



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Immunomodulatie voor innovatie

Kroep, J.R.

Citation

Kroep, J. R. (2026). *Immunomodulatie voor innovatie*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4306672>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4306672>

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

Immunomodulatie voor Innovatie

Rede uitgesproken door
Prof. dr. J.R. (Judith) Kroep



Universiteit
Leiden

Immunomodulatie voor Innovatie

Rede uitgesproken door
Prof. dr. J.R. (Judith) Kroep

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Medische Oncologie, in het bijzonder immunotherapie voor gynaecologische tumoren
aan de Universiteit Leiden
op maandag 29 juni 2026



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de Rector Magnificus, mevrouw de Decaan, geachte leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde collega's, studenten, familie, vrienden en overige toehoorders,

Van harte welkom in het academiegebouw van de Universiteit Leiden. Wat fijn dat jullie er zijn. **'Immunomodulatie voor Innovatie'** zo luidt de titel van deze openbare rede waarmee ik vandaag mijn benoeming tot hoogleraar Medische Oncologie, in het bijzonder Immunotherapie voor Gynaecologische tumoren, aan de Universiteit Leiden, officieel en met veel plezier aanvaard.

De hydra was een veelkoppig watermonster in de Griekse Mythologie – en telkens als de held Hercules er een kop af sloeg met zijn zwaard, groeiden er twee nieuwe koppen voor in de plaats –. Dit proces van constante, onstuitbare regeneratie is het exacte kenmerk van kanker. Hercules beseftte dat hij het monster niet alleen met zijn zwaard kon verslaan en riep de hulp in van zijn neef. Telkens als Hercules een kop afhakte kwam zijn neef aanrennen met een gloeiende fakkel om de wond dicht te schroeien. Traditionele behandelingen, zoals chemotherapie, zijn als het afhakken van de koppen waarmee de directe dreiging wordt geremd. Echter de tumor kan zich aanpassen en groeit vaak terug. Immunotherapie verandert de regels van dit mythologische gevecht. In plaats van de tumor cel voor cel aan

te vallen, traint het de 'innerlijke held' (het eigen afweersysteem) om de tumor permanent te elimineren en een immunologisch geheugen op te bouwen, waardoor de 'Hydra' niet meer terug kan groeien. Als dat niet voldoende is, kan de externe vernietigingskracht (bijvoorbeeld chemotherapie) in samenwerking met de geactiveerde innerlijke kracht (immunotherapie) het monster overwinnen. De complexiteit en heterogeniteit van tumoren vraagt om op maat gemaakte behandelingen en vereist samenwerking – met het laboratorium, multidisciplinair en zo nodig over landsgrenzen heen. Dit is eigenlijk de essentie van wat u moet weten.

Maar uiteraard vertel ik u graag over mijn leerstoel en toekomstvisie.

In de verre toekomst zal Immunotherapie naar verwachting geëvolueerd zijn van een medische behandeling naar een vorm van biologisch systeembeheer van ons lichaam. Dat ervoor zorgt dat alle systemen in ons lichaam optimaal functioneren, samenwerken en in evenwicht blijven. De wetenschap zal tegen die tijd gericht zijn op het moduleren van het menselijk genoom en het afweersysteem, om kanker te voorkomen voordat het ontstaat. Graag neem ik u mee, met allereerst een terugblik op de geschiedenis van de immunotherapie, via mijn reis naar het boeiende vak internist-oncoloog, naar de ontwikkelingen en stappen van nu die het scenario van Immunomodulatie voor Innovatie mogelijk maken.

Immunomodulatie is het proces waarbij het afweersysteem bewust wordt beïnvloed door medicatie of andere behandelingen: het wordt óf geremd (bij overactiviteit) óf gestimuleerd (bij een zwakke afweer). Het streven is de balans van het afweersysteem te herstellen om ziektes te behandelen. Het doel is dat de Immunomodulatie zorgt voor Innovatie. Innovatie van de immunotherapie bevattende behandeling. Met mijn leerstoel richt ik mij erop om de behandeling voor gynaecologische tumoren meer precies en beter te maken. Resultierend in een betere ziekte uitkomst en kwaliteit van leven voor de patiënt met kanker.

