



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Van Mes naar Molecuul en Terug

Tollenaar, R.A.E.M.

### Citation

Tollenaar, R. A. E. M. (2005). *Van Mes naar Molecuul en Terug*. Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4488>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4488>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# **Van Mes naar Molecuul en Terug**

Rede uitgesproken door

**Prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
chirurgie, in het bijzonder de oncologie,  
aan de Universiteit Leiden op  
17 juni 2005



Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

## **Inleiding**

Randwetenschappers, jullie zijn randwetenschappers. Dat was wat we als eerstejaars geneeskunde studenten in 1977 van de docent organische chemie aan het begin van zijn college kregen toegevoegd.

Het moet voor menig docent van de natuurwetenschappelijke vakken ongetwijfeld een uitdaging zijn geweest, om de eerstejaars geneeskunde – een groep mensen die zo snel mogelijk dokter wilde worden – enthousiast te krijgen voor al het moois uit hun eigen vakgebied. Anderzijds was het ook voor ons een uitdaging zicht te houden op hetgeen ons zo had gemotiveerd toen we kozen voor de studie Geneeskunde.

Wat me het meest bij is gebleven van deze periode, is dat de basisvakken ons een blik in de toekomst boden. Zo werd in 1977 al door diezelfde organisch chemicus op de klinische toepasbaarheid van kernspinresonantie diagnostiek gewezen. De daadwerkelijke introductie in de kliniek van de MRI scanner vond 5 jaar later plaats en luidde een revolutie in voor de beeldvormende diagnostiek. De docent medische biologie legde uit dat alle celorganellen in kaart waren gebracht en dat de grenzen van het oplossend vermogen van de elektronenmicroscopie bereikt waren. De uitdaging was om nog gedetailleerder te kijken. Het devies was: GO MOLECULAR.

Ik zal U in deze openbare les verhalen over enkele gevolgen van het verleggen van deze biologische grens, het verschuiven van het onderzoek van de wereld van het zichtbare, naar de wereld van de onzichtbare moleculen. Dit nieuwe vakgebied heeft in korte tijd een bijna niet te bevatten toename van biologische kennis opgeleverd en het eind hiervan lijkt nog lang niet in zicht. Kennis die ons begrip van vele ziekten heeft doen toenemen en die nieuwe kansen biedt voor het bestrijden van die ziekten. Ook het behandelen van patiënten door de oncologisch chirurg zal hierdoor veranderen, zelfs op het technische vlak. Belangrijk hierbij is het volgende: hoe uitgebreid is de ziekte bij diagnose, hoe schatten we het ziektebeloop in en hoe zetten we de meest optimale primaire chirurgische behandeling hierbij in. Ik zal de invloed van GO MOLECULAR voor u plaatsen binnen het kader van de recente vernieuwende chirurgische ontwikkelingen bij één van de soorten van kanker namelijk darmkanker en in het bijzonder dikke darm- en endeldarmkanker.

## **Kankertherapie: de stand van zaken**

Het is 1971. Richard Nixon neemt de kans te baat om een nieuwe, tot de verbeelding sprekende uitdaging voor het Amerikaanse volk te formuleren. In de State of the Union verklaart hij strijdhaftig de oorlog aan kanker. Terwijl de meeste andere oorlogen en conflicten uit die tijd inmiddels voorbij zijn, is de ‘War on Cancer’ nog immer niet beslecht. Kankercellen trekken zich niets aan van ronkende oorlogsretoriek en het ‘*is not at all quiet on the western front*’ met in de USA en Europa samen ruim

4,3 miljoen nieuwe gevallen van kanker per jaar en 2,2 miljoen doden door deze ziekte (1,2). Zeker, er zijn successen behaald, maar het zijn bij de meeste vormen van kanker maar kleine verbeteringen. Om nog even in de beeldspraak te blijven: sommige kleine veldslagen zijn gewonnen en er is sprake van geringe vooruitgang op een aantal fronten. Critici van het programma wijzen op het gebrek aan aandacht voor preventie en vroegdetectie. Inderdaad is hier voor een aantal maligniteiten nog duidelijk winst te halen.

Maar U verwacht van mij geen discours over preventie of bevolkingsonderzoek. Hiervoor zijn andere deskundigen. Mijn leeropdracht luidt immers: heekunde in het bijzonder de oncologie. Ik zal U dus vandaag, als een van de door het College benoemde aanvoerders van de met het mes gewapende strijders tegen kanker onderhouden met een krijgsanalyse vanuit de curatieve hoek.

Hiermee verlaten we dan maar deze beeldspraak want deze oorlogsretoriek past meer bij de krijgsmacht, beleidsmakers en spindokters en niet bij de medicus practicus.

### **Chirurgische Oncologie**

Chirurgen behandelen ongeveer 50% van alle nieuwe kanker patiënten en genezen 60% van alle patiënten die van kanker worden genezen. (3)

Het is nuttig even bij dit gegeven stil te staan.

Longmire gebruikte de uitspraak in zijn artikel *where have all the surgeons gone?* waarin hij deze frase gebruikte om het belang van de rol van de chirurg bij de behandeling van kanker te onderstrepen.

De chirurg ziet veel kankerpatiënten. Hij ziet ze ook vaak als eerste behandelaar en is daarmee verantwoordelijk en richtinggevend voor het therapeutische beleid. Anderzijds toont deze uitspraak ook duidelijk beperkingen van chirurgie alleen.

Laten wij de behandeling van kanker eens kritisch beschouwen. Kritisch omdat het ons de weg naar verbetering wijst en omdat het de rol van de oncologisch chirurg nu, maar vooral ook in de toekomst duidelijk maakt.

Een rol steeds minder als solist maar als belangrijke speler binnen een multidisciplinair oncologisch team. Een chirurg die buiten zijn vakgebied kan kijken. Een chirurg met begrip van de benodigde radiologie, en de mogelijkheden van bestraling en systemische therapie. En ook steeds meer met kennis van klinisch relevante aspecten van de moleculaire biologie, want die zal de diagnostiek en de behandeling van de kankerpatiënt ingrijpend veranderen.

### **Proliferatie, invasie en metastasering**

Kanker is ontspoorde celdeling en ongeremde groei (proliferatie). Het is dit beeld dat lange tijd het ijkpunt was in het denken over kanker. Echter kanker is vooral ook een ziekte van invasie en metastasering, invasie van cellen in omliggend weefsel, leidend tot lokale destructie. En anderzijds van invasie in lymfe- en bloedvaten leidend tot uitzaaingen. In het bekende beeld van de kankerkrab bedreigt ze ons met twee scharen: de locoregionale invasie en de metastasering op afstand.

Het is ook vanuit deze optiek dat we naar de rol van de verschillende therapeutische mogelijkheden kunnen kijken. De chirurg speelt een kardinale rol bij de behandeling van de primaire tumor. Deze wordt met het mes verwijderd. Dat dit goed gebeurt is cruciaal. Reeds bij de diagnose en in de voorbereiding op een operatie komt het aan op optimale multidisciplinaire samenwerking, omdat radiotherapie en behandeling met antikanker medicijnen steeds meer een essentieel deel zijn van de eerste behandeling. In de behandeling van kanker geldt bij uitstek: de eerste klap is een daalder waard. Gaat het hier mis, dan wordt vaak de enige kans op genezing gemist. Het is dus vooral bij de initiële behandeling, het verwijderen van het kankergezwel en het aanpakken van het lokale invasie probleem, dat de chirurg zijn essentiële rol speelt. Op de andere bedreiging van kanker, de metastasering, heeft de chirurg verder dan door het weghalen van de begintumor geen invloed. Deze metastasering, vooral bepaald door het biologisch gedrag van de ziekte, zal met medicijnen, systemische therapie, moeten worden aangepakt. Het is op dit gebied dat de 30 jaar basaal onderzoek op het gebied van kanker nu ook zijn vruchten begint af te werpen. De eerste nieuwe moleculaire therapieën bereiken vanuit het laboratorium de kliniek en de resultaten zijn opvallend en zeer bemoedigend.

### **Samengevat:**

De tweescharige bedreiging van kanker. Enerzijds de lokale invasie en destructie: vooral in de bestrijding hiervan speelt de chirurg oncoloog een belangrijke rol door het verwijderen van het gezwel en het bereiken van locoregionale controle. Het is een absolute voorwaarde voor genezing. Anderzijds uitgezaaide ziekte, in de meeste gevallen verantwoordelijk voor de uiteindelijke sterfte. In het voorkomen en behandelen hiervan speelt chirurgie een beperktere rol. De doorbraken hier zullen van een systemische behandeling, een behandeling van het hele lichaam met antikanker medicijnen moeten komen.

Zoals gezegd: we zullen de verschillende aspecten van de oncologische behandeling, sterkten en zwakten en de verwachte veranderingen gedreven door de moleculaire biologie inzichtelijk maken aan de hand van het voorbeeld van dikkedarmkanker.

### **Dikkedarmkanker**

Dikkedarmkanker is in de westerse wereld een van de meest voorkomende kwaadaardige tumorsoorten. Per jaar bijna 1 miljoen nieuwe gevallen in de wereld waarvan

ruim 9000 nieuwe gevallen in Nederland. Omdat getallen zo abstract zijn: dat zijn ongeveer 30 van deze zalen vol.

De kans dat een Nederlander dikkedarmkanker krijgt is 1 op 20 en als hij dikkedarmkanker krijgt, is de kans om er vervolgens aan te overlijden 50%. Het sléchte nieuws is dus dat 20 van U hier deze ziekte zullen krijgen en 10 van U er aan zullen overlijden. Het góede nieuws is dat er een duidelijk op te sporen voorstadium van dikkedarmkanker bestaat: de goedaardige dikkedarmpoliep. Het voorkómen van dikkedarmkanker door vroegdetectie door middel van onderzoek van de ontlasting, dan wel een scopie is een zeer goede mogelijkheid. Het is dan ook om die reden dat er binnenkort in een tweetal regio's met een proefbevolkingsonderzoek wordt gestart. Een belangwekkende ontwikkeling die voor de chirurg zal betekenen dat we waarschijnlijk veel meer goedaardige voorstadia dikkedarmpoliepen krijgen te behandelen en dat er meer gevallen van dikkedarmkanker in een vroeger stadium worden ontdekt.

### **Geschiedenis**

Hoe effectief het wegsnijden van een kankergezwel ook mag zijn het is goed beschouwd een heel ouderwetse methode. Reeds in het oude Egypte werd gesteld dat de meest afdoende en toen ook de enige behandeling van kanker het wegsnijden of wegbranden van de tumor was.

Dat dit in die tijd makkelijker was voor een relatief uitwendig gelegen gezwel als bijvoorbeeld borstkanker en praktisch onmogelijk voor een tumor in bv de endeldarm kunnen we ons ook goed voorstellen. Bovendien was chirurgie niet zonder risico en moest je niet alleen als patiënt maar ook als chirurg in die tijd stevig in je schoenen staan. De mogelijkheden van de chirurgie waren zeer begrensd en de overheid zag toe dat ook de chirurg zijn grenzen kende. In de tijd van Koning Hammurabi schreef de Babylonische wet voor: *als een persoon komt te overlijden ten gevolge van een operatie, dan dient de chirurg gestraft te worden door het afhakken van zijn rechter hand.* (4) Dat liet aan duidelijkheid niets te wensen over.

Deze zware straf gold overigens alleen als de overleden persoon een vrij mens was. Voor complicaties bij slaven waren de straffen aanmerkelijk lichter.

### **Chirurgie voor dikkedarmkanker**

Wat is op *dit* moment de stand van zaken in de chirurgische behandeling van darmkanker?

Voor de dikkedarm is de operatie techniek relatief simpel en niet aan veel discussie meer onderhevig. We snijden het zieke stuk met aanhangend vet inclusief de daarin gelegen lymfeklieren eruit en naaien of nieten de eindjes weer aan elkaar. Dit gebeurde tot voor kort op de *open wijze* dat wil zeggen door een grote snee in de buik. We weten sinds kort dat dit even veilig via een kijkoperatie kan oftewel via laparoscopie. Dit bespaart de patiënt in veel gevallen de grote snee in zijn buik en heeft een kortere ziekenhuisopname tot gevolg.

Overigens, vermindering van de opnameduur kan ook op een andere manier bewerkstelligd worden. Deze zogenaamde *fast track* dikkedarmchirurgie bestaat vooral uit het achterwege laten van allerlei goedbedoelde, maar nooit goed onderbouwde maatregelen, rituelen zouden sommigen van U misschien zeggen. Ik noem U een voorbeeld. Het chirurgische bijgeloof was: de patiënt mag langdurig niet eten als hij een verse darrnaad heeft. Het ritueel was: langzaam opklimmend dieet 30, 50, 100 ml, streng vloeibaar, vloeibaar lichtverteerbaar, zoals het schema toen ik mijn chirurgische opleiding genoot nog luidde. Dit ritueel werd op de afdeling chirurgische oncologie al lang geleden ter discussie gesteld en hier klonk het dan ook krachtig tijdens de ochtendvisite “*maagsonde uit en wensdieet*” oftewel ‘*kippenpoten!*’. Velen van U zullen hierin mijn voormalig oncologisch opleider en collega prof. Kees Welvaart herkennen. Hij had al oog voor deritualisering en *fast track* chirurgie toen die woorden nog niet eens bestonden.

### **Chirurgie voor endeldarmkanker. TME**

Zijn de ontwikkelingen voor dikkedarmchirurgie de laatste jaren beperkt geweest, de endeldarmchirurgie is de laatste jaren duidelijk in beweging. Bij endeldarmkanker speelde namelijk heel duidelijk het probleem dat het lastig is door de lokale invasie in de kleinebekkenregio, de tumor intact en met een veilige marge omgevend gezond weefsel te verwijderen.

Tot begin jaren 90 resulteerde dit dan ook bij wel 30 % van de patiënten tot een zogenaamd lokaal recidief. (5) Dit betekende een verloren kans op genezing en een beperkte levensverwachting met een zeer matige en op het eind zelfs slechte kwaliteit van leven. De teruggekomen tumor was vaak niet meer te verwijderen en groeide in, in de omgeving van de endeldarm -of beter - waar eens de endeldarm had gezeten, dus in blaas, vagina, zenuwwortels van het heiligbeen. Dit leidde nogal eens tot een slecht verzorgbare situatie met veel pijn en open riekende wonden.

Door introductie van een nieuwe operatietechniek, de TME techniek is het percentage lokaal recidief spectaculair gedaald van 30 naar 11%. Bij deze *totale mesorectale excisie* wordt nauwkeurig al het vetweefsel dat de endeldarm omgeeft uit het kleine bekken los geprepareerd en en bloc met de endeldarm verwijderd. Zo wordt betere locoregionale controle verkregen. De techniek werd in Nederland geïntroduceerd binnen het kader van een landelijke multicentrische studie gecoördineerd vanuit Leiden door prof Cock van de Velde waarin het toevoegen van voorbestraling aan deze nieuwe chirurgische behandeling werd onderzocht. De radiotherapie bleek het percentage lokaal recidief nog verder terug te dringen namelijk tot 6 procent. (6) Deze studie die uniek was door zijn scholingsprogramma en kwaliteitscontrole voor chirurgie, pathologie en radiotherapie, kende een enthousiaste deelname vanuit heel Nederland en heeft een majeure bijdrage geleverd aan het op een hoger niveau brengen van de chirurgische therapie van endeldarmkanker in Nederland.



## **Alles opgelost ?**

Is met de introductie van deze nieuwe operatietechniek in combinatie met preoperatieve radiotherapie het probleem van het lokale recidief bij endeldarmkanker nu opgelost? Het antwoord luidt helaas: NEE, niet geheel.

We moeten dus kritisch naar ons eigen handelen kijken en ook buiten de grenzen van het vakgebied zoeken naar een oplossing.

Uit de TME studie bleek namelijk dat ondanks radicaler en preciezer opereren de tumor toch in 15% van de gevallen niet geheel verwijderd was. Althans microscopisch waren er op het snijvlak toch tumorcellen te vinden en was er niet de gewenste tumorvrije zone van 2mm. Dit bleek bij operaties voor tumoren die vlak bij de anus waren gelegen en die via een abdomino-perineale operatie dwz een operatie waarbij vanuit de buik en vanuit het gebied bij de anus naar elkaar toe geopereerd wordt, nog veel hoger: namelijk zo'n 30%. Dit betekent dat we deze operatietechniek verder moeten verbeteren door het ruimer omsnijden van het laatste stuk endeldarm met meenemen van een groter stuk bekkenbodemp dan sommigen tot nu toe gewend zijn: geen conische maar een cilindrische excisie. Of een zwaardere voorbehandeling inzetten met chemo- en bestralingstherapie met hierna aangepaste chirurgie.

Een andere belangrijke les is dat we ons in de preoperatieve beoordeling van deze tumoren niet moeten laten misleiden door de bevindingen bij het rectaal toucher, het inwendig onderzoek. Ofschoon de beroemde rectumchirurg John Deaver de toucherende vinger betitelde als *God's own bioprobe* is een preoperatieve MRI ter beoordeling van de te behalen tumorvrije marge hieraan superieur. (7). We moeten echter wel bereid zijn buiten de grenzen van ons eigen vakgebied te treden en samen met de radioloog preoperatief heel precies te kijken naar de uitbreiding van de tumor, zodat we kunnen beoordelen of een resectie met tumorvrije marge mogelijk is, en bij operatie weten waar de tumorvrije zone beperkt is. Aanvullende scholing van chirurg en radioloog hierin lijkt gewenst.

## **Uitontwikkeld ?**

### **Laparoscopische TME resectie?**

Is de ontwikkeling van de endeldarmchirurgie nu tot een eind aan het komen? Nee, ook voor TME endeldarmchirurgie wordt op dit moment onderzocht of deze ingreep geheel of gedeeltelijk via een kijkoperatietechniek via de buik kan. Dat het technisch kan weten we eigenlijk al. En deze ingreep wordt in onze kliniek in handen van Arthur Gerritsen van der Hoop en Bert Bonsing frequent uitgevoerd. We nemen hierbij deel aan de landelijke COLOR-2 trial waarin wordt geëvalueerd of de laparoscopische endedarmchirurgie ook oncologisch verantwoord is.

## **Minder radicaal?**

Met TME chirurgie in combinatie met bestraling lijkt het mogelijk om voor de meeste patiënten adequate lokale controle te verkrijgen. Echter de medaille heeft ook zijn keerzijde. In de TME studie bleek namelijk dat deze behandeling een aantal vervelende bijwerkingen heeft. Veertig, en met bestraling zelfs 60% van de patiënten heeft na de operatie last van incontinentie voor ontlasting, 40% heeft incontinentie voor urine en 30% van seksuele disfunctie.

Het is de vraag of we deze ernstige bijwerkingen bij de behandeling van endeldarmkanker niet kunnen terugdringen. Laten we daarom kijken naar nog een andere belangwekkende ontwikkeling: de Transanale Endoscopische Microchirurgie. Dit lijkt een beetje op een kijk-operatie via de buik maar bij deze techniek wordt niet via de buik maar via een 4 cm dikke buis die door anus in de endeldarm wordt gebracht geopereerd. Met een vergrotingsoptiek en een speciaal voor deze benadering ontwikkeld instrumentarium kan heel precies een stuk endeldarm, waarin bijvoorbeeld een poliep gelegen is, worden verwijderd. Echter, in tegenstelling tot de TME operatie, wordt bij deze sparende techniek niet het omliggende vetweefsel, met daarin mischien lymfeklieren met uitzaaingen, verwijderd. Deze techniek is zeer geschikt voor goedaardige gezwellen. Het is de vraag, of als endeldarmkanker in een vroeg stadium ontdekt wordt, in de nabije toekomst wellicht door het bevolkingsonderzoek, deze operatie niet in de plaats kan komen van de TME. Want de TME heeft met zijn grote radicaliteit en precisie wel het percentage lokaal recidieven doen afnemen maar de operatie, zeker in combinatie met bestraling, heeft wel zijn bijwerkingen. In analogie met borstkanker zou het mooi zijn als we een rectum sparende operatie zouden kunnen inzetten bij beginnende endeldarmkanker.

## **Endeldarmsparende chirurgie: een reële optie?**

Is dit nu een reële, oncologisch veilige optie of is hier sprake van chirurgische lucht-fietserij die de net gewonnen verbeterde lokale controle door TME chirurgie weer in gevaar brengt? Met de grootst mogelijke zekerheid moeten we kunnen zeggen welke kwaadaardige tumor veilig lokaal behandeld kan worden. Veilig, doordat de tumor nog niet zo groot is en niet door de darmwand heen gegroeid is, en veilig omdat er geen lymfeklieruitzaaiingen in het vetweefsel rond de endeldarm zitten. Tot op zekere hoogte zullen we dit kunnen bepalen met beeldvormende diagnostiek in de vorm van de Endo-echo en MRI. Met nieuwe MR contrastmiddelen lijkt het zelfs mogelijk ook kleine tumorpositieve lymfeklieren op te sporen. Echter als een tumorpositieve lymfeklier slechts groepjes tumorcellen bevat worden deze met MRI niet gezien. Hier raken we aan de grenzen van het oplossend en onderscheidend vermogen van de MRI. We moeten dus een andere benadering kiezen en deze gebruiken in plaats van of in combinatie met de beeldvormende diagnostiek. Het is hier waar de moleculaire biologie een mogelijke bijdrage kan leveren door deze tumoren gedetailleerd te typeren en aanvullende informatie te geven over de kans op het bestaan van metastasen.

