

# De vlam

## Citation for published version (APA):

Tjan-Heijnen, V. C. (2007). *De vlam*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20070525vt>

## Document status and date:

Published: 25/05/2007

## DOI:

[10.26481/spe.20070525vt](https://doi.org/10.26481/spe.20070525vt)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## De vlam

**Colofon**

*Basisonwerp en realisatie: Océ Business Services, Universiteit Maastricht.*

*ISBN/EAN: 978-90-5681-263-8*

*NUR: 870*

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# De vlam

## Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van  
het ambt van hoogleraar Interne Geneeskunde  
in het bijzonder de Medische Oncologie aan de  
Faculty of Health, Medicine and Life Sciences  
van de Universiteit Maastricht

op vrijdag 25 mei 2007

door

**prof. dr. Vivianne C.G. Tjan-Heijnen**



Mijnheer de Rector Magnificus, zeer geachte toehoorders,

Als jong meisje maakte ik het overlijden van mijn oma mee. Op mijn vraag aan mijn moeder wat de oorzaak van haar overlijden was, antwoordde zij dat oma was overleden aan de uitzaaiingen van blaaskanker. Voor mij als 16-jarige onbegrijpelijk dat dit nooit ter sprake was geweest. Mijn oma heeft deze diagnose nooit geweten. Ze dacht dat ze steeds meer last van haar reuma kreeg. We spreken over het jaar 1980.

Eind jaren '80 tarte het noodlot onze familie wederom. Mijn peetoom werd met spoed opgenomen. Er bleek sprake te zijn van een darmperforatie op basis van een darmtumor. In die tijd werd chemotherapie niet zinvol geacht. Een klein jaar later overleed hij.

In diezelfde tijd werd mijn vader ziek. Hij was kort van adem. De huisarts dacht aan astmatische bronchitis, waar hij niet mee bekend was. Bovendien bleek er sprake te zijn van piepen bij de inademing. Dit kon ik over de telefoon waarnemen, als beginnend co-assistent. Kort daarna werd de diagnose 'longkanker' gesteld. Twee jaar later kreeg hij last van ochtendhoofdpijn, een typisch kenmerk van hersenmetastasen. Een CT-scan van de hersenen werd echter niet geïndiceerd geacht. Onder dexamethason, dat hij op mijn voorstel kreeg, knapte hij weer iets op. Tegen het eind van zijn leven, kreeg hij toenemend pijn bij slikken. De huisarts kwam langs en sprak hem bemoedigend toe. Er bleek echter sprake te zijn van een gistinfectie in de mond, waarbij uitbreiding naar de slokdarm mijn inziens voor de hand lag. Met gerichte medicatie tegen de gistinfectie verdween de pijn binnen enkele dagen. Dit zijn slechts enkele voorbeelden uit eigen ervaring uit de jaren tachtig, 'van de zogenaamd andere kant'.

U kent nu de reden van mijn gedrevenheid. Een aantal van u hoor ik denken: 'die lieflijke vlammetjes op de dia (kaft) zijn geen goede weergave van het vuur wat er sindsdien in haar is ontstoken!'... En zij hebben gelijk!

Mijn kijk op wat goede oncologische zorg is, wil ik graag schetsen aan de hand van een aantal hoofdthema's. Daarbij zal ik mijn visie illustreren aan de hand van verhalen van patiënten, omdat ik denk dat daarmee de essentie van mijn boodschap beter overkomt. De illustraties betreffen vooral borstkanker.



*Fig. 1. Het roze lintje is het teken van de strijd tegen borstkanker; in de maand oktober wordt dit lintje wereldwijd gedragen*

In het tweede deel van mijn lezing zal ik - meer abstract - mijn visie over opleiding en onderzoek in de oncologie geven.

### **Maar eerst, Kanker: waar hebben we het over?**

Kanker wordt vaak een welvaartsziekte genoemd. Een ziekte van de moderne tijd. Als aandoening is kanker echter al zo oud als de mensheid zelf. Een van de vroegste beschrijvingen van patiënten met kanker vinden we in geschriften van Hippocrates. Dat was een Griekse arts die zo'n 25 eeuwen geleden leefde. Vanwege de vorm van sommige gezwellen (de uitgezette bloedvaten die soms rond een tumor te zien zijn, suggereren de poten van een kreeft) spreekt hij over kreeftgezwel, in het Grieks 'karcinoma'.

Vanaf 1989 zijn door de integrale kankercentra gegevens verzameld van meer dan 1 miljoen gevallen van kanker of voorstadia daarvan. Het aantal nieuwe kankerpatiënten steeg van 56.000 in 1989 naar 73.000 in 2003. Als deze trend zich doorzet zal dit aantal in 2015 zijn gestegen tot 95.000 per jaar.

In 2004 zijn ruim 40.000 personen overleden als gevolg van kanker.

Als u wel eens naar de binnenkomst van de vierdaagse in Nijmegen hebt gekeken, dan heeft u wellicht ook gedacht 'daar komt nooit een eind aan'. ... Nou, zoveel patiënten overlijden er nu elk jaar aan kanker. Daarmee is kanker, ondanks de lichte daling van de sterftetekans, verantwoordelijk voor drie op de tien sterfgevallen.

De sterfte door alle vormen van kanker tezamen zal, ondanks de vooruitgang die is geboekt in preventie en therapie, vanaf circa 2010 de positie van hart- en vaatziekten als doodsoorzaak nummer één overnemen.

Het moge duidelijk zijn. Kanker is een belangrijk probleem. Patiënten die met de diagnose kanker worden geconfronteerd, realiseren zich dat ze te maken hebben met een levensbedreigende ziekte. Daarom vraagt deze patiëntengroep van ons een adequate aanpak.

### **Wat zijn de ingrediënten van goede patiëntenzorg?**

Naar mijn overtuiging is dit een combinatie van een juiste attitude, adequate kennis en optimale logistiek.

### Attitude

Mijn opleider Theo Wagener, emeritus hoogleraar Medische Oncologie te Nijmegen, hier ook aanwezig, schreef vele verhandelingen over optimale gespreksvoering. Ik citeer een deel van zijn afscheidsrede: 'de diagnose danwel een ongunstige ontwikkeling in het ziektebeloop vertellen op een wijze dat deze het minst pijn doet, vergt training en een goede gesprekstechniek; iets waar de laatste jaren gelukkig ook in de opleiding aandacht aan wordt besteed. Dit is erg belangrijk want volgens mij is het gesprek het belangrijkste instrument waarover de arts beschikt. Belangrijker dan de stethoscoop voor de huisarts en de internist, belangrijker dan het scalpel voor de chirurg. Want een medisch technische behandeling, hoe goed ook uitgevoerd, wordt vaak als een mishandeling ervaren, als de communicatie met de patiënt niet goed is.' Einde citaat, september 2001.

Anno 2007 is dit nog steeds een boodschap die we ons ter harte moeten nemen. Mariëlle Ouwens onderzocht de tevredenheid van patiënten die recent waren behandeld voor longkanker. Patiënten waren van mening dat ze zeer adequaat behandeld waren, in elk geval in medisch-technisch opzicht. Op het gebied van psychosociale support gaf evenwel tweederde van alle patiënten aan te weinig steun te hebben ervaren. Ook op het gebied van informatieverstrekking had men hiaten opgemerkt. Deze resultaten komen overeen met resultaten uit het buitenland.



Fig. 2. Veranderingen komen niet vanzelf (Greenpeace)

Dat er nog een wereld te winnen is, blijkt ook uit de 6 april uitgave van Medisch Contact van dit jaar. Hierin is het thema communicatie in de zorg uitgebreid belicht. Prof. Hanneke de Haes, medisch psychologe van het AMC, stelt dat ondanks wetenschappelijke onderbouwing, communicatie een kunst blijft. Ze beschrijft verder een onderzoek in Australië,



waarbij in een aantal oncologische praktijken geëxperimenteerd is met zogeheten prompt sheets. Patiënten krijgen alvorens ze de spreekkamer binnengaan een lijst met vragen en kruisen aan welke ze in de spreekkamer willen bespreken. Een prachtig hulpmiddel.

Lastiger is het echter voor patiënten die voor de 1e keer komen, en nog vaak geen idee hebben waar het gesprek naar toe gaat.

Stel er komt een jonge vrouw met een knobbeltje in de borst op het spreekuur. Er blijkt sprake te zijn van borstkanker. Dan zullen de verschillende leden van het mammateam de volgende zaken aan bod moeten brengen: schildwachtklieprocedure, borstsparende behandeling of gehele verwijdering van de borst, radiotherapie, eventueel borstreconstructie -direct of later-. Eventueel, geldt ook voor nog enkele andere onderwerpen: hormoontherapie, trastuzumab, afhankelijk van de definitieve analyse, chemotherapie, kans op onvruchtbaarheid door chemotherapie, met optie van IVF procedure indien kindervens. Ten slotte ook nog de mogelijkheid van testen op een genmutatie vanwege de jonge leeftijd.

Met deze opsomming wil ik duidelijk maken dat goede communicatie niet eenvoudig is, en bij kanker afhankelijk is van een goed op elkaar ingespeeld multidisciplinair team. Voor de komende jaren willen wij investeren in een 4-tal projecten op het gebied van communicatie en voorlichting:

We zullen gaan werken met gestructureerde patiëntenfolders. We gaan beeldmateriaal ontwikkelen op dia's, omdat lappen tekst uit didactisch oogpunt minder inzichtelijk zijn.

Tevens willen we groepsbijeenkomsten voor patiënten gaan organiseren en daar ook de patiëntverenigingen en de regio bij betrekken.

We willen verder zogenaamde 'vraag het de expert' poli's opstarten. Daarbij gaat het om complexe problemen, waarvoor extra tijd voor uitleg zal worden uitgetrokken.

Ten slotte, hebben we binnen onze medische en verpleegkundige staf plannen om de gesprekstechniek aan de hand van op video opgenomen verhalen van patiënten, in workshops te bespreken om daarmee onze stijl van communicatie te verbeteren.



Fig. 3. Voorlichting vraagt om training en visie

## Kennis

Dat goede patiëntenzorg niet alleen een kwestie is van attitude is helder. Kennis is een andere voorwaardelijke factor.

Het is nu iets meer dan een eeuw geleden dat min of meer per toeval ontdekt werd dat operatieve verwijdering van de eierstokken een gunstig effect had op borstkanker. Heel geleidelijk aan kwamen er meer behandelingen beschikbaar.

De collegedictaten van mijn studentenperiode uit de jaren tachtig kon ik nog steeds gebruiken toen ik in 1997 klaar was met mijn opleiding tot medisch oncoloog. Sinds 1997 zijn de ontwikkelingen zéér snel gegaan, bijvoorbeeld bij borstkanker: aromataseremmers, taxanen, trastuzumab, bevacizumab, en nog veel meer...

Voor de patiënt 'van vandaag' is het belangrijk, om meteen te kunnen profiteren van de meest recente inzichten en mogelijkheden. Dat dit nog niet altijd goed gaat, wil ik graag illustreren aan de hand van een waar gebeurd verhaal. Bij patiënte, mw H. geboren 1948, was in 1999 een hormoongevoelig mammacarcinoom vastgesteld. Nadat zij in de loop van 2003 toenemende rugklachten ontwikkelde, werd in 2004 de diagnose van botmetastasen van haar eerder mammacarcinoom vastgesteld. Inmiddels was de tumor gedifferentieerd en hormoongevoelig geworden. Desondanks werd in 2005 gestart met

hormoontherapie. Patiënte kreeg - zoals te verwachten was – geen respons, werd niet meer door de medisch oncoloog gecontroleerd, pijnstilling lukte onvoldoende. Daarop besprak patiënte en familie de optie van euthanasie met haar huisarts. Patiënte werd naar ons (ons was toen nog het UMC St Radboud) verwezen in een laatste poging de pijnstilling te verbeteren. Ze maakte bij opname een ernstig zieke indruk. Ze was suf, had veel pijn en lag doodstil op bed. Het pijnsteam optimaliseerde de pijnstilling, ze werd bestraald op de heup, en intussen werd de tumorstatus in kaart gebracht. Wij waren namelijk van mening dat er voldoende reden was om haar nog een actief behandelpun voor te stellen, ondanks haar slechte conditie. Patiënte ging hiermee akkoord. Er was sprake van een HER2 overexpressie, met uitzaaiingen in botten en longen. Binnen enkele weken na start van de doelgerichte behandeling met trastuzumab tegen HER2, in combinatie met chemotherapie, knapte ze zienderogen op. Ze werd na enkele weken weer mobiel, en pas recent, ongeveer 1 jaar nadat wij haar hadden leren kennen, is er toename van ziekte vastgesteld. Er zijn op dit moment nog enkele behandelingen mogelijk, ook al betreft het hier uiteindelijk een ziekte die vanwege de uitzaaiingen tot de dood zal leiden. Patiënte is hiervan uiteraard op de hoogte.

Toen wij het verhaal aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde ter publicatie aanboden, hadden de onafhankelijke reviewers veel negatief commentaar. Men vond het discutabel dat we nog behandeld hadden. Men vond bovendien dat wij de huisarts onterecht in een negatief daglicht hadden gesteld. Dat was uiteraard niet onze bedoeling. Zij wezen het af. Gelukkig oordeelde de hoofdredacteur anders, en werd het verhaal gepubliceerd. Waarom hadden wij dan deze klinische les geschreven?

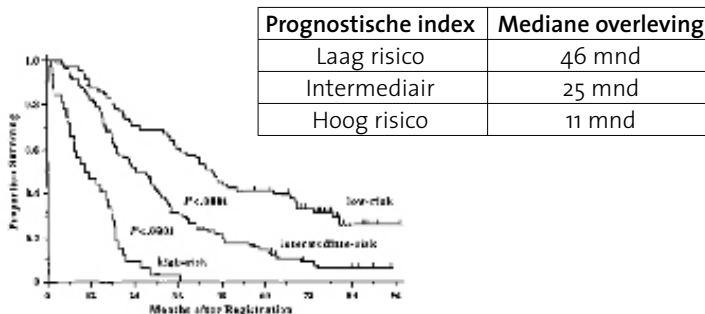
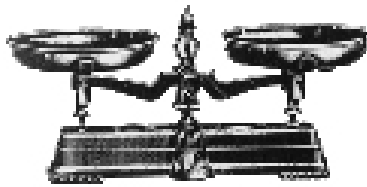


Fig.4. Prognose bij diagnose 'gemetastaseerd borstkanker'

De boodschap die we wilden uitdragen was dat een patiënte met borstkanker en aanvankelijk alleen botmetastasen nog een levensverwachting heeft van meerdere jaren. In haar geval gemiddeld 4 jaar, met de kennis van zaken tot 1998 (publicatiejaar van artikel, fig. 4). De tweede boodschap was dat wij het waarschijnlijk achtten dat ze deze extra periode – zeer waarschijnlijk – grotendeels in een goede conditie zou kunnen doorbrengen. Of dat de moeite waard is, bij een ziekte die uiteindelijk altijd tot de dood zal leiden vanwege de uitzaaiingen op afstand, kan ik niet bepalen. Het voorbeeld wat ik u heb geschetst, kent dus geen ‘goed of fout’ zonder de mening van de patiënte te kennen. Onze patiënte gaf echter aan dat zij op basis van onze achtergrondinformatie het wél de moeite waard vond om de behandeling te proberen, en is ons dankbaar voor de extra tijd die ze tot op heden al heeft gekregen. We hebben hiermee laten zien dat een goed advies alleen mogelijk is door kennis van zaken, de 2e pijler van goede patiëntenzorg.



*Fig. 5. Afwegingen in het belang van en samen met de patiënt*

De afgelopen weken is er veel te doen geweest rondom het rapport van de Orde van Medisch Specialisten over veiligheid van ziekenhuispatiënten. Ruim 1.700 patiënten overleden door onbedoelde schade. De meerderheid had zonder de vermijdbare schade een levensverwachting van meer dan 6 maanden gehad. In het licht van deze actuele discussie rondom patiëntveiligheid, leg ik u graag de vraag voor: Indien bij mw. H, geb. 1948, euthanasie was uitgevoerd, was hier dan sprake geweest van vermijdbare schade? Helaas is er vandaag geen tijd, om met u hierover in debat te gaan.

Het kan in elk geval geen kwaad om de zinnen uit de vernieuwde artseneed hierbij in gedachten te nemen. *“Ik zal aan de patiënt geen schade doen. Ik erken de grenzen van mijn mogelijkheden. Ik zal mij open en toetsbaar opstellen. Ik zal zo het beroep van arts in ere houden.”* En die grenzen van onze mogelijkheden veranderen met de tijd. Terwijl enkele

decennia geleden een internist nog bijvoorbeeld het hele vakgebied kon overzien, is dat thans door de snelle ontwikkelingen niet meer mogelijk, en vindt er steeds meer subspecialisering plaats.

En dat er veel veranderd is, de afgelopen 10 jaar, wil ik u graag schetsen aan de hand van - dit keer - een fictieve patiënt. Er is een speciale website ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)), waar op basis van epidemiologische gegevens en fase III studies een gevalideerd prognostisch model ter beschikking wordt gesteld voor verschillende tumoren. De inschatting van de 10-jaars overleving bij borstkanker is gebaseerd op leeftijd, co-morbiditeit, tumorgrootte, hormoonreceptorstatus, gradering en lymfeklierstatus.