Translationeel onderzoek

Wat begon als jeugdige interesse in planten en beestjes, ontwikkelde naar vooral interesse in de mens en medicijnen en het besluit geneeskunde te gaan studeren. Ik heb een prachtige gezellige en sportieve jeugd gehad in het pittoreske Ootmarsum. Voor middelbare school, sport en uitgaan ging je dan naar omliggende steden en voor de studie geneeskunde natuurlijk naar Leiden. Mijn interesse voor immunotherapie bij gynaecologische tumoren werd al gewekt in mijn tweede studiejaar geneeskunde. Dit werd aangemoedigd tijdens een inspirerende wetenschapstijd in Salt Lake City, waar naast het farmacologisch onderzoek ook het hiken, skiën, en gezelligheid grote indruk maakten. Mijn interesse in de oncologie werd bevestigd tijdens mijn promotieonderzoek aan de Universiteit van Amsterdam. Het onder-

werp van mijn proefschrift was 'Preklinische en klinische farmacologie van chemotherapie: gemcitabine en combinaties met paclitaxel en cisplatine'. De middelen die nog steeds de therapeutische basis vormen bij de behandeling van gynaecologische kankers. Het fundament van dit onderzoek was het translationele onderzoek, ook wel de ontdekkingen vanuit het lab vertalen naar behandelingen in de kliniek en vice versa. Dit sluit fraai aan bij de huidige LUMC-strategie 'Gedreven door gezondheid'. Deze strategie richt zich op het verbeteren van de gezondheid van mensen, waarbij voor de pijler wetenschap het translationele onderzoek een cruciale rol speelt om lab en kliniek synergistisch te laten werken en wetenschappelijke ontdekkingen sneller naar de patiënt te brengen.

Tijdens mijn opleiding oncologie en als staf-arts kon ik het onderzoek en het initiëren en coördineren van translationele studies voorzetten. Mijn eerste LUMC-studies initieerde ik samen met professor Hans Gelderblom. Eenmaal als stafid specialiseerde ik me in de borstkanker en gynaecologische-kanker zorg. Met de borstkanker onderzoeksgroep (BOOG) initieerden we verschillende grote landelijke multicenter studies. Het was een eer om voorzitter te zijn van de neoadjuvante groep van de BOOG. In samenwerking met de BOOG, en afdelingen Heelkunde, Pathologie, Endocrinologie, Klinisch Genetica, klinische Farmacie & Toxicologie en Medische Oncologie promoveerden op deze onderzoeken Ayoub Charehbili,

Tim Dekker, Stefanie de Groot, Erik Blok, Rieneke Lugtenberg en Iris Noordhoek. Ik ben trots op de fijne samenwerkingen en stappen die we hebben kunnen maken. Inmiddels zijn de promovendi allen collega. De recente samenwerking Borstkanker Zorg Leiden aan de Houtlaan geeft nieuwe mogelijkheden om samen meer patiënten behandelen en de zorg voor de patiënt verder te innoveren.

Mijn drijfveer als internist-oncoloog zijn de patiënten. De motivatie om iets te kunnen betekenen voor mensen in een moeilijke fase in hun leven, de wetenschappelijke nieuwsgierigheid en het streven naar excellentie; naar de best mogelijke zorg, tijd en kwaliteit voor de patiënt. Patiënten met gynaecologische tumoren hebben nog te vaak een minder goede prognose en voor velen zijn nog betere behandelingen nodig.

Om tumoren te kunnen genezen is doorgaans een combinatie van behandelingen nodig. Als de ziekte vroeg wordt ontdekt is soms opereren alleen voldoende. Voor uitgebreidere ziekte is naast een operatie vaak een aanvullende behandeling nodig. Dit kan zijn met bestraling of met medicijnen, als chemotherapie, hormoontherapie, doelgerichte therapie en steeds vaker immunotherapie. Ook als genezing niet meer mogelijk is wordt er vaak behandeld met deze middelen. Het doel is dan de kwaliteit van leven te optimaliseren en zo mogelijk levensverlening.

