

Prof.dr. Lioe-Fee de Geus-Oei

PET: tool of wonder and limitless imagination



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

PET: tool of wonder and limitless imagination

Oratie uitgesproken door

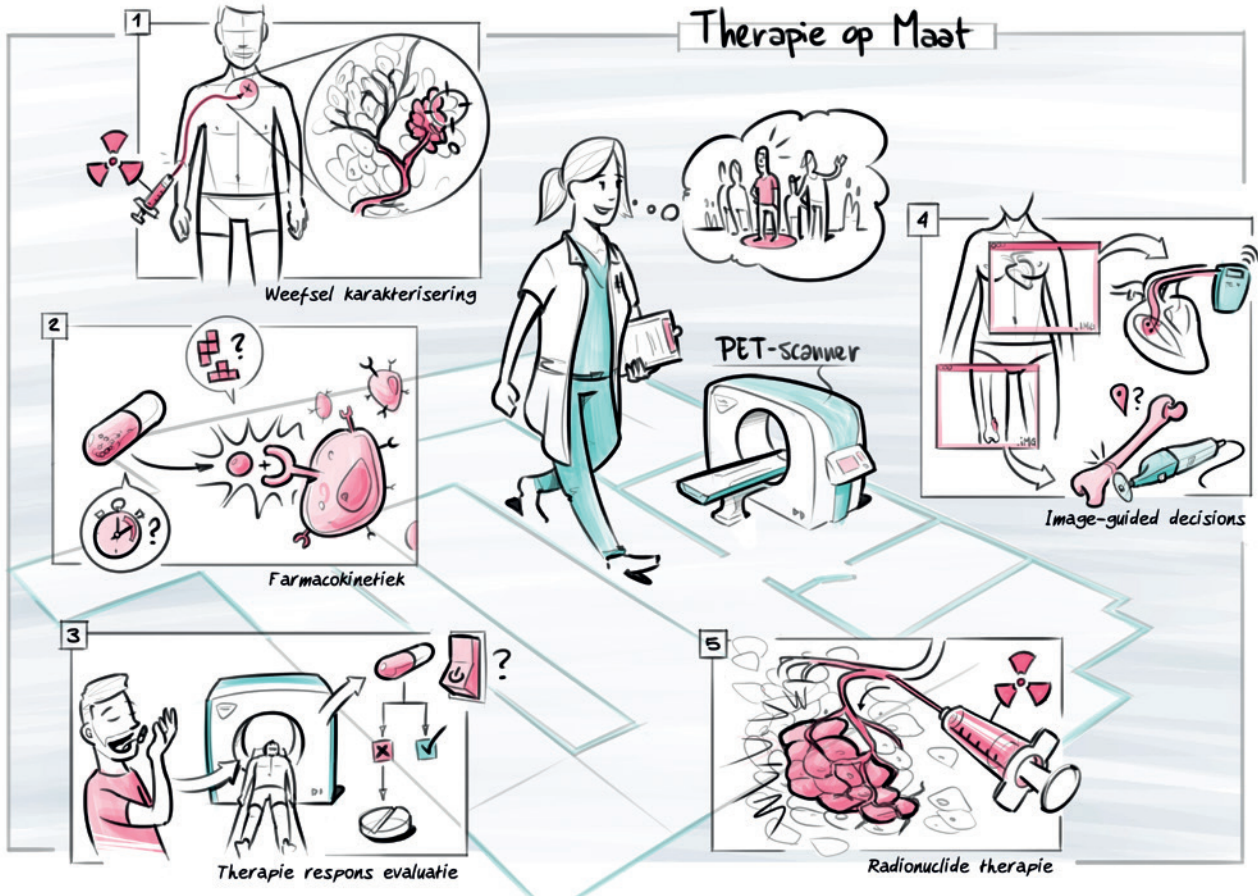
Prof.dr. Lioe-Fee de Geus-Oei

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Radiologie, in het bijzonder Nucleaire Geneeskunde
aan de Universiteit Leiden,
op maandag 19 december 2016



**Universiteit
Leiden**

Therapie op Maat



Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

Welcome ladies and gentlemen to the occasion of this inaugural lecture. I will be delivering my speech in Dutch and for those of you who require it, a translation can be found in the second part of the booklet that you just received.

Voor hen die al aanwezig waren bij het openingscongres: fijn dat u bent gebleven om mijn inaugurele rede bij te wonen. Voor hen die net binnen zijn gekomen: “van harte welkom!”, ik waardeer uw aanwezigheid zeer in deze donkere dagen voor kerst, waar agenda’s, hetzij zakelijk, danwel privé, voor een groot deel in beslag genomen worden door kerstborrels, kerstvieringen, of de voorbereiding daarvan. Welkom ook aan familie, vrienden en collega’s in de twee hiernaast gelegen zalen met wie we in videocontact staan. Ik zwaai even naar jullie en ik ben blij dat jullie er zijn en dat we op deze manier toch met elkaar verbonden kunnen zijn. Straks bij de borrel zijn we niet meer door een paar muren gescheiden en zie ik ernaar uit jullie persoonlijk de hand te kunnen schudden.

Het is een eer om aan het eind van deze mooie dag met u stil te staan bij een aantal ontwikkelingen binnen de gezondheidszorg. Vandaag openen wij het Positron Emissie Tomografie (PET)-centrum van het LUMC. Dat staat natuurlijk niet op zichzelf. De afdelingsleiding, het divisiebestuur, in overleg met de Raad van Bestuur heeft natuurlijk goed nagedacht of deze majeure investering, binnen de altijd beperkte budgettaire kaders, verantwoord is en of deze toegevoegde waarde zal gaan leveren. Het antwoord daarop is een volmondig “JA” gebleken.

In deze inaugurele rede zal ik een paar maatschappelijke schetsen met u delen waaruit blijkt dat deze investering op de eerste plaats de patiëntenzorg binnen onze adherentie ten goede zal komen, maar op de tweede plaats óók, en dat raakt natuurlijk de maatschappelijke relevantie van ons UMC, de overstijgende

belangen van de gezondheidszorg zal dienen. Immers, het LUMC speelt in het regionale en landelijke zorgnetwerk een rol van importantie en het is ons vakgebied gegund hier een noodzakelijke ondersteunende rol in te vervullen.

Als gezegd, we bevinden ons vlak voor kerst, aan het eind van het kalenderjaar 2016; alle redenen om enige beschouwingen met u te delen, niet zozeer over het nieuws van afgelopen jaar, hoe interessant ook, maar met name over de toekomst van de gezondheidszorg in Nederland en daarbuiten. Het ons verwonderen over de mogelijkheden die op dit moment voorhanden zijn moet de noodzakelijke start zijn om in een nieuw paradigma te stappen voor het leveren van goede zorg. De indrukwekkende voortgang die de afgelopen 100 jaar geboekt is om ons leven op aarde te verlengen had vooral een paar praktische en medische vindingen als oorzaak. Bijvoorbeeld de toegenomen hygiëne als gevolg van toiletgebruik, de uitvinding van de antibiotica en de anesthesie, waardoor grootschalig infecties bestreden en operaties mogelijk gemaakt werden.

De uitdaging waar we evenwel nu voor staan kan niet meer langs deze lijnen worden geattaqueerd, daarvoor is een andere mindset, een andere manier van samenwerken, en een andere manier van inzet van mensen en middelen noodzakelijk. En veel tijd is ons, vrees ik, niet gegeven, hetgeen de uitdaging nog groter maakt. Want wanneer gewoontedieren - en wij zijn uit de aard der zaak gewoontedieren - uit een ander vaatje moeten tappen, lukt dat meestal niet langs lijnen van geleidelijkheid, maar moet dat disruptief gebeuren.

We kennen allemaal de demografische cijfers, dat in 2030 circa 40% van de bevolking 1 of meer chronische aandoeningen heeft en dat een kwart van de bevolking 65 jaar of ouder is. De druk op de gezondheidszorg neemt door deze ontwikkelingen enorm toe als we zorg op niveau willen kunnen blijven aanbieden, die betaalbaar én duurzaam is. Onze huidige minister Schippers merkt niet onterecht met een zekere trots op, dat zij de zorgconsumptie in haar ambtsperiode heeft weten te beteu-

gelen en de binnen de in het regeerakkoord afgesproken bescheiden groei van 1% per jaar, heeft kunnen realiseren. Feit is ook, dat in de eerste 15 jaar van onze eeuw, de zorgkosten macro gestegen zijn van 47 miljard naar 95 miljard euro per jaar. En dat is wel 4% stijging van het bruto binnenlands product. Het doemscenario van niet de minste glazenbolkijkers vanuit politiek Den Haag, dat we in 2030 25% van het bruto nationaal product aan zorg zullen uitgeven, is daarmee nog steeds een angstaanjagend, maar niet geheel onmogelijk scenario.

We hebben dus de maatschappelijke opdracht om vanuit de academie maar ook vanuit de medische professie onze denkkracht te richten op een andere manier van het inrichten van onze gezondheidszorg. Zorg alleen waar nodig, zorg moet specifiek, zorg moet slimmer en meer op maat. We staan dus op een omslagpunt in denken en doen.

4 De onderzoeksagenda vanuit het nationaal plan academische geneeskunde, biomedische wetenschappen en gezondheidszorg-onderzoek, getiteld “Sustainable health”, die dit jaar verscheen, stipt naar mijn overtuiging een aantal zeer belangwekkende topics aan en geeft ook richting, om de door mij geschetste problematiek op adequate wijze het hoofd te bieden. Voor wie deze agenda niet helemaal meer paraat heeft - ik mag hierbij de decaan natuurlijk niet aankijken, want die was als voorzitter van het nationaal plan één van de scribenten - worden er 5 gebieden genoemd die de basis moeten vormen om die andere manier van gezondheidszorg vorm te geven. Het zal u niet verbazen dat wij vanuit de afdeling radiologie bij veel van die onderwerpen zoals preventie, personalized medicine, regeneratieve geneeskunde, big data en genomics, betrokken zijn. De charme van ons vak als diagnostisch beeldvormend specialisme, brengt nu eenmaal met zich mee dat wij met alle poortspecialismen samen optrekken.

Na deze macro kijk op de ontwikkelingen van de zorg voor de komende 10 à 15 jaar, wil ik graag met u inzoomen op de rol van mijn eigen vakgebied hierin om, zoals dat een inaugurele

rede betaamt, heel specifiek te duiden wat dat betekent voor mijn leeropdracht die ik, nu bijna 2 jaar geleden, op 1 januari 2015 heb aanvaard. Ik wil daarbij twee onderwerpen centraal stellen: personalized medicine en big data. Het zal u niet verbazen dat de imaging techniek “PET” daarbij een grote rol speelt.

Ik hecht eraan om de definities direct wat scherper met u te stellen, want personalized medicine kan als container begrip in zichzelf alweer divergerende betekenissen krijgen, wat ongewenst is voor de voortgang van mijn betoog. Mijn definitie van personalized medicine is als volgt: In de kern komt het erop neer dat het individu met zijn of haar levensweg centraal staat. En in de nabije toekomst hopen we dankzij de toegewonnen kennis over ziektemechanismen aan de hand van data uit o.a. vragenlijsten, DNA profielen, laboratorium onderzoek en beeldvormende diagnostiek, op elk moment vast te kunnen stellen hoe het ervoor staat met de gezondheidstoestand van de individuele patiënt, alsmede hoe deze zich de komende jaren zal ontwikkelen. Om het belang van personalized medicine nog verder te benadrukken merk ik op dat, bijvoorbeeld binnen de nationale wetenschapsagenda, 15% van de clustervragen direct betrekking heeft op personalized medicine.

Het vraagt evenwel een heel andere kijk op patiënten, ziekten en data. We moeten niet langer kijken naar de grootste gemene deler, maar juist nieuwsgierig worden naar de verschillen tussen patiënten. Wat maakt bijvoorbeeld dat de ene patiënt met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom binnen 3 maanden overlijdt, terwijl een lotgenoot met eenzelfde tumor in datzelfde stadium al ruim 14 jaar overleeft? Mijn dierbare schoonmoeder, hier in de zaal aanwezig, is daarvan het levende bewijs. Individuen verschillen dus op zeer veel manieren van elkaar. Hun leefgewoonte (zoals lichaamsbeweging, voedingspatroon, blootstelling aan zonlicht, alcohol of rook), hun sociaal economische status, hun genetische samenstelling, maar bijvoorbeeld ook hun woonomgeving en de mate van bijvoorbeeld blootstelling aan fijnstof. Ook ziektebeelden met eenzelfde diagnose verschillen vaak aanzienlijk in hun biologische en moleculaire

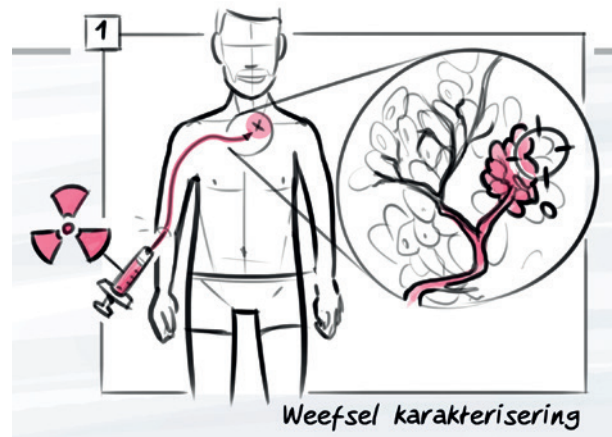
eigenschappen, met grote gevolgen voor onder andere de agressiviteit van de ziekte of de gevoeligheid voor therapie.

Hoe krijgen we nou vat op de enorme variatie in uitkomst bij een bepaalde ziekte? Om die vraag te kunnen beantwoorden helpt het om enorme hoeveelheden gegevens te verzamelen van zeer grote aantallen patiënten en ziekten. In modern jargon noemen we dat big data. De afgelopen jaren is al flink geïnvesteerd in data infrastructuren en biobanken. In de voor ons liggende jaren zal een vervolgslag gemaakt moeten worden om de diverse bestaande databronnen met elkaar te kunnen combineren. En dan denken we natuurlijk ook aan de grote hoeveelheid informatie die de imaging databanken kunnen leveren. Een gemeenschappelijk landelijk EPD en een landelijke imaging snelweg zou hier een enorme sprong voorwaarts in zijn. En vergeef mij op dit moment het grote gemak waarmee ik allerlei ICT technische, juridische en privacy zaken als overkomelijk beschouw, maar om die hobbels weg te nemen zijn andere inhoudsdeskundigen nodig.

We komen nu tot de kern van dit openbaar college; hoe kan Positron Emissie Tomografie, inmiddels gemeengoed afgekort tot PET, bijdragen aan personalized medicine en big data? Passend bij de traditie van 's lands oudste universiteit kies ik in deze zaal, waar al 441 jaar voorgangers van mij op hun wijze hun rede hebben uitgesproken, niet de moderne audiovisuele techniek om u bij de hand te nemen, maar maak ik gebruik van een 5-tal prenten die u afgedrukt ziet in het zojuist aan u uitgereikte boekje, want ik blijf natuurlijk wel een prentendokter. Op die 5 prenten treft u de 5 onderzoeksthema's waarop wij ons als PET-imaging center zullen gaan focussen:

1. Weefselkarakterisering
2. Farmacokinetiek van therapieën
3. Therapie respons evaluatie
4. Image-guided decisions
5. Radionuclide therapie

1. Weefselkarakterisering



Te beginnen met onderzoeksthema 1, het thema “weefselkarakterisering”:

Stel voor een patiënt met longkanker die behandeld gaat worden met radiotherapie. De huidige manier om deze tumor te bestrijden is: we brengen het volume van het ruimte innemend proces in beeld en de radiotherapeut bepaalt daarop het te bestralen standaard doelvolumen. Inmiddels weten we dat het weefsel op verschillende manieren kan reageren. Er zal tumorweefsel zijn dat goed reageert op de bestraling en tumorweefsel dat hardnekkig aanwezig blijft. We weten dat zuurstofarm weefsel minder makkelijk aangepakt kan worden door bestraling dan zuurstofrijk weefsel. Met behulp van PET kunnen we de eigenschappen van het tumorweefsel in beeld brengen en kunnen we de individuele zuurstofarme delen van de tumor een hogere dosis straling gaan geven, zodat ook die delen beter zullen reageren.

Laat ik nog een toekomstige toepassing als voorbeeld benoemen, in het geval van alvleesklierkanker, één van de onderzoeksgebieden van onze afdeling heelkunde. Kenmerkend voor deze vorm van kanker is dat het slecht afgrensbaar is, waardoor het voor de operateur lastig is om te voelen en te zien tot hoe-

ver het tumorweefsel reikt. De chirurg weet tijdens de operatie niet zeker of al het kwaadaardige weefsel verwijderd is. Ons vak zou daarbij kunnen helpen en ik zal graag uitleggen hoe.

Er is een stofje dat ingespoten kan worden dat specifiek aan alvleesklierkankercellen bindt. Dat stofje kan voorzien worden van een lampje. Dat lampje kan ofwel bestaan uit een isotoop ofwel een fluorescente stof betreffen, die zichtbaar wordt als er licht op schijnt. Enerzijds kan het isotoop ervoor zorgen dat de PET-scanner voorafgaand aan de operatie in beeld kan brengen hoever het tumorweefsel reikt, zodat de operateur zich optimaal kan voorbereiden qua operatietechniek en operatieduur. En anderzijds heeft de operateur tijdens de operatie veel baat van de fluorescente stof, omdat hiermee precies het tumorweefsel oplicht dat verwijderd moet worden. Dit helpt de nauwkeurigheid van de operatie te vergroten, waardoor het snijvlak vaker schoon zal zijn en er minder recidieven zullen optreden.

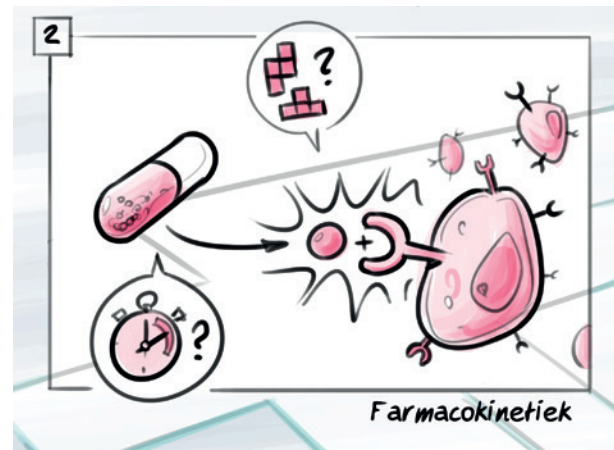
6

Dit zijn twee voorbeelden uitgelicht uit een oneindige reeks aan mogelijkheden waarop weefsel gekarakteriseerd kan worden. Voor de liefhebber, daarmee bedoel ik natuurlijk de klinische en preklinische collegae in alle drie de zalen, som ik nog een aantal parameters op waar we met PET naar zouden kunnen kijken om het weefsel in detail te kunnen karakteriseren om zodoende de juiste therapie te kunnen vinden die rekening houdt met de omgevingsfactoren van het zieke weefsel op micro niveau: Metabolisme, Perfusie, Hypoxie, Proliferatie, Aminozuur transport, Angiogenese, Necrose, Apoptose, Inflammatie, Receptorstatus, Receptorbezetting, Drugdelivery, Cell tracking, Sympathische innervatie etc etc. Mogelijkheden te over. Ik doe hiermee een losse greep uit een oneindige reeks aan mogelijkheden.

Daarmee kom ik dicht bij de titel van de oratie. "PET: tool of wonder and limitless imagination". Want de mogelijkheden zijn ook werkelijk ongelimiteerd. Hopelijk breng ik u op ideeën met deze opsomming en indien niet, dan nodig ik u graag uit

om de gedachtegang bilateraal voort te zetten, want ik weet zeker dat wij ook voor uw onderzoeksvragen en uw patiëntenpopulatie waarde kunnen toevoegen. Laat helder zijn dat de vandaag officieel geopende faciliteit dienstbaar moet zijn aan het gehele onderzoeksdomein van het LUMC en de regionale partners, en van klinisch nut zal zijn voor vele van uw patiënten.

2. Farmacokinetiek van therapieën



We komen aan bij onderzoeksthema 2, te weten Farmacokinetiek van therapieën, waarvan u de visualisatie eveneens ziet afgebeeld in het oratieboekje. Farmacokinetiek is geen alledaags woord, dat moet ik even in één zin aan u uitleggen. Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet (of *niet* doet) met een geneesmiddel. En dat is in dit kader heel erg belangrijk, want maar al te vaak blijkt, dat een medicijn bij patiënt A het gewenste effect bereikt, terwijl dat effect bij patiënt B, tot grote teleurstelling, uit blijft. Er zijn schattingen dat 60% van de toegediende geneesmiddelen niet aanslaat bij de patiënt. Bij oncologische patiënten is dat percentage zelfs 75%.

De hamvraag is natuurlijk "hoe kan dat"? Want aan het medicijn zelf zal het niet liggen, dat is krachtig genoeg. Bij de

beantwoording op de vraag wat een medicijn bij een individuele patiënt in het lichaam doet, welke reis het maakt en welke effectiviteit het heeft, kunnen onze beeldvormende technieken steeds meer behulpzaam zijn. Zonder de mitsen en maren uit het oog te verliezen, zouden medicijnen in diagnostische doseringen gekoppeld kunnen worden aan isotopen, waardoor je ze kan vervolgen in het lichaam en kan zien of het medicijn zijn doel, oftewel het kankergezwell bereikt ofwel, dat het zich hecht aan een gezond orgaan, bijvoorbeeld hersenen, hart, lever, nieren of beenmerg, waar het tot ongewenste bijwerkingen kan leiden.

Door collega Van Dongen, de Godfather van deze techniek uit het VUmc, populair de webcam-methode genoemd. Met deze webcam-methode zou op voorhand in de individuele patiënt gekeken kunnen worden of het middel zijn doel bereikt en aan zal gaan slaan. Het is belangrijk dit op voorhand te weten om zo geen kostbare tijd te verliezen aan een voor deze individuele patiënt ineffectieve therapie. Dit kan daarnaast zeer klinisch relevant zijn indien het medicijn ernstige bijwerkingen kan veroorzaken en de stelregel “baat het niet dan schaadt het niet” niet opgaat.

Bovenal is de webcam-methode interessant in het geval dat een medicijn ongelooflijk duur is, en dat laatste heeft de afgelopen maanden regelmatig krant en televisie gehaald. Sommige behandelingen kosten per patiënt per jaar wel 80.000 euro en in een enkel geval wel 300.000 euro per patiënt per jaar. Omdat er in toenemende mate van dit soort zeer dure medicijnen op de markt verschijnen is het topprioriteit van de minister geworden om onderzoek te laten uitvoeren naar de redenen van deze exorbitante kosten. Eén van de redenen waardoor sommige medicijnen ontzettend duur zijn, is de lange ontwikkeltijd voordat het nieuwe medicijn op de markt gebracht kan worden.

Indien geïnvesteerd zal worden in moleculaire beeldvorming, dan heeft deze techniek het in zich om de doorlooptijd van

de ontwikkeling van geneesmiddelen te bekorten. Zo zouden we op basis van diezelfde webcam-methode in beeld kunnen brengen of het juiste middel aan de juiste patiënt, in de juiste dosering, op het juiste moment van de ziekte, met de juiste intervallen, toegediend wordt. Het voordeel hiervan is dat nieuwe medicijnen sneller de markt bereiken, en dus sneller beschikbaar komen voor patiënten. Maar vooral dat hiermee het ontwikkeltraject bekort wordt, waardoor de ontwikkelkosten gereduceerd zullen worden, hetgeen tot een lagere prijs zal leiden.

Deze kostenreductie zou de toenemende kosten van de gezondheidszorg in algemene zin mede kunnen beteugelen. Het zou derhalve zeer gewenst zijn indien bij medicijnontwikkeling standaard gebruik zou worden gemaakt van imaging biomarkers. Ik roep bij deze zowel de beleidsmakers van het ministerie als CEO's van farmaceutische bedrijven op, om hier gezamenlijk in op te trekken, teneinde de zojuist geschetste maatschappelijke doelen te kunnen bereiken. Dat zorgt voor een maatschappelijke én commerciële win-win.

7

3. Therapie Respons evaluatie



Dit brengt mij bij het derde thema: therapie respons evaluatie. Binnen de medische oncologie maar bijvoorbeeld ook binnen de radiotherapie of de chirurgische oncologie, is steeds meer

sprake van precisie geneeskunde. Ten opzichte van de recent ontwikkelde doelgerichte therapieën (targeted therapies) zijn de van oudsher bekende chemotherapieën eigenlijk maar grof geschut. Eenvoudig gezegd: de alom bekende chemotherapie heeft als werkwijze om op alle snelle celdelingen aan te grijpen, en daarmee ook het gezonde weefsel te raken, terwijl targeted therapies zich uitsluitend doelgericht wenden tot een specifiek biologisch proces in een tumor. Daarmee is het natuurlijk van eminent belang dat het juiste middel bij de juiste patiënt gevonden wordt, want pas dan kan het middel zijn therapeutische werking uitoefenen.

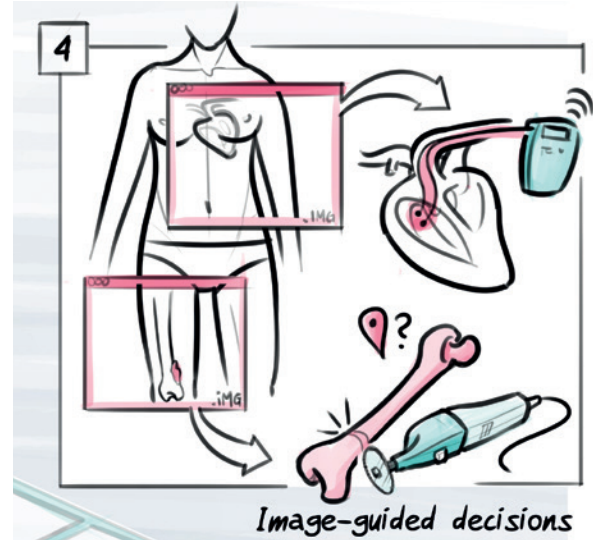
Precisiegeneeskunde vraagt derhalve steeds meer om maatwerk en met de geavanceerde beeldtechnieken waarover wij thans beschikken zijn wij in staat om dit maatwerk, oftewel personalized medicine, steeds beter te leveren. Kijken wij naar de klassieke methode om de effectiviteit van een tumorbehandeling te evalueren, dan is die gebaseerd op meting van de grootte van een tumor. Uitgangspunt was dan steeds: indien het volume van de tumor was gegroeid dan concludeerden we dat de therapie niet was aangeslagen, en wanneer het volume was afgenomen dan had de therapie gewerkt. De termijn van meetbare verandering in tumorgrootte kan zomaar 3 maanden in beslag nemen. Dat betekent derhalve dat we dan ook maar liefst 3 maanden moeten wachten voordat we weten of een therapie aangeslagen is!

Met een PET-scanner kan dat sneller. Bij deze techniek kunnen we naar biologische eigenschappen van de tumor kijken. Eigenschappen, zoals tumormetabolisme of celverdubbeling van een tumor, kunnen al heel vlot na het starten van een therapie veranderen. Deze biologische veranderingen in een tumor kunnen veel eerder aangetoond worden dan een verandering in tumorgrootte; soms al na één tot enkele weken in plaats van maanden. De voordelen voor patiënt en samenleving zijn evident: sneller inzicht in de effectiviteit van therapie, waardoor a) tumorgroei tijdens ineffectieve behandeling minder kans heeft om plaats te vinden, b) onnodige bijwerkingen de patiënt

bespaard blijven - hier is dus sprake van dubbele winst voor de patiënt, namelijk tijdswinst én winst in kwaliteit van leven - en c) een besparing van kosten vanwege een in sommige gevallen ondoelmatige en dus feitelijk onnodig gegeven therapie.

Het zou dus zoveel wenselijker zijn als wij varen op biologische veranderingen in een tumor dan op verandering in tumorgrootte. Inmiddels zijn er voldoende trials gedaan die dit alles aantonen. Mijns inziens is de tijd aangebroken dat we overstappen op het nemen van therapie beslissingen op basis van deze geavanceerde imaging technieken. Wij noemen dit image-guided therapy decisions. Door beslissingen te nemen op basis van functionele beeldvorming kunnen we sneller schakelen en sneller de optimale behandeling voor de individuele patiënt vinden.

4. Image-guided decisions



Dit brengt mij op het vierde thema: Image-guided decisions. Er zijn vele toepassingen mogelijk en dat maakt het natuurlijk ook zo mooi. Ik noem veel oncologische voorbeelden vanwege

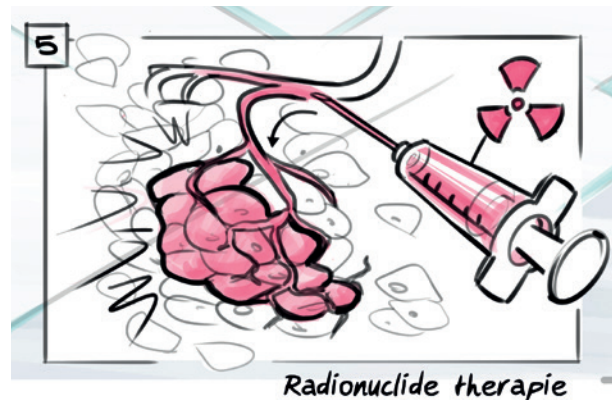
mijn eigen expertise, maar laat ik nu eens beginnen met een cardiologisch voorbeeld. Ik neem u nu mee naar prentje 4. Het probleem dat zich bovenin de prent manifesteert is ontleend aan een patiënt met hartfalen die risico loopt op levensbedreigende ritmestoornissen of een hartstilstand. Vijftien miljoen mensen in Europa hebben hartfalen en 50% van deze groep sterft binnen 5 jaar. Om de patiënt voor acute hartdood te behoeden krijgt een gedeelte van deze groep een inwendige defibrillator oftewel ICD geïmplanteerd. Nu blijkt echter dat maar 30% van de mensen die zo'n ICD krijgt de ICD ook daadwerkelijk nodig zal hebben. Nog even los van de onnodige kosten die dat met zich meebrengt, betekent dit voor een gedeelte van deze patiëntenpopulatie een onnodige interventie met risico op complicaties. Bovendien is er een zeer ongewenst neveneffect dat de ICD in een enkel geval spontaan af kan gaan, wat door de patiënt beleefd wordt als een elektroshock. Dit kan bovendien tot gevaarlijke situaties leiden, bijvoorbeeld tijdens het besturen van een auto. Indien een patiënt voor de rest van zijn leven vast zit aan een ICD zult u begrijpen dat dat psychisch zeer belastend kan zijn.

Het mooie van onze imaging technieken is nu, dat wij kunnen bepalen op basis van een scan, waarbij de innervatie van het hart in beeld gebracht wordt, welke populatie het meeste baat heeft van een ICD. Door alleen de patiënten op basis van imaging te selecteren die de ICD echt nodig gaan hebben besparen we onnodige kosten van een onterecht geplaatste ICD van maar liefst 65.000 euro lifetime kosten per patiënt en we verhogen bij deze patiënten categorie de kwaliteit van leven door voorkomen van onnodige psychische belasting en interventies.

Tweede voorbeeld van een toepassing treft u aan onderin plaatje 4, waarin u een dijbeen afgebeeld ziet. Bedoeld is hier een bottumor, waar het LUMC expertisecentrum in is. Op basis van de huidige technieken is het exact bepalen van het resectievlak niet altijd even eenvoudig. Met behulp van hybride imaging technieken kan meer zekerheid verkregen worden over het tumorvrij zijn van resectieranden gedurende de operatie.

Hierdoor kan molecular imaging behulpzaam zijn bij het uitvoeren van meer sparende behandelingen. Het kan het verschil betekenen tussen een volledige amputatie of behoud van het been en plaatsing van een gedeeltelijke prothese. Behoud van functie zorgt voor een kortere opnameduur, een kortere revalidatietijd en een betere kwaliteit van leven.

5. Radionuclide therapie



Het 5^e en laatste onderzoeksthema betreft Radionuclide therapie. Diverse tracers die voor diagnostiek gebruikt kunnen worden kunnen ook gelabeld worden met een radionuclide voor therapie, zoals een bètastraler of een alfastraler. Het betreft (veelbelovende nieuwe) therapieën o.a. ter behandeling van neuroendocriene tumoren, tumoren in de lever, de doorgaans pijnlijke uitzaaingen in het bot, maligne lymfoom, schildklierziekten, reumatische ziekten etc.

Laat ik eens het voorbeeld op prent 5 met u bespreken. Wat u daar ziet is een levertumor en wij, interventie radiologen en nucleair geneeskundigen tezamen, spuiten via de leverslagader kleine bolletjes in, die vastlopen en gevangen worden in de kleine vaatjes van de tumor en die daar de tumor lokaal kapot stralen. Deze behandeling is met name van toepassing voor een aanzienlijk deel van de patiënten met leverkanker, waarvoor

een operatie niet meer is weggelegd. Door deze methode krijgen zij toch nog een goede behandeling. Wat niet op het plaatje zichtbaar is, maar wat ik u wel graag mee wil geven, is dat we ook in staat zijn, om vooraf met onze apparatuur te meten wat nodig is aan stralingsdosis en wel zo belangrijk, achteraf kunnen meten welke hoeveelheid er daadwerkelijk terecht gekomen is in de tumor.

Hierbij ben ik gekomen tot het laatste deel van deze oratie, want we hebben de 5 prenten nu met elkaar behandeld. In dit laatste deel zal ik proberen een paar lijnen naar de toekomst te trekken, omdat die 5 prenten ook een onderlinge samenhang hebben. Wat cruciaal is voor de ontwikkeling van de wetenschap in algemene zin, en dus ook voor de geneeskunde en dus ook voor de imaging, is samenwerking. Samenwerking binnen netwerken.

10 Door de opkomst en verfijning van computertechnologie zijn we in staat gesteld om enorme hoeveelheden kennis te genereren. Die enorme hoeveelheden data noemen we big data. Medische beelden bevatten heel veel informatie zoals ik heb proberen te schetsen in deze rede. Die medische beelden zijn eigenlijk maar een onderdeel van de big data. We moeten denken aan een combinatie van vele relevante kenmerken van de patiënt, zoals genetische, moleculaire, biochemische en klinische eigenschappen die gezamenlijk belangrijke informatie kunnen verschaffen over ziektebeloop en behandelrespons.

Het toverwoord vandaag de dag is “omics”, omics is een subset van de big data; genomics, radiomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics etc. Om al deze omics met elkaar te combineren is het van groot belang om dwarsverbanden te genereren waar ten eerste een enorme rekenkracht voor nodig is en ten tweede samenwerking onontbeerlijk is tussen vele disciplines en instituten die deze omics genereren. Samenwerken binnen netwerken moeten we doen op basis van kruisbestuiving, oftewel op basis van dating, en zo komen we dus van big data naar big dating.

Big dating kan vanuit dit mooie instituut heel voortreffelijk. We maken namelijk onderdeel uit van een groot, compleet en toonaangevend netwerk. Ik schets u een paar van die verbanden: Onze samenwerking binnen de nucleaire geneeskunde en de opleiding radiologie met het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp, de samenwerking met de Haagse ziekenhuizen om tot het Universitair Kanker Centrum Leiden - Den Haag te komen, De Medical Delta, waar we samenwerken met het Erasmus MC en de TU Delft met als jongste loten aan de stam het protonencentrum in aanbouw en de opleiding klinische technologie, de samenwerking met het molecular imaging center van het VUmc - eigenlijk is in deze fase “begeleiding door” een betere typering van de onderlinge verhouding -, en dan natuurlijk onze partners aan de overkant van de straat: de GGZ Rivierduinen, het CHDR en het complete Leiden Bio Science Park.

Vermeldenswaardig binnen dit kader is dat de Universiteit Leiden de eerste plaats bekleedt op de ranking van de universiteiten voor farmacie en farmacologie en de derde plaats voor de medische wetenschappen. Uit deze academische traditie zijn in Leiden, stad van ontdekkingen, belangrijke vindingen en ontwikkelingen gerealiseerd met wereldwijd een grote impact zoals de eerste niertransplantatie maar bijvoorbeeld ook de eerste genetisch gemanipuleerde stier Herman en de ontdekking van factor V Leiden. Ik focus hier heel specifiek op de regionale setting, maar weet dat we natuurlijk ook nationale verbanden kennen en daarnaast een belangrijke rol spelen in Europees verband, te weten de League of European Research Universities, een toonaangevend Europees samenwerkingsverband.

Na deze uitwaaierende gedachten over het netwerk waar onze universiteit zich in beweegt, keer ik terug naar de lijn van mijn betoog, te weten we staan in deze tijd echt voor een majeure verandering van de gezondheidszorg. Het door mij eerder genoemde nieuwe paradigma waar we ons op korte termijn toe zullen moeten verhouden. We hebben de kennis, we hebben de

technieken, we hebben het netwerk. De omslag zit dus in het gedrag van onszelf om in aansluiting bij de nieuwe vraag ons handelen aan te passen. En wie moeten we daar in hoog tempo “in meenemen” en belangrijker nog “op voorbereiden”? De student, de dokter van de toekomst, die het nieuwe paradigma als vanzelfsprekend zal adapteren. De dokter van de toekomst denkt niet meer generiek in standaarden en algemeenheden, maar zal “specifiek” gaan denken en de tools in handen hebben om precisie geneeskunde in de praktijk te brengen. Het is verheugend om te bemerken dat de Universiteit Leiden voorloper is in deze ontwikkeling en ernst maakt met de transitie van de onderwijskundige modellen gericht op de nieuw op te leiden generatie dokters. Wat we onze studenten bijbrengen is dat studeren niet ophoudt na de studententijd. Ons vak zal voortdurend en met grote snelheid in beweging blijven. Daarom geloof ik in een omgeving waarin life-long learning de toon zet.

Dankwoord

Aan het einde van deze rede gekomen wil ik enkele personen en instanties noemen aan wie ik veel dank verschuldigd ben. Het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Veel dank gaat uit naar hooggeleerde Rabelink, divisiehoofd, en hooggeleerde Van Buchem, afdelingshoofd, die op basis van hun inhoudelijke visie financiële support gegeven hebben voor de totstandkoming van het PET-centrum.

Belangrijke inhoudelijke steun is ook gegeven door de trekkers van het profileringsgebied biomedical imaging, die samen met andere trekkers, zoals Frits Smit voor de komst van een PET-centrum hebben gepleit, omdat zij voorzagen dat vanwege de medische en maatschappelijke redenen genoemd in deze oratie de aanwezigheid van ons centrum cruciaal is binnen de multidisciplinaire samenwerking en het centrum een onmisbare schakel vormt van pre-klinisch naar klinisch onderzoek. In dit verband wil ik ook heel graag hooggeleerde Windhorst, hoofd van het tracer centrum Amsterdam, onderdeel van het VUmc molecular imaging center, bedanken, die vanaf het

prille begin zeer intensief heeft meegedacht over het concept, de doelstelling en daarvoor noodzakelijke bouw en inrichting van het radiofarmacie lab. Naast deze intellectuele steun wil ik collega Windhorst ook danken voor zijn praktische steun en gastvrijheid om onze mensen ter zake te ontvangen en on site de kneepjes van het vak te leren.

Het is vreugdevol te bemerken dat binnen het LUMC de afdeling ziekenhuisfarmacie op betrokken en enthousiaste wijze divisieoverstijgend participeert in de uitbreiding van onze samenwerking. Lieve collegae van de afdeling, secretaresses, laboranten, klinisch fysici, nucleair geneeskundigen, AIOS, promovendi, onze postdoc technische geneeskunde, ziekenhuis apotheker en radiochemicus, wij vormen met elkaar sectie 6, en de toekomst van het PET-centrum ligt in onze handen. Door jullie enorme steun en toewijding is het mogelijk om de ambitieuze afdelingsdoelen te bereiken. Ik bewonder jullie enorme inzet, pioniersgeest en de positiviteit om vaak veel meer te doen dan datgene wat gemiddeld gesproken verwacht kan worden. Jullie inspireren mij daarmee enorm en ik kijk ernaar uit om met jullie verder vorm te geven aan de doorontwikkeling van zowel ons SPECT als ons PET-centrum.

Natuurlijk wil ik dit graag verbreden naar de collega's van de gehele afdeling radiologie. Het is ontzettend fijn om te ervaren hoe geïntegreerd we eigenlijk al zijn en hoe laagdrempelig we van elkaars kennis en kunde gebruik maken om topklinische academische zorg, onderwijs en geïntegreerde research te kunnen leveren. De manier waarop jij, Mark, sturing geeft aan deze grote en succesvolle afdeling draagt enorm bij aan de vanzelfsprekendheid waarmee we als verschillende beeldvormers inmiddels met elkaar samen werken en “opleiderlingen” afleveren met geïntegreerde kennis. Ik bewonder je leiderschaps kwaliteiten: het gemak waarmee je zowel de grote lijn beheerst, om soms, indien nodig in te zoomen op een klein cruciaal detail, je bent heel erg betrokken en je geeft heel veel ruimte, een fijne combinatie om in te werken.

Niet onvermeld mogen blijven zijn de vele collega's van andere afdelingen binnen het LUMC met wie we in korte tijd al zoveel samen opgezet hebben. En dit is nog maar het begin. Hopelijk zal het tot vele mooie co-producties leiden. "Waarom moeilijk doen als het samen kan?" is sinds lange tijd mijn adagium. In dat kader wil ik ook mijn vrienden binnen de Medical Delta bedanken, met wie we op een intensieve manier samenwerken om in het HPTC bij te dragen aan nieuwe therapeutische mogelijkheden en op de TU Delft in gezamenlijkheid vorm geven aan de studie klinische technologie.

Tevens ontleen ik veel energie aan de samenwerking met: het Alrijne ziekenhuis, de Haagse regio in het Universitair Kanker Centrum Leiden - Den Haag, het VUmc, AMC, GGZ Rivierduinen en CHDR. Verder wil ik natuurlijk mijn collega's buiten het regionale netwerk bedanken. Te weten mijn collega's aan de Universiteit Twente met wie ik vanuit mijn andere leerstoel heel veel plezier beleef in zowel onderwijs als translationeel onderzoek. Het was 3 jaar geleden voor mij een eye-opener om te bemerken hoe jullie technische insteek mijn denken heeft verrijkt. Ik ben verheugd aan te kunnen kondigen dat over niet al te lange tijd technisch geneeskundigen c.q. klinisch technologen toe zullen treden tot onze medische staf.

Natuurlijk wil ik danken mijn collega's van het Radboudumc, met wie het ondanks de verhuizing nog steeds fijn samenwerken is, nu steeds vaker in multicenter verband. AIOS en studenten, mijn 18 promovendi en promoti in Leiden, Enschede en Nijmegen. Jullie enthousiasme en leergierige houding geven mij dagelijks nieuwe energie. De voorwaartse integratie van verschillende vakgebieden zal voor jullie als een vanzelfsprekende verworvenheid worden gezien. Jullie zijn de toekomst van de medische en medisch technische wetenschap en van kwalitatief goede patiëntenzorg. Het is aan ons docenten om jullie die scholing te geven waar jullie recht op hebben en waar jullie patiënten straks op kunnen vertrouwen. Het was even wennen, maar inmiddels voelt het persoonlijk contact afgewisseld door het contact via skype, allebei net zo vertrouwd en het

heeft mij vanzelfsprekend gestreeld dat jullie dat in evaluaties ook op die wijze honoreren.

Beste medebestuurleden van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, wat is het heerlijk om met jullie samen te mogen werken en volgens mij slagen we er in om ons vak goed en toekomstbestendig op de kaart te zetten!

Dan wil ik toch een paar namen gaan noemen van de mensen die mij het vak geleerd hebben, maar mij ook aangemoedigd hebben om eigen wegen te gaan bewandelen. Om te beginnen mijn vader, in wiens voetsporen ik mocht treden, Jan-Willem Arndt, mijn opleider hier in dit instituut, Frans Corstens, onder wiens bezielende leiding ik in Nijmegen heb kunnen gedijen, René Veth en Wiendelt Steenbergen, die mij het vertrouwen gaven om mijn eerste leerstoel aan de Universiteit Twente te mogen bekleden, Ton Rijnders, van wie ik de NVNG-bestuurshamer mocht overnemen en Lanny Utama, de stille maar o zo krachtige kracht van het bestuur en dan last but not least mijn dagelijkse grote steun en toeverlaat Elmi van Beelen. Zonder jou, Elmi, zou alles in het honderd lopen!

Lieve pa en ma, door de warme liefdevolle jeugd die jullie ons - Lioe-Ting, Yung-Chin en mij - geboden hebben, hebben wij kunnen uitgroeien tot wat en wie we zijn. Mam, mij wordt regelmatig gevraagd wie mijn rolmodel was. Met trots kan ik dan zeggen "mijn moeder". Het is geen toeval dat mijn loopbaan, zoveel gelijkenissen toont met die van jou.

Lieve schoonfamilie, overige familieleden en vrienden. Ik dank jullie voor jullie liefde, vriendschap, steun en interesse in mijn werk. Dank voor de vreugdevolle momenten die ik met jullie ter ontspanning mag beleven en dat jullie getuige wilden zijn van deze voor ons zo bijzondere dag.

Lieve Daphne, Leonoor en Wim, ik voel me zeer gezegend dat jullie mijn kleinste cirkel zijn. Dankzij jullie flexibiliteit, steun en onvoorwaardelijke liefde kon ik dit avontuur aan gaan. Jullie hebben huis en haard, Nijmeegse vrienden en vriendinnen,

een mooie school en baan moeten verlaten vanwege mijn passie voor dit vak. Woorden schieten te kort om jullie te zeggen wat dit voor mij betekend heeft. Ik houd van jullie: you are my wonder and limitless love!

Ik heb gezegd.

PET: tool of wonder and limitless imagination

Inaugural lecture delivered by

Prof.dr. Lioe-Fee de Geus-Oei

15

upon accepting the office of

Professor of Radiology, particularly Nuclear Medicine,

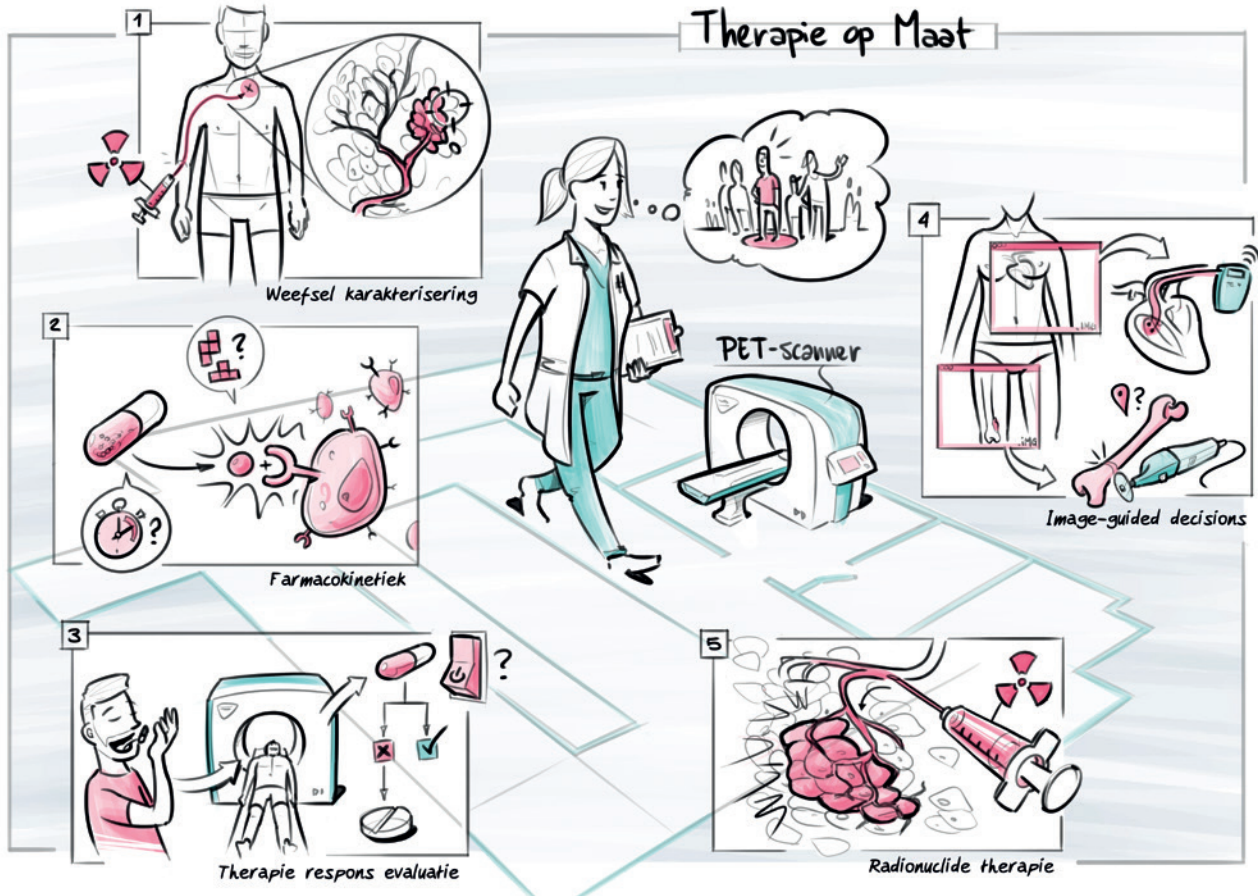
at Leiden University,

on Monday 19 December 2016



**Universiteit
Leiden**

Therapie op Maat



Mr. Rector Magnificus, members of the Executive Board of the Leiden University Medical Center, highly esteemed listeners,

Welcome, ladies and gentlemen, to the occasion of this inaugural lecture. I will be delivering my lecture in Dutch, but for those of you who require it, an English translation can be found in the second part of the booklet that you have just received.

To those of you who have already attended the opening conference: thank you for staying on to this event which is so important to me personally. And to those who have just come in: let me welcome you and tell you that I truly appreciate your presence here in these dark days before Christmas, when most of our business and private diaries are packed with Christmas drinks parties and Christmas celebrations, or their preparations. Let me also welcome family, friends and colleagues in the Small Auditorium with whom we have a video link. I will wave to you and I am happy that you are here and that we are connected in this way. When we are having drinks afterwards and are no longer be separated by a few walls, I am looking forward to meeting you personally.

It is an honour, at the end of this fascinating day, to be able to take you through a number of developments in healthcare. Today we have witnessed the opening of the PET Center at the Leiden University Medical Center (LUMC). This obviously was not a choice that was lightly made but, considering ever-present budgetary constraints, a major investment that has been carefully thought over by the Department's Board, the Division's Board, and the Executive Board and that is expected to be a responsible one that will produce added value. They have decided to welcome this initiative with a resounding YES.

In this inaugural lecture, I will outline a number of social developments to show how this investment will benefit, first of all, the immediate delivery of healthcare to our patient population and, secondly, the wider interests of healthcare in

general, as our University Medical Center is expected to fulfil its role of social relevance. The LUMC plays an important part in regional and national care networks, and our discipline plays an indispensable supportive role in all of these.

As I already observed, we find ourselves just before Christmas, at the end of the year 2016, and so I have all the more reason to share with you some reflections, not so much about the year that has gone by, however interesting, but particularly about the future of healthcare in the Netherlands and outside it. To venture into a new paradigm for delivering quality healthcare, we cannot help but start with amazing ourselves about the possibilities that are presently available. The impressive progress we have made over the past century to prolong our life spans was mainly due to a few practical and medical innovations: hygiene improved when proper toilets came in, and antibiotics and anaesthetics were discovered, helping to combat large-scale infections and allow operations to be performed.

The challenge we are facing today, however, can no longer be accomplished along these lines but requires a different mindset, a different way of collaborating, and another way of deploying manpower and resources. And I am afraid we will not be given a great deal of time to accomplish it, which only serves to further pressurize this challenge: for all of us are creatures of habit, and when creatures of habit must change their ways, a gradual approach will fail but a u-turn may succeed.

We are all familiar with the demographic statistics saying that, by 2030, about 40% of the population will have one or more chronic disorders and a quarter of the population will be over 65. These developments will increase the pressures on our healthcare system inordinately if we want to continue to offer quality care that is both affordable and sustainable. It is not without some justified pride, therefore, that our current Minister for Health, Schippers, boasted that, within her term

of office, she has managed to curb healthcare consumption and has accomplished the modest annual growth percentage of 1% that was agreed in the Coalition Agreement. Another fact is that, in the first fifteen years of this century, total healthcare costs have risen from 47 billion to 95 billion a year, which amounts to a 4% rise in the country's gross domestic product (GDP). It remains a terrifying but not entirely impossible nightmare scenario, as sketched by not the least of political crystal ball gazers in The Hague, that we might be spending 25% of GDP on care by 2030.

We have the social, the academic, and the medical duty, therefore, to focus our minds on organizing the healthcare system on a different footing: to provide care only where it is needed and to deliver more specific, smarter, and more tailor-made care solutions. We have come, in other words, at a turning-point in how we must think and act.

This year saw the publication of the *Research Agenda for Sustainable Health*, a national plan for academic medicine, biomedical science, and healthcare research. I am convinced that this agenda raises a number of very significant topics and also points at ways of dealing adequately with the issues I outlined above. In case you do not happen to have this agenda at your fingertips - and I must not look at the Dean at this point, for, as chairman of the national plan, he was one of its authors - let me remind you that it mentions five core themes that are to be the foundation for reshaping the healthcare system. It will not surprise you that the Radiology Department is involved in virtually all of those areas: prevention, personalized medicine, regenerative medicine, big data, and genomics. It is, after all, part of the charm of our diagnostic imaging discipline that we are involved in all primary specializations.

After this outline of healthcare developments in the next ten to fifteen years, let me zoom in on the role of my own discipline, and, as befits an inaugural lecture, to interpret quite specifically what this means for the chair I accepted almost two years ago

on 1 January 2015. In doing so, I will focus on two themes: personalized medicine and Big Data.

It will not surprise you that the PET imaging technique plays a great part here.

Let me at once demarcate the definitions I am using, as the umbrella term of 'personalized medicine' itself may have different meanings, which is detrimental to the progress of my argument. My definition of personalized medicine is as follows: in essence, personalized medicine is about centralizing the individual and his or her life journey. In the near future, we hope to be able to assess the health status of any individual patient at any one particular point and its progress in the years to come, owing to the improved knowledge of disease mechanisms that we gained from questionnaires, DNA profiles, laboratory research and imaging diagnostics. And to underline the importance of personalized medicine even further, I would like to observe that 15% of the cluster questions in the national Research Agenda, for example, relate directly to personalized medicine.

This does require, however, an entirely different view of patients, diseases, and data: we should no longer be looking for the biggest common denominator, but, conversely, we should be wondering at the differences between patients. Why is it, for instance, that one patient with metastasized ovarian cancer will die within three months whereas another patient with the same type of tumour at the same stage will survive for more than fourteen years? My dear mother-in-law, who is present here today, is living proof of this. Individuals, of course, differ in a great many ways: in terms of their lifestyles (exercise, diet, exposure to sunlight, alcohol consumption, and smoking), their socio-economic status, and their genetic make-up, but also, for example, in terms of their living environment and exposure to fine-particle emissions. Diseases that have the same diagnosis may also differ considerably in their biological and molecular properties, with major consequences for the aggressiveness of the disease and its sensitivity to therapy.

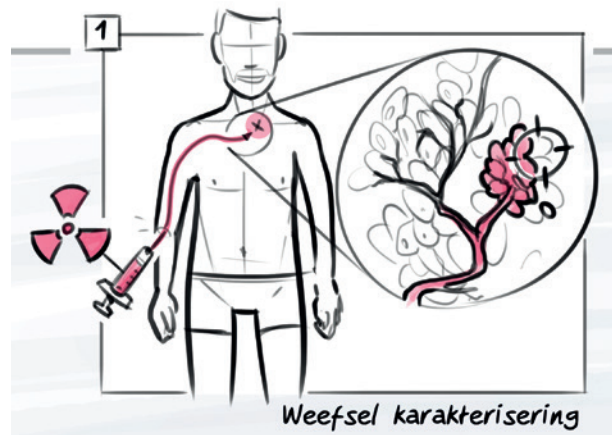
So how can we get a handle on the great variation in outcomes

in a particular disease? In order to be able to answer this question, it is helpful to collect huge volumes of data of vast numbers of patients and diseases. In present-day jargon, this is called Big Data. Over the past few years, major investments have been made in data infrastructures and biobanks, and in the years to come, another effort will have to be made to link up various existing data sources with each other. Here we should also be thinking of the large volume of information that can be supplied by imaging data banks. A common national Electronic Patient File and a national imaging highway would be a giant leap forward in this respect. Please forgive me for the ease with which I am disregarding all sorts of technical, legal and privacy-related matters that also need to be addressed but that require other content experts to do so.

And so we have now arrived at the core of this inaugural lecture: how can Positron Emission Tomography, commonly called PET now, make a contribution to personalized medicine and Big Data? Befitting the tradition of the nation's oldest university and in this particular auditorium in which predecessors, each in their own way, have delivered their addresses for 441 years, I will not be using audiovisual technology to take you through my narrative, but I will do so by means of five images that have been printed in the booklet you have just been given. I am, after all, an imaging doctor. These five images represent the five research themes that the PET Imaging Center will be focusing on:

1. Tissue Characterization;
2. Pharmacokinetics of Therapies;
3. Therapy Response Evaluation;
4. Image-Guided Decisions;
5. Radionuclide Therapy.

1. Tissue Characterization



Let me start with research theme 1: tissue characterization. Imagine that a patient with lung cancer is going to be treated with radiotherapy. The current way of treating this tumour is to image the tumour's volume and then get the radiotherapist to calculate the standard target volume for radiation. We now know that tissue can respond in different ways: some tumour tissue will respond well to radiation, and other tumour tissue will remain stubbornly present. We know that oxygen-poor tissue is less sensitive to radiation than oxygen-rich tissue. PET can help us to image the properties of the tumour tissue so we can use a higher dose of radiation in individual oxygen-poor parts of the tumour, which will improve therapy response of those parts of the tumour.

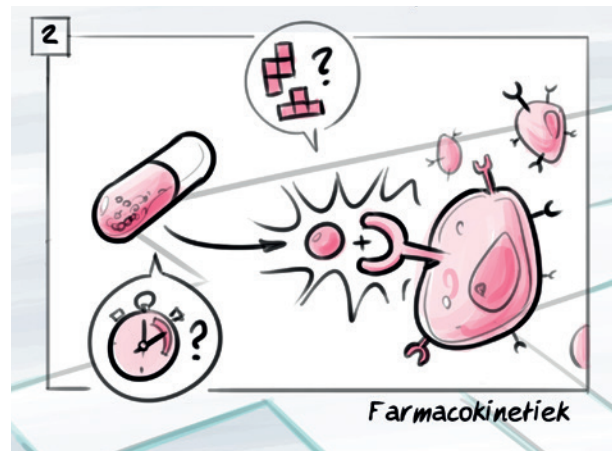
Let me give you another example of a future application to pancreatic cancer, which is one of the branches of our Surgery Department. A characteristic of this type of cancer is that it is hard to demarcate, making it difficult for the surgeon to feel and to see how far the tumour tissue is spreading. During the operation, the surgeon cannot be sure whether all malignant tissue has been removed. Our discipline can help here, and I will explain how.

There is a particular substance that can be injected and that binds specifically to pancreatic cells. This substance can as well be linked to a fluorescent dye as to an isotope. With the aid of the isotope, the PET scanner can image before the operation how far the tumour tissue is spreading so surgeons can prepare themselves in the best possible way in terms of surgical technique and length of the procedure. The fluorescent dye will be visible when it is illuminated. During the operation, the fluorescent substance guides the surgeon by illuminating exactly the tumour tissue that needs to be removed. This helps to improve the operation's accuracy, causing the resection edges to be clean and recidivism to go down.

These are but two examples from an infinite series of tissue characterization opportunities. For the true enthusiasts, and I mean of course my clinical and preclinical colleagues present in both halls here today, allow me to list some of the areas in which PET could be used to characterize tissue in great detail and thus to find the right therapy that will take into account the environmental factors of the diseased tissue at the micro-level: metabolism, perfusion, hypoxia, proliferation, amino-acid transport, angiogenesis, necrosis, apoptosis, inflammation, receptor status, receptor occupancy, drug delivery, cell-tracking, sympathetic innervation, etcetera. The possibilities are endless.

This infinite series of possibilities brings me to the title of my inaugural lecture: *PET: Tool of Wonder and Limitless Imagination*. For the possibilities really are limitless. I hope my list gives you lots of ideas, but if it does not, I would cordially invite you to come and talk to me bilaterally, for I am sure that we can add value to your research questions and your patient population. It should be crystal clear that the facility we officially opened today should be serviceable to the entire LUMC research domain and its regional partners and will have clinical benefits for many of your patients.

2. Pharmacokinetics of Therapies



And so we have come to research theme 2: pharmacokinetics of therapies, which has also been visualized in the inaugural lecture booklet. As pharmacokinetics is not an everyday term, let me explain it to you in one sentence: pharmacokinetics is about what the body does or does not do with a drug. This is a very important subject indeed, for it is quite common for a drug to have the desired effect in patient A but to have no such effect, to everyone's great disappointment, in patient B. Some estimates say that 60% of the drugs administered to patients have no effect, and this percentage is even as high as 75% in oncology patients.