De fictieve patiënte betreft een 54-jarige vrouw met een 2.8 cm slecht gedifferentieerde hormoongevoelige borsttumor. Lymfeklieren niet aangetast. In 1995 hadden we geen aanvullende behandeling geadviseerd, vanwege de schone lymfeklieren. Patiënte zou op dat moment een voorspelde 10 jaars overleving hebben van ongeveer 73%. Haar kans op sterfte zou grotendeels verklaard kunnen worden door borstkanker, en daarnaast enkele procenten door een andere ziekte. In 1998 waren de inzichten inmiddels gewijzigd. Indien een vergelijkbare patiënte zich zou melden, dan zouden we op dat moment 2 jaar hormoontherapie adviseren, in de vorm van tamoxifen. In het jaar 2000 zouden we liever tamoxifen voortzetten voor de totale duur van 5 jaar. Geleidelijk aan zou ons advies agressiever worden, begrijp mij goed agressiever tegen de tumor, en overwegen we in 2002 afhankelijk van meerdere factoren om eventueel chemotherapie toe te voegen. In dat geval zou de voorspelde 10-jaars overleving geleidelijk aan zijn opgeklommen tot 82%. En ten slotte, indien de patiënte in 2005 in onze spreekkamer zit (de patholoog heeft nu de HER2 test verricht om te beoordelen of een behandeling met trastuzumab zinvol is, en er blijkt sprake te zijn van overexpressie), dan kan men besluiten om taxaanbevattende chemotherapie voor te schrijven in combinatie met trastuzumab en een aromataseremmer. Hiermee wordt een grote winst bereikt, en wordt de voorspelde 10-jaars overleving 91%.

En belangrijk is om te benadrukken dat we thans niet slechts overlevingsverlenging nastreven zoals bij de eerder besproken patiënte. In vroege stadia gaan we voor echte genezing.

Ik vergelijk de winst die we geboekt hebben, wel eens met de gevleugelde uitspraak die Neil Armstrong in de 60-er jaren maakte bij de landing op de maan (fig 6).



Fig. 6. “That’s one small step for a man, one giant leap for mankind”.

Het lijkt wat overdreven, maar sinds het begin van de jaren negentig is er in vrijwel alle landen in Europa en in de Verenigde Staten een daling opgetreden in sterfte door borstkanker.

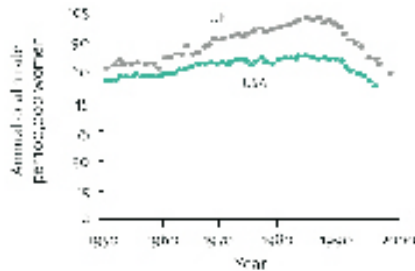


Fig. 7. Daling in sterfte door borstkanker sinds begin jaren negentig (Peto R, Lancet 2000)

## Van Kennis naar Logistiek

Input van kennis is dus een voorwaarde voor goede patiëntenzorg. Periodieke metingen van kennisimplementatie, met goed op elkaar afgestemde logistiek is echter minstens zo belangrijk.

Het azM heeft de oncologie als speerpunt benoemd, en binnenkort is de start van het Kankercentrum Maastricht binnen het azM een feit. Het Kankercentrum richt zich op alle patiënten met kanker. Het werkt hierbij met multidisciplinaire, resultaatverantwoordelijke teams rondom twaalf specifieke tumorsoorten. Patiënten zullen afhankelijk van het ziektebeeld op bepaalde dagdelen op de poli ingepland worden. Afhankelijk van de problematiek kunnen meerdere specialisten gezamenlijk naar een patiënt kijken en meteen het beleid onderling goed afstemmen. Of men kan naast elkaar patiënten zien.

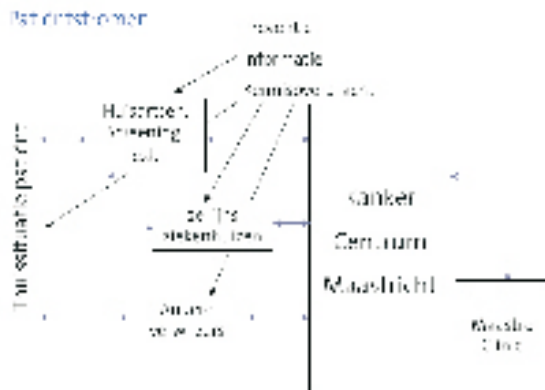


Fig. 8. Kanker Centrum Maastricht (uit visiedocument RVE KC, 2006)

De clustering moet voorkómen dat patiënten herhaalde malen naar het ziekenhuis moeten terugkomen eer ze weten wat hen mankeert. Er is maar één balie waar de patiënt alle poliafspraken kan maken.

Dus patiëntgeoriënteerde logistiek is een belangrijke 3e pijler van goede patiëntenzorg.

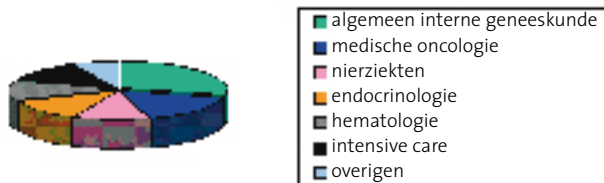


*Fig. 9. Clustering van zorg om 'van het kastje naar de muur' te voorkómen*

### **De opleiding tot medisch oncoloog**

Het zal u wel duidelijk zijn, als je enthousiast bent over je eigen vakgebied, dan wil je de vlam graag overbrengen. In het azM zijn er op dit moment twee mensen in opleiding tot medisch oncoloog.

Recent is op verzoek van de Nederlandse Internisten Vereniging een praktijkonderzoek (NIVEL) uitgevoerd. Van de huidige werktijd van alle internisten, wordt 29% besteed aan algemeen interne geneeskunde, en 13% aan oncologie. Andere aandachtsgebieden volgen met 10% of minder. Daarmee is medische oncologie qua werktijd en ook qua aantal erkende internisten met een aandachtsgebied het meest omvangrijke aandachtsgebied. En bovendien is de verwachting dat van alle interne disciplines de medische oncologie de komende jaren ook de grootste groei zal laten zien.



*Fig.10. Huidige aandachtsgebieden interne geneeskunde*



Behalve toename in aantal patiënten, wordt het vak ook steeds complexer. Dat betekent dat onze nieuwe generatie medisch oncologen veel meer wetenschappelijke bagage moet meekrijgen dan voorheen het geval was. Men moet weten wat de opties zijn, dus welke wegen er allemaal naar Rome leiden. Nóg een reden om ons aan te sluiten bij de ontwikkelingen binnen Europa, ondanks de hobbels die er te nemen zijn (en die hobbels zijn hoger dan de heuvels van Limburg).

Binnen de Europese beroepsvereniging, the European Society of Medical Oncology, gaan er stemmen op om de Medische Oncologie als apart hóófdspecialisme te doen erkennen met een opleidingsduur van bijvoorbeeld 5 jaar. Ook in Nederland is er discussie over de vraag of de huidige structuur van slechts 2-jarige opleiding - na 4-jaar basisopleiding binnen de Interne Geneeskunde - nog wel voldoet aan de eisen van de moderne tijd. U begrijpt, dat ik van mening ben dat de opleiding toe is aan revisie.

### **Patiëntgebonden onderzoek**

Ik wil het nu met u hebben over patiëntgebonden onderzoek.

Het belang van patiëntgebonden onderzoek voor het boeken van vooruitgang wordt algemeen erkend. Binnen Europa wordt echter slechts minder dan 5% van de patiënten in studieverband behandeld. In Nederland namen in 2003 ongeveer 2.600 patiënten deel aan klinisch onderzoek. Dat is 3,5% van de incidentie. Dat is dus niet goed genoeg. Tijd om de noodklok te luiden en in actie te komen. De lage studiedeelname was 5 jaar geleden een van de redenen om in Nederland de Borstkanker Onderzoeksgroep (BOOG) op te richten. Prof. Hans Nortier, medisch oncoloog uit Leiden, was medeoprichter en is sinds kort de voorzitter. Ik weet dat prof. Nortier de komende jaren wil investeren in maatregelen om de inclusie te verbeteren. Ik mag Hans graag, daarom wil ik hem wel wat suggesties aan de hand doen hoe de studiedeelname omhoog kan.



*Fig. 11. Patiëntgebonden onderzoek:  
het is tijd om de noodklok te luiden*

### **Bepalen van de onderzoeksagenda**

Op dit moment bepaalt het aanbod in ideeën van de verschillende onderzoekers in hoge mate de keuze voor studieontwikkeling. In Groot-Brittannië kiest men voor een meer gestructureerde aanpak. In 2004 richtte de grondlegger van de Cochrane Collaboration, Sir Ian Chalmers, The James Lind Alliance op waarin artsen en patiënten samen hiaten in de kennis over de effecten van behandelingen trachten te identificeren. Kennisvragen worden opgenomen in een database en getoetst aan al bestaande literatuur en geregistreerde onderzoeksvoorstellen. Door deze zeeffunctie blijven uiteindelijk onderzoeksvragen met een hoge prioriteit over.

Gezien het feit dat we in Nederland een zeer actieve richtlijnsgroep hebben, die ook nog eens uit min of meer dezelfde kerngroepleden bestaat als de BOOG, kan het niet zo moeilijk zijn om een vergelijkbare structuur op te zetten.

### **De patiëntverenigingen betrekken bij ontwikkelen en PR van studies**

Is het verstandig om de patiëntenverenigingen te betrekken bij het vaststellen van de onderzoeksagenda? De Engelsen hebben dat wel gedaan. Ik denk dat het grote voordeel is dat door het betrekken van patiëntverenigingen het draagvlak solider wordt. Dat geldt zeker voor

de Borstkanker Vereniging Nederland, die zeer goed georganiseerd is. Daar liggen kansen om gezamenlijk de handen in elkaar te slaan. Voor de regio Maastricht geldt verder dat ook het Toon Hermans Huis Maastricht in deze een ambassadeur zou kunnen zijn om studiedeelname en daarmee kennisontwikkeling te promoten.

### **De procedures zijn te bureaucratisch geworden**

De procedures vormen een struikelblok. Na het bedenken van een studievoorstel gaan er al snel één à twee jaar overheen alvorens er goedkeuring is vanwege de vele procedures, en dan duurt het nog weer maanden alvorens de eerste patiënt is ingesloten. En als de urgentie weg is, gaat de interesse verloren, en dooft de vlam. Daarom moeten we de komende jaren samen met andere onderzoeksgroepen de procedure op de schop nemen, om te voorkomen dat we in Nederland de teloorgang van een onderzoeksklimaat gaan meemaken.

### **De vooruitgang in de kennis vraagt daarnaast om een ander onderzoekszet**

Een gerandomiseerd klinisch onderzoek is uiteindelijk niet de motor waarmee vooruitgang geboekt kan worden. De vernieuwing, de echte doorbraken, zullen van fundamenteel onderzoek moeten komen. Lange tijd waren dat min of meer gescheiden paden. De laatste jaren wordt steeds meer onderkend dat metingen in de patiënt zelf of in het tumorweefsel extra inzicht kan geven. Daarmee kun je bepalen welke kenmerken voorspellen voor een goede of minder goede prognose, de zogenaamde prognostische kenmerken. Dit is belangrijk om patiënten te kunnen selecteren voor een intensieve of minder intensieve behandeling. Daarnaast zijn er kenmerken die voorspellen of een bepaalde behandeling waarschijnlijk wel of niet gaat aanslaan. Dit zijn zogenaamde predictieve kenmerken. Onderzoek naar prognostische en predictieve factoren is een voorbeeld van translationeel onderzoek. Klinische onderzoekers houden zich bezig met patiëntgebonden en translationeel onderzoek.

### **Overgang van empirische naar moleculaire oncologie**

Ons inzicht in moleculaire processen is de afgelopen tientallen jaren enorm gegroeid. Als we beter begrijpen welke processen belangrijk

zijn voor invasie en metastasering, dan kunnen we ‘maatwerk’ in plaats van een en dezelfde soort behandeling aanbieden. Om dat inzicht te verwerven is veel onderzoek nodig. Drie onderzoeksgebieden wil ik kort bespreken.

