

Oncologica

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. J.W.R. Nortier

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de inwendige geneeskunde
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 22 juni 2001.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijne Heren, leden van het College van Bestuur,
Mijne Heren, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch
Centrum,
Dames en Heren Studenten,
Zeer gewaardeerde toehoorders.

Eind mei van dit jaar toonde de titelpagina van “Time Magazine” de volgende tekst: “
Er is nieuwe ammunitie in de oorlog tegen kanker, dit zijn de kogels”.
Wanneer men het blad openslaat blijkt het te gaan om een pilletje dat met ongekende
precisie kankercellen buiten werking stelt.
Dit pilletje, STI 571, of Glivec, remt een specifieke tyrosine kinase afhankelijke groei-
factor receptor en de proto-oncogenen BCR-ABL en KIT die deze groeifactor recep-
tor tot expressie brengen.
Deze behandeling blijkt uitermate effectief bij chronisch myeloïde leukemie en bij
een niet resectabele, gemetastaseerde gastro-intestinale stromacel tumor, hetgeen een
vrij zeldzame vorm van maagkanker is, uitgaande van de diepere lagen van de maag-
wand. In de wandelgangen spreekt men over “gisten”.
Tijdens de laatste bijeenkomst van de “American Society of Clinical Oncology”
in mei van dit jaar, bezocht door een record-aantal van 26000 kankerspecialisten,
vormde dit het hoogtepunt van de bijeenkomst.

Naast chirurgie, bestaat de standaard behandeling van kanker uit radiotherapie en
systemische therapie, zoals chemo- en hormonale therapie.
Helaas zijn deze behandelingen op den duur toch vaak onvoldoende effectief en tre-
den frequent bijwerkingen op.
Een meer doelgerichte behandeling, zoals recent in Time Magazine beschreven, waar-
bij alleen kankercellen worden getroffen en gezonde cellen ongemoeid worden gela-
ten, lijkt logisch en zal tot een oncologisch optimisme leiden onder wetenschappers
en klinici die zich met het vraagstuk kanker bezighouden.

Men zou deze toegenomen kennis over kanker “oncologica” kunnen noemen.

De vraag is nu of we aan de vooravond staan van meer doelgerichte therapieën geba-
seerd op primaire tumorkenmerken, ook bij meer frequent voorkomende tumor-
soorten, of dat dit toch uitzonderingen blijven.
Helaas zijn er gedurende de laatste 30 jaar,
sinds president Nixon de oorlog aan kanker verklaarde, nogal wat teleurstellingen
te verwerken geweest.

Wel is er een enorme vooruitgang geboekt ten aanzien van het ontstaan en de kennis
over de groei van kankercellen.

Wereldwijd spelen virale infecties een causale rol bij 20% van de patiënten met kanker. Door gerichte vaccinatieprogramma's zal deze oorzaak van kanker voor een groot deel kunnen worden teruggedrongen.

De voortekenen zijn verder gunstig dat er een bredere toepasbaarheid op therapeutisch gebied zal komen van alle kennis op cellulair en moleculair gebied, nu het effectief materiaal van de mens volledig in kaart is gebracht.

Dit zal waarschijnlijk leiden tot de tweede transitie van de systemische behandeling van kanker.

De vraag is echter of de patiënt met kanker in de Westerse wereld op dit moment en ook in de komende jaren er zijn of haar voordeel mee kan doen.

Er zullen eerst de nodige klinische studies moeten worden uitgevoerd en het is mijns inziens niet te verwachten dat het zo snel zal gaan als met STI 571, waarvoor vooralsnog een zeer beperkt indicatiegebied bestaat.

De hoop die in Time Magazine wordt gewekt zal door menig oncoloog in de spreekkamer moeten worden gerelativeerd en ook dit is logisch en behoort tot de oncologica.

Hoe is de situatie in Nederland met het probleem kanker?

Sinds 1989 wordt in Nederland een nauwkeurige registratie bijgehouden van de incidentie van kanker. Dit behoort tot een van de hoofdtaken van de 9 integrale kankercentra.

Terwijl de sterfte aan hart- en vaatziekten aanzienlijk afneemt is dit bij de meest frequent voorkomende vormen van kanker helaas minder duidelijk het geval.

Ondanks het afgenomen nicotinegebruik en het landelijke screeningsprogramma voor mammacarcinoom en cervixcarcinoom, sterven nog altijd ongeveer 37.000 van de 65.000 mensen bij wie jaarlijks in Nederland de diagnose kanker wordt gesteld.

De overlevingswinst van adjuvante therapie bij veel voorkomende tumoren zoals mammacarcinoom en coloncarcinoom is helaas te gering voor een zichtbaar effect in de jaarlijkse mortaliteitscijfers.

Daarentegen werd tussen 1990 en 2000 een daling van de mortaliteit aan borstkanker vastgesteld van 10% in het Verenigd Koninkrijk en van 5% in de Verenigde Staten.

Onderzoekers menen dat deze verbetering is ontstaan door screening en door betere behandeling vooral het gebruik van tamoxifen als adjuvante behandeling. Of deze zelfde daling van de mortaliteit in Nederland zal plaatsvinden, zal de komende jaren moeten blijken. Recente gegevens uit de regio Zuid-Oost Nederland zien er hoopvol uit.

Wanneer door screening geen overlevingswinst kan worden vastgesteld, kan dit wel van waarde zijn voor de kwaliteit van leven.

Bij vroegere diagnostiek zijn tumoren vaak kleiner en kan het orgaan waar zij van uit zijn ontstaan, behouden blijven.

Voorbeelden hiervan zijn de mamma (behouden zelfbeeld), de larynx (behouden stem) en de urineblaas (geen urostoma).

Bij screening op prostaatkanker worden asymptomatische patiënten gevonden, die na behandeling wel een achteruitgang van hun kwaliteit van leven hebben, die vergelijkbaar is met symptomatische patiënten en waarbij niet duidelijk is of de mortaliteit aan prostaatkanker in de gescreende populatie afneemt.

Derhalve zal, totdat studies laten zien dat deze winst in mortaliteit daadwerkelijk wordt gevonden, screening op prostaatkanker niet moeten worden geadviseerd buiten studieverband.