## **Sparende chirurgie en toch locoregionale controle mbv tumorprofieling**

In een door het KWF gesubsidieerd project onderzoeken we of we endeldarmtumoren zo precies biologisch kunnen typeren dat we hiermee patiënten kunnen identificeren die veilig met een sparende operatie behandeld kunnen worden. Dit doen we onder andere door gebruik te maken de microarray. Met deze techniek, ook wel DNA chip genoemd kijken we hoe de activiteit van alle 30.000 genen uit het menselijke genoom is. We zoeken hierbij naar een profiel dat past bij een zo laag mogelijke kans op uitzaaiing in de lymfeklieren, zodat een sparende operatie waarbij de lymfeklieren rond de endeldarm niet mee worden verwijderd verantwoord is. De samenwerking met een aantal niet academische ziekenhuizen binnen dit project mag niet ongenoemd blijven. Binnenkort zullen we in dit project de eerste analyses kunnen uitvoeren. Hoe veelbelovend deze techniek is zal ik later aan de hand van onze eerste resultaten bij dikkedarmkanker uitleggen.

## **De patiënt**

Ik heb U geschetst hoe het met de chirurgische behandeling van dikkedarm- en endeldarmkanker is gesteld. En zoals gezegd hiermee genezen we 50%-60% van de patiënten.

Eenzijds is dat heel wat, maar eigenlijk is het natuurlijk niet goed genoeg. In dit geval is wat mij betreft deze beker niet half vol maar half leeg.

Kunnen we dat percentage nog omlaag opereren? Nee, helaas kan dat niet: de patiënten die we dachten te hebben genezen met een operatie gaan namelijk voor het overgrote deel dood doordat de patiënt op andere plaatsen uitzaaiingen ontwikkelt en niet doordat de operatie niet adequaat was, met andere woorden tengevolge van de andere schaar van de kankerkrab. Uitzaaiingen in andere organen, uitzaaiingen die er al zaten ten tijde van de operatie maar die we nog niet konden zien. Beginnende uitzaaiingen die zich, als slechts microscopisch zichtbare kleine groepjes cellen, al in andere organen hebben gevestigd. We hebben behoefte aan technieken die de tumorcellen met een groter oplossend vermogen detecteren, en die kunnen bijdragen aan een precieze primaire diagnose, oftewel stadiëring van de patiënt.

Laten we het perspectief nu enigszins verleggen en vanuit de patiënt het probleem bezien. Stel U voor, er is dikkedarmkanker geconstateerd. Hoe nu, krijg ik de behandeling die de beste kans biedt op genezing met zo min mogelijk verlies van kwaliteit van leven?

## **Stadiëring**

Hiertoe zal de chirurg eerst een preoperatieve stadiëring doen. Voor de operatie wordt bekeken hoe ver de ziekte zich al heeft uitgebreid. Na de operatie bepaalt men de definitieve stadiëring op basis van het pathologisch onderzoek van het verwijderde weefsel. Deze stadiëring is gebaseerd op drie gegevens. De uitbreiding van de tumor

in de omgeving, het bestaan van uitzaaiingen in de omliggende lymfeklieren en het bestaan van uitzaaiingen op andere plaatsen. Deze zogenaamde TNM classificatie (*Tumor; Node; Metastasis*) wordt dan gebruikt om verder de prognose van de patiënt te bepalen en evt. aanvullende therapie te kiezen. Met het TNM systeem worden de patiënten in 4 categorieën ingedeeld. Stadium I tm IV. Stadium I is samengevat beperkte lokale ziekte en heeft een zeer goede prognose: 90% van de patiënten is na 5 jaar nog in leven. Voor stadium II waarbij de tumor dieper in de darmwand is ingegroeid en stadium III waarbij er al uitzaaiingen zijn in de omliggende lymfeklieren zijn deze getallen beduidend lager. 75%-80% en 50-60% is na 5 jaar nog in leven. Stadium IV heeft al uitzaaiingen op afstand en de overleving van deze groep is minder dan 10% na 5 jaar.

### **Adjuvante therapie**

Als we goed naar de getallen kijken moeten we dus eigenlijk concluderen dat we in stadium III in eerste instantie wel denken of liever gezegd hopen dat we de patiënt hebben genezen met een operatie maar bij circa de helft blijkt dat onze hoop niet bewaarheid wordt. En dit geldt, als we eerlijk zijn, ook voor een aanzienlijk deel van de patiënten met stadium II ziekte. 25 % van hen krijgt uitzaaiingen. Patiënten met stadium III dikkedarmkanker hebben dus zo'n hoge kans op terugkeer van de ziekte dat zij in aanmerking komen voor een aanvullende behandeling na de operatie. Deze adjuvante therapie heeft tot doel het ontstaan van uitzaaiingen op afstand te voorkomen. De achterliggende gedachte is dat er eigenlijk al uitzaaiingen zijn maar deze zijn met onze huidige diagnostiek niet op te sporen. Zelfs niet met de beste MRI of CT-scan met een oplossend vermogen van enkele millimeters en meestal ook niet met een nieuwe functionele scan: de PET-scan.

### **Harder luisteren**

In het volgende deel zal ik U schetsen waar de verbetering te halen is en zullen we stil staan bij te nemen hindernissen.

De uitdaging is om voor de individuele patiënt

- 1 zo nauwkeurig mogelijk het individuele ziektebeloop te voorspellen
- 2 te voorspellen of de aanvullende behandeling werkzaam is.

Rond deze uitdaging focust zich het onderzoek waar ik de laatste jaren leiding aan heb mogen geven en geïnspireerd door prof Borel Rinkes die in zijn oratie al wees op de grote levenswijsheid van mijn stadsgenoot Haagse Harry is het devies sinds 2002 "Als je niet ken hore dan mot je hagdah lüistere".

Laten we de TNM benadering naar een hoger niveau proberen te tillen en *harder luisteren* naar de biologische informatie die in de patiënt en in de tumor te vinden is en die de basis kan zijn voor een nauwkeuriger inschatting van het te verwachten ziektebeloop. We gaan van mes naar molecuul.

## Lymfeklieren

Laten we beginnen met de lymfeklieren. Tumorpositieve lymfeklieren bepalen immers mede het TNM stadium. Hier valt in de routine setting nog veel te verbeteren. Allereerst blijkt er een duidelijke relatie te bestaan tussen het aantal klieren dat in de PA uitslag wordt vermeld en de prognose. Uw eerste gedachte is misschien dat dit dan geldt voor het aantal tumorpositieve klieren. Maar nee, het geldt ook voor het totale aantal gevonden lymfeklieren. Worden er te weinig onderzocht door de patholoog dan vindt er een onderrapportage plaats van het risico in het TNM systeem en ligt het echte risico hoger. De recentste richtlijnen van de TNM classificatie vereisen dan ook minstens 12 klieren voordat het N stadium mag worden benoemd! Iets dat in de dagelijkse praktijk vaak niet wordt gehaald. Een potentiële prestatie indicator voor de patholoog vermits de chirurg natuurlijk een voldoende lymfeklier-bevattend weefsel tezamen met het zieke stuk dikke darm heeft verwijderd.

*Kan er verder nog extra informatie uit de klieren worden gehaald?*

Waarschijnlijk wel.

In 1998 toonden wij aan dat als klieren van patiënten die met routine onderzoek negatief waren gebleken opnieuw werden bekeken maar nu met gevoelige moleculaire technieken – Rt PCR voor CEA – er bij bijna de helft van de patiënten een voor tumor verdacht signaal werd gevonden. De onzichtbare moleculen waar ik U in het begin over vertelde. Het bleek dat deze patiënten net zo'n slechte prognose hadden alsof de lymfeklieren microscopisch zichtbare tumor bevatten. De groep die met routine HE kleuring en met RT PCR – de nieuwe techniek – negatief waren hadden een hele goede prognose. Eigenlijk konden we hiermee stadium II prognose – in dit onderzoek 70% 5 jaarsoverleving – opsplitsen in stadium I en stadium III resp 90 en 50% 5 jaars overleving.

Als we harder luisteren, horen we dus meer!

In een gezamenlijk project van de afdeling Heelkunde, Hematologie en Moleculaire Celbiologie hebben we de technieken voor het opsporen van occulte tumorcellen verbeterd, uitgebreid en zo aangepast dat ze nu in principe in een diagnostische setting bruikbaar zijn. Hierbij zal het probleem van het grote aantal te analyseren lymfeklieren nog moeten worden opgelost. De oplossing hiervoor lijkt ook voorhanden: Het blijkt dat het inspuiten van blauwe inkt rond de tumor om de eerste lymfeklierstations te identificeren – de schildwachtklierprocedure - hierbij de oplossing kan bieden ofschoon deze procedure net als bij borstkanker een leercurve heeft.

Een nadeel van de moleculaire technieken is dat we de kwaadaardige cellen in de lymfeklier in de huidige routine niet kunnen zien en dat deze cellen dus ook niet voor nader

onderzoek kunnen worden geselecteerd. Om die ene cel of liever dat kleine groepje tumorcellen te vinden is een enorme klus. Daarom wordt ter detectie van deze micro-metastasen binnen ons project gebruik gemaakt van immunohistochemische kleuring. De tumorcel wordt met een antilichaam van een kleurstof voorzien. In combinatie met automatische beeldanalyse-apparatuur wordt de tumorcel dan in de weefselcoupes opgespoord. Zo'n robot opstelling kan zo'n 100 coupes per nacht beoordelen en othoudt de coördinaten zodat de patholoog de ochtend hierna gericht de afwijkende cellen aan een onderzoek kan onderwerpen of direct de digitale beelden kan bekijken.

Momenteel onderzoeken we in samenwerking met een aantal ziekenhuizen in de regio de prognostische waarde van de detectie van occulte tumorcellen. We doen dit met de hulp en inzet van chirurgen en pathologen in het Rijnland ziekenhuis, het Bronovo ziekenhuis, het Westeinde ziekenhuis en het Leyenburg ziekenhuis. Deze vorm van samenwerking binnen de IKW regio, ondersteund door een IKW subsidie, hopen we de komende jaren uit te breiden en te intensiveren, zodat we een slagvaardig netwerk kunnen vormen bij het evalueren en implementeren van nieuwe diagnostische technieken.

### **Beenmerg**

We hebben nu gezien hoe we een beter beeld van het stadium van ziekte en daarmee de prognose kunnen krijgen door in te zoomen op de lymfeklieren. Deze opsporingstechnieken RT-PCR en IHC in combinatie met geautomatiseerde beeldanalyse kunnen we ook gebruiken om beter te kijken, *harder te luisteren* naar de M uit de TNM classificatie. We richten ons hierbij speciaal op het beenmerg. Hiertoe wordt bij patiënten die een darmoperatie ondergaan beenmerg opgezogen. Dit wordt vervolgens onderzocht op occulte tumorcellen. Deze test doen wij ook bij patiënten die door de chirurg behandeld worden voor dikkedarmkanker-uitzaaiingen in de lever. Als inderdaad tumorcellen worden gevonden blijkt dit bij deze patiënten een zeer slecht ziektebeloop te voorspellen. We hopen op korte termijn met een landelijke validatiestudie van deze test te starten.

### **Serumproteomics**

Dames en Heren,

Ik heb U drie benaderingen geschetst die mogelijk van waarde zullen worden bij preciezer bepalen hoe voor de individuele patiënt de kansen liggen en wat de verwachtingen zijn omtrent het individuele ziekte beloop. Dit zijn

Tumorprofiling met de DNA chip (T)

Opsporen van occulte tumorcellen in lymfeklieren (N)

Opsporen van tumorcellen in beenmerg (M)

Er is er recent nog een bij gekomen.

Serumproteomics. Met behulp van gevoelige apparatuur – de massaspectrometer – is het mogelijk een zeer nauwkeurige meting te doen van eiwitten en eiwitproducten in het bloed. Van een serummonster kan aldus na een bepaalde voorbewerking een eiwit- en peptidenprofiel worden gemaakt. Hierbij is de aanname dat dit profiel de ziekte-toestand van de patiënt weergeeft. In theorie aantrekkelijk, maar in de praktijk slechts bruikbaar als er een robuust profiel gevonden kan worden dat met hoge betrouwbaarheid ziek van gezond onderscheidt. En dan niet heel erg ziek want dat zien we zo ook wel.

Voor het onderzoek hiernaar heb je dure apparatuur nodig en serum dat onder gecontroleerde omstandigheden van patiënten en gezonde controle personen is afgenomen. De ziekte-toestand moet hierbij goed in kaart zijn gebracht. Aan al deze voorwaarden is in het LUMC voldaan. En als derde onmisbare component: bioinformatici en -statistici die in staat zijn kaf en koren in de gegeneerde databrei te onderscheiden. Maar het perspectief is verleidelijk: Stelt U voor met een simpele bloedtest is een tumor in een vroeg stadium op te sporen. Zo'n test zou zeer bruikbaar zijn in de follow-up van patiënten of bij het evalueren van het effect van een behandeling. In samenwerking met de afdeling Parasitologie – in het LUMC een van de eiwitanalyse Walhalla's en met de Medische Statistiek en bio-informatica zijn we bezig deze serumproteomics voor coloncarcinoom operationeel te maken. De eerste resultaten zijn bemoedigend en we blijken ook onder de meest strikte methodologische regels discriminerende profielen te vinden. Validatieonderzoek is echter ook hier gewenst en de komende jaren zullen hier meer duidelijkheid brengen.

Zoals gezegd patiënten met stadium III ziekte krijgen een aanvullende behandeling. Deze bestaat uit een aantal kuren chemotherapie met 5FU. Met deze chemotherapie worden de overlevingskansen van de patiënt verbeterd met circa 10%: hierdoor is niet 50 maar 45% van de stadium III CRC patiënten na 5 jaar overleden. Dit klinkt goed en het zijn ook dit soort verbeteringen waar we in de oncologie blij mee zijn. Anderzijds betekent het wel dat we van de 100 patiënten met stadium III ziekte er 95 voor niets met deze chemotherapie behandelen: 50 hadden deze chemotherapie niet nodig want zij zijn na 5 jaar ook zonder aanvullende behandeling nog in leven. En van de andere 50 werkt de chemo bij 45 patiënten niet.

In andere woorden 95 van de 100 patiënten met stadium 3 ziekte krijgt de chemotherapie eigenlijk voor niets! Dit nu vraagt om verbetering

- Verbetering om de patiënten onnodige behandelingen te besparen
- Verbetering om deze patiënten de bijwerkingen die in sommige gevallen zeer ernstig kunnen zijn te besparen
- Verbetering om voor de 45% non-responders een betere behandeling te zoeken
- En ook verbetering om efficiënter met de middelen om te gaan

Hoe nu moeten we deze verbetering bereiken? Ook nu weer door harder te luisteren. Door analyse met de DNA chip meten we genactiviteit (RNA). Het is hierdoor mogelijk een gedetailleerd overzicht te krijgen van de biologische activiteit van de tumor en in te zoomen op de verschillen tussen de agressieve en de minder-agressieve tumoren. Bij borstkanker werd het succes van deze benadering aangetoond door de onderzoekers van het Nederlands Kanker Instituut. (8,9) Recent hebben we de eerste resultaten voor dikkedarmkanker in een gezamenlijk project met het NKI (de groep van Laura van 't Veer) geanalyseerd en ook bij deze ziekte lijkt deze benadering de prognostiek naar een hoger niveau te tillen. We kunnen zowel binnen stadium II als III patiënten een subgroep onderscheiden met een beduidend slechtere prognose en het lijkt een goed selectie criterium voor therapie. Deze bevinding zal echter eerst in een aantal goed gedocumenteerde series moeten worden bevestigd. Deze zogenaamde externe validatie is een vereiste om daadwerkelijk te kunnen concluderen dat dit prognostische profiel bruikbaar is.

### **CGH array, kinase analyse en tissue array**

Als we de cellulaire fabriek en regelmechanismen nog eens goed bezien dan weten we natuurlijk dat RNA- dat wat we meten met de DNA chip - maar één parameter is die ons een afspiegeling biedt van alle celactiviteit.

Immers, het DNA codeert het RNA dat als boodschapper en matrijs fungeert in de eiwitsynthese. Eiwitten die op hun beurt weer kunnen worden opgetuigd met fosfor- of suikergroepen die mede hun vorm en functie bepalen, vaak als enzym.

Om een zo volledig mogelijke indruk te krijgen moeten we dus eigenlijk ook op deze andere niveaus de verschillen tussen agressieve en minder-agressieve tumoren analyseren.

- DNA. In samenwerking met de afdeling Moleculaire Celbiologie zullen we dmv CGH array ook op DNA niveau doen. Met deze techniek kijken we in alle chromosomen naar DNA veranderingen
- Eiwit. Het ligt in de bedoeling binnen ons samenwerkingsverband met de Parasitologie de tissue proteomics, dus op eiwit niveau kijken, verder te concretiseren
- Enzym. De AMC groep van prof Dick Richel zal op kinase-, eiwit- enzym niveau naar dezelfde serie kijken.

Zo zullen we over circa 2 jaar op alle 4 niveaus dwz op DNA, RNA, eiwit en enzymniveau, de verschillen tussen agressieve en minder-agressieve tumoren geanalyseerd hebben. Hierdoor krijgen we een zeer compleet beeld van de biologische activiteit van



de tumor. Deze geïntegreerde benadering, ook wel systeembioïogie genoemd, geeft grote mogelijkheden voor een beter begrip van de ziekte en zal nieuwe aangrijpingspunten voor prognostiek en therapie opleveren.

## **Samenvatting**

Dames en Heren

Ik heb U zojuist geschetst welke nieuwe benaderingen, welke nieuwe technieken we kunnen inzetten om in de komende jaren voor de individuele patiënt de actuele ziekte-toestand beter te beschrijven en ook een betere voorspelling te doen over het ziektebeloop.

- Het opsporen van tumorcellen in het beenmerg (M)
- Het opsporen van occulte tumorcellen in lymfeklieren (N)
- Tumor systeembioïologie (T)
  - o door volledige analyse van de biologische activiteit van de tumor
  - o op DNA RNA eiwit-en enzymniveau

Nu zult U misschien denken allemaal leuk en aardig deze nieuwe technieken, maar je had ons beloofd de invloed en mogelijkheden voor de dagelijkse praktijk te schetsen. Het is heel verleidelijk daar nu al over te beginnen maar als we praten over de behandeling van dikkedarm- en endeldarmkanker anno 2005 kunnen we niet alleen stilstaan bij chirurgie en radiotherapie, gericht tegen de lokale invasie (de ene schaar van de krab). We dienen met nadruk ook de systemische therapie te beschouwen, de behandeling ter voorkoming van uitzaaiingen, (de andere schaar).

## **Systemische therapie**

Naast het zo nauwkeurig mogelijk voorspellen van het ziektebeloop -prognostiek- is er nog een ander belangrijk vraagstuk, waar we in deze les al eerder aan raakten. De effectiviteit en bijwerkingen van de systemische therapie. Kort samengevat: we hebben tegenwoordig voor darmkanker 3 soorten chemotherapie: 5FU, irinotecan en oxaliplatin. Zij kennen als alle cytostatica de bijwerkingen van remming van de bloedaanmaak. Irinotecan kent als specifieke bijwerking de late diarree en oxaliplatin kent neurotoxiciteit als beperkende factor. Sommige van deze bijwerkingen komen in verhoogde mate voor bij een kleine subgroep patiënten en kunnen zo sterk zijn dat ze levensbedreigend zijn. Anderzijds zijn deze middelen bij veel van de patiënten niet werkzaam, 75 % (5FU) en 55% (oxali en irino) van de patiënten reageert niet op de chemotherapie. Patient-profiling en tumor-profiling bieden nu de mogelijkheid aan beide euvelds wat te doen. Er komt steeds meer kennis over variatie in enzymssystemen tussen individuen. Deze verschillen leiden tot een volstrekt andere omzettingssnelheid van het cytostaticum in de individuele patiënt en dit bepaalt de duur van de werkzaamheid van het middel. Men verwacht dat in de toekomst voor vele medicijnen deze 'werkzaamheids-profielen' vóór het starten van de behandeling bepaald kun-

nen worden en er op grond hiervan een verantwoorde keuze kan worden gemaakt over dosering en frequentie van toediening. In die keuze kan tevens meegenomen worden de informatie van het tumorprofiel, in een aantal gevallen ziet het er naar uit dat de genactiviteit gebruikt kan worden om de gevoeligheid van het kankergezwell voor de verschillende vormen van cytostatica te bepalen.

### **Targeted drugs**

De biologische kennis heeft de afgelopen jaren nog meer gebracht: de zogeheten targeted, oftewel gerichte therapie. Hierbij wordt de patiënt behandeld met een medicijn, of eigenlijk klein molecuul of antilichaam, dat specifiek gericht is tegen één moleculaire verandering van de tumor. Zowel targeted therapieën tegen oppervlakte moleculen van de tumor, als ook gericht tegen doorbloeding van de tumor blijken zeer effectief, en meer komen er aan. Het zijn dus geen cytostatica en ze hebben beduidend minder bijwerkingen. We zullen deze gericht moeten inzetten, enerzijds omdat de specifieke verandering vaak maar bij een deel van de tumoren aanwezig is, anderzijds omdat de twee nieuwste medicijnen tegen dikkedarmkanker –antilichamen tegen VEGF en EGF-R genaamd bevacizumab en cetuximab –vele malen duurder zijn dan dat wat we tot nu toe gewend waren. Een van deze middelen is recent in een richtlijn voor de Nederlandse oncologen toegevoegd aan het therapieschema van keuze bij uitgezaaide dikkedarmkanker. Het 2<sup>e</sup> middel zal waarschijnlijk spoedig volgen.

Om een understatement te gebruiken zal dit advies niet budgettair neutraal kunnen worden geïmplementeerd (10). Om U een indruk te geven van de kosten. Tot voor kort bedroegen die voor de standaardbehandeling 6 kuren 5FU 125 euro. Geschat wordt dat deze kosten nu voor 11 maanden behandeling Folfox met bevacizumab gevolgd door 5 maanden irinotecan met cetuximab 72.000 euro per patiënt gaan bedragen. Dit zijn kosten vergelijkbaar met die van een levertransplantatie. Als we dit vermenigvuldigen met de 4.500 nieuwe patiënten die jaarlijks een gemetastaseerde ziekte hebben, dan spreken we over 324 miljoen euro op jaar basis als die allemaal deze behandeling zouden krijgen. Hierbij moeten we dan nog optellen de verwachte kosten voor adjuvante behandeling nieuwe stijl met bevacizumab en irinotecan, 30.000 euro voor alle stadium 3 patiënten d.w.z. 120 miljoen. Tezamen bijna een half miljard euro. En dat alleen voor dikkedarmkanker. Soortgelijke ontwikkelingen spelen er bij borstkanker en longkanker. U begrijpt dit zal niet ongemerkt passeren en dit onderstreept de noodzaak de antikankermedicijnen gericht in te zetten met behulp van moleculaire technieken, maar ook de huidige budgettering voor medicijnen zal op de helling moeten.

Dames en Heren,

Hiermee kom ik aan het einde van de openbare les en wil ik teruggaan naar de individuele patiënt en de mogelijke betekenis van alle nieuwe ontwikkelingen voor de toekomstige praktijk. We verplaatsen ons naar Nederland over 5 jaar. Als voorbeeld nemen we een 67 jarige patiënt bij wie laten we zeggen door het bevolkingsonderzoek endeldarmkanker is geconstateerd. Op 1-2 cm van de anus zit een 2 cm groot gezwel, dat blijktens aanvullend beeldvormend onderzoek met oa MRI slechts beperkt in de darmwand groeit. Weefsel onderzoek van de tumor met de DNA chip toont een gunstig profiel: kleine kans op uitzaaiings-gedrag. Verder kunnen we van de DNA chip aflezen dat de tumor gevoelig is voor oxaliplatin en bevacizumab. Na een voorbehandeling hiermee om de kans op verspreiding van vitale tumorcellen bij de operatie zo klein mogelijk te maken, wordt bij de patiënt in een korte ziekenhuisopname een sparende procedure verricht. Zonder incontinentieklachten of andere bijwerkingen kan hij na enige weken zijn werk hervatten.

Wat ik in het voorgaande over darmkanker heb verteld is exemplarisch voor vele andere vormen van kanker. We zullen de 2-scharige bedreiging van kanker iedere keer weer vanuit de optiek: locale controle met zo min mogelijk schade enerzijds en het bestrijden van uitzaaiingen anderzijds, kunnen benaderen. Dat hoeft in de toekomst niet meer op basis van groepsstatistiek maar kan meer dan nu op de individuele patiënt worden toegesneden. Met als resultaat

- meer effectieve behandeling
- minder bijwerking
- efficiënter gebruik van middelen

De *war on cancer* is nog niet gewonnen, maar met veel geheel nieuwe antikankermedicijnen in de pijn en met de zeer snel groeiende kennis van de tumorbiologie zijn de vooruitzichten gunstiger dan ze jaren waren. De eerste successen worden reeds behaald. Daar hangt een prijskaartje aan. Maar oorlogen worden in het algemeen niet gewonnen op een koopje.

.

## Dankwoord

Aan het einde van mijn betoog gekomen, wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Het zal niet mogelijk zijn iedereen persoonlijk te bedanken. Ook hen die ik niet noem, mijn dank is groot voor de hulp, inzet en samenwerking.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC voor het in mij gestelde vertrouwen. De benoeming is een ondersteuning van het belang van de chirurgische oncologie en van de ambitie om in deze spelbepalend en grensverleggend te zijn.

Hooggeleerde Van Bockel, beste Hajo.

Jij hebt de zware taak op je genomen de heelkunde naar een nieuwe fase te leiden. Je doet dit met vastberadenheid en grote inzet. Je hebt mij daarbij als waarnemend afdelingshoofd gevraagd. Dank voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik sta op deze plek omdat ik sta op de schouders van mijn voorgangers. Ik dank de hooggeleerden Zwaveling en Terpstra. Onder hun leiding vond mijn opleiding in de heelkunde plaats. Ik heb geleerd dat genezen een kunst is, met het mes als instrument, maar met de blik op de mens als geheel.

Hooggeleerde Welvaart, beste Kees.

Ik denk met genoegen terug aan onze gezamenlijke jaren op heelkunde C. Onbeschrijflijk veel heb ik van je geleerd, veel hebben we met elkaar gelachen. Je was een ware oncologische leermeester. Dat we elkaar ook na je emeritaat met regelmaat zijn blijven zien geeft het bijzondere van onze band weer. Onze vriendschap is mij dierbaar. Je desire que.

Hooggeleerde Van de Velde, Beste Cock, als ik wetenschappelijk op iemands schouders sta dan zijn het de jouwe. Jij hebt prospectief gerandomiseerd oncologisch onderzoek in Nederland naar een ongekend hoog niveau gebracht. Door mij een jaar het lab in te sturen heb je mijn wetenschappelijke carrière gestart. Terwijl translationeel onderzoek doen voor mij wetenschappelijk core-business is, deed jij dit vanaf het begin er gewoon bij. Ik hoop dat wij als tandem de komende jaren in een harmonische cadans vorm mogen geven aan menig klinisch en translationeel project.

Hooggeleerden Wiggers, Eggermont en Borel Rinkes, zeergewaardeerde Van Geel, Beste Theo Lex Inne en Bert. Ik mocht in 1995 in het kader van het KWF klinisch Fellowship in de Daniel den Hoed jullie gastvrijheid genieten. Het was een leerzame en inspirerende periode met blijvende contacten als gevolg.

Hooggeleerde Hamming, Beste Jaap. Jij heb de zware taak van opleider en doet dat met besliste daadkracht en enthousiasme. Ik ervaar de samenwerking in het stafbestuur als uitermate plezierig.

Hooggeleerde Kievit, Beste Job

Kwaliteit als richtsnoer en wars van politiek met een kleine p. Je scherpe intellect en collegialiteit zijn voor mij een ijkpunt.

Beste collega chirurgen. Het is in de Leidse heekunde altijd goed toeven geweest. En dat is het nog steeds. Ik prijs me gelukkig met jullie als collega's.

Beste Henk. Jij vooral hebt mij de afgelopen jaren uit de wind gehouden zodat veel tijd aan de wetenschap kon worden besteed. Je betrokkenheid bij de patiëntenzorg is maatgevend en je inzet onbegrensd.

Assistenten Heelkunde. Jullie zijn de toekomst van ons prachtige vak. Met als hoeksteen de chirurgische vaardigheid. Maar vaardigheid die vooral nuttig is in de context van kennis en compassie. Blijf kritisch en GO FOR IT.

Physician assistants, Nurse practitioners, verpleegkundigen, secretaresses, personeel van spoedeisende hulp IC polikliniek en operatiekamers. Jullie zijn een onmisbare schakel in het complexe bedrijf rond de chirurgische patiënt. Zonder jullie geen kwaliteit.

Elma Meershoek - Klein Kranenbarg en Peter Kuppen en al jullie medewerkers. Voor goed onderzoek is een goed draaiend datacenter en laboratorium essentieel. Jullie geven hier dagelijks op zeer betrokken wijze invulling aan.

Hooggeleerde Fleuren, Beste Gert-Jan

Jouw afdeling heeft me gastvrij opgenomen in mijn labjaar in 1990. Toen is de basis gelegd voor mijn wetenschappelijke ontwikkeling. De gastvrijheid en bereidheid tot samenwerken van jou en je medewerkers is een voortdurende stimulus.

Hooggeleerde Cornelisse, Beste Cees

Jij bent voor mij een van de ijkpunten in het wetenschappelijk denken. Met niet alleen oog voor solide basale research maar ook een open mind voor de klinische mogelijkheden. Jij belichaamt bij uitstek: "It is amazing what you can accomplish when you don't worry who gets the credits".

Hooggeleerde Devilee, Beste Peter

De genetische achtergrond van borstkanker was voor mij de trigger tot verdieping in de moleculaire biologie en genetica. Onze jarenlange samenwerking is hierop gevolgd en het eind hiervan is nog lang niet in zicht.

Elly Krol,

Research Nurse, Advance Practice Nurse. Al jaren lang heb jij de zorg voor de vrouw met erfelijk borstkanker tot de jouwe gemaakt. Eerst vanuit het onderzoek nu vanuit de patientenzorg. Compromisloos bewaak je het belang van de patiënten en de voortgang van het prospect project.

Zeergeleerde Van Asperen, Beste Christie en medewerkers

De patiënt is het uitgangspunt van mijn belangstelling voor de genetica. Gezamenlijk hebben we de poli erfelijk borstkanker opgezet en tot een succes gemaakt. Wij bieden zorg waarvan de kennis constant in beweging is. Het is zorg die er toe doet.

Hooggeleerde Deelder, beste Andre

Het proteomics onderzoek met jou is een genoegen. Je hebt een scherp oog voor techniek, een open oor voor klinische vragen, het geheel begeleid door humorvol, hyper-associatief enthousiasmerend denken, uitmondend in heldere praktische afspraken. Dank voor je visie en je commitment.

Hooggeleerde Falkenburg, beste Fred

De zoektocht naar de minimale ziekte heeft voor mij belangrijke bijwerkingen gehad. Vele aspecten van management van onderzoek zijn de afgelopen jaren gepasseerd. Je scherpe analyses van wetenschappelijke gegevens en vraagstellingen zijn voor mij maatgevend.

Hooggeleerde Tanke, beste Hans

Jouw enthousiasme voor de moleculaire celbiologie werkt aanstekelijk. Het recent verkrijgen van een gezamenlijke Europese subsidie legt een stevig fundament onder continuering van onze samenwerking.

Hooggeleerde van Houwelingen en Slagboom

Geen onderzoek zonder statistiek en geen -omics onderzoek zonder bio-informatica. Recent hebben we voor mijn projecten een goede koers uitgezet. Dank voor jullie commitment.

Zeergeleerde Van 't Veer, Beste Laura

Jij spreekt als geen ander moleculair bioloog de taal van de clinicus. Zowel op het gebied van erfelijke borstkanker als darmkanker hebben we een intensieve en langlopende samenwerking. Die werkt inspirerend, grensverleggend en ik hoop en weet dat die nog jaren zal duren. Oa met het BOOG team Marjanka Schmidt en de Hooggeleerde Van Leeuwen.

Zeergeleerde Liefers, Beste Gerrit Jan

Veel van wat vandaag besproken is hebben wij de afgelopen jaren bedacht en bediscussieerd. Je hebt de creatieve geest die grenzen in translationeel onderzoek kan verleggen en bent een ideale wetenschappelijke sparring partner. Ik hoop dat onze samenwerking binnenkort weer een compleet Leidse aangelegenheid kan zijn.

Promovendi

Geen wetenschap zonder jullie. Michel Wouters, Fania Doekhie, Eelco de Graaf, Pascal Doornebos, Michiel de Maat, Tim van Sprundel, Wilma Mesker, Mirre de Noo en Frederieke van Duijnhoven. Jullie werklust en kritische geest maken het werken in de academie tot een genoegen.

Chirurgen en pathologen in de regio. Steeds meer van jullie raken betrokken in het translationele onderzoek zoals vandaag geschetst. Jullie spelen hierin een kardinale rol. Zonder jullie geen vooruitgang.

Medewerkers van de afdeling radiotherapie en klinische oncologie, radiologie en pathologie. Behandeling van kanker is teamwork. Ik hoop met jullie samen de komende jaren meer invulling te geven aan de themagerichte zorg. Het is de logische volgende stap in het verhogen van de kwaliteit. Beter zijn, beter worden.

Meiden van de Mammapoli. Jullie brengen themagerichte zorg dagelijks in de praktijk. Ik bewonder jullie pioniersmentaliteit.

Lieve Pa en Ma. Dat ik hier sta is het directe gevolg van de stimulerende en steunende rol die jullie in mijn leven hebben gespeeld. Ik had het niet beter kunnen wensen!

Lieve Marjolein

Mijn trouwste en meest kritische fan. En veel meer dan dat. Dank voor je niet aflatende steun.

Lieve Lianne, Eveline en Maarten

You are the sunshine in my life !

Studenten. Veel van wat U vandaag als vernieuwing heeft gehoord zal voor U spoedig dagelijkse routine zijn. U bent de doelgroep van onze scholing en de motor van de vooruitgang. U zult de grens van de geneeskunde verder verleggen. Ga er voor en geniet er van!

IK HEB GEZEGD

## Noten

1. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F; EUROCARE Working Group. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-49.
2. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6329-40. Review.
3. Longmire WP Jr. Where have all the surgeons gone? *Surg Gynecol Obstet.* 1985 Feb;160(2):157-9.
4. Brieger GB. The development of surgery: historical aspects important in the origin and the development of modern surgical science. Chapter 1: p1-22 In Sabiston Textbook of Surgery. 13<sup>th</sup> edition WB Saunders 1986 Philadelphia.
5. Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999 Aug;25(4):368-74.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):638-46. Summary for patients in: *Can J Surg.* 2003 feb;46(1):54-6. *Med J Aust.* 2002 Nov 18;177(10):563-4
7. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet.* 2001 Feb 17;357(9255):497-504.
8. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002 Jan 1;415(6871):530-6.
9. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):1999-2009.
10. Punt CJA. New and effective drugs in the treatment of colorectal cancer. How to continue? How to pay for them? *Dutch Colorectal Cancer Group-Newsletter* 2005(1): 2-3.