De balans

Voordat ik in ga op lopend en komend onderzoek om middels Immunomodulatie de oncologische behandeling te Innoveren, neem ik u eerst kort mee in hoe we kanker definiëren en welke rol ons immuunsysteem daarin speelt.

Kanker is het genoemde proces waarbij cellen ongecontroleerde groeien, overleven door het negeren van signalen die normale celdeling stoppen, en door ervoor te zorgen dat het immuunsysteem de tumor niet als vijandig kan zien zodat de ziekte zich kan verspreiden. Naast deze basale cel-eigenschappen spelen 3 dimensies, als recent beschreven door Hanahan, een belangrijke rol: – Het tumor micro-milieu als driver: kanker wordt steeds meer gezien als een ecosysteem waarin de tumor vooral groeit door de invloed van de cellen en stoffen eromheen. – bredere systemische interacties met het gehele lichaam (denk aan metabole veranderingen als overgewicht) en – tot slot, de manier waarop erfelijke-aanleg tot uiting komt en wordt beïnvloed door de omgeving. Een voorbeeld hiervan is mismatch reparatie deficiëntie (ook wel MMRd). De mismatch reparatie eiwitten zijn een soort ‘onderhoudsploeg’ die foutjes herstellen in de bouwstenen van ons lichaam, het DNA. In het lichaam worden constant nieuwe cellen gemaakt waarbij het DNA telkens wordt gekopieerd. De mismatch reparatie eiwitten lopen de gekopieerde code na, vinden de foutjes en herstellen ze direct. In geval van mismatch reparatie-deficiëntie is de onder-

houdsploeg afwezig of werkt niet en stapelen de tikfouten zich op. De tumor zit vol fouten en is daardoor juist zichtbaarder voor het immuunsysteem en gevoeliger voor immunotherapie.

De fundamentele eigenschap van ons immuunsysteem is het vermogen om verkeerde cellen, zoals kankercellen, op te sporen en te elimineren. Het lichaam bevat naar schatting 30 biljoen (dus 12-nullen) cellen, inclusief 1,8 biljoen immuuncellen. Elke seconde maakt ons lichaam meer dan 3,5 miljoen nieuwe cellen aan om oude of beschadigde cellen te vervangen. Het is dan ook indrukwekkend hoe ons immuunsysteem dagelijks al deze foutjes repareert en bovendien kan worden ingezet als therapie.

Hierbij zijn immuun-stimulerende cellen belangrijk. Stelt u zich het immuunsysteem voor als een goedgetraind leger van uw lichaam. De immuun-stimulerende cellen zijn de soldaten, hulptroepen en schildwachten die dit leger helpen om kanker op te sporen en te vernietigen. Zoals de CD8+ effector T-cellen (de soldaten, ook wel killer T-cellen). Zij herkennen bepaalde specifieke vlaggetjes op de kankercel en kunnen de kankercel vernietigen. Daarnaast, de CD4+ helper T-cellen (de hulptroepen), zij sturen het immuun proces aan en scheiden signaalstofjes (cytokinen) uit die de eerdergenoemde T-cellen en ook de macrofagen (of opruimcellen) activeren om de tumor te bestrijden. Daarnaast zijn er de ‘vlaggetjes’ presenterende cellen als de dendritische cellen (de poortwachters). Zij laten de “vlaggetjes”

van een tumor aan de T-cellen zien, waardoor de afweerreactie op gang komt.

Verder is het van belang om de zogenaamde ‘immuun-checkpoints’ PD-1 en CTLA-4 te noemen. Dit zijn natuurlijke eiwitten op het oppervlak van T-cellen, die de activering ervan kunnen remmen en in balans houden. Deze ‘immuun-checkpoints’ zijn een belangrijk aangrijpingspunt van de huidige immunotherapie in de vorm van immuun-checkpoint remmers. Door de rem te remmen wordt de afweer actiever.