Dit zelfde geldt ook voor screening op colorectaal carcinoom, longcarcinoom en ovariumcarcinoom.

Hoe is de medische oncologische behandeling van patiënten met kanker in Nederland georganiseerd?

De behandeling van een patiënt met kanker is bijna altijd multidisciplinair.

Een internist die zich met oncologische problematiek bezig houdt, noemt zich, mede vanwege internationale contacten, medisch oncoloog, wat de vraag oproept of er ook niet-medisch oncologen zijn.

Het zal U dan ook niet verbazen dat er tegenwoordig chirurg-oncologen, gynaecoloog-oncologen en radiotherapeut-oncologen zijn. Het zou derhalve taalkundig zilverder zijn te spreken over internist-oncologen en niet over medisch oncologen.

In Nederland bestaat een hecht netwerk van oncologische zorg tussen de 2 categorale kankerziekenhuizen, de 8 academische ziekenhuizen, de 9 integrale kankercentra en de overige algemene ziekenhuizen.

Het consulentensysteem, een tweede belangrijke taak van de integrale kankercentra, zorgt voor een unieke vorm van intercollegiale toetsing die door zijn volledigheid in Europa niet wordt geëvenaard. In elk Nederlands ziekenhuis wordt de problematiek bij een patiënt met kanker tijdens een oncologie bespreking getoetst en zo nodig van advies voorzien door consulenten van buiten.

Dit hele proces kan worden geoptimaliseerd door intensiever gebruik te maken van gedigitaliseerde beeldvorming en telecommunicatie.

Door een systeem te ontwikkelen met het verder uitwisselen van gegevens over belangrijke beslismomenten c.q. complicaties tijdens het ziektebeloop van de patiënt

met kanker kan dit systeem van oncologische consultatie aan kwaliteit winnen.

Een vorm van uitwisseling tussen de medisch oncologen in een regio waarbij men kortdurend bij elkaar in de keuken kijkt, zal het regionale netwerk kunnen versterken. Dit zal ook een stimulerend effect kunnen hebben op het initiëren van en participeren in klinisch onderzoek.

Hoe groot is de behoefte aan medisch oncologen in Nederland?

In Nederland waren per 1 april 2001 185 internisten geregistreerd in het aandachtsgebied medische oncologie en 61 internisten in beide aandachtsgebieden haematologie en medische oncologie. Dit betekent dat één medisch oncoloog beschikbaar is voor 60.000 inwoners, er van uitgaande dat alle medisch oncologen full-time werken. Dit steekt gunstig af ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk, waar begin 2001 138 medisch oncologen als consultant waren aangesteld. Het plan is dit aantal in Groot-Brittannië te laten toenemen tot 265 in het jaar 2006.

Voor een optimale oncologische zorg en vanwege de maatschappelijke ontwikkeling van meer flexibele werktijden, zal het aantal medisch oncologen dat in Nederland wordt opgeleid, de komende jaren moeten groeien.

Hoe worden medische oncologen opgeleid?

De opleidingsduur tot internist bedraagt in Nederland 6 jaar.

Sinds ongeveer 15 jaar zijn door de Nederlandsche Internisten Vereeniging aandachtsgebieden ingesteld.

De opleiding in een aandachtsgebied duurt 18 maanden.

Hoewel het mogelijk is dit binnen de 6-jarige internisten opleiding te volgen, is het in de praktijk zo, dat het vaak nog 6-12 maanden doorloopt, nadat de internistenopleiding is voltooid.

Het is in dit kader zinvol stil te staan hoe de situatie in Europa is.

Door de European Society of Medical Oncology (ESMO), is in 1998 een standaard programma opgesteld voor de opleiding tot medisch oncoloog in Europa.

De totale opleidingsperiode duurt 6 jaar, te beginnen met een periode interne geneeskunde van tenminste 2 jaar, gevolgd door een opleiding in de oncologie gedurende 3 tot 4 jaar.

Gedurende deze laatste periode dient tenminste 1 jaar een klinische stage gevolgd te worden met voldoende aanbod van gevarieerde oncologische problematiek, gevolgd door een jaar poliklinische zorg.

Hetzij cursorisch, hetzij als stage zal tijdens de opleiding aandacht moeten worden besteed aan radiotherapie, oncologische chirurgie, radiodiagnostiek, nucleaire

geneeskunde, pathologisch onderzoek, klinische farmacologie, epidemiologie, tumor-immunologie en klinische genetica.

Tijdens het gehele opleidingsprogramma zullen multidisciplinaire werkgroepen en patiëntenbesprekingen worden bijgewoond, waarbij er ook aandacht moet zijn voor het voorbereiden en uitwerken van klinische protocollen.

Er dient ondersteuning te zijn van en samenwerking met oncologie verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten.

Ook dient er voldoende aandacht te zijn in de opleiding voor palliatieve zorg en psycho-sociale begeleiding.

Eén aspect wat hierbij mijns inziens niet vergeten mag worden en behoort tot de professionele verantwoordelijkheid van de medisch oncoloog is de condoléancebrief naar de familie of naasten van de patiënt na diens overlijden.

In tekstboeken wordt nauwelijks of geen aandacht besteed aan de verantwoordelijkheid van een arts na het overlijden van zijn of haar patient. Het schrijven van een condoléancebrief was in de 19e eeuw een geaccepteerde verantwoordelijkheid van de arts en vormde een belangrijk onderdeel van de steun die aan de nabestaanden van de overledene werd gegeven. Helaas wordt dit tegenwoordig nogal eens nagelaten. Hoewel het niet vaak wordt besproken, kan een condoléance brief de medisch oncoloog zelf helpen zijn of haar verdriet over het verlies van een patiënt te verwerken. Door familieleden wordt deze brief niet alleen gewaardeerd bij het verwerken van het verlies van de overledene, maar er ontstaat ook een positief gevoel naar de behandelend arts. Dit beïnvloedt alle toekomstige contacten, niet alleen met de betrokken arts, maar ook met andere artsen.

Het nalaten van het schrijven van een condoléancebrief moet dan ook als meer dan een ommissie worden beschouwd. In de medische wereld met toenemende technologische ontwikkelingen blijft menselijkheid tegenover patienten en hun familie uitermate belangrijk, vooral als het gaat over leven en dood.

Hoe passen de Europese adviezen voor de opleiding tot medisch oncoloog in de Nederlandse opleidingsituatie?

De opleiding tot internist in Nederland wordt bijna altijd deels in algemene niet-academische opleidingsklinieken, en deels in academische ziekenhuizen gevolgd. De assistent geneeskundige in opleiding tot internist komt tijdens deze periode voldoende in contact met basale oncologische problematiek. Soms wordt ook al een stage op een oncologische afdeling gevolgd. De optimale opleidingsduur in Nederland van een medisch oncoloog is mijns inziens dan ook 2 jaar binnen de 6-jarige opleiding tot internist.

Dit sluit voldoende aan bij de Europese richtlijn en is goed in te passen in de in Nederland traditioneel hoog kwalitatieve opleiding tot internist met gedetailleerde visitaties.

Is er plaats voor een examen aan het eind van de opleiding?

Vanaf 1989 organiseert de ESMO een examen dat op vrijwillige basis kan worden afgelegd. De geslaagden worden met stip opgenomen in de ledenlijst van de ESMO. Dit examen bestaat uit 60 multiple choice vragen die het gehele gebied van de klinische oncologie met relevante vertakkingen naar basale gebieden bestrijken. De ervaring leert dat het een goede afsluiting is van de opleiding van een medisch oncoloog die aan het begin van zijn professionele carrière staat.

Inmiddels is het vrijwillige karakter van het examen in Duitsland, Zwitserland en Slovenië opgeheven.

De Nederlandse jonge klaren krijgen op dit moment een stimulerend advies zich op vrijwillige basis voor het examen aan te melden, wanneer zij zich registreren voor het aandachtsgebied.

Naast deze toets van kennis op een bepaald tijdstip is ook een beoordeling van vaardigheden en gedrag van belang. Dit laatste is een continu proces, en kan alleen worden beoordeeld door de opleider.

Het ligt voor de hand dat wanneer ook eindtermen voor de aandachtsgebieden binnen de interne geneeskunde worden vastgesteld, wordt nagedacht hoe deze getoetst worden en hoe het proces van herregistratie en de vereiste nascholing zal worden uitgevoerd.

Tijdens een recent gehouden debat tijdens de succesvolle 13e internistendagen bleek slechts een minderheid van de aanwezigen voor een internisten examen te zijn en was er meer enthousiasme voor het huidige visitatiesysteem van de opleidingen in combinatie met toetsing van vaardigheden en attitudes tijdens zogenaamde CEXen hetgeen een afkorting is van Clinical Evaluation Exercises. Met het oog op de eenwording van Europa denk ik dat naast een continue beoordeling van internisten in opleiding door de opleider, het instellen van voortgangstoetsen c.q. het instellen van een objectief internisten-examen als onderdeel van het verkrijgen van de registratie internist onvermijdelijk is. Dit zelfde geldt qualitate qua ook voor de aandachtsgebieden.

Klinisch oncologisch onderzoek in Nederland.

Op initiatief van een aantal internisten in het aandachtsgebied medische oncologie werd in 1997 de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) opgericht.

Eén van de doelstellingen van de NVMO is het bevorderen van klinisch onderzoek.

Gaarne zou ik hier wat meer in detail op in willen gaan.

Van oudsher neemt Nederland een vooraanstaande plaats in in de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC), die al geruime

tijd het klinisch oncologisch onderzoek in Europa op een unieke wijze organiseert. Nederlandse oncologen leveren een zeer actieve bijdrage aan Europese klinische studies, wat blijkt uit het feit dat Nederland de grootste participant is. Uit een recent overzicht over de jaren 1998 t/m 2000 staat het Leids Universitair Medisch Centrum op de 7e plaats als geaffilieerd instituut op basis van deelname aan 11 EORTC groepen en deelname van 301 patiënten aan klinische studies waarvan 85 in het jaar 2000.

Binnen de top 10 staan nog 4 andere Nederlandse kankercentra.

Sinds de jaren 80 van de vorige eeuw is door de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelminafonds de commissie klinisch vergelijkend onderzoek (CKVO) ingesteld. Deze commissie beoordeelt fase II en III studies en adviseert over subsidiëring van het datamanagement. De organisatie hiervan is door de integrale kankercentra ter hand genomen waardoor Nederland een vooraanstaande internationale positie binnen het klinisch vergelijkend onderzoek inneemt.

Stemt dit nu tot tevredenheid over de kwaliteit en kwantiteit van het klinisch oncologisch onderzoek in Nederland?

Ik meen van niet en zal trachten uit te leggen waarom.

Het aantal patiënten dat op jaarbasis in het kader van CKVO en EORTC goedgekeurde studies behandeld wordt, is fors teruggelopen; begin jaren 90 bedroeg dit aantal nog ruim 3000, in 1999 was dit afgenomen tot 2100.

Het aantal studies dat per jaar aan het CKVO wordt aangeboden is afgenomen van gemiddeld 18 per jaar in de jaren 80 tot 5 à 6 gedurende de laatste jaren.

Minder dan 5% van de kankerpatiënten in Europa en in Nederland zeker niet meer wordt in studieverband behandeld. In de Verenigde Staten is dit slechts 2%.

Er is een toename van bureaucratie rondom het uitvoeren van klinische studies als gevolg van voorschriften van regelgevende instanties.

Voor multicentrische studies vindt sinds kort een centrale toetsing plaats door een door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek erkende Medisch Ethische Toetsings Commissie met een uitvoerbaarheidsverklaring van de andere participerende ziekenhuizen. Hoewel de procedure in opzet aan efficiëntie moet winnen, valt dit in de praktijk tegen omdat de wetgeving hieromtrent te weinig transparant is en er te weinig met het veld is gecommuniceerd bij de totstandkoming hiervan.

Uit een in oktober vorig jaar gepubliceerd overzicht in de British Medical Journal blijkt Nederland in Europa op Italië na het laagst te scoren ten aanzien van het percentage patiënten dat daadwerkelijk in studies wordt opgenomen in vergelijking met het vooraf ingeschatte aantal patiënten. Nederland scoort 50%, België 85%, Duitsland 90%, Frankrijk 100% en Zwitserland zelfs 130%.

Er is te weinig infrastructuur voor klinisch onderzoek in de algemene ziekenhuizen.

Formeel is er in deze ziekenhuizen geen onderzoekstaak en derhalve geen formatie, hoewel in de jaarverslagen publicaties van stafleden vaak met enige trots vermeld worden.

Patiënten en het publiek in het algemeen zijn onvoldoende geïnformeerd over de mogelijkheden om in studieverband te worden behandeld en wat de opbrengst van klinisch onderzoek kan zijn.

Hoe nu kan hierin verbetering worden aangebracht?

De NVMO heeft een commissie klinisch onderzoek ingesteld, samengesteld uit een vertegenwoordiger per integraal kankercentrum, verdeeld over categorale, academische en algemene ziekenhuizen.

Deze commissie heeft als doelstelling het klinisch oncologisch onderzoek in Nederland beter te coördineren, de infrastructuur in vooral de algemene ziekenhuizen te verbeteren, versnippering en concurrentie van studies te voorkomen en de participatiegraad te verhogen.

De commissie denkt dit te kunnen bereiken door in nauwe samenwerking met de integrale kankercentra, de commissie toegepast klinisch onderzoek (voorheen CKVO) en het Koningin Wilhelmina Fonds de voorwaarden voor het uitvoeren van grotere fase III studies vooral in de algemene ziekenhuizen te verbeteren. Hierbij wordt gedacht aan het aanstellen van ervaren research verpleegkundigen en trial coördinatoren die een faciliterende functie voor de onderzoekers kunnen hebben.

Dat dit in Nederland kan blijkt uit de klinische studies die al geruime tijd door HOVON worden gecoördineerd bij volwassen patiënten met haematologische maligniteiten en bij de recent uitgevoerde zogenaamde 4+ studie waarbij hoge dosis chemotherapie werd onderzocht naast standaard adjuvante chemotherapie bij patiënten met mammacarcinoom en een hoog risico op het ontwikkelen van metastasen op afstand.

Een ontwikkeling die hierop aansluit is de recent opgerichte Borstkanker Onderzoeksgroep met de afkorting BOOG.

Vanuit het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON), een werkgroep van de Vereniging van Integrale Kankercentra met gemandateerde leden uit de regionale tumorwerkgroepen, werd al langer de behoefte gevoeld een multidisciplinair samengestelde onderzoeksgroep op te richten om vooral klinisch fase III onderzoek bij borstkanker te initiëren, en te bevorderen.

Een tweetal interessante studievoorstellen zullen op korte termijn worden uitgewerkt. Het eerste voorstel betreft het wel of niet adviseren van adjuvante chemotherapie bij in opzet curatief behandelde patiënten met mammacarcinoom met alleen een micro-metastase in de schildwachtklier zonder ongunstige prognostisch kenmerken in de primaire tumor. Het tweede voorstel behelst de vraag of chemotherapie iets toevoegt aan optimale adjuvante hormonale therapie bij patiënten met een hormonaal gevoelig mammacarcinoom die in aanmerking komen voor adjuvante systemische therapie.

Het is overigens de bedoeling dat de commissie klinisch onderzoek van de NVMO en de BOOG intensief zullen samenwerken.

De hoop en mijn verwachting is dat het gaat lukken, dat in samenwerking met de CKTO, de integrale kankercentra en de Nederlandse Kankerbestrijding, de organisatie van het klinisch onderzoek in Nederland kan worden gestimuleerd door middel van nationale studiegroepen.

Hierbij is financiële ondersteuning anders dan door de farmaceutische industrie belangrijk om te voorkomen dat studie-coördinatoren te zeer afhankelijk worden van gelden van de farmaceutische industrie.

Is er nog plaats voor hormonale therapie naast de klassieke chemotherapie en de moderne doelgerichte therapie op de kankercel zelf of haar directe omgeving?

Alvorens hier verder op in te gaan wil ik eerst iets zeggen over de rol van oestrogenen bij het ontstaan van borstkanker.

Oestrogenen kunnen als carcinogeen directe cel proliferatie stimuleren en als procarcinogeen DNA schade veroorzaken. Het procarcinogene effect van oestrogenen is het resultaat van een metabole conversie van de belangrijkste oestrogenen 17 β -oestradiol en oestron naar catechol oestrogenen die door verdere oxidatie kunnen worden omgezet in reactieve quinonen. Quinonen en hydroquinonen kunnen vervolgens vrije radicalen produceren waardoor DNA schade kan optreden. De hydroxylering van 17 β -oestradiol of oestron komt tot stand onder invloed van verschillende cytochrome p 450 afhankelijke enzymen zoals CYP 1 A1/A2 en Cyp 1 B1.

De metabolisering van oestrogenen is weefsel specifiek en de plaats van hydroxylering is afhankelijk van de aanwezige enzymen.

17 β -Oestradiol kan in menselijk borstklierweefsel worden gehydroxyleerd op de 2, 4 en 16 plaats.

Er zijn aanwijzingen dat 4-hydroxy-estradiol en niet 2-hydroxy-estradiol carcinogeen is.

Er zijn studies verricht waarbij de verhouding 4 hydroxy / 2 hydroxy-oestradiol of oestron hoger was in maligne dan in benigne mamma weefsel.

Het is mogelijk dat de ratio 4 hydroxy / 2 hydroxy oestradiol of oestron in een bepaald weefsel een belangrijke factor vormt voor de kans op maligne ontaarding. Nader onderzoek of er verschillen zijn van metabolisering van oestrogenen tussen gezond en maligne borstklierweefsel met focussing op enzym activiteit van Cyp 1 B1 en CYP 1 A 1 en de ratio 4 hydroxy / 2 hydroxy oestradiol/oestron, zal moeten aantonen of dit kan worden bevestigd.

Een verschuiving naar 4 hydroxy-oestradiol in maligne borstklierweefsel zou de toegenomen incidentie van mammacarcinoom in de geïndustrialiseerde landen kunnen verklaren.

Het verband tussen oestrogenen en borstkanker werd voor het eerst gelegd door de Schotse chirurg Beatson die in 1896 een dramatische verbetering vaststelde van een premenopausale vrouw met een uitgebreide vorm van borstkanker nadat hij de eierstokken had verwijderd.

Het duurde hierna 70 jaar voordat de oestrogeen receptor werd ontdekt als lid van een familie van hormoonreceptoren in de celkern. De oestrogeen receptor bleek een uitstekende voorspeller van de gevoeligheid voor hormonale therapie en bleek ook een uitstekend doel voor gerichte medicamenteuze behandeling.

Het anti-oestrogeen tamoxifen werd ontwikkeld en heeft voor miljoenen vrouwen met borstkanker winst opgeleverd in de zin van grotere genezingskansen en soms langdurige palliatie met weinig bijwerkingen bij gemetastaseerde ziekte.

Het concept van een hormoon met een receptor die op simpele wijze kan worden geblokkeerd lijkt eenvoudig, maar is, als zo vaak in het menselijk lichaam, toch ingewikkelder. Tamoxifen werkt ook niet altijd en er treedt uiteindelijk bij gemetastaseerde ziekte altijd resistentie op.

Hoe komt dit?

Het blijkt dat er verschillende oestrogeen receptoren zijn: oestrogeen receptor α en β en varianten. De oestrogeen receptor heeft een 5-tal domeinen met verschillende functies, waardoor o.a. binding aan het DNA en gen transcriptie wordt geactiveerd. Het gen voor de oestrogeen receptor α ligt op chromosoom 6, voor oestrogeen receptor β op chromosoom 14. Beide receptoren kunnen door oestradiol worden geactiveerd. De ratio tussen de beide receptoren is in tumorweefsel van de mamma anders dan in gezond mammaweefsel.

Tumoren met een duidelijke positieve progesteron receptor hebben vaak een lager gehalte aan de oestrogeen receptor β , terwijl tumoren met een negatieve progesteron receptor vaker een hoger gehalte aan oestrogeen receptor β hebben. Er zijn aanwijzingen dat een hogere concentratie van oestrogeen receptor β een minder gunstige prognose voorspelt. Het gunstig effect van tamoxifen treedt vooral op bij activiteit van de α oestrogeen receptor en niet van de β oestrogeen receptor.

Tamoxifen resistentie zou kunnen worden veroorzaakt door afname en/of mutatie van de α oestrogeen receptor. Echter bij 50% van de tumoren die resistentie tonen voor tamoxifen, wordt een normale α oestrogeen receptor activiteit gevonden. Er zijn ook aanwijzingen dat een toename van oestrogeen receptor varianten een rol hierbij spelen.

Tamoxifen is een partiële inhibitor van oestrogene activiteit. Diverse co-activatoren en co-repressoren spelen een rol bij de door tamoxifen veroorzaakte agonistische oestrogene activiteit.

Inmiddels zijn zuiverder anti-oestrogenen ontwikkeld zonder agonistische activiteit. Er worden geen co-activatoren aangetrokken en er is sprake van versnelde receptor degradatie. De eerste klinische studies tonen een gunstig effect, ook wanneer tamoxifen resistentie is opgetreden.

Deze nieuwe inzichten in de functie van de hormoon receptoren bij borstkanker kunnen de weg openen naar effectievere anti-oestrogene therapie.

Na de menopauze is de concentratie van oestrogenen in het lichaam aanzienlijk lager. De productie van oestrogenen vindt dan voornamelijk plaats in vet- en spierweefsel door omzetting van androgenen in oestrogenen onder invloed van het enzym complex aromatase. Dit enzym is de snelheid bepalende stap van de aanmaak van oestrogenen in de post-menopauze en kan geremd worden door aromatase-remmers. De al lage oestrogeen spiegels bij postmenopausale patienten dalen tot extreem lage waarden. Tot voor kort werd aangenomen dat bij het hormonaal gevoelig mammacarcinoom deze daling verantwoordelijk was voor het gunstig effect van aromatase-remmers. Echter, de concentraties van oestrogenen in tumorweefsel van de mamma bij pre- en postmenopausale patienten verschillen niet en zijn vergelijkbaar met de waarden die in het serum gevonden worden bij pre-menopausale patiënten. Door de Jong werd recent aangetoond, dat zowel door steroidale als niet steroidale aromatase-remmers, aromatase activiteit in de tumor geremd werd en dat dit aanleiding gaf tot lagere oestrogeen spiegels in de tumor. Ook dit is dus een vorm van doelgerichte therapie gericht op een specifiek kenmerk van de tumor.

Bij alle nieuwe ontwikkelingen moet mijn inziens de hormonale behandeling van kanker niet worden vergeten.

De uitdaging voor de toekomst zal zijn de mechanismen waardoor resistentie ontstaat te ontdekken en/of te doorbreken.

ONCOLOGIE EN HET LUMC.

De mission statement van het LUMC is: "Beter zijn, beter worden". Een voorwaarde om lang te kunnen leven is niet ziek te zijn, maar beter te worden en te blijven. Verdere ontwikkeling van het vakgebied medische oncologie zal afhangen of we er in slagen alle basale kennis over de kankercel en zijn omgeving toe te passen in ons therapeutisch arsenaal. De behandeling zal beter worden, meer doelgericht zijn en daardoor tot minder ongewenste bijwerkingen aanleiding geven.

Wat kan de bijdrage van het LUMC zijn in het beter worden van de patiënt met kanker?

Hiervoor komt het meest in aanmerking de kennis en de onderzoekslijnen, die al jaren succesvol worden uitgeoefend, op het gebied van de tumor-immunologie en de

genetica. Een belangrijke taak van ons immuunsysteem is het herkennen en elimineren van lichaamsvreemde structuren zoals getransformeerde tumorcellen. Deze herkenning gaat middels een groep van receptoren (HLA moleculen) aan het celoppervlak van de antigeen presenterende cellen (APC's) die als het ware worden gelezen door andere cellen van het immuun systeem zoals T-lymfocyten.

In tumorcellen is een enorme divergentie van HLA expressie waar te nemen met vaak een populatie van cellen die tot een verminderde HLA-expressie aanleiding geeft, waardoor de tumorcellen aan de immuunherkenning van T-lymfocyten kunnen ontsnappen.

Door de afdeling Immuno-hematologie/Bloedbank van het LUMC is belangrijk onderzoek verricht naar de vraag hoe de herkenning van T-lymfocyten door tumorcellen kan worden verhoogd.

De hoop is dat dit zal leiden tot effectieve adoptieve cellulaire immuun-therapie waarbij tumorspecifieke cytotoxische T-cellen, een doelgerichte behandeling op maat vormen.

Een tweede immunotherapeutische mogelijkheid is het ontwikkelen van tumorvaccins. Door Osanto en Schrier zijn in het research laboratorium van de afdeling Klinische Oncologie twee nieuwe tumorantigenen bij melanoom en mammacarcinoom geïdentificeerd en gekarakteriseerd. Vanuit de GMP productiefaciliteit zullen vaccinatie studies bij kankerpatienten worden ontwikkeld met behulp van dit soort gezuiverde tumorantigenen en peptiden al dan niet gepresenteerd door autologe dendritische antigeen presenterende cellen van de patient.

Een derde ontwikkeling, die vanuit tumor-immunologisch oogpunt interessant is, zijn de eerste positieve resultaten van remissies bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom na een non myelo-ablatieve allogene stamceltransplantatie. Het werkingsmechanisme blijkt te berusten op het effect van donor T-lymfocyten die zijn geactiveerd in het kader van een immunologische reactie van de allogene stamcellen. Deze immunologisch gemodificeerde antitumor effecten zullen in studieverband door de afdeling Medische Oncologie in samenwerking met de afdeling hematologie, verder worden onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en mammacarcinoom.

De in Leiden van oudsher geïntegreerde afdeling klinische oncologie met radiotherapeut-oncologen en medisch oncologen vormt een goede basis om de gecombineerde effecten van systemische behandeling en radiotherapie te bestuderen.

Wanneer onder invloed van systemische therapie en/of radiotherapie tumorcellen in hun groei worden geremd en uiteindelijk te gronde gaan, verloopt dit via het proces van apoptose of geprogrammeerde celdood.

Het recent afgesloten onderzoek naar de meerwaarde van voorbestraling bij de ope-

ratieve behandeling van het rectumcarcinoom met de totale mesorectale excisie heeft het effect van radiotherapie op kenmerken van apoptose aangetoond.

Het onderzoek naar moleculaire intermediären van apoptose en hun rol bij het bepalen van de gevoeligheid voor therapie zal op het research laboratorium klinisch oncologie verder worden uitgebreid.

De multidisciplinaire aanpak van patiënten met bot en weke delen-sarcoom en van patiënten met een maligniteit van distale slokdarm en maag op de zogenaamde “slik-poli”, zijn voorbeelden van een optimale samenwerking met respectievelijk de afdeling orthopedie en chirurgische oncologie. Hierdoor wordt participatie in klinisch onderzoek sterk bevorderd. Dit blijkt uit het grote aantal patiënten dat is geïncludeerd in een studie naar de waarde van pre-operatieve chemotherapie bij het adenocarcinoom van distale slokdarm en maag, “de Magic Trial” en in een studie met een intensief of klassiek chemotherapie schema bij het osteosarcoom.

De geïntegreerde polikliniek voor patiënten met een mammacarcinoom met de aanstelling van een aantal mammacare verpleegkundigen zal de zorg voor deze categorie patiënten optimaliseren en de mogelijkheden voor toegepast klinisch onderzoek verder vergroten.

5 tot 10% van de 10.000 patiënten per jaar met mammacarcinoom in Nederland en 5 tot 10% van de 7.000 patiënten per jaar met coloncarcinoom hebben een erfelijke basis.

Sinds 1985 werkt de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren aan de registratie van families met een verhoogd risico op erfelijke tumoren. In totaal worden thans van 7 verschillende tumorsoorten dragerstambomen opgesteld.

Dit heeft geleid tot adviezen ten aanzien van preventieve screening en profylactische therapieën. Door verdere samenwerking tussen de STOET, de afdelingen maag-, darm- en lever ziekten, klinische oncologie, chirurgische oncologie en klinische en humane genetica is er een uitstekend klimaat voor het ontwikkelen van innovatieve strategieën bij dragers van of patiënten met een erfelijke vorm van kanker.

De wetenschap die de karakterisering van genen en genproducten bestudeert, “Genomics” en de functie van de genen, “Proteomics”, zal de komende 5 jaar in het LUMC een enorme impuls krijgen.

Een van de 6 thema’s van het Leidse genomics profiel is kanker. Dit zal gericht zijn op het hele traject van fundamentele inzichten naar kliniek: oorzakelijk onderzoek naar de functie van de genen die bij erfelijke kanker verstoord zijn en moleculair onderzoek naar modifierende genen en omgevingsfactoren die het ontstaan en de ernst van kanker beïnvloeden.

Het onderzoek bij darmkanker, borstkanker en huidkanker, gericht op de

ontwikkeling van preventieve therapieën en pre-symptomatische diagnostiek, is ingebed in een breed kanker-genomics platform.

Participatie in dit platform zal stimulerend zijn voor de afdeling Klinische Oncologie.

ONDERWIJS EN ONCOLOGICA.

De afdeling klinische oncologie beschouwt de inspanning met betrekking tot het onderwijs in de opleidingen geneeskunde en biomedische wetenschappen als een essentiële taak, die in hoge mate geïntegreerd is met de opleiding tot medisch specialist.

Het gevestigde multidisciplinaire karakter van de oncologie, zowel op klinisch als op preklinisch gebied, geeft studenten, aio's en aankomende specialisten een uitstekende mogelijkheid zich in de oncologie te bekwalamen.

Het schakeljaar zoals dat in het nieuwe curriculum geneeskunde in het 6e jaar moet worden ingevuld, past hier uitstekend in en kan als basis dienen voor een verdere oncologische loopbaan.

De eerste ervaringen met het probleem-gestuurd onderwijs, vorm gegeven door zelfstudie-opdrachten aan de hand van klinische presentaties, werkgroep-bijeenkomsten en responsie colleges zijn stimulerend.

Opvallend is de actieve participatie van de studenten. Het proces van docent tot consultant en coach leidt tot een toename van interactie onder studenten waardoor leerdoelen gemakkelijker worden bereikt.

Voorwaarden zijn wel: een vergelijkbare inspanning van alle studenten bij de voorbereiding en een gemotiveerde groep docenten.

Met de introductie van vroege praktijk contacten vanaf het 4e jaar moet de belasting van docenten, die voor een groot deel uit het middenkader van de wetenschappelijke staven van de diverse afdelingen zullen moeten worden gerecruteerd, verantwoord blijven.

Bij overbelasting moet gevreesd worden voor kwaliteitsverlies.

Dit neemt niet weg dat het traject dat is ingeslagen, waarbij een ziek orgaan van een patient niet op de voorgrond staat maar een patient met een bepaalde klacht en waarbij naast inhoudelijke kennis, vaardigheden en attitude even belangrijk zijn, wordt voortgezet.

Dit zal leiden tot een nieuwe generatie artsen die in een overzichtelijke periode hun einddoel kunnen bereiken.

Dames en Heren, aan het slot van mijn rede gekomen, wil ik graag enige woorden van dank spreken.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Ik dank U voor het in mij gestelde vertrouwen dat U met mijn benoeming hebt getoond.

De combinatie van onderzoeker, klinicus, docent en manager is zoiets als het bekende schaap met 5 poten. Het is een uitdaging om vanuit een niet-universitair opleidings-ziekenhuis mijn weg te vinden in het LUMC.

Hoewel alle boven genoemde eigenschappen bij elke academische arts geacht worden uitstekend te zijn, is dit in de praktijk toch niet altijd zo. Ik beschouw het als één van mijn taken deze eigenschappen zo goed mogelijk bij iedereen tot bloei en tot uiting te laten komen.

Gaarne wil ik mijn opleiders in de interne geneeskunde bedanken voor hun uiteenlopende bijdragen aan mijn vorming tot internist.

De periode in het Rode Kruis Ziekenhuis in Den Haag van 1975 tot 1977 was van grote waarde. De voorbeeldfunctie die Han Roos, Wim Cost en Frits Gerritzen op ons assistenten hadden was uniek, alleen al door hun verschillende karakterstructuren.

Zij waren in het klassieke model van de meester-gezel opleiding de ideale meesters waarmee men zich kon identificeren.

Het jaar opleiding in Johannesburg, Zuid Afrika van 1977 tot 1978 aan de Universiteit van Witwatersrand onder leiding van Professor Bothwell bracht mij in contact met de Angelsaksische opleiding tot internist, die meer dan in Nederland is toegespitst op parate gedetailleerde kennis, het demonstreren van afwijkende bevindingen bij het lichamelijk onderzoek en de manier waarop dit het best kan worden gepresenteerd.

De periode in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht van 1978 tot 1985 heeft mij doen kiezen voor endocrinologie en oncologie, waarbij de volgorde zich in de loop der tijd omdraaide. Hierdoor is de endocrinologische oncologie mij altijd blijven boeien.

Ab Struyvenberg en Jaap van der Sluijs Veer deden een Leidse wind door de Utrechtse wereld waaien.

De basis voor mijn oncologische loopbaan werd gelegd in de werkgroep oncologie, met Co Vendrik, Jan Schornagel, en Jan Neijt.

Helaas zijn Frits Gerritzen en Jaap van der Sluijs Veer niet meer onder ons. Ik ben verheugd dat Han Roos en Wim Cost hier vandaag aanwezig kunnen zijn.

Vijftien jaar Diakonessenhuis Utrecht van 1985 tot 2000 hebben een grote medische ervaring opgeleverd. Het accent op de oncologie werd steeds groter en het lukte met ondersteuning van gemotiveerde oncologie verpleegkundigen in een vrij groot aantal klinische studies te participeren. De stimulerende werkomgeving met goed lopende specialisten opleidingen maakte de beslissing de overstap naar het LUMC te

maken niet zo gemakkelijk.

De mening van mijn maat en vriend Joost Hoekstra was: deze kans krijg je nooit meer. Het was mij toen al duidelijk dat ik niet de enige zou zijn die zo'n kans zou krijgen.

De maatschap interne geneeskunde/maag-darm-leverziekten in Utrecht wens ik alle succes toe de komende tijd, vooral met de verdere ontwikkeling van het speerpunt oncologie.

De regio Utrecht heeft zich ontwikkeld tot een hecht netwerk zoals ik dat nu ook terugvind en verder hoop te ontwikkelen in de IKW regio.

De samenwerking met Geert Blijham, Emiel Voest, Peter Slee en Cees Rodenburg en andere medisch oncologen in de IKMN-regio heb ik zeer gewaardeerd en dient als voorbeeld hoe kan worden samengewerkt. Het instellen van regionale refereravonden op de diverse locaties werkte zeer stimulerend.

Hooggeleerde Meinders, beste Edo,

Jij hebt mij als eerste benaderd met de vraag of de leerstoel Klinische Oncologie in het LUMC iets voor mij zou zijn.

Door je enthousiasme, je klinisch georiënteerde instelling, je goed georganiseerde divisie interne geneeskunde en je duidelijke ideeën over hoe we in Nederland verder moeten met de interne geneeskunde en zijn diverse aandachtsgebieden, was ik snel overtuigd dat deze functie een interessante uitdaging zou zijn.

Het is goed om ons te realiseren dat wij allen internisten zijn en met het moedervak verbonden moeten blijven.

Ik zal je steunen dit idee de komende jaren verder uit te dragen.

Hooggeleerde Breedveld, beste Ferry:

Als voorzitter van divisie 2 heb je mij vanaf 1 juni vorig jaar uitstekend opgevangen. Er is een duidelijke structuur van de afdeling gekomen waarbij gekozen is voor 2 subafdelingen: radiotherapie en medische oncologie.

Met het beleidsplan voor de komende 2 jaar schept dit duidelijkheid en is er een goede basis beide subafdelingen verder te ontwikkelen.

De plezierige en integere wijze waarop je leiding geeft aan divisie 2 wordt door mij bijzonder op prijs gesteld.

Hooggeleerde Noordijk, beste Ed:

Hoewel ik je niet kende voordat ik voor deze functie werd benaderd en schaken niet mijn hobby is, lijkt het alsof ik je al jaren ken.

Ik ben je zeer dankbaar voor de manier waarop je mij hebt ingewerkt, aanvankelijk in een bekend etablissement in Oegstgeest en later op de werkvloer. Je opgewekte instelling en de manier waarop je met "deadlines" omgaat heeft indruk op me

gemaakt en is een prima manier om te overleven als de werkdruk te groot wordt. Onze vakgebieden lopen aan de basis weliswaar uiteen maar hebben elkaar steeds nodig. Het zal de uitdaging voor de komende jaren zijn hoe we daar verdere invulling aan geven.

Stafleden van de subafdeling medische oncologie:

Er is geruime tijd met een beperkt aantal stafleden door jullie veel werk verzet. De combinatie van patiëntenzor, consulentenschappen in het IKW en een vrij grote onderwijstaak lieten niet veel tijd over voor ander werk. Desalniettemin is door Susan Osanto en Peter Schrier belangrijk tumor immunologisch onderzoek verricht en is de basis gelegd voor translationeel onderzoek vanuit het laboratorium naar de kliniek.

Door Jan Keizer en Marianne Nooij is met hun uitgebreide klinische expertise op het gebied van respectievelijk gastro-enterologische en urologische oncologie, het botsarcoom, mammacarcinoom en gynaecologische oncologie veel klinisch onderzoek verricht.

Helaas hebben we veel te vroeg van Jan afscheid moeten nemen.

De komst van de nieuwe stafleden Hans Gelderblom en Christien Seegeren zal hij niet meer meemaken. Met de deeltijd aanstelling van Hans Vasen als deskundige op het gebied van erfelijke vormen van kanker, en het toetreden van Margot Tesselair tot de staf, zal de formatie vanaf 1 september a.s. zodanig zijn, dat er weer tijd is voor ook leuke dingen. Er komen dus betere tijden; ik hoop de komende jaren op jullie enthousiaste inzet te mogen rekenen.

Overige stafleden van de subafdeling radiotherapie en stafsecretariaat:

Er is enige onevenwichtigheid in de verhouding tussen het aantal radiotherapeut-oncologen en medisch oncologen, maar dit zal op korte termijn worden hersteld. Het enthousiasme dat jullie uitstralen komt de sfeer tijdens het werk en de consulentenschappen ten goede. De mogelijkheden om gezamenlijk ook klinisch onderzoek te doen, zullen in de toekomst moeten worden uitgebuit.

Zonder secretariële ondersteuning van Els Stoopman, Wil Mol, Rolinka Feijten en vooral van Anita de Wit, Hedy Stenebome en Bernadette Peters zouden de internisten het hoofd niet boven water hebben kunnen houden. Hartelijk dank hiervoor.

Collegae medisch oncologen in de ziekenhuizen van het Integraal Kankercentrum West:

Tijdens een tweetal IKW seminars buitenslands heb ik jullie ook op informele wijze leren kennen. Jullie betrokkenheid bij de oncologische zorg en de collegiale informele wijze hoe jullie met elkaar omgaan, creëert een wij-gevoel dat we moeten uitbuiten. Ik spreek de hoop uit dat we ons netwerk de komende jaren nog hechter kunnen maken ten behoeve van optimale diagnostiek en behandeling van oncologische patiënten.

De IKW werkgroep medische oncologie zal hierin een centrale rol kunnen vervullen.

Verpleegkundigen van de afdeling klinische oncologie C-8 en de polikliniek B3.

Jullie inzet is van onschatbare waarde voor het welzijn van de oncologische patiënt. Deze kan alleen zo goed zijn door jullie hechte teamgeest en de goede collegiale verhoudingen, hetgeen blijkt uit het geringe aantal vacatures in de voor jullie overdadige arbeidsmarkt.

De verpleegkundige research is door Jan Ouwerkerk op hoog niveau gebracht en kan hopelijk onder zijn leiding worden uitgebreid.

Jullie vaktijdschrift heeft als titel ONCOLOGICA, wat mij ertoe bracht mijn oratie deze titel te geven. Het is onlogisch een oncologische patient te behandelen zonder een oncologisch geschoolde verpleegkundige.

Medewerkers van het research laboratorium Klinische Oncologie:

Het fundamentele onderzoek dat jullie verrichten staat in het algemeen nog vrij ver van een directe toepassing bij een patiëntenbehandeling. Een vertaalslag naar de kliniek kan toch als een donderslag komen. In onze toekomstplannen kunnen we niet zonder jullie doorzettingsvermogen dat zeer wordt gewaardeerd.

Dames en Heren studenten:

Medische oncologie is een boeiend vakgebied dat door de enorme toename in kennis op moleculair biologisch terrein in een stroomversnelling dreigt te geraken. Terwijl nu nog klassieke behandelingen zoals chemotherapie en hormonale therapie worden gegeven, zal dit over 5 jaar aanzienlijk zijn veranderd met meer doelgerichte therapieën op de kankercel of zijn directe omgeving. U hebt de mogelijkheid dit de komende jaren op de voet te volgen en Uw bijdrage hieraan te leveren

Lieve Josien, Lodewijk en Susan.

Voor jullie kwam mijn overstap naar Leiden min of meer uit de lucht vallen. Het zo intensief met je werk bezig zijn en er zo weinig thuis over te zeggen, heb ik de laatste 3 kwartier proberen goed te maken.

Ik hoop dat ik jullie niet heb teleurgesteld. Jouw steun zal ik nodig hebben zoals jij mij altijd de ruimte hebben gegeven dit intensieve werk te doen, Josien.

In deze vertrouwde omgeving, waar wij elkaar in onze studententijd hebben leren kennen, moet het lukken ons levensgeluk voort te zetten.

Ik heb gezegd.