



**PULMONALE ONCOLOGIE  
NIET IMMUUN VOOR BEHANDELING**

JOACHIM G.J.V. AERTS



**PULMONALE ONCOLOGIE**  
**NIET IMMUUN VOOR BEHANDELING**

Oplage 200  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6229-0

© Joachim G.J.V. Aerts, oratiereeks Erasmus MC  
24 april 2015

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).

**PULMONALE ONCOLOGIE**  
**NIET IMMUUN VOOR BEHANDELING**

REDE

In verkorte vorm uitgesproken  
ter gelegenheid van het aanvaarden  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
met als leeropdracht pulmonale oncologie  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 24 april 2015

door

JOACHIM G.J.V. AERTS



*Meneer de Rector Magnificus, leden van het college van bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, leden van de raad van bestuur van het Erasmus MC, Mijnheer de Decaan, Leden van de Raad van Bestuur van de Stichting Amphia, zeer gewaardeerde collegae, familie vrienden, studenten en overige toehoorders.*

## **Inleiding algemeen**

**D**e titel van deze rede is ‘pulmonale oncologie niet immuun voor behandeling’ en ik wil u laten zien hoe in een korte periode de behandelmogelijkheden voor pulmonale oncologische aandoeningen ingrijpend aan het veranderen zijn en welke consequenties dit heeft.

Het wordt als een opvallende combinatie gezien, een arts die zowel in een perifeer ziekenhuis, het Amphia ziekenhuis in Breda, als in een academisch ziekenhuis, het Erasmus MC te Rotterdam, werkt. Ik wil u vanmiddag laten zien dat samenwerking tussen academie en periferie noodzakelijk is om optimale zorg voor de patiënt te garanderen.

## **Inleiding Mesothelioom Pulmonale Oncologie**

**H**et is daartoe allereerst van belang dat ik u laat zien wat het vakgebied pulmonale oncologie inhoudt. Pulmonale oncologie omvat de kwaadaardige ziekten van de longen en het borst en longvlies waarvan de belangrijkste longkanker en mesothelioom zijn.

## Longkanker

**L**ongkanker is de belangrijkste doodsoorzaak aan kanker in Nederland en in heel de westerse wereld. Het gaat hier niet om hoe vaak het voorkomt maar het aantal mensen dat eraan overlijdt. Helaas is het zo dat de grote meerderheid van patiënten met de diagnose longkanker al in een niet te genezen stadium is op het moment van eerste symptomen en eraan overlijdt. Na 2 jaren is nog slechts 20 van de 100 patiënten in leven. Er is een geringe verbetering in de levensverwachting van een patiënt met longkanker in de jaren 2000 tot 2010. Dit verschil wordt met name veroorzaakt door de toegenomen mogelijkheden van behandeling bij patiënten met een vroeg stadium van longkanker. Dit komt door verbeteringen in de behandelmogelijkheden van radiotherapie en thoraxchirurgie en de inzet van adjuvante behandelingen.

Maar het overgrote deel van de patiënten wordt dus gediagnosticeerd in een stadium waarin er al uitzaaiingen op afstand zijn. Dit noemen we stadium IV ziekte. Daarvan leeft minder dan 10% van de mensen 2 jaar na de diagnose. En in deze categorie patiënten was de prognose niet indrukwekkend veranderd, tot iets meer dan 10 jaar geleden. Toen deed een nieuwe behandeloptie zijn intrede bij longkanker, de EGFR mutatie gerichte therapie. Dit was de introductie van geïndividualiseerde behandeling bij longkanker.

Een EGFR mutatie is een fout in het genetisch materiaal, het DNA, van een cel waardoor een dergelijke cel een ongeremde groei krijgt en een kankergezwell wordt. Hiervoor is een gericht medicijn beschikbaar die deze EGFR signalering blokkeert en daardoor de tumorgroei afremt. Het blijkt dat in Nederland deze afwijking in ongeveer 10% van de patiënten met longkanker wordt gevonden. De overlevingscurve van een patiëntengroep die een EGFR mutatie heeft en behandeld wordt met gerichte medicatie laat zien dat 40% van de patiënten 2 jaar na diagnose nog in leven is en een gedeelte van deze patiënten kan meerdere jaren ziektecontrole bereiken met dit soort middelen. Als u dat vergelijkt met de overlevingscijfers met chemotherapie ziet u welk een invloed deze nieuwe gerichte behandeling heeft.



## Geïndividualiseerde behandeling bij longkanker

Inmiddels is aangetoond dat er veel meer van dit soort genetische afwijkingen bij longkanker voorkomen. En steeds weer blijkt dat in de meerderheid van de patiënten de overleving beter is als zij behandeld worden met gerichte medicatie tegen de gevonden afwijking.

Het toont aan dat longkanker niet langer immuun is voor behandeling en dat moeten we dus optimaal benutten. Het is dus zaak dat onderzoek gedaan wordt naar de aanwezigheid van behandelbare afwijkingen in het genetisch materiaal bij patiënten.

Dit vindt plaats door onderzoek van het tumorweefsel dat bij een patiënt wordt afgenomen. Ondanks dat er dus zulke grote voordelen voor patiënten te bereiken zijn en het feit dat de behandeling zijn intrede deed in 2004 blijkt toch dat in 2013 in maar 73% van de patiënten die daarvoor in aanmerking kwam deze EGFR mutatie bepaald is. Dat betekent dat 27% van de patiënten niet getest is en dus de mogelijkheid van een levensverlengende therapie is onthouden. Opvallend is dat dit percentage verschillend is in de diverse ziekenhuizen.