## 1. Signaalpaden in de kanker

Als eerste het onderzoek naar signaalpaden in de kanker. In borstkankercellen zijn - zoals eerder genoemd - vaak oestrogeenreceptoren aanwezig. Oestrogeen, het vrouwelijke geslachtshormoon, bindt aan de oestrogeenreceptoren en veroorzaakt daardoor een cascade aan reacties met onder andere als resultaat deling van kankercellen met groei van de tumor. Hoe minder oestrogenen, hoe minder stimulatie van de oestrogeenreceptor. Dat is de basis van hormoontherapie bij borstkanker. In de praktijk blijkt echter dat tumorcellen vroeg of laat ongevoelig worden voor hormoontherapie. Blijkbaar kan de kanker cel ook via andere signalen worden gestimuleerd tot celdeling.

Door moleculair onderzoek is intussen gebleken dat er zeer veel signaalpaden aanwezig zijn. Op de dia ziet u de signaalpaden van de oestrogeenreceptor, insuline groeifactorreceptor en epidermale groeifactorreceptor HER2, waartussen vele interacties kunnen plaatsvinden. Dit is een weergave van een in werkelijkheid nog veel complexer geheel. Groeifactor signalen via het HER2/MAPK pad en het IGF1R/AKT pad kunnen de ER door fosforilering activeren. Borstkankercellen waarin deze alternatieve paden actief zijn, zijn dan minder gevoelig voor de effecten van hormoontherapie.



Fig. 12. Interacties tussen verschillende signaalpaden in borstkankercellen

Indien deze signaalpaden actief zijn, kunnen ze doelgericht geblokkeerd worden door monoclonale antilichamen tegen het extracellulaire deel van de receptor of door tyrosinekinaseremmers tegen het intracellulaire deel van de receptor. Dat is een voorbeeld van therapie op maat.

## 2. Epigenetica

Een zeer onderzoeksgebied waar veel in gebeurt, is de epigenetica. Ik zal dit uitleggen aan de hand van eenige tweelingen. Op de dia ziet u 3 eeniige tweelingen. Zijn ze identiek?! U kent ongetwijfeld in uw omgeving eeniige tweelingen die u toch apart kunt herkennen. Uit onderzoek blijkt zelfs dat het aantal uiterlijke verschillen tussen eeniige tweelingen toeneemt, hoe jonger ze apart zijn opgegroeid. Dat is interessant. Verschillende kenmerken ondanks hetzelfde DNA.



*Fig. 13. Hetzelfde DNA, en toch verschillend  
(met dank aan dr. M. van Engeland)*

Nog niet zo lang geleden, 10-20 jaar terug, dachten we dat de mens meer dan 100.000 genen heeft. Inmiddels weten we dat het er 'slechts' rond de 25.000 zijn. Bovendien blijkt het idee ook niet correct, dat één gen één boodschapper RNA-molecuul produceert, als matrijs voor de productie van één eiwit elders in de cel. Genen kunnen aan of uit worden gezet, waardoor functies veranderen. Dit is gebaseerd op veranderingen in de chromatine structuur. In de loop van het leven kan hierdoor een gezonde cel ontsporen, zonder dat het DNA een mutatie bevat.

De epigenetica is de wetenschap die methylering en demethylering van genen en hun producten en de daaraan gekoppelde veranderingen in eigenschappen bestudeert. Daarmee lijkt methylering als doelwit voor behandeling op maat een geschikte kandidaat.

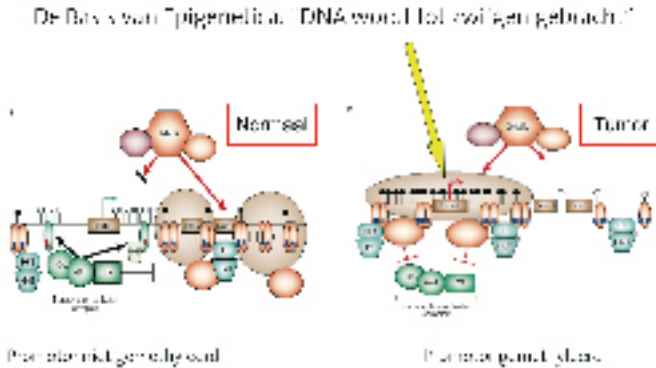


Fig.14. Epigenetica: methylering en demethylering van genen  
(met dank aan prof. A. De Bruïne)

Behalve processen in de kankercel, spelen processen in de omgeving van kankercellen een minstens zo belangrijke rol.

### 3. Angiogenese

Tumoren hebben om te kunnen groeien bloedvaten nodig. De groei van bloedvaten noemt men angiogenese. Om bloedvatontwikkeling te stimuleren, produceren tumorcellen zogenaamde angiogene signaalstoffen. Deze stoffen worden geproduceerd als er bijvoorbeeld zuurstoftekort in de tumor ontstaat. Zodra deze stoffen aan de wandcellen van nabijgelegen bloedvaten binden, gaan de cellen delen en nieuwe vaatstroomt vormen. Dit hele proces is nauwkeurig gereguleerd, en staat onder invloed van factoren die vaatvorming kunnen stimuleren of juist kunnen remmen.

Al in de jaren zeventig werd geopperd dat wanneer het mogelijk zou zijn bloedvatgroei af te remmen, of zelfs stil te leggen, dit een nieuwe vorm van behandeling van kanker zou kunnen bieden.

Pas de afgelopen jaren is het bewijs geleverd dat de theorie klopt. Door het wegvangen van een van de signaalstoffen, vascular endothelial growth factor (VEGF), wordt nieuwvorming van bloedvaten voorkomen en verbetert de overleving bij dikkedarmkanker, longkanker en borstkanker.