Er zijn echter ook immuun-onderdrukkende cellen. Deze zien we vooral veel bij gynaecologische tumoren. Zij sturen signalen naar de goede immuun cellen (de soldaten) dat er niets aan de hand is. De soldaten lopen dan gewoon langs de tumor zonder deze te zien en aan te vallen. De drie bekendste immuun-onderdrukkende cellen zijn regulatoire T-cellen: die normaal gesproken voorkomen dat het leger te hard vecht, maar bij kanker de aanval te vroeg stopzetten. Een tweede voorbeeld zijn ‘myeloid derived suppressor cells’: onrijpe cellen die als een soort dikke mist rond de tumor hangen, zodat de goede cellen de weg kwijtraken. En tot slot de M2-macrofagen, die de afweer platleggen om normaal wonden te laten genezen, maar bij kanker de tumor juist helpen te groeien. Ons immuunsysteem is dus een complex netwerk van remmende en stimulerende evenwichten. Wanneer deze balans verstoord raakt kunnen ziektes als kanker ontstaan. Het is de kunst om het immuunsysteem effectief in te zetten als anti-kanker therapie.

We gaan terug naar het verleden. De geschiedenis van immunotherapie voor kanker is een lange reis van vroege observaties. Van de eerste rapportages over het spontaan verdwijnen van tumoren in het oude Egypte (1000 voor Christus), van chirurgen zoals William Coley die observeerde dat activatie van het immuunsysteem door een bacteriële infectie gepaard ging met spontane genezingen (aan het einde van de 18^e eeuw), tot de huidige baanbrekende ontdekkingen. De Nobelprijs in 2011 ging naar de ontdekking van het aangeboren immuunsysteem dat snel en specifiek werkt en het specifieke, geheugencel-rijke verworven immuunsysteem. In 2018 kregen James Allison en Tasuku Honjo de Nobelprijs voor de ontdekking dat het immuunsysteem kankercellen kan aanvallen door de remmen van het immuunsysteem los te laten. Zij ontdekten de remmen, de immuun-checkpoints PD-1 en CTLA-4, op de immuun-stimulerende T-cellen. En zij ontwikkelden een antistof, de checkpoint remmer, die zicht op de rem kan binden en de rem inactief kan maken, zodat het immuunsysteem de kankercellen weer kan aanvallen. De resultaten hiervan bleken spectaculair. De behandeling heeft inmiddels zijn werking bewezen bij verschillende soorten kanker en kan soms zorgen voor een langdurige ziektecontrole en mogelijk zelfs voor de genezing van patiënten met immuun-gevoelige ziekte. Voor de minder immuun-gevoelige tumoren is vaak een combinatie van behandelingen nodig. Dit brengt ons naar Immunomodulatie.

Voor mij begon de geschiedenis van immunotherapie onderzoek met de inspiratie tijdens mijn studie geneeskunde en met de samenwerking met ons immunologisch lab onder leiding van professor Sjoerd van de Burg, tevens samen met Marije Schoenmaekers-Welters, Saskia Santegoets, Els Verdegaal en Hans Nortier. Het geeft energie om bruggen te kunnen bouwen tussen onderzoek in het lab en de kliniek, en om zo te zoeken naar de beste behandeling voor de patiënt.

Immunomodulatie

Terug in het nu. Met mijn leerstoel streef ik ernaar de behandeling en zorg van gynaecologische tumoren te verbeteren. Voor veel gynaecologische tumoren, zoals eierstokkanker en een bepaald type baarmoederkanker werkt immunotherapie alleen onvoldoende. Ik ga het hebben met jullie over enkele lopende en komende onderzoeken, waarin we met behulp van Immunomodulatie willen zorgen voor Innovatie. Deze onderzoeken bestuderen naast immunotherapie alleen, vooral combinatie behandelingen zoals:

- Immunotherapie en chemotherapie
- Immunotherapie en bestraling
- En immunotherapie en doelgerