijgen van toestemming hiervoor niet in de weg zou staan. In de weg staan? Zelden! Patiënten begrijpen het belang van dit soort onderzoek. Niet waarom ze daarvoor zes pagina's tekst moeten lezen. Het tekent de juridisering van het doen van onderzoek.

Dat het betere de vijand van het goede is, weten de Fransen al lang. Met de komst van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, ofwel de WMO, is in 1998 de medisch-ethische regelgeving herzien. In 2006 is deze opnieuw herzien, nu naar aanleiding van Europese regelgeving, de EU Directive voor onderzoek volgens de regels van de zogenaamde 'Goede Klinische Praktijken', die in 2001 het licht zag. Het doel is uiteraard simpel: duidelijke regels stellen om proefpersonen die deelnemen aan dergelijk onderzoek te beschermen. Voor de praktische onderzoeker heeft het veel weg van regels om de regels. In een tijdsgewricht waarin politici niet ophouden met de noodzaak van deregulering te benadrukken, is een complexe set regelgeving over het veld uitgerold. Wie zijn de winnaars van deze wetgeving? Zijn er winnaars?

Ik geef u een voorbeeld van die regelgeving, de regelgeving betreffende de rapportage van onverwachte bijwerkingen. Gesteld: iemand in Midden-Patagonië die met een experimenteel middel X wordt behandeld voor een uitgezaaide tumor, valt onverwachts van de trap en overlijdt. Zo'n incident in een klinische studie kan op een mogelijke onbekende bijwerking van het middel berusten, en dus komt een melding op gang: van een zogenaamd Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR):

- Vermoede, onverwachte, ernstige ongewenste reactie
- Mogelijke bijwerking
- Communicatie met andere onderzoekers gewenst

Deze SUSAR nu wordt naar alle onderzoekers toegestuurd die op enigerlei wijze met het middel te maken kunnen hebben. Alle onderzoekers? Alle onderzoekers!

En behalve aan die onderzoekers, aan de medisch-ethische commissies van de betreffende ziekenhuizen. Nu kunt u zich voorstellen dat middel X in één instelling in vijf verschillende studies, via drie verschillende organisaties bij twee verschillende tumorsoorten wordt onderzocht en door verschillende onderzoekers. Zo'n melding kan beginnen met de melding zelf, vervolgens de details, en uiteindelijk de intrekking van de SUSAR omdat gebleken is dat een losliggende traproede uiteindelijk de oorzaak van de val en het overlijden was. Ondertussen hebben transmondiaal Jan, Piet en Klaas zich ledig gehouden met het lezen, beoordelen en op hun beurt weer doorgeven van de desbetreffende SUSAR. Momenteel komen er op onze afdeling waar met vier verschillende middelen onderzoek wordt gedaan, dagelijks twee tot vier van dat soort meldingen binnen. Het merendeel blijkt volstrekt irrelevant, betreft vroege meldingen zonder details of mededelingen die later teruggetrokken worden en ga zo maar door. Het aantal is nu zo groot geworden dat het in banen leiden van de SUSAR's een klus op zich is.

Denkt u niet dat ik de incidenten onderschat die zich voordoen bij heet onderzoek van geneesmiddelen. Ook mijn collega-onderzoekers zijn zich van deze incidenten terdege bewust. Het is echter zeer de vraag of de regelgeving die nu is neergezet, dergelijke incidenten gaat voorkomen.

Ten tijde van de Verlichting werden in geschriften gebruiken in verschillende culturen vergeleken, om zo de relativiteit van de heersende moraal te demonstreren. Zij die in het werk van markies De Sade geïnteresseerd zijn, kunnen onder dit mom van zijn oeuvre kennis nemen. Maar ook voor wat betreft de medisch-ethische regelgeving biedt deze benadering mogelijkheden. Europa, een lappendeken onder een goddeloze hemel, kent een grote diversiteit van nationale regels. Voor het centrale DataCenter van de EORTC is dat niet meer of minder dan een nachtmerrie. De voorbeelden zijn legio waarbij van het ene op het andere moment een land zijn regels verandert en de EORTC maar heeft te volgen. Maar zelfs binnen de landen zijn de variaties niet te overzien. In Nederland geldt thans het principe van de centrale medisch-ethische toetsing. Maar: hoe kan dan een in Maastricht goedgekeurde patiënteninformatietekst in Rotterdam worden afgekeurd? Spreken we hier een andere taal? En hoe kan een stuk tekst dat in de ene studie nog goedgekeurd werd, in de volgende studie afgewezen worden? Nog boeiender wordt het als we wat verder weg kijken. Hoe kan een studie in het ene Europese ziekenhuis als ethisch verantwoord worden beschouwd, in het andere worden afgewezen? Andere ethiek? Waarschijnlijk is de werkelijkheid simpeler, en dat illustreert de volgende geschiedenis.

In Europa moet de uitvoerder van een geneesmiddelenstudie het middel in principe gratis ter beschikking van de onderzoekers stellen, zelfs indien het te onderzoeken middel al geregistreerd is voor die indicatie. In een recente discussie met Canadese, Europese en Japanse onderzoekers over samenwerking met een Japanse

onderzoeksgroep bleek dat dat in Japan anders lag: het te onderzoeken middel, indien eenmaal verkrijgbaar, mag in Japan juist niet gratis ter beschikking worden gesteld. Gevraagd om uitleg van deze regel bleek het antwoord simpel:

Government Rule

Dit antwoord veroorzaakte hilariteit onder de aanwezigen, want dát principe is universeel. Er zijn regels, en bureaucratie kenmerkt zich door het uitvoeren naar de letter van de regel. En niet door zelfstandig nadenken. Want sinds 2001 is gedogen taboe geworden. En daar betalen we een hoge prijs voor.

De EORTC schatte in dat de introductie van de EU Directive uit 2001 in de lidstaten van de Europese Unie de kosten van onderzoek met 30-40% zou doen toenemen. Mij bekruipt het gevoel dat deze Directive, bedoeld om de eisen die gesteld worden aan klinisch geneesmiddelenonderzoek te harmoniseren voor alle lidstaten, de kosten wel eens kan hebben verdubbeld. Bij elke indiening bij de medisch-ethische toestemmingscommissie zoemen de kopieermachines, en tegen één doos vroeger hebben wij nu twee dozen voor de verzending nodig! Los daarvan is de complexiteit van studies enorm toegenomen. Als wij nu een gesponsord onderzoek opstarten, teken ik contracten met drie à vier verschillende afdelingen van het Erasmus MC. Iedereen bewaart op zijn beurt volgens de regels een kopie van de goedkeuring van de medisch-ethische toetsingscommissie, gedurende 15 jaar. Bij een recente *advisory board meeting* van een farmaceutische bedrijf meldde een medewerker van die firma de voordelen van het uitvoeren van vroeg onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen in Australië: waar het leven nog simpel is. Onderzoek verplaatst zich naar landen als India, waar hoog opgeleide artsen werkzaam zijn en goed functionerende ziekenhuizen staan - laat daar geen vergissing over bestaan. Europa met zijn woud aan regelgeving en nationale verschillen prijst zich uit de markt. En dat is verlies, want daarmee kan de mogelijkheid om vroeg deel te nemen aan nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde in het geding zijn. Hoe kon deze wetgeving eigenlijk ingevoerd worden zonder gerandomiseerd onderzoek, zodat *evidence based* had kunnen worden vastgesteld of er überhaupt een partij is die winst maakt bij deze regelgeving?

Vooral academisch onderzoek zal hieronder lijden, omdat er geen firma achter staat die alles wel oplost. En juist dat soort onderzoek is zo belangrijk, omdat dit doorgaans bestaande klinische controverses probeert op te lossen. Een voorbeeld: moeten we de gecombineerde chemo-radiotherapie nu aan alle hooggradige astrocytaire tumoren geven, dus ook aan de tumoren die minder agressief zijn dan een glioblastoom? In sommige centra, waaronder in Rotterdam, gebeurt dat nu, in andere niet, en we weten niet wie er gelijk heeft. Dan is er dus verder onderzoek nodig. Dat soort onderzoek moet gestimuleerd worden, en niet ontmoedigd door onnodig ingewikkelde en dus kostbare