Ik moest hier speciaal aan denken toen ik een aantal weken geleden van huis uit vertrok om naar Harlingen te rijden. Ik woon in Steenbergen, en inderdaad voor de gemiddelde randstad bewoner ligt dat ergens onder de rivieren richting Zeeland. Je rijdt dan dus van zuidwest naar noord Nederland. Daarover doe ik zo'n 2 uren. Tussen de regio's die je dan passeert zijn er grote verschillen in het aantal patiënten bij wie de aan of afwezigheid van mutaties wordt onderzocht. De reden voor de reis naar Harlingen en daarna Terschelling was om daar een jaarlijkse cursus te verzorgen samen met een aantal collega's die als doel heeft kwaliteitsbevordering van de Nederlandse longartsen op het gebied van de oncologie, de Wengen op de Wadden cursus. Aan motivatie om zo'n cursus te geven is dus geen gebrek.

Natuurlijk speelt hierbij een belangrijke rol dat de EGFR mutatie de eerst gevonden genetische afwijking was die daadwerkelijk klinische consequenties had maar het behoeft wel aandacht, zeker dus ook omdat er nu zoveel meer genetische veranderingen bekend zijn.

## Mesothelioom en asbest

Een andere belangrijke ziekte binnen de pulmonale oncologie is het mesothelioom, longvlieskanker. Mesothelioom is een ziekte, die ontstaat door contact met asbestvezels. Het leek de ideale stof voor een groot aantal gebruikstoepassingen. Het is sterk, vuurvast, makkelijk verwerkbaar, isolerend, goedkoop en is daardoor veelvuldig gebruikt. Bijvoorbeeld in de pakken van brandweermensen. Het is verwerkt in de scheepsbouw, in huizen. Ons werkterrein in het Erasmus MC bevat ook asbest.

Helaas is het zo dat asbest vele ziektes veroorzaakt, goedaardig en kwaadaardig. Dat heeft te maken dat cellen in ons lichaam deze vezels niet op kunnen ruimen. Dit leidt tot een continue reactie van deze cellen. Naast asbestose waarbij in de longen een toename is van bindweefsel zijn dat ook diverse vormen van kanker zoals, longkanker, strottehoofdkanker, eierstokkanker, darmkanker en dus ook mesothelioom.

Jaren geleden toen prof Bart Lambrecht en ik nog assistent waren hebben we ons afgevraagd of we niet met immunotherapie, een behandeling die de afweer activeert, mesothelioom zouden kunnen behandelen. En zo zijn we, samen met dr. Joost Hegmans, op het idee gekomen om immunotherapie in te zetten als behandeling voor kanker. Vanwege de jarenlange bestaande belangstelling van de afdeling longziekten onder leiding van prof Henk Hoogsteden voor de ziekte mesothelioom, zijn we gestart met het onderzoek.

Hierbij is het van belang dat ik u eerst uitleg hoe het immuunsysteem werkt. Gedurende ons leven krijgen we vele malen te maken met cellen die vreemd zijn voor ons lichaam zoals bacteriën. Deze cellen hebben eigenschappen aan de buitenkant van de cel waardoor zij door ons afweersysteem herkend worden. Deze kenmerken worden antigenen genoemd. Ons afweersysteem herkent deze cellen als lichaamsvreemd en komt in actie. In ons lichaam zijn continue cellen op zoek naar lichaamsvreemde antigenen. Deze cellen worden antigeen presenterende cellen genoemd. De belangrijkste daarvan is de dendritische cel, die een dergelijke cel kan herkennen, maar niet kan uitschakelen. Ze nemen het kenmerk van die cel, oftewel het antigeen, mee naar de lymfeklier wat de binnenring van deze figuur illustreert. In de lymfeklieren zijn deze antigeen presenterende cellen in staat andere immuuncellen, de cytotoxische T cellen, te activeren die dan specifiek gericht worden tegen het antigeen wat door de antigeen presenterende cel herkend was. Deze cytotoxische T-cellen treden vervolgens uit de lymfeklier en gaan via de bloedbaan naar de weefsels om de lichaamsvreemde cel te illumineren. Daarna dooft de reactie uit door activatie van andere cellen van het immuunsysteem. Het ontstaan van een kanker cel is een proces waarbij een cel geleidelijke veranderingen ondergaat en uiteindelijk geen groeiremming meer kent. In dit stapsgewijze proces ontwikkelt zo'n cel ook antigenen, die herkend kunnen worden door het afweersysteem. Een goede functie van het afweersysteem wordt geremd door andere cellen van het immuunsysteem geactiveerd door de tumor.

Om aan te sluiten bij een metafoor die het afweersysteem vergelijkt met een leger stel ik u voor aan de volgende cellen: de normale lichaamscel, de kankercel, de verkenner als de antigeenpresenterende cel, de kazerne als de lymfeklier waarin de commandant de soldaten aanstuurt en de cytotoxische T-cellen als de soldaten. Zie ook [www.youtube.com/](http://www.youtube.com/)

De antigeenpresenterende cellen zijn te beschouwen als verkenners. Wanneer ze een cel herkennen die een kankercel is maken ze daarvan een foto. Met deze foto gaat de verkenner terug gaan naar de kazerne en laat daar aan de commandant laten zien wat voor soort vijand hij heeft gezien. De commandant instrueert daarna de soldaten tot een gerichte reactie tegen die cel.

Deze vergelijking met een leger leent zich ook goed om uit te leggen hoe een ontwikkelende tumor zich ook kan onttrekken aan de afweerreactie. Zo kan een dergelijke cel oftewel de indringer zich zo goed vermommen dat hij niet kerkend kan worden. Dat betekent in geval van kankercellen dat zij geen of onvoldoende antigenen aan het oppervlak tot expressie brengen. In dat geval herkennen de verkenners de cel niet en kan de cel delen.

Ook kan een indringer zich afschermen door een kogelvrijvest aan te trekken zoals kankercellen zich beschermen tegen de cytotoxische T-cel reactie. Zij kunnen zich afschermen van de omgeving waardoor zij ongestoord door kunnen groeien, ze bouwen als het ware een muur rond zich heen. Zij kunnen voorkomen dat er een reactie op gang komt en de generale staf gealarmeerd wordt door de verkenners uit te schakelen.

Elke stap in de functie van het leger kan beïnvloed worden. Ook kan er een soort evenwicht ontstaan waarbij indringers en soldaten tegenover elkaar staan. Wie eens op Flanders Fields geweest is en de loopgraven van de eerste wereldoorlog heeft gezien kan zich daar iets bij voorstellen. Als je je dat voorstelt kan je ook inbeelden dat mensen soms na jaren toch weer een metastase een uitzaaiing ontwikkelen De kanker heeft de loograven durven verlaten en wint de strijd.

Wat de uitdaging voor de komende jaren zal worden is onze immuuntherapie af te stemmen op de indringers. En een van de kenmerken van dit soort indringers is dat zij zich ook weer aanpassen aan de nieuwe omstandigheden. Op het moment dat er geen soldaten zijn is er geen noodzaak om een kogelvrijvest te dragen. Pas op het moment dat de tumorcellen aangevallen worden zullen zij de loopgraven ingaan. Het is een complex schaakspel of kat en muisspel waarbij we ons op dit moment teveel richten op een aspect tegelijk van dit complexe schaakspel.

## Dendritische cel therapie bij mesotheliom

**W**ij hebben aangetoond dat bij patiënten met een mesotheliom en longkanker er maar heel beperkte aanwezigheid is van de verkenners en daarom zijn er dus ook vaak geen soldaten in actie.

Het gaat hierbij om de dendritische cellen als verkenners. Door stoffen die de kanker uitscheidt wordt de werking van deze cellen voorkomen. Het is mogelijk gebleken om buiten het lichaam deze cellen te maken uit bloedcellen van patiënten. Deze cellen moet dan ook geleerd worden waartegen ze het afweersysteem moeten activeren. Zij moeten dus buiten het lichaam in contact gebracht worden met tumorantigenen. Dit hebben wij gedaan door de cellen te laten groeien in de aanwezigheid van gelyseerde tumorcellen van de patiënt zelf. Deze cellen worden daarna ingespoten in de patiënt om hun werk te doen. Om terug te komen op de metafoor is het dus het opleiden van de verkenners door ze uit het lichaam te halen en in het laboratorium van het Erasmus MC op te leiden. Daar krijgen ze de foto zien van de indringer waartegen ze de commandant moeten waarschuwen om het leger te activeren. Na een voltooide opleiding worden de cellen ingespoten en vinden zij hun weg naar de generale staf alwaar ze de commandant op de hoogte brengen van de aanwezigheid van een indringer en de natuurlijke afweerreactie op gang brengen zoals u die eerder heeft gezien.

In de kliniek hebben wij laten zien dat deze behandeling kan leiden tot een reductie van de tumorgrootte. Zoals ik al zei is er een continue reactie en tegenreactie van de tumor. De tumor induceert cellen die het afweersysteem remmen. In het muismodel zijn door promovendi binnen onze groep experimenten gedaan waarbij is aangetoond dat het uitschakelen van de verschillende immuunremmende cellen leidt tot een verbetering van de werking van onze immuunbehandeling. Dit is van essentieel belang om de werking van immunotherapie te verbeteren. Een dergelijke methode hebben we recent ook in een patiënt studie toegepast. Dit toonde aan dat er steeds een geïndividualiseerde behandeling per patiënt nodig is, die in de tijd aangepast moet worden.

Een groot probleem met onze huidige vorm van dendritische cel immuuntherapie is dat steeds tumorweefsel van de patiënt zelf moest worden verkregen. Dit blijkt maar in een beperkt aantal patiënten mogelijk en is ook heel bewerkelijk.

De afgelopen jaren hebben we ons daarom gericht op een andere manier om een lysaat van tumorcellen te verkrijgen hetgeen we nu gedaan hebben middels het genereren van cellijnen van een aantal patiënten. Deze cellijnen kunnen in het laboratorium onbeperkt gekweekt worden en hieruit wordt een lysaat bereid. Dit voorkomt alle eerder genoemde bezwaren en leidt ertoe dat we meer patiënten kunnen behandelen. Momenteel zijn we gestart met een onderzoek waarin deze nieuwe behandeling wordt toegepast. Dit onderzoek vanuit de afdeling longziekten kan alleen in nauwe samenwerking met de afdelingen hematologie, farmacie en interne oncologie plaatsvinden.

## Immuuntherapie bij longkanker

Ook bij longkanker lijkt immuuntherapie een plaats te gaan krijgen. Recentelijk zijn de voorlopige resultaten van een gerandomiseerde studie bij patiënten met longkanker bekend geworden waarbij voor het eerst is aangetoond dat een vorm van immuuntherapie beter werkt dan de standaardbehandeling en zelfs zodanig dat het leven van mensen met normaal een prognose van enkele maanden nu jaren kan worden. Reeds eerder werd de werkzaamheid aangetoond bij andere vormen van kanker, zoals melanoom. Helaas is het zo dat deze vorm van immuuntherapie, waarbij als het ware het kogelvrij vest wordt opgeheven, maar bij een beperkte groep, ongeveer 20% van de behandelde patiënten werkt. Op basis van de beschikbare kennis in de basale wetenschap moeten we dit aantal de komende periode flink uit kunnen breiden.

Alle reden dus om hoopvol te kijken naar immuuntherapie als een behandeling waarbij pulmonale oncologie niet meer immuun is voor behandeling. Maar hierin schuilt wel een gevaar. Tot voor enkele jaren werden onderzoekers die werkten aan immuuntherapie bij longkanker gezien zoals Don Quichot van La Mancha, die je maar bezig moest laten zijn in een laboratorium en op congressen liefst op de laatste dag in de middag samen moest laten komen. Dat is de afgelopen jaren wel veranderd. Immuuntherapie is nu een modeverschijnsel en iedereen struikelt over elkaar heen zowel firma's als onderzoekers om aan immuuntherapie te werken. De internetzeepbel in de immuuntherapie voor kanker. Veel beschikbare kennis wordt niet gebruikt in een wedloop om de eerste te zijn. Betere samenwerking tussen basale wetenschappers en klinici voorkomt veel onnodig mogelijk negatief uitvallend onderzoek. We moeten voorkomen dat de immuuntherapiezeepbel als hij klapt er niet toe leidt dat een aantal behandelmogelijkheden niet optimaal benut worden of zelfs niet verder onderzocht zullen worden.

## Belang wetenschappelijk onderzoek

Dit onderstreept weer het belang van wetenschappelijk onderzoek. Veel van deze behandelingen zijn, gelukkig zou ik haast zeggen, in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Ik zie het als een plicht maar eigenlijk ook als een voorrecht dat behandelteams van longkanker in deze tijd van grote ontwikkelingen mee kunnen werken aan onderzoek en hun patiënten wetenschappelijk onderzoek en participatie aan experimentele vormen van therapie aan kunnen bieden.

## Wetenschappelijk onderzoek voor de patiënt

**H**et belang van deelname aan onderzoek geldt namelijk ook voor de patiënten. Nieuwe behandelingen zijn ontwikkeld doordat in een eerder stadium andere patiënten bereid zijn geweest deel te nemen aan onderzoek. Het is opvallend dat juist in de groep mensen met een ernstige ziekte de bereidheid om deel te nemen aan onderzoek groot is. Onderzoek betekent een belasting voor de patiënt. Omdat onderzoek vaak in centra plaatsvindt betekent dit dat patiënten moeten reizen om deel te nemen. Een veel gehoorde opmerking is dat patiënten niet bereid zouden zijn tot reizen en bij voorkeur zorg dicht bij huis hebben. Dat geldt overigens ook voor behandelingen.

Ik vind dit een veel misbruikt argument dat het onderzoeksklimaat schaadt. Natuurlijk moet er goede zorg zijn op een plaats dichtbij die voor mensen vertrouwd is, zeker wanneer patiënten in de laatste levensfase komen, maar als ik dagelijks zie hoe gemotiveerd de patiënten zijn om mee te werken aan onderzoek is het duidelijk dat patiënten zelf tot zeer veel bereid zijn. Een tegenargument is dat ik alleen een selectie van patiënten zou zien. Ik kan daarop zeggen dat ook in het Amphia ziekenhuis de bereidheid om aan onderzoek deel te nemen groot is. Ze zijn bereid enkele uren opgenomen te worden extra puncties te ondergaan in de wetenschap dat er een 50% kans is dat ze een nep medicijn ofwel een placebo behandeling krijgen.

## Practische problemen bij research

**G**oede voorlichting van de kant van researchmedewerkers met heldere uitleg over wat een onderzoek inhoudt is daarbij van groot belang. Patiënten moeten immers precies weten wat het onderzoek inhoudt. De informatiedruk op een patiënt onder de toegenomen regeldruk voor onderzoek is in mijn ogen doorgeschoten en leidt ertoe dat patiënten afgeschrikt worden tot participatie aan onderzoek. Zelfs voor het afnemen van een vragenlijst moet een heel informatieformulier worden doorgenomen.

Hierbij is de rol van de researchmedewerkers cruciaal. Ik mag mij gelukkig prijzen om te mogen werken met een gemotiveerde groep researchmedewerkers zowel in het Amphia Ziekenhuis als in het Erasmus MC. Ik ben dan meestal de hoofdonderzoeker en vandaar uit degene die de voordrachten houdt en op de publicaties vermeld staat maar het is duidelijk dat dergelijke publicaties een prestatie van het hele team zijn.

Ik noemde net al even vragenlijsten. Vragenlijsten naar de kwaliteit van leven van een patiënt gedurende een bepaalde behandeling zijn een belangrijke rol gaan spelen in de beslissingen om bepaalde behandelingen wel of niet te geven. De laatste jaren speelt dit in kankeronderzoek een steeds grotere rol. Deze kwaliteit van leven vragenlijsten worden echter ten onrechte ook verward met de vraag of een behandeling voor een patiënt de moeite waard is geweest. Wij hebben dat recentelijk uitgezocht voor patiënten met een uitgezaaide vorm van longkanker die behandeld worden met chemotherapie door niet alleen de kwaliteit van leven te meten maar ook de “tevredenheid over de behandeling”. Deze vragenlijst is niet eerder gebruikt bij mensen met longkanker in de westerse wereld. Daaruit blijkt dat ook patiënten bij wie de kwaliteit van leven achteruit gegaan is onder de behandeling, aangeven dat zij, alles in overweging nemend en opnieuw de keuze zouden mogen maken, zouden besluiten deze kankertherapie opnieuw te volgen. We moeten dus als onderzoekers naar longkanker het patiënt-perspectief wel op de juiste wijze invulling geven.



## Wetenschappelijk onderzoek voor onderzoekers

Om voor patiënten wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken en om Nederland als onderzoeksland op de kaart te zetten voor de ontwikkelingen van nieuwe medicamenten is het van essentieel belang dat we samenwerken zowel binnen centra als tussen centra. We moeten gezamenlijk werken als behandelaars en op de juiste wijze dit soort onderzoeken regionaal en voor sommige ziekten landelijk organiseren. Dit betekent overigens niet dat ik vind dat dergelijk onderzoek alleen in een academisch ziekenhuis zou moeten plaatsvinden. Ik zie het juist als mijn taak binnen deze leerstoel te organiseren dat onderzoek moet gebeuren in alle ziekenhuizen waar mensen met pulmonale oncologie behandeld worden. Hierbij spelen academische ziekenhuizen, grote opleidingsziekenhuizen en de algemene ziekenhuizen hun eigen rol en moeten ze elkaar versterken. Preklinisch en vroegklinisch onderzoek dient te gebeuren in een academisch ziekenhuis. Verdere fases in het onderzoek moeten juist plaatsvinden in ziekenhuizen waar deze patiënten het meest gezien worden.

Binnen de beroepsvereniging van longartsen, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, heeft dit goed vorm gekregen en heeft dit geleid tot een aantal verschillende onderzoeksprojecten waarbij in Nederland door een groot aantal ziekenhuizen wordt samengewerkt. Hier laten we goed zien hoe academie en algemene ziekenhuizen elkaar versterken. Naast de primaire eindpunten van een studie dus bijvoorbeeld onderzoeken of mensen met behandeling x langer leven dan met behandeling y wordt ook gekeken waarom bepaalde behandelingen wel of niet werken. Zo hebben wij in een deelonderzoek van de NVALT12 studie, waarbij alle ziekenhuizen bloedsamples hebben gestuurd naar het Erasmus MC, laten zien dat een bepaalde immuuncel de overleving van mensen voorspelt.

Een ander voorbeeld om het gebruik van elkaars kracht te illustreren is een onderzoek dat we recent hebben afgerond waarbij 200 patiënten met uitgezaaid longkanker, die behandeld werden met standaard chemotherapie geïncludeerd zijn. Dergelijke patiëntengroepen worden het meest gezien in de algemene ziekenhuizen. In dit onderzoek zijn de meeste patiënten geïncludeerd in het Amphia Ziekenhuis. Bij dit onderzoek zijn ook bloedsamples verzameld. Deze bloedsamples zijn verzonden naar het Erasmus MC voor een speciale bepaling die niet gedaan kan worden in een algemeen ziekenhuis. Op die wijze kunnen we het maximale uit dit onderzoek halen. Dit toont weer waar de samenwerking toe kan leiden. De kwaliteit van het onderzoek stijgt en de kosten van onderzoek dalen wanneer we dit soort afspraken kunnen maken.

## Belang samenwerking

**N**u ik u heb laten zien dat niet elke vorm van longkanker immuun is voor behandeling, en dat we met wetenschappelijk onderzoek de komende jaren flinke stappen moeten kunnen zetten, zullen we zo de zorg in moeten richten. Dat geldt niet alleen voor medicamenteuze behandelingen maar ook voor bepaalde vormen van diagnostiek, radiotherapie, en chirurgie. Hierbij zullen de beroepsbeoefenaars gezamenlijk op moeten trekken met slechts een doel, de individuele patiënt, en de voor die patiënt optimale behandeling. Daar er steeds meer behandelopties zijn met grote impact op de levensverwachting, voor steeds een klein percentage van de longkankerpatiënten, zal er een verandering moeten komen in de organisatie van zorg. Wanneer u zich realiseert dat een aantal van de eerder genoemde genetische afwijkingen maar heel zelden: in 1-3 % van alle longkankers voorkomen betekent dat, dat zelfs in het ziekenhuis waar het afgelopen jaar de meeste longkanker diagnoses gesteld werden, het Amphia ziekenhuis in Breda, er maar 3-6 patiënten per jaar gevonden worden met die specifieke afwijking en dus ook behandeld kunnen worden.

## Belang centralisatie

Dat betekent dat we ons af moeten vragen of dergelijke behandelingen in elk ziekenhuis gegeven moeten worden. Ik pleit voor het centraliseren van deze nieuwe zeldzaam voorkomende behandelingen om een aantal redenen.

Ondanks dat het misschien wetenschappelijk nog maar mager onderbouwd is, is het in mijn ogen evident dat het vaker geven van een bepaalde behandeling leidt tot betere resultaten omdat je als arts, maar ook het hele behandelteam, meer bekend bent met het specifieke ziektebeeld en het medicament dat je geeft.

Dit heeft ook een belangrijke impact op de kosten omdat de inzet van deze middelen efficiënter is als je ze vaker geeft. En de uitbreiding van de behandelmogelijkheden zal onvermijdelijk leiden tot een toename van de kosten. Deze nieuwe medicijnen zijn duur, een nieuwe mutatiegerichte behandeling kost 3-5000 euro per maand. In 2013 werd landelijk 519 miljoen euro uitgegeven aan dure medicatie en dit zal snel stijgen. Een belangrijk obstakel in de implementatie van nieuwe behandelingen is dat voor een heel aantal van de recent ontdekte genetische afwijkingen er wel behandelopties zijn maar dat deze nog niet geregistreerd zijn of nog niet vergoed worden en dus niet zomaar beschikbaar voor patiënten. Als we dit soort behandelingen centraliseren en goed samenwerken met patientorganisaties wordt het eenvoudiger om behandelingen eerder bij de patiënt te krijgen.

Een andere reden voor centralisatie is dat het hier heel recente ontwikkelingen betreft en de behandelprogramma's voor de patiënt niet vast staan. Dat betekent dat elke patiënt die een nieuwe behandeling krijgt, gevolgd moet worden en de behandelresultaten vastgelegd. Het is dan wel zaak dat alleen relevante zaken vastgelegd worden. Bij voorkeur moet dus elke patiënt geïncludeerd worden in een wetenschappelijke trial.

## Comprehensive cancer networks

Het lijkt het mij zeer gewenst dat we komen tot netwerken van samenwerkende ziekenhuizen waarbij er een sturende rol is voor de toegeruste academische centra. Het aantal patiënten met een pulmonaal oncologische aandoening is zo groot dat het duidelijk is dat niet alle patiënten gecentreerd kunnen worden in een beperkt aantal centra. En dat hoeft ook niet wanneer we zorgen voor goed samenwerkende netwerken.

En er bestaan flinke hindernissen om samen te werken. Ziekenhuizen zijn onder druk van de politieke beslissingen verworden tot zelfstandige organisaties die winst moeten maken en waarbij kostprijzen worden gebenchmarkt met andere ziekenhuizen. Bij een aantal ziektebeelden is het prima mogelijk om ziekenhuizen af te rekenen op kosten, maar bij complexe ziektebeelden, zoals kanker, is dit onmogelijk en leidt dit tot verslechtering van de zorg.

Voor een aantal, veelal oncologische ziektebeelden, is aangetoond dat concentratie van behandelingen leidt tot verbetering van de kwaliteit van zorg, zeg maar de overleving. Dat heeft geleid tot volumennormen, zoals de SONCOS normen. SONCOS staat voor stichting oncologische samenwerking. Daarin worden normen opgelegd aan ziekenhuizen met als doel te komen tot een herplaatsing van behandelingen naar centra met de meeste expertise.. In mijn ogen was dat tot voor kort volledig mislukt en had dit geleid tot het kwartetten tussen ziekenhuizen onderling over diagnoses en behandelingen zonder dat daarbij kwaliteit op nummer 1 stond. Wat daarbij al helemaal geen kwestie is geweest is de positie van wetenschappelijk onderzoek hierin. Recentelijk zien we daarin gelukkig wel bewegingen ontstaan.

In de regio zuidwest Nederland hebben we grote stappen gemaakt in de vorming van een kanker netwerk voor longkanker en mesothelioom. Daarbij zijn regionale netwerken gevormd waarbij binnen de diverse regio's samengewerkt wordt en daar ook weer centra ontstaan met speciale expertise op pulmonale oncologie en daarnaast de academische zorg waar het overdracht van kennis betreft, het vroeg klinisch onderzoek en de zeldzame behandelingen, en multidisciplinaire overleggen in videoconferenties.

## Onderwijs en opleiding artsen en pulmonale oncologie

De basis van het optimaal benutten van alle mogelijkheden ligt in de opleiding van onze artsen. Wanneer we kijken naar de opleiding tot basisarts heb ik in de loop van de jaren vanaf een zijlijn veel zaken zien veranderen. Het moge duidelijk zijn dat ik een sterk voorstander ben van een vergaande intensivering van de academische vorming van studenten, waarbij ik het een voorwaarde vind voor aanstaande dokters is om in de huidige tijd wetenschappelijk actief te worden en te blijven. Zij moeten het vliegwieltje zijn van het translationeel onderzoek. Met de mogelijkheden tot inzet van physician assistants en verpleegkundig specialisten ligt daar de meerwaarde van de academisch geschoolde arts.

De opleiding voor artsen tot medisch specialist zal ook op die wijze ingericht moeten worden. Het nieuwe opleiden leidt in mijn ogen tot een verschraving waarbij de noodzaak van een wetenschappelijke vorming ondergeschikt raakt in de competenties die behaald moeten worden en het recht op verkorting van de opleiding.

Er ligt een belangrijke taak voor docenten en opleidingsgroepen om dit goed over te dragen. Het fenotype van de moderne arts wordt gevormd door de omgeving waarin het genotype zich beweegt.

Wat betreft het opleiden van longartsen in de oncologie mag het duidelijk zijn dat we gezien de huidige ontwikkelingen op ons vakgebied hier ook niet stil mogen staan. De opleiding van een longarts die zich bezig wil houden met oncologie zal moeten veranderen. Om bekwaam te zijn in het behandelen van patiënten dient er een verdiepingsstage te komen in een aantal gespecialiseerde centra. Hiertoe zal een samenwerking tussen opleidingsziekenhuizen en de centra met specifieke expertise binnen de longoncologie noodzakelijk zijn. Het ligt voor de hand dat er samenwerking moet zijn met andere specialismen die zich met oncologie bezig houden, en verdieping op een aantal gebieden zoals bijvoorbeeld de moleculaire diagnostiek.

Een longarts met aandachtsgebied pulmonale oncologie zal daartoe ook specifieke nascholingen moeten volgen. Het is ronduit vreemd dat je in ons vak bevoegd blijft voor alle onderdelen van het vakgebied zonder dat je je daarin blijft bekwaamen. In huiselijke kring word ik daar nogal eens fijntjes op gewezen dat het in de advocatuur anders is geregeld. Het betekent dat we binnen Nederland naast de internationale congressen ook specifieke nascholingen moeten ontwikkelen voor deze longartsen.

## Samenwerking

**S**amenwerken is van essentieel belang gezien de huidige ontwikkelingen in de oncologie.

Voor wat betreft de voortgang van het onderzoek op oncologisch gebied is het zaak dat klinici en basale onderzoekers samen optrekken. Er is een noodzaak om gezamenlijk congressen en andere vormen van kennisoverdracht te organiseren om ervoor te zorgen dat de basale kennis de kortste weg vindt naar de kliniek en ook dat de basale onderzoekers weten wat er in de kliniek speelt. Daarnaast is samenwerking in gezamenlijke projecten een voorwaarde. De manier waarop het Erasmus MC is ingericht biedt deze ruimte en binnen de longziekten bestaat deze samenwerking er binnen de afdeling maar ook met andere afdelingen ik denk hierbij onder andere aan de interne oncologie, de celbiologie. Maar ook buiten het Erasmus MC is samenwerken in wetenschappelijke projecten een voorwaarde. Ik prijs mij gelukkig samen te werken met een aantal inspirerende collega's in binnen en buitenland.

Om keuzes te maken voor de beste behandeling voor een patiënt is samenwerking tussen radiologie, nucleaire geneeskunde, pathologie, chirurgie, radiotherapie en thoraxchirurgie een vereiste. Verpleegkundige ondersteuning is een absoluut vereiste in de patiëntenzorg en leidt tot een verbetering van de kwaliteit van zorg en in mijn ogen ook in de prognose van een patiënt.

## De toekomst

**D**e komende jaren liggen er enorme kansen en mogelijkheden binnen de pulmonale oncologie. Ik verheug mij erop hier een rol in te mogen spelen. Zoals ik u heb laten zien zal veel afhangen van de manier waarop wij, en daarmee bedoel ik van subsidieverstrekkers tot onderzoekers van artsen tot patiënten, alle betrokkenen bij kankerzorg samen vorm geven aan de ontwikkelingen.

Ik wil mij niet wagen aan voorspellingen wanneer we kanker overwonnen hebben. Het zijn grote uitspraken met een grote impact op die families die nu met deze ziekte te maken hebben. Het is duidelijk dat we nu een periode meemaken waarin we grote stappen kunnen zetten en waar we maximaal op in moeten zetten.

## Dankwoord

Zoals ik al eerder zei, sta ik hier nu, maar voel ik dat deze leerstoel een gevolg is van een intensieve samenwerking waarbij steeds mensen mij kansen hebben gegeven om deze positie in te nemen. Het uitspreken van een dankwoord is daardoor altijd een risico. Maar toch zijn er een aantal mensen die genoemd moeten worden, waarbij ik mij verontschuldigd voor wie ik vergeet.

De Rector Magnificus Hooggeleerde Pols, jij hebt van het begin af mijn kandidatuur ondersteund, ik dank je voor dat vertrouwen, het college van bestuur van de Erasmus Universiteit, en de raad van bestuur van het Erasmus MC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Speciaal onze decaan, Hooggeleerde heer Verweij, beste Jaap, naast dat je mij voorzien hebt van een nieuwe stropdas waar ik je zeer dankbaar voor ben, ben je als oncoloog iemand die als een voorbeeld dient en zoals ik mijn carrière hoop vorm te kunnen geven.

De stichting Amphia, raad van toezicht, raad van bestuur en het directiecomité van het Amphia ziekenhuis dank ik ook voor het in mij gestelde vertrouwen. Deze leerstoel pulmonale oncologie is namens de stichting Amphia ingesteld aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

Hooggeleerde heer Hoogsteden, beste Henk. Jij staat echt voor je afdeling. Jij hebt de afdeling longziekten gevormd tot wat het nu is. Een topklinische afdeling met hoogwaardige patiëntenzorg en onderzoek. Naar buiten sta jij voor je stafleden en juist naar binnen geef jij ons alle ruimte waarin jij ons laat groeien. Je stuurt mij steeds op weg naar een volgende carrierestap en coacht mij daar ook naar toe. Dat is ook de reden dat ik hier kan staan.

Een positie zoals ik die heb kan alleen wanneer je volledig ondersteund wordt door je vennoten van de vakgroep binnen de coöperatie van het medisch specialistisch bedrijf oftewel wat we vroeger gewoon je maten noemden. In de eerste jaren waren dat de maten van de maatschap Interne Specialismen van het Sint Franciscus Gasthuis in Rotterdam waarbij ik speciaal de longartsen Arjan Rudolphus, Yoeke Tan en Gert-Jan Braunstahl wil noemen. Mijn huidige maatschap longartsen van het Amphia ziekenhuis, Jeryll Asin, Theo Bantje, Huub Belderbos, Remco Djamin, Marco Grootenboers, Andre Janssens, Merijn Kant, Vic Linsen en Nico van Walree, ben ik heel veel dank verschuldigd. Jullie ruimhartige ondersteuning van het onderzoek en deelname eraan maakt dit mogelijk.

Het laatste jaar worden veel opgevangen door dr. Cor van der Leest aan wie ik vol vertrouwen patiëntenzorg en researchactiviteiten overlaat als ik weer eens onverwacht en ongeorganiseerd weg ben. Ongeorganiseerd ligt dan niet aan de dames van het secretariaat die hun best doen om mijn schema te volgen. Speciaal Mariska Schets die



grote delen van de chaos probeert op te lossen voor mij, zelfs buiten haar werktijden meedenkt, als ik weer eens dreig 3 verschillende afspraken op verschillende locaties te hebben.

Ook de stafleden van het Erasmus MC moeten tolereren dat een van de stafleden slechts deeltijd aanwezig is. Vooral voor wat betreft opleiding en organisatie vereist dit flexibiliteit van de collegae longartsen en speciaal de longartsen die de oncologie doen, Robin Cornelissen en Robert Peric.

Veel van de stappen in mijn carrière zijn genomen vanuit het leermeester gezelschap, waar ik nog steeds erg in geloof, en daarbij zijn een aantal personen belangrijk geweest. Daarbij wil ik speciaal noemen wijlen hooggeleerde Hilvering, dr Bart van den Berg, Yoeke Tan en de Hooggeleerde van Meerbeeck. Het is jammer dat hooggeleerde Jan Bogaard deze dag niet meer heeft mee kunnen maken want ik denk dat hij minstens zo trots was geweest als mijn ouders.

Zoals gezegd is de samenwerking tussen basale onderzoekers en klinici voor mij heel belangrijk. Het laboratorium Longziekten is daarvoor de ideale plek. De 22ste verdieping is een broeikas geworden van wetenschappelijk talent onder leiding van de hooggeleerde heer Hendriks en daarvoor Lambrecht. Rudi, ik mag je heel dankbaar zijn voor jouw diepgaande immunologische kennis en de manier waarop je de basale kennis steeds weer inbrengt in ons onderzoek en meedenkt in de projecten. Bart, ik heb je weer ingehaald in titulatuur maar jij bent toch echt een wetenschapper pur sang. Ik hoop dat we nog veel projecten kunnen gaan doen. Naast alle medewerkers ende ex-medewerkers van de afdeling is dat speciaal natuurlijk het oncogroepje Margaretha Kaijen, Koen Bezemer en Joost Hegmans. Al jarenlang werken we aan de immuuntherapie voor mesotheliom. Wat we daarin hebben bereikt is best veel, voor zo'n klein groepje zoals Joost dat zou zeggen. Jullie onvoorwaardelijke inzet in de studies heeft dat zo ver gebracht, waarbij de translationele kennis en inzet van Joost onmisbaar is.

Samenwerking tussen onderzoekers is van groot belang zowel binnen centra als nationaal als internationaal. Ik prijs mij gelukkig in een dergelijk netwerk te mogen opereren. Speciaal denk ik daarbij aan onze jaarlijkse oncologie cursus in het Mount Sinai ziekenhuis in New York die ik mag organiseren. Ook de samenwerkingen met de diverse afdelingen speciaal met de hooggeleerde Sleijfer en Mathijssen en hun teams van onderzoekers.

Ik wil alle AIOS die ik heb begeleid en heb mogen begeleiden speciaal bedanken voor de wijze waarin we samen onderzoek hebben kunnen doen. Het is een voorrecht om ergens binnen te kunnen rennen een mail te sturen of even te bellen, een aantal ideeën

te kunnen spuien en dan weer hard wegrennen en zien wat ervan komt. Helemaal leuk wordt het wanneer de ideeën van de kant van de AIOS gaan komen. Dus Sabine, Mark, Robbert, Sanne, Pauline en Floris wat doen jullie hier eigenlijk op dit moment.

Onderzoek doen is alleen mogelijk met financiering. Ik dank alle mensen voor hun inzet daarbij. De stichting asbestkanker, het KWF, ZONmw, de meso foundation uit de Verenigde Staten, de stichting Coolsingel, Fonds Nuts Ohra, diverse particuliere donaties en de samenwerking met de farmaceutische industrie zijn onmisbaar.

Veel dank ben ik verschuldigd aan alle mensen waarmee ik dagelijks de zorg voor de patiënten deel. Daarmee bedoel ik de medewerkers, die dagelijks de patiënt en zijn familie begeleiden in vaak de moeilijkste periode van hun leven. Medewerkers, dat klinkt heel afstandelijk terwijl het juist niet zo bedoeld is. Het betreft hier de mensen van de verpleegafdelingen, poliklinieken, scopiekamers, longfunctie, collega's en ga zo door.

De positie zoals ik die invul kost veel tijd. Dit leidt ertoe dat je je sociale leven op een andere manier in moet vullen. Daar hebben de mensen die me het meest na zijn, speciaal mijn ouders, het meeste last van. Ik bedank jullie voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Kristien en onze kinderen hebben daar ook last van. Kristien, in mijn proefschrift eindigde ik met drie puntjes achter je naam en iedereen vroeg zich af wat ik daar mee bedoelde en dat ga ik nog steeds niet vertellen. Dat doe ik nu weer. Misschien waren die 3 puntjes toen wel voorzienend want Sophie Matthijs en Lotte, jullie maken het de moeite waard.

Mijn laatste woord is aan de patiënten en hun families. Ik hoop dat deze leerstoel een bijdrage mag leveren aan het verbeteren van de zorg voor u,

Ik heb gezegd.



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

ISBN 978-94-914-6229-0