The big question here, of course, is: how is this possible? It cannot be down to the drug itself, for that is surely powerful enough. Our imaging techniques are increasingly helpful in answering the question what a drug does in an individual patient's body, what journey it makes and what effectiveness it has. While we should not lose sight of all the ifs and buts involved, drugs could be coupled to isotopes in diagnostic dosages so you can track them through the body and see whether a drug reaches its goal, i.e. the tumour, or whether it attaches to a healthy organ, such as the brain, the heart,

the liver, the kidneys or the bone marrow, where it may have unintended side-effects.

The godfather of this technique, our colleague Van Dongen from VUmc, popularly calls this the webcam method. It could be used to verify in advance whether a drug will reach its goal and be effective in an individual patient. It is important to know this in advance so we will not lose precious time on a therapy that is not effective in this individual patient. It may also have considerable clinical relevance if the drug can have serious side-effects and the rule of thumb that 'it doesn't hurt to try', therefore, does not apply.

Above all, however, the webcam method is interesting in the case of exorbitantly expensive drugs, which have regularly made the headlines over the past few months: some therapies cost 80,000 euros per patient per year and, in isolated cases, as much as 300,000 euros per patient per year. As these types of very costly drugs are increasingly released on the market, the Minister has made it a top priority to look into the grounds for such exorbitant expenses. One of the reasons why some drugs are exceedingly expensive is the long development time it takes before a new drug may be marketed.

If we invest in molecular imaging techniques, these may help to shorten drug development times. On the basis of the same webcam method, we can image whether the right drug is actually delivered to the right patient, in the right dose, at the right disease stage and at the right intervals. This will have the advantage not only of new drugs getting onto the market and into the patient a lot quicker but also of shorter development times lowering prices.

As lower costs could help to curb the rising cost of healthcare in general, it would be highly recommended to standardize the use of imaging biomarkers in drug development. I call on the Ministry's policymakers as well as the CEOs of pharmaceutical companies to join forces so as to attain the social objectives I

outlined here. That would signify a win-win situation both in social and in commercial respects.

3. Therapy Response Evaluation



This brings me to my third theme: therapy response evaluation. In the fields of medical oncology, radiotherapy and surgical oncology, medicine is increasingly turning into precision medicine. Compared to the recently developed targeted therapies that are available to us today, the vintage chemotherapies are actually a bit like using a sledgehammer to crack a nut. To put it in simple terms: a chemotherapeutic agent works by tackling all rapid cell divisions, including those in healthy tissue; targeted therapies apply themselves exclusively to a specific biological process taking place in a tumour. It is of the utmost importance, of course, to match the right drug to the right patient, for only then can the drug have its intended therapeutic effect.

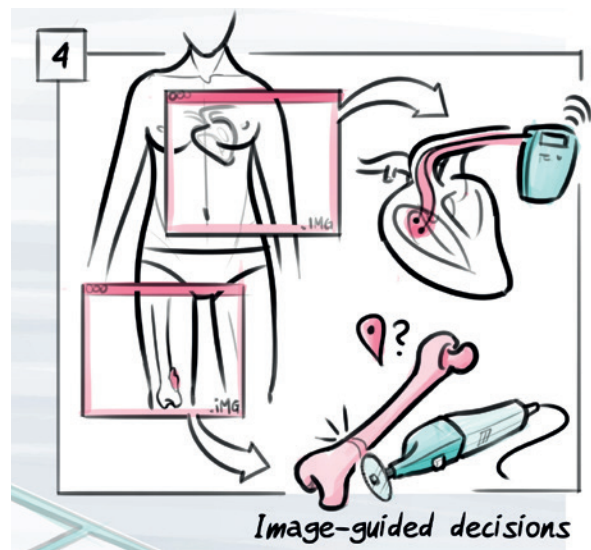
Precision medicine, therefore, increasingly requires customized solutions, and the advanced imaging techniques we have today allow us more and more to deliver such customized solutions, or personalized medicine. The classic method for evaluating the effectiveness of a tumour therapy is to measure the tumour's size: if the tumour has grown in volume, we conclude that the therapy has not been effective; but if the volume has

shrunk, then the therapy has actually been effective. The term for establishing measurable change in tumour size may take as much as three months, which, of course, means that we are forced to wait no less than three months before we know whether a therapy is working!

All this can be done a lot faster with a PET scanner, which allows us to examine the biological properties of a tumour. Some of these, such as tumour metabolism or cell proliferation, may change quite soon after a therapy has started. These biological changes in a tumour can be demonstrated a lot earlier, even after a single week or several weeks rather than months, than changes in tumour size. The advantages for patients and society are evident: if therapy response is manifested a lot earlier, this means, first of all, that there is less likelihood of tumour growth due to ineffective treatment and, secondly, that patients avoid the risk of unnecessary side-effects. With time gains and quality-of-life improvements, we have double benefits for patients. Moreover, it would reduce the costs of cases of ineffective and, hence, inappropriate therapies.

It would be so much more advantageous if we were guided by biological changes in the tumour rather than by tumour size. Sufficient trials have been done now to underpin the evidence, and I believe the time has come for us to change over to taking therapy decisions that are based on these advanced imaging techniques. These are called image-guided therapy decisions, and functional imaging will allow us to respond faster and find the optimal treatment for the individual patient much earlier.

4. Image-Guided Decisions



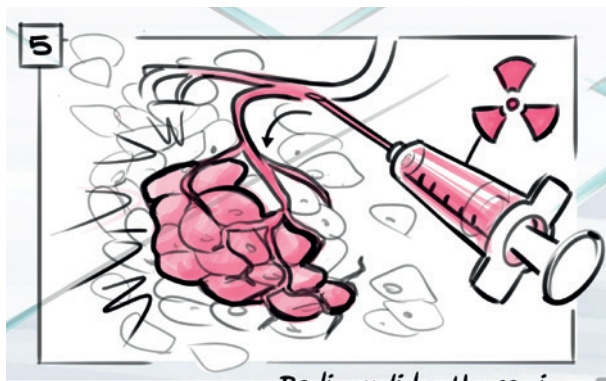
This brings me to my fourth theme: image-guided decisions. Many applications are feasible, which is the beauty of it, of course. So far I have given many examples from oncology as this is my own expertise, but let me start here with a cardiology example. I am taking you to image 4, where the problem manifesting itself at the top has been derived from a patient with cardiac failure, who is at considerable risk of life-threatening arrhythmias or cardiac arrest. To prevent sudden cardiac death, some patients in this group are given an implantable defibrillator or ICD, but only 30% of all people who receive such a device actually need one. If we disregard for now the unnecessary expense this involves, it is also an unnecessary intervention for a section of this patient population. A highly undesirable side-effect of the ICD, moreover, is that, in exceptional cases, it may spring to life spontaneously, which patients experience as an electroshock and may involve them in dangerous situations, as when they are driving a car. If patients are stuck with an ICD for the rest of their lives, it is not hard to understand that this puts them

under considerable psychological strain.

With the aid of our imaging techniques, we can make a scan to visualize the innervation of the heart and to decide which population would benefit most from an ICD. If we use imaging to select only those patients who truly need an ICD, we would save ourselves the unnecessary expense of mistakenly fitted ICDs, amounting to the substantial sum of 65,000 euros per patient. In addition, we would also be improving these patients' quality of life by avoiding unnecessary psychological distress and interventions.

You will find another example of an application at the bottom of image 4, which depicts a femur with a bone tumour, a specialization of the LUMC expertise centre. With the current techniques, it is not always easy to exactly determine the margins of resection; with the aid of hybrid imaging techniques, however, we can gain much greater precision about free margins of resection during the operation. This means that molecular imaging techniques can also be helpful in conducting organ-conserving therapies, which might make the difference between performing full leg amputation or preserving the leg and fitting a partial prosthetic leg. Preserving organ function means shorter hospitalization periods, shorter rehabilitation time, and better quality of life.

5. Radionuclide Therapy



Radionuclide therapie

My fifth and final research theme is about radionuclide therapy. Several tracers that can be used for diagnostics can also be labelled with a radionuclide, such as alpha and beta radiation, for therapy. These are new and promising therapies in the treatment of neuroendocrine tumours, liver carcinomas, painful bone metastases, malignant lymphomas, thyroid diseases, arthritic diseases, etc.

Let me discuss with you the example in image 5. What you see there is a liver tumour. We, interventional radiologists and nuclear physicians, inject small particles into the hepatic artery, which are trapped in the tumour's small blood vessels and radiate it locally. This therapy is predominantly used in a large share of patients with liver cancer, for whom an operation is no longer an option but for whom this method is a viable therapy. What you cannot see in the image, but what I would like to share with you anyway, is that we can also use our equipment to establish in advance what radiation dose will be needed, and, just as important, measure afterwards what quantity has actually found its way into the tumour.

As we have now discussed all five images, this brings me to the final part of this inaugural lecture. In this final part, I will examine the shape of the future because these five images are also interconnected. What is crucial for the development of science in general and hence for medicine and imaging in particular is collaboration: collaboration in networks.

With the rise and refinement of computer technology, we have been able to generate vast quantities of knowledge. These vast volumes of data are called Big Data. As I have undertaken to show you in this lecture, medical images contain a great deal of information, which is only a subset of Big Data. Think of a combination of many relevant patient characteristics, such as genetic, molecular, biochemical and clinical characteristics that, together, can give us important information about disease course and therapy response.

The magic word today is 'omics', omics being a Big Data subset: genomics, radiomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics, etc. To combine these omics with each other, it is of the utmost importance to make cross-connections, which requires, first of all, huge computational power and, secondly, the collaboration of the many disciplines and institutes that are generating these omics. Collaboration in networks must take place by way of cross-fertilization, that is, by way of dating, and this brings us from Big Data to Big Dating.

Big Dating is something that our splendid institute is in a perfect position to do as we are part of a big, complementary and leading network. Let me sketch some of the links in this network for you. In the field of Nuclear Medicine and the Radiology training programme, there is our collaboration with Alrijne Hospital in Leiderdorp. In establishing the Leiden-The Hague University Cancer Center, we are collaborating with the hospitals in The Hague. In the Medical Delta, we are co-operating with Erasmus MC and TU Delft, with the proton therapy centre, which is under construction, and the Clinical Technology training programme as its latest offshoots. We are also collaborating - or perhaps being supervised is a better term at this point - with the VUmc Imaging Center. And then there are our partners across the road: the Rivierduinen mental healthcare centre, the Centre for Human Drug Research (CHDR), and the entire Leiden Bio Science Park.