regelgeving. Ander voorbeeld. Momenteel proberen wij een pijnstillertje voor zenuwpijn bij patiënten met zenuwpijn veroorzaakt door chemotherapie te onderzoeken. Het middel is voor zenuwpijn geregistreerd, dus ook voor door chemotherapie veroorzaakte zenuwpijn. Maar we willen de werkzaamheid nauwkeuriger vaststellen in die patiënten-subgroep. Dit is een klein onderzoekje, ontstaan uit onze behoefte te evalueren wat we doen, en de werkzaamheid van het middel in deze categorie te documenteren. De inspanningen die de papierwinkel met zich meebrengt, staan echter niet meer in verhouding tot het doel dat ons voor ogen staat. De eisen die aan dit soort onderzoek worden gesteld, zijn nagenoeg dezelfde als die aan een onderzoek naar een nieuw en experimenteel middel worden gesteld, dat nog niet eerder aan mensen is gegeven. Wij neigen er nu naar hetzelfde middel dan maar te geven, maar dan zonder studie

Nog zo'n voorbeeld: de verplichte studieverzekering. De wet vereist dat proefpersonen in medisch onderzoek middels een verzekering beschermd worden. Dat is een goede zaak, laat daar geen twijfel over bestaan. Maar waarom moet dat bij een behandeling die als een geregistreerde behandeling voor die aandoening kan worden beschouwd? Een EORTC-studie naar goedaardige hersenvliesturomoren liep in een aantal landen averij op door de noodzaak per land een verzekering à 5000 euro af te sluiten. Ook hier is duidelijk dat deze behandeling voor veel centra als standaardbehandeling geldt. Waarom is dan die verzekering verplicht? Er was geen financiële ondersteuning voor deze studie, en dus had de EORTC een probleem. Het antwoord op het waarom is uiteraard *government rule*.

Lex dura, sed lex: de wet is hard, maar het is de wet. Is dat zo? Dat vergeet dat ook deze wet mensenwerk is. De regels en richtlijnen zijn van een *one size fits all*-benadering, maar die *size* is *oversized*. We zijn de flexibiliteit kwijt om op verschillende niveaus antwoorden te formuleren. Hier dreigt een groot verlies, uiteindelijk voor de patiëntenzorg. Laat dat duidelijk zijn.

Van Nederland naar intercontinentaal

De afgelopen 15 jaar heeft de noodzaak van samenwerking op het gebied van de neuro-oncologie laten zien. Ik stipte al eerder de grote rol van Nederland aan bij de twee grote onderzoeken van de EORTC. Mede door die studies heeft Nederland als klein land mondiaal een bovenmatige rol gespeeld in de neuro-oncologie: het klein zijn bleek winst. 'Elk nadeel hep z'n voordeel', Johan Cruijff zei het al, en de Nederlanders realiseerden zich al vroeg dat er samengewerkt moest worden – zonder samenwerking geen dijken. Ik zie dat ook als een van de grote bijdragen van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie. En die samenwerking moet nog groter worden. Ik noemde al het PCV-onderzoek dat de EORTC uitvoerde. In dezelfde periode werd in Noord-Amerika door Canadese en Amerikaanse onderzoekers een soortgelijk onderzoek gedaan: twee studies, beide ruim 10 jaar onderweg, en met een soortgelijke uitkomst. Dat is mooi, want dat betekent dat we de resultaten van beide met vertrouwen kunnen bekijken. Maar, indien we hadden samengewerkt was de studie wellicht in 5, 6 jaar afgerond, en waren we allang bij de volgende vraag geweest. Dat realiseerden we ons ook, en de EORTC-studie naar temozolomide chemo-radiotherapie bij het glioblastoom was al een project van zowel Europa als Canada. Daarom is de EORTC vanaf 2004 gaan praten met Noord-Amerikaanse studiegroepen om te proberen de krachten te bundelen, om er een modus te vinden om gezamenlijk vervolgstudies te ontwikkelen. En dat lijkt te lukken.

Tabel 4. Intergroep samenwerkingsverbanden (vetgedrukt: de leidende groep)

- Studie naar ouderen met een glioblastoom
 - EORTC met de **National Cancer Institute-Canada**

 - Studie naar ander adjuvant regime bij het glioblastoom
 - EORTC, **RTOG (USA)**, NCI-C (Canada)

 - Studie naar laaggradige gliomen
 - **EORTC**, NCI-C (Canada), MRC (UK)

 - Studie naar anaplastische gliomen zonder 1p/19q verlies
 - EORTC, **RTOG (USA)**, **NCCTG (USA)**, NCI-C (Canada), MRC (UK)

 - Studie naar anaplastische oligodendrogliomen met 1p/19q verlies
 - **EORTC**, **RTOG (USA)**, **NCCTG (USA)**, NCI-C (Canada), MRC (UK)
-

Vervolgstudies naar het glioblastoom en naar andere hooggradige tumoren met en zonder 1p/19q-verlies zullen gezamenlijk met de de NCI-C, het Canadese kankerinstituut en met Amerikaanse onderzoeksgroepen als RTOG en NCCTG worden uitgevoerd (tabel 4). Dat is minder eenvoudig dan het lijkt: de regelgeving van Noord-Amerika verschilt

van die van Europa - u begrijpt het al: *Government Rule!* Zo is de SUSAR-procedure in Noord-Amerika anders dan hier. Het is complexiteit in het kwadraat: verlies, want het gaat nergens over. De wil bij de onderzoekers is er, maar of het gaat lukken moet worden afgewacht. Als het mislukt, is dat niet in het minst door die toegenomen complexiteit, door de grote verschillen die er bestaan in regels en werkwijze. Het overbruggen daarvan kost veel tijd en inspanning, en een hoge frustratietolerantie – en tijd is geld. Het is een spannende en veelbelovende ontwikkeling, en de wil om te slagen is er. Als het lukt, zal dat een grote winst zijn, maar voor de EORTC DataCenter medewerkers die voor de intergroep coördinatie moeten zorgen, is het een moeras.

Een van de nieuwe studies die op het bord staat, is geïnitieerd in Rotterdam, en onderzoekt hooggradige hersentumoren zonder gecombineerd 1p/19q-verlies. Een parallelle studie wordt ontwikkeld door de Mayo Clinics in de V.S., voor de tumoren met 1p/19q-verlies. Het onderstreept hoezeer we proberen de studies op elkaar af te stemmen. Wij gebruiken hun cognitieve test, zij onze kwaliteit van leven vragenlijst. Het zijn twee complexe studies, omdat voor beide studies het onderzoek op tumormonsters steeds belangrijker wordt. Bovendien moet dat uitgevoerd worden vóór de patiënt in de studie wordt opgenomen. Daarmee wordt de rol van patholoog en moleculair bioloog steeds groter – dat maakt de studies veel ingewikkelder, maar dat is de prijs die we betalen voor de vooruitgang die we boeken. Winst heeft een prijs. Tegelijkertijd biedt het Rotterdam opnieuw de kans om inhoudelijk nauw betrokken te zijn bij een nieuwe generatie neuro-oncologische studies. Het moge duidelijk zijn dat dit soort projecten niet het werk van een eenling is. Wederom is de inbreng van de afdeling pathologie van het Erasmus MC buitengewoon belangrijk voor het welslagen van dit project, thans met versterking in de rol van de moleculair bioloog Winand Dinjens.

Hoe moet de zorg voor de neuro-oncologische patiënt in Nederland en in Rotterdam eruitzien?

Kunnen we nu tevreden zijn met de bereikte resultaten? Nee. Als 26% van de Glioblastoom patiënten na twee jaar nog in leven is, is 74% overleden. Er is dringend behoefte aan verdere verbetering. Nieuwe studies met nieuwe combinaties zijn inmiddels opgestart. Ook voor de meeste andere primaire hersentumoren geldt dat hoewel ze een betere prognose hebben, we ook dan niet verwachten de patiënt te genezen. Dát verbeteren is onze grote uitdaging.

Hoe moet de zorg voor die patiënten georganiseerd worden? Door de lage frequentie van hersentumoren is dit een aandoening die de meeste artsen slechts zelden tegenkomen. Dit geldt zelfs voor neurologen, met gemiddeld één à twee hersentumoren per neuroloog op jaarbasis. Met zo'n lage incidentie is concentreren winst: een arts moet voldoende vaak bepaalde aandoeningen zien om zijn vaardigheid te behouden. Daarom ligt concentratie van de behandeling van hersentumorpatiënten in *dedicated* centra voor de hand. Dat zullen primair die centra zijn waar de combinatie neurochirurgie en radiotherapie aanwezig is, naast een ervaren neuropatholoog en een neuro-oncologisch geïnteresseerde neuroloog. Neuro-oncologie is met recht een multidisciplinair veld. Helaas heeft de goede tolerantie en de makkelijke toediening van temozolomide de gedachte doen postvatten dat gecombineerde chemo-radiotherapie voor hersentumoren een makkelijke behandeling is. Maar men weet niet wat men niet weet. En versplintering is ongewenst.

Binnen de Nederlandse neurologie neemt onze unit een unieke positie in: nergens in Nederland is de neuroloog zo binnen de oncologie gepositioneerd. Deze unieke integratie van neurologen, van de neuro-oncologie binnen een oncologische centrum in plaats van binnen de afdeling neurologie is zeer winstgevend gebleken. Onze rol daarin is naast een algemene begeleidende en een diagnostische, het geven van medicamenteuze behandeling, als standaardbehandeling of in onderzoeksverband. De groep van Jaap Verweij heeft daarin een vroege rol gespeeld - zijn historische vergissing om het onzin te vinden om voor subgroepen gliomen (lees: oligodendrogliomen) aparte chemotherapie-schema's te bedenken, is hem bij deze vergeven. Thans zijn Karin van der Rijt en Stefan Sleijfer onze aanspreekpunten. Hun rol is belangrijk, want als de neuroloog aan oncologie gaat doen, moet hij zich aan oncologische principes houden. Onze patiënten worden nu in tumorwerkgroepen besproken, waarin alle betrokken disciplines aanwezig zijn. Zo komen we tot een benadering van de individuele patiënt op basis van behandelingsprotocollen. Dat kost wellicht tijd – maar ik ben ervan overtuigd dat het kwaliteit oplevert. Winst. De vrijblijvendheid in de individuele patiëntenzorg van enige jaren terug, waarin ieder deed wat hem goeddunkte, is gelukkig voorbij.

Bij multidisciplinaire behandelingen moet het behandelingsproces van de individuele patiënt centraal gesteld worden en niet de organisatie van losse afdelingen. Eind

jaren '90 voerden wij op de polikliniek Neuro-Oncologie in de Daniel het zogenaamde *one-stop*-principe in: we realiseerden ons dat patiënten vaak van ver kwamen, en onderkenden de noodzaak dat op één dag alles afgehandeld diende te worden: bloedonderzoek, MRI-scan, bezoek aan polikliniek neuro-oncologie en eventueel de interne oncologie. Dit bleek effectief – alhoewel daarmee het plannen van de afspraken beduidend ingewikkelder is geworden en het ook de nodige flexibiliteit van de betrokken artsen vereist. De onderkenning van de te lange wachttijden voorafgaand aan de operatie en de te lange wachttijden tussen operatie en radiotherapie leidde twee jaar terug tot de instelling van een Erasmus MC brede werkgroep Anders Werken, nu voor hersentumorpatiënten. Die heeft tot veel aanpassingen geleid, met name bij de afdeling neurochirurgie: belangrijke en moeilijke aanpassingen ook, omdat er veel andere afdelingen bij betrokken zijn. Bovendien, en met name: steeds duiken er problemen op door de schaarste van operatiekamers en door beperkte MRI-faciliteit. En daar komt bij dat vanuit de organisatie bezien het efficiënter werkt om de afdelingen centraal te stellen. In die zin is 'anders werken' ook inefficiënter werken: verlies dus. Het vereist medewerkers die het grotere belang zien dat gediend wordt: de zorg voor de individuele patiënt. Kwaliteitseisen maken het niet goedkoper! Een belangrijke verbetering van de zorg is de aanstelling van een nurse practitioner geweest, die deels bij de neuro-chirurgie en deels bij de neuro-oncologie op de loonlijst staat. Daarmee geeft Marit Eland persoonlijk gestalte aan de integratie van de zorg, aan de continuïteit van het zorgproces. Meer dan individuele artsen is deze categorie hoger opgeleide verpleegkundigen verantwoordelijk voor kwaliteitsverbetering van de zorg – ik wil in één adem ook Daphne Hoefnagels noemen.