Recent is er in Maastricht onder leiding van prof. Griffioen een andere angiogeneseremmer ontwikkeld. Hierbij wordt niet de signaalstof aangepakt, maar bindt de remmer aan een receptor van nieuwgevormde

endotheelcellen en maakt deze dood, waardoor de tumor afsterft. Deze angiogeneseremmer staat nu aan de vooravond van introductie in de kliniek.

Het translationeel onderzoek van de Medische Oncologie in Maastricht zal zich de komende jaren op deze 3 gebieden richten, in nauwe samenwerking met de verschillende onderzoeksgroepen van de afdeling Pathologie. Wij verwachten dat op de genoemde gebieden belangrijke vooruitgang geboekt kan worden.

Focus Kennisontwikkeling Medische Oncologie azM

1. Receptoren en signaalpaden
2. Epigenetica
3. Angiogenese



*Fig 15. Focus Translationeel onderzoek Medische Oncologie azM*

### **Doelmatigheid van zorg**

Ten slotte wil ik het met u hebben over doelmatigheid in de zorg. Het is welhaast onvermijdelijk: de collectieve middelen voor de zorg komen steeds meer onder druk te staan vanwege de dubbele vergrijzing en de voortschrijdende technologie.

Er zullen keuzes gemaakt moeten worden.

In 2006 werd het rapport ‘Zinnige en Duurzame Zorg’ uitgebracht door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Naast de eerdere criteria van de trechter van Dunning (1991) is nu de term ‘value for money’ geïntroduceerd. Hoe meer waar de zorg voor zijn geld biedt in de zin van betere gezondheid, en hoe lager de daartoe te maken kosten, des te eerder komt zorg voor financiering uit collectieve middelen in aanmerking. Het voorstel is om de grens voor toegestane zorg te leggen bij 80.000 euro per gewonnen levensjaar gecorrigeerd voor kwaliteit van leven, met een drempel voor de ziektelast. Hoewel ik het sterk eens ben met de Raad, dat niet alles meer kan, heb ik wel moeite met de voorgestelde procedure. Ik licht dit graag toe aan de hand van eigen onderzoek.

De schildwachtklier is de eerste lymfeklier waarop het borstklierweefsel draineert. Deze eerste klier wordt opgespoord door het inspu-

ten van een merkstof. De klier wordt operatief verwijderd en als er geen uitzaaiingen worden aangetoond, hoeven de overige oksellymfeklieren niet verwijderd te worden.

Het onderzoek van Maaïke de Boer betreft een cohort onderzoek bij 3.000 patiënten. Hierbij is de vraagstelling of het intensieve PA protocol van de schildwachtklier leidt tot ontdekken van meer kleine uitzaaiingen en of het vaker toedienen van systeemtherapie doelmatig is. Bij deze kosteneffectiviteitanalyse worden alle kosten verzameld gedurende de eerste 5 jaar na diagnose. Patiënten kunnen daarbij in 2 groepen worden verdeeld. Patiënten waarbij de micrometastasen in de SWK niet zijn ontdekt, vanwege het standaard PA protocol, en daarom geen extra behandeling hebben gekregen. En, patiënten waarbij de micrometastasen wel zijn ontdekt vanwege het intensieve PA protocol en daarom wel extra behandelingen hebben gekregen. Kosten van de extra maatregelen worden afgezet tegen het verschil in ziektevrije overleving. Alle centra in Nederland participeren. Begin 2009 verwachten we de eerste resultaten te kunnen presenteren.

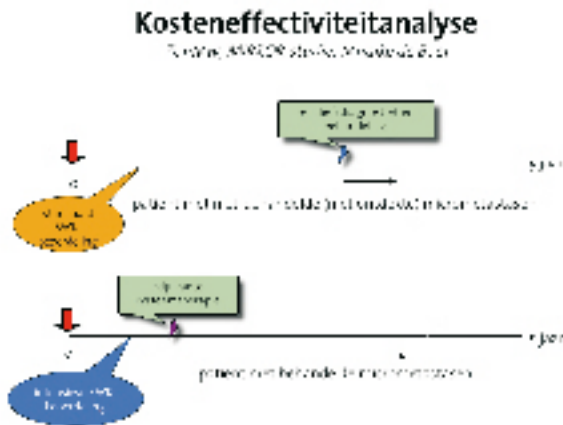


Fig. 16. De landelijke MIRROR studie bij borstkanker

In een VAZ project heeft Marieke Bolster laten zien dat dankzij de SWK procedure ongeveer 60% van de patiënten geen volledige okselklieroperatie meer hoeft te ondergaan (omdat er geen uitzaaiingen in de SWK waren aangetoond). Dat heeft als grote voordeel dat de kans op ophoping van lymfevocht in de arm en verminderde schouderfunctie



wordt verkleind. Deze procedure kost 350 euro extra per patiënt, echter zonder winst in overleving. De meerkosten van de SWK procedure zijn - volgens de huidige financieringssysteematiek - voor het ziekenhuis en de chirurg. De latere afname in kosten door minder lymfedrainage en fysiotherapie zijn een besparing voor de zorgverzekeraar.

Doelmatigheidsonderzoek laat ons haarscherp zien, wat de kosten versus baten zijn. Verbeteringen in de kwaliteit van zorg kosten meestal geld, en leiden zelden tot winst in overleving. Toch zullen de meeste van ons - en zeker onze patiënten - voor kwaliteit kiezen.

Soms is het ook zo, dat huidige investeringen pas later terugverdiend worden, zoals bij het laatste voorbeeld, waarbij - door de verschillende intra – en extramurale compartimenten - dat voordeel niet terugvloeit naar degene die de investering heeft gedaan.

Doelmatigheidsonderzoek geeft ons inzicht, wanneer de kosten niet in verhouding staan tot de baten (en berusting). Maar, het kan ons ook handvatten bieden om voor onze patiënten te strijden, indien de door ons noodzakelijk geachte zorg niet geboden mag worden.