It is worth mentioning in this context that Leiden University ranks first among Dutch universities for Pharmacy and Pharmacology and third for Medical Sciences. This academic tradition in Leiden, city of discoveries, has helped to generate many major discoveries and developments that have had a global impact, such as the first kidney transplantation, the first genetically engineered bull, Herman, and the discovery of Factor V Leiden. I have focused quite specifically on the regional setting here, but I am aware, of course, that we are also involved in national partnerships and play a major role at the European level, as in the League of European Research Universities, a consortium of leading research universities.

After this brief diversion through our university's network, let me return to the line of my argument and reflect on the major change in healthcare that we are facing today: I am referring to the new paradigm that I mentioned before and that needs to be addressed in the short term. We have the knowledge; we have the techniques; we have the network. And so the turning-point, adjusting our supplies to match the new demands, must be accomplished in our own conduct. And the ones who need to be involved in and prepared for the new paradigm right away are our medical students, the doctors of the future. These doctors of the future will no longer be thinking in terms of generic standards and generalities, but they will specifically be thinking in terms of precision medicine and, moreover, they will possess the tools to practise it. It is most encouraging to see that Leiden University is leading this development and is taking very seriously indeed the transition to educational models that are geared to training the new generation of doctors. What we are teaching our students is that learning does not stop after graduation. Our profession will continue to evolve at a rapid pace, and this is why I believe that life-long learning is critical to our success.

A Word of Thanks

Having come to the end of my lecture, I would like to mention several individuals and bodies to whom I owe a great debt of gratitude. I thank the Executive Boards of Leiden University and the Leiden University Medical Center for the trust they have placed in me. Many thanks to Professor Rabelink, Division Head, and Professor Van Buchem, Head of Department, whose vision has led them to support to realization of the PET Center financially.

Major support was also given by trendsetters in the biomedical imaging domain, who, together with other trendsetters and Frits Smit, have championed the realization of this PET Center because they envisioned that, on the medical and social grounds mentioned in this inaugural lecture, the presence of this Center would be crucial to our multidisciplinary

partnerships and would be a vital link between preclinical and clinical research. In this context, I would also like to thank Professor Windhorst, Head of the Tracer Center Amsterdam, which is part of the VUmc Imaging Center, who, from a very early start, actively contributed ideas about the concept, the aims, and the required construction and layout of the radiopharmacy lab. In addition to his intellectual support, I would also like to thank Professor Windhorst for his practical support and hospitality in receiving our staff and teaching them the tricks of the trade on site.

It has been a joy to see how the Hospital Pharmacy Department at Leiden University has responded with commitment and enthusiasm and has been prepared to work across Divisions to embrace the expansion of our cross-disciplinary partnerships.

Dear departmental colleagues, secretaries, technologists, clinical physicists, nuclear medicine physicians, residents, PhD students, our Technical Medicine postdoc, our hospital pharmacist and our radiochemistry specialist: together, we make up Section 6, and the future of the PET Center is in our hands. It is your great support and dedication that allows us to achieve our ambitious goals. I admire the huge commitment, pioneering spirit and positivity with which you have risen to the occasion and done a great deal more than might reasonably have been expected. This is why you inspire me tremendously and I am looking forward to continue building the SPECT and PET Center with you.

Of course, I would like to express the very same feelings to my colleagues in the entire Radiology Department. It is wonderful to experience how integrated and low-threshold we really are in drawing on each other's knowledge and skills to be able to deliver top-ranging clinical academic care, education and integrated research. The way in which you, Mark, run this big and successful department contributes a lot to the way we, different imaging experts, now take it for granted to

be working together and to be producing radiologists with integrated knowledge. I admire your leadership qualities: you manage both the bigger picture and the minutest detail, if it happens to be crucial, with great ease; you are both very committed and give us a lot of scope, which is a wonderful combination to be working in.

I should not omit to mention the many colleagues in other departments at the LUMC with whom we have built so many things in such a short space of time. And this is only the beginning. I hope it will produce many more great co-productions. 'Why make it difficult if you can do it together' has always been my motto. In this context, I would also like to thank my friends in the Medical Delta, with whom we collaborate very closely to realize new therapeutic possibilities in the HPTC, and at TU Delft, with whom we are building the Clinical Technology study programme.

Other partnerships that boost my energy include the Alrijne Hospital, the Leiden-The Hague University Cancer Center, the VUmc, the Academic Medical Center (AMC), the Rivierduinen mental healthcare centre and the CDHR. Then I would like to thank my colleagues outside the regional network, starting with those at the University of Twente - where I also hold a chair - with whom I enjoy doing the teaching and the translational research. Over the past three years, it has been an eye-opener for me to experience how your technical approach has enriched my thinking. I am happy to be able to announce that technical physicians or clinical technicians will be joining our medical staff before too long.

Of course, I would like to thank my colleagues at Radboudumc, with whom I still enjoy working together in spite of my relocation, though mostly in multi-center ways now. Doctors in specialist training, students and my 18 PhD students in Leiden, Enschede and Nijmegen: your enthusiasm and your eagerness to learn renew my energy every day. For you, the progressive integration of separate disciplines will be a

self-evident achievement. You are the future of the medical and medical-technical sciences and of high-quality patient care. It is up to us, teachers, to give you the training that you deserve and that your future patients can rely on. It took some getting used to, but our alternating contacts, in person and through Skype, have become equally familiar to us, and I feel obviously flattered that you have said so in your evaluations.

Dear fellow board members of the Dutch Society of Nuclear Medicine, what joy to be working together with you! I believe we do succeed in profiling our discipline properly.

Let me, finally, list a few names of people who have taught me my trade but who have also encouraged me to explore my own avenues: first of all, my father, in whose footsteps I followed; Jan-Willem Arndt, who was my trainer in this institute; Frans Corstens, whose inspirational leadership allowed me to flourish in Nijmegen; René Veth and Wiendelt Steenberg, who put their trust in me to hold my first chair at the University of Twente; Ton Rijnders, whom I succeeded as chair of the Dutch Society of Nuclear Medicine; and Lanny Utama, the board's hidden but very powerful force. Last but not least, I am grateful to my biggest ally, Elmi van Beelen. Without you, Elmi, everything would simply fall apart.

Dear Mum and Dad, it is because of the loving childhood you have given us - Lioe-Ting, Yung-Chin and me - that we have been able to grow into what and who we are. They often ask me, Mum, who my role model was. With great pride, I then reply: 'my mother'. It is surely not a coincidence that my career resembles yours so much.

Dear parents-in-law, other relatives and friends. Thank you so much for your love, friendship, support and interest in my work. Thank you for the joyful leisure moments I may share with you and for being witnesses to this day, which is so very special to us.

Dear Daphne, Leonoor and Wim. I feel extremely blessed having you as my inner circle. I was only able to take up this challenge thanks to your flexibility, support and unconditional love. My passion for my profession has forced you to leave behind your home, your friends in Nijmegen, your lovely school and your job. I have no words to express what this means to me. I love you. You are my wonder and my limitless love!

I have spoken.

PROF.DR. LIOE-FEE DE GEUS-OEI (GEBOREN 24-11-1971 TE UTRECHT)



- 2016-heden Member of the Executive Board of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Imaging Group
- 2016-heden Redactieraad Oncologie up to date
- 2015-heden Hoogleraar Radiology, in het bijzonder Nucleaire Geneeskunde, Universiteit Leiden
- 2013-heden Klinisch Hoogleraar Molecular Imaging, Innovation and Translation, Faculteit Technische Natuurwetenschappen, Universiteit Twente
- 2013-heden Senior Editorial Board Member of the American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- 2013-heden Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- 2012 Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- 2012-heden Lid Wetenschappelijke Raad Dutch GIST Registry
- 2011-2015 Opleider Nucleaire Geneeskunde, Radboudumc
- 2009 European Association of Nuclear Medicine (EANM) Young Investigators Committee
- 2008-2011 Plaatsvervangend opleider Nucleaire Geneeskunde, Radboudumc
- 2007-2011 Hoofdredacteur Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
- 2007 Promotie aan de Radboud Universiteit. Titel proefschrift "Characterization of malignancy with FDG-PET".
- 2004-2007 Redactielid Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
- 2001-2015 Staf lid Nucleaire Geneeskunde, Radboudumc
- 1997-2001 Opleiding Nucleaire Geneeskunde, LUMC en Radboudumc
- 1990-1996 Studie Geneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

Personalized Medicine.....don't let the dreams be just a dream

Alle ziektes ontstaan door moleculair biologische veranderingen op celniveau, ten gevolge van een al dan niet bekende genafwijking. Waar wij tot dusver vooral in geïnteresseerd waren, zijn morfologische veranderingen die dus eigenlijk secundair zijn aan moleculair biologische veranderingen. En dat laatste is nu juist de kracht van het vakgebied nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming. Hoe langer hoe meer nieuwe generatie geneesmiddelen grijpen in op deze moleculair biologische veranderingen. Op dit punt zou ons vakgebied in de nabije toekomst van groot maatschappelijk en economisch belang kunnen zijn. Door deze nieuwe geneesmiddelen radioactief te labelen kan ervoor gezorgd worden dat de farmacokinetiek in vivo gevisualiseerd en gekwantificeerd kan worden.

Wat zou het mooi zijn als:

... we imaging biomarkers kunnen gebruiken om upfront de geschikte patiëntenpopulaties te selecteren, zodat geneesmiddelen niet meer in de verkeerde c.q. ongevoelige patiëntenpopulaties getest worden.

... we farmacokinetische eindpunten kunnen definiëren, wat resulteert in dosering op basis van maximale receptorsaturatie.

... we proefpersonen niet langer hoeven te belasten met onnodige bijwerkingen tengevolge van bepaling van de maximum tolereerbare dosis.

... we klinische trials kunnen bekorten, doordat overleving geen eindpunt meer hoeft te zijn.

... we ervoor kunnen zorgen dat de kosten van nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen drastisch teruggebracht kunnen worden en uiteindelijk veel vlotter en voor een lagere prijs beschikbaar zijn voor de patiënt.

... we de patiënten therapie op maat kunnen geven, omdat zij met onze tools nauwkeurig geselecteerd worden voor het medicament, waarvan zij met grote waarschijnlijkheid profijt zullen hebben.

...we geen geld en kostbare tijd meer verliezen en als de patiënt niet meer zal hoeven lijden onder de onnodige bijwerkingen van ineffectieve therapie.

...therapie veranderingen niet meer gebaseerd zijn op algemene protocollen, maar als we geleid kunnen worden door de moleculair biologische veranderingen die optreden tijdens het vorderen van de desbetreffende ziekte en soms zelfs onder invloed van geneesmiddelen.



Universiteit
Leiden