We zijn er in Rotterdam echter nog lang niet, er is geen reden tot tevredenheid. Het is elke keer slikken als patiënten die al langer in het Rotterdamse onder behandeling zijn, uiteindelijk elders of zelfs in het buitenland geopereerd moeten worden. Dat kan toch niet bedoeld zijn met de kreet 'Harvard aan de Maas'. Patiënten met hooggradige gliomen moeten binnen twee tot vier weken geopereerd kunnen worden – anders zijn we als instituut geen knip voor de neus waard. Een ander belangrijk punt van aandacht dat dringend verbetering behoeft, is de psychosociale zorg voor hersentumorpatiënten. Geheugenstoornissen, aandachts- en concentratiestoornissen, persoonlijkheidsveranderingen eisen hun tol - bij de patiënten, maar misschien nog wel meer bij de naasten van de patiënt. Dit is een verwaarloosd gebied, dat de komende jaren systematischer aandacht behoeft dan het tot nu toe gekregen heeft. En een gecombineerde polikliniek neurochirurgie/neuro-oncologie blijft een droom, waarschijnlijk tot de nieuwbouw van het Oncologisch Centrum gereed is. Tot die tijd moeten we ons behelpen met teleferencing en een elektronisch patiëntendossier.

Helaas schept het huidige klimaat in de gezondheidszorg niet bepaald de randvoorwaarden voor verbetering van zorg. Een voorbeeld is de introductie van de gecombineerde behandeling met radiotherapie en temozolomide bij het glioblastoom.

In de nieuwe richtlijn van de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie wordt dit als de nieuwe standaardbehandeling voor dit type hersentumor gezien. Maar dit leidt in een tijd van bezuinigingen tot een uitbreiding van de activiteiten in die centra die de zorg van deze patiëntengroep tot hun taak rekenen: meer patiënten op de polikliniek, meer aanvullende diagnostiek, meer MRI-scans. Naast een uitbreiding van zorg - meer zorg -, betekent dit ook een verschuiving van zorg: binnen bepaalde centra verschijnt een categorie patiënten die tot dan toe elders werd behandeld. Die centra gaan dus meer doen. Hetzelfde geldt voor het introduceren van diagnostiek naar 1p/19q-verlies: voor patiënten een buitengewoon belangrijk prognostisch gegeven. Maar uitbreiding van zorg wordt in de huidige systematiek afgestraft: meer productie in bijvoorbeeld MRI-scans of in 1p/19q-diagnostiek moet door de afdeling zelf gedragen worden, en dat leidt tot reëel budgettaire verlies. Dat kan toch niet de bedoeling zijn? Op die manier is het leveren van een verbetering van de zorg niets anders dan in de eigen afdelingsvoet schieten. En dit probleem wordt nog eens nijpender door de voortdurende academische bezuinigingen.

Hoewel de zorg voor hersentumorpatiënten de hoeksteen van onze afdeling is, is dat niet het enige doel. Eén van de oogmerken van de geneeskunde in het algemeen maar in het bijzonder van het academisch ziekenhuis is om behandelingen te verbeteren. Als een academisch ziekenhuis dat niet doet, is het niets anders dan een groot ziekenhuis: belangrijk voor de directe patiëntenzorg, wellicht ook voor de opleiding van medisch studenten en medisch specialisten, maar niet meer dan dat. Een academisch ziekenhuis dient een *center of excellence* te zijn, in meerdere opzichten, dat patiëntenzorg aan basaal en klinisch onderzoek koppelt, en zo naar de introductie van nieuwe en betere behandelingen streeft. En dat weer doorgeeft: onderwijs. De instelling van deze leerstoel Neuro-Oncologie onderstreept dat het Erasmus MC zo'n *center of excellence* wil zijn, niet alleen voor de behandeling zelf maar ook voor de ontwikkeling van de behandeling van hersentumoren.

Van oudsher heeft de kracht van de Rotterdamse oncologische research gelegen in onderzoek op het grensvlak tussen de kliniek en de fundamentele research. Daarvoor is het ook belangrijk dat het neuro-oncologische onderzoek dat plaatsvindt in het laboratorium van het Josephine Nefkens Instituut, afgestemd blijft op het klinische onderzoek en vice versa, dat we ons met dezelfde vragen bezighouden. Dat betekent niet alleen dat de clinici zich in de basale wetenschappen moeten verdiepen, maar ook het omgekeerde. Ook wat dat betreft is het treurig dat er nog vele jaren voorbij zullen gaan voordat we op één locatie zullen zitten. Ik ben overtuigd van de winst die te halen is door goede onderzoekers als Pim French en Theo Luider nauw bij het klinische onderzoek te betrekken.