*Fig. 17. Inzicht:  
kosten niet in verhouding...*

*Fig. 18. òf, ten strijde trekken*

## De vlam

U ziet het. Van het een kwam het ander. Gedreven vanuit de wens om goede zorg te leveren, komt de motivatie om opleiding te geven, verbeteringen door te voeren, onderzoek te verrichten, en bereidheid om daarin beleidsmatig verantwoordelijkheid te nemen. Dat is de vlam die ik heb meegenomen naar het Zuiden.

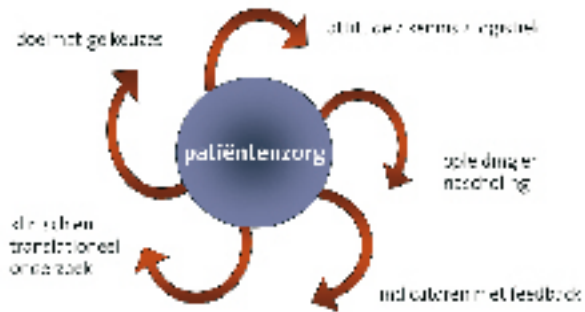


Fig. 19. Voortschrijdend inzicht met toenemende activiteiten

## Woorden van dank

Aan het slot van mijn rede gekomen, wil ik graag enige woorden van dank spreken.

College van Bestuur van de Universiteit Maastricht, bestuur van de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, en de Raad van Bestuur van het academisch ziekenhuis Maastricht: U allen dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

De medische staf Medische Oncologie. Beste Pierre, Rob en Roy, jullie hebben de basis gelegd van een bloeiende medisch oncologische praktijk. Het was de laatste jaren voor jullie ongelooflijk hard werken. En nog is de druk niet van de ketel. Af en toe hoor ik: 'we dachten dat het rustiger zou worden...'. De enige garantie die ik kan geven, is dat het voorlopig druk blijft! In elk geval is het sinds mijn komst niet saai, er gebeurt van alles, en de koers is gezet. Samen gaan wij het wel redden! Dank voor jullie steun en grote inzet.

Ook een speciaal woord van dank aan dr. Patricia Soetekouw. Ik overviel je wel, met mijn vraag of je vanuit het Nijmeegse mee de overstap naar Maastricht wilde maken. Je hoefde gelukkig niet lang na te denken.



Fig. 20. Medewerkers Medische Oncologie anno 2007

Overige leden van de medische oncologie, de mensen in opleiding, de onderzoekers, researchverpleegkundigen, nurse practitioner, secretaresses, baliemedewerkers, verpleegkundige staf: Ik heb er met jullie alle vertrouwen in voor de toekomst.

Speciaal wil ik bij naam noemen de personen die mij uitzonderlijk hartelijk hebben ontvangen, en met wie ik de komende jaren intensief zal gaan samenwerken: prof. Maarten von Meyenfeldt, prof. Piet van den Brandt, drs. Arnoud Slooff, van het Kankercentrum, dr. Manon van Engeland, prof. Adriaan de Bruïne, prof. Arjan Griffioen, dr. Freek Bot, van de pathologie, prof. Maarten van Kleef, drs. Marieke van den Beuken, dr. Annemie Courtens, van pijnteam en palliatief team, dr. Manuela Joore, dr. Brigitte Essers, en prof. Hans Severens, KEMTA, en verder alle kernleden van het mammateam en de mensen van de onderzoeksschool GROW. Last, but not least wil ik ook noemen de mensen van de ICT, zoals Simone Minses, die steeds aangaf dat er 'eigenlijk geen ruimte meer was voor nieuwe initiatieven, maar voor dit...'. Het ziekenhuis en de universiteit mogen zich gelukkig prijzen met mensen als jullie!

Met de MAASTRO clinic zullen we de komende jaren intensief gaan samenwerken op het gebied van klinische patiëntenzorg en experimentele therapie. Hooogeleerde heer Lambin, beste Philippe, beste stafleden radiotherapie, onderzoekers, Loes, ik verheug me daar nu al op.

Collegae oncologen in de regio, de mensen van het IKL, dank dat jullie me zo snel hebben opgenomen in de vele regionale activiteiten.

Velen hebben mij in de loop van mijn carrière geadviseerd. Mede dankzij hun adviezen ben ik verder gevormd. Daarbij wil ik speciaal bedanken: prof. Piet Postmus, dr. Jos Burghouts, prof. Piet Kloppenborg, en dr. Louk Beex. Op deze dag wil ik ook stilstaan bij prof. Pieter de Mulder, die ons recent veel te vroeg is ontvallen. Hij had hier vandaag graag bij willen zijn. Het doet verdriet dat dat niet meer mogelijk is gebleken.

Hooogeleerde heer Wagener, beste Theo, jij was .. en bent .. mijn grote voorbeeld. Je hebt me opgeleid en de gelegenheid geboden om onderzoek te doen. Bij mijn afscheid in Nijmegen zeiden meerdere collegae: jij doet ons zo denken aan Wagener. Dat beschouw ik als een groot compliment. Ik treed nu echt in jouw voetspoor: 25 jaar geleden deed jij namelijk hetzelfde als ik nu, starten met een afdeling Medische Oncologie.

Zal daarbij nog vaak gebruik maken van al jouw wijze lessen. Dank!

Ik ben blij dat mijn moeder en mijn schoonouders deze dag mogen meemaken. Ik weet dat ze ontzettend trots zijn. Voor mijn moeder een verrassing dat ik toch weer terugkwam in Limburg!

Lieve Bram, Martijn en Ramon, voor jullie was dit een hele spannende onderneming. Naar een andere streek, nieuwe school, nieuwe vriendjes. En het ging allemaal 'vanzelf'. Nu ook nog de voorspelling is dat Limburg binnen een aantal jaren het klimaat van Nice krijgt, zitten we helemaal gebakken in het Zuiden.

Yong, regelmatig zucht je, 'ik luister al de hele dag naar mensen, moet ik 's avonds ook nog eens naar al jouw ziekenhuisverhalen luisteren.' Het is gewoon fijn, als je man je persoonlijke coach kan zijn! Yong, you are the best of all!

Ik heb gezegd.