De derde poot van de universitaire taak, naast patiëntenzorg en onderzoek, is het

onderwijs. Hier is de neuro-oncologie een academisch buitenbeentje. Het laagfrequente voorkomen van hersentumoren betekent dat het neuro-oncologisch onderwijs zich goeddeels moet richten op specialisten en specialisten in opleiding. In de studie geneeskunde moet een globale basis gelegd worden voor wat betreft voorkomen van hersentumoren, de verschillende soorten tumoren, de symptomatologie, en de behandeling. Het accent van het neuro-oncologisch onderwijs ligt vooral in de postacademische fase, bij onderwijs zowel voor assistenten in opleiding als voor medisch specialisten en fellows. We mogen ons gelukkig prijzen in goede landelijke beroepsverenigingen, maar ook in Europese wetenschappelijke verenigingen die steeds meer overtuigd raken van het belang van onderwijs op het gebied van de neuro-oncologie. En dat is weer in belangrijke mate gestimuleerd door de uitkomsten van het onderzoek van de EORTC Brain Tumor Group. Daarmee is de cirkel onderzoek-behandeling-onderwijs rond. Hoewel spiraal een beter woord is: een spiraal omhoog, want we zijn een paar trapjes hoger gekomen. Maar niet hoog genoeg.

Woorden van dank

An het einde van deze voordracht gekomen wil ik allereerst de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam danken voor het instellen van deze leerstoel, en het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit van Rotterdam en de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum voor mijn benoeming erop. Deze stoel draagt bij aan de kritische massa die nodig is voor het in gang houden van onderzoek naar de behandeling van primaire hersentumoren, dat heb ik het afgelopen jaar al mogen ervaren. Daarmee dank ik ook de commissie die verantwoordelijk is geweest voor de invulling van deze leerstoel, in het bijzonder de collega's Avezaat, Sillevius Smitt, Oosterhuis, Stoter, Levendag en Heimans.

De neuro-oncologie is in Nederland een jong vak. De vroege pioniers uit de jaren '80 als Vecht, Heimans, Haaxma en Twijnstra stonden ook aan de wieg van de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie. Het is verheugend te zien dat in deze groep zich inmiddels een derde generatie aandient: de neuro-oncologie in Nederland leeft! En ik ben de LWNO erkentelijk voor het forum en de collegialiteit die zij al jaren biedt. Van die vroege pioniers hebben met name Jan Heimans en Charles Vecht school gemaakt. Staken beiden in de hun beginjaren nog veel energie in het verdedigen van de aandacht voor oncologie binnen de neurologie – nu is deze vanzelfsprekend. Dat is in belangrijke mate hun verdienste geweest. Heimans is, als eerste Nederlandse hoogleraar neuro-oncologie verbonden aan de Vrije Universiteit, te zien als mijn directe voorganger. Hij gaf een grote impuls aan studies naar de cognitie bij hersentumorpatiënten.

De historie in Rotterdam begint bij de aanstelling van Charles Vecht in de Daniel den Hoed Kliniek, die deze afdeling in een rap tempo uitbreidde en de grondslagen voor een neuro-oncologisch laboratorium vestigde. Charles bracht mij de beginselen van de neuro-oncologie bij, en introduceerde me bij de EORTC - als er iets is wat mij persoonlijk winst heeft gebracht, is het dat wel. De noodzakelijke fusie tussen de Daniel den Hoed en het Dijkzigt met hun totaal verschillende achtergronden heeft voor de neuro-oncologie onthutsend en beschamend veel organisatorische perikelen met zich meegebracht, met meer aandacht voor de man en de scheidsrechter dan voor de bal. De afloop van die perikelen is bekend, en inmiddels geschiedenis. Retrospectief valt ook hier nog een winstpunt te zien. Enerzijds groeide de neuro-oncologie in Rotterdam door, anderzijds ontstond in korte tijd in Den Haag een groot neuro-oncologisch centrum. Hoe het ook zij, zowel de Rotterdamse als de Nederlandse neuro-oncologie is Charles Vecht veel dank verschuldigd.

Het is verheugend dat er een Stichting Hersentumor.nl is ontstaan, door de toewijding van Michel Rudolphie, zoon van een hersentumorpatiënt. Dit initiatief is belangrijk: de neuro-oncologie in Nederland heeft behoefte aan een niet-medische partner die zich op voorlichting en stimulering van de neuro-oncologie richt. Ik verwacht hier veel van.

Ik ben veel, heel veel dank verschuldigd aan collega's in de EORTC: Denis Lacombe, spil op het DataCenter, en de vele clinici die actief zijn binnen de EORTC Brain Tumor Group. Het is een voorrecht om voorzitter van die club te mogen zijn. De verdere schaalvergroting naar intergroepstudies is mogelijk geworden dankzij goede relaties met Noord-Amerikaanse collega's. Het is bijzonder om te zien hoe zich in een paar jaar een uitgebreid internationaal neuro-oncologisch netwerk heeft ontwikkeld.

Vanaf het begin van het aantreden van Peter Sillevius Smitt eind 1994 in Rotterdam is er goede taakverdeling tussen ons geweest. Zijn vertrek als hoofd van de Neuro-Oncologie Unit was een verlies, maar toch ook weer winst: een afdelingshoofd Neurologie die de neuro-oncologie een warm hart toedraagt, is een buitengewoon voordelige zaak. Ik ben hem zeer erkentelijk voor onze jarenlange en vruchtbare samenwerking.

Ik wil mijn collega's in de Daniel den Hoed kliniek danken voor de sfeer en collegialiteit die daar heerst. En, niet in het minst mijn collega's van onze eigen unit. Niet alles wat met onderzoek te maken heeft is inhoudelijk, met de complexe regelgeving is de organisatorische kant ingewikkelder geworden. Irene van den Heuvel heeft zich hierin vastgebeten, en is thans onmisbaar voor de praktische organisatie van het klinische onderzoek. En sinds jaar en dag zorgt Ria van Straten voor het dagelijks reilen en zeilen van de Neuro-Oncologie Unit. Hier wil ik ook mijn dagelijkse collega's, Walter Taal en Jacolien Bromberg danken: het is een kostbaar iets, je omringd te weten door collega's met wie het goed en vruchtbaar samenwerken is. Te meer omdat ik vaak en zelden tevergeefs een beroep op hen doe. Dat geldt ook voor de samenwerking met onze assistenten. Het is een voorrecht om te werken in een klein ziekenhuis dat academische pretenties heeft, met recht het beste van twee werelden.

Het echte slot betreft natuurlijk een woord van dank voor het thuisfront. Mijn ouders wil ik danken voor alles wat ze deden, inclusief het stimuleren van mijn universitaire opleiding – en wellicht moet ik ook hun ouders daar weer voor danken.

Ooit droeg ik mijn proefschrift op 'aan de meisjes', en naar ik later begreep heeft dat de nodige wenkbrauwen doen fronsen. Die meisjes zijn nu groot geworden, dames eigenlijk. Het is een genoegen en een plezier geweest om hun ontwikkeling de afgelopen jaren te hebben mogen zien - alhoewel ik soms wat details heb gemist: de neuro-oncologie is nu eenmaal internationaal geworden. Maar ik beloof plechtig voortaan duidelijker te communiceren waar ik nu weer heen ga. En dames zijn het geworden - de eerste activiteiten van de ceremoniestaf betroffen de aanschaf van een feestjurk. En, zoals onze groenteboer ooit sprak: Weer een meisje? Geeft niets, die jongens komen vanzelf wel.

Tot slot Anne. Met je werk als docent aan een middelbare school ben jij ook een nieuwe ontwikkeling begonnen. Dat doe je met veel overtuiging en wellicht met meer uren dan ik maak. Wat opvalt en mij boeit is je grote belangstelling en je inzet voor het wel en wee van de individuele leerling, je vermogen om de mens achter de leerling te zien. Dat is bijzonder. Volgzaam ben je nog steeds niet, maar zoals ik in 1994 al zei: daarom heb ik je ook niet uitgekozen.

Ik heb gezegd.

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

ISBN 97-8907790-63-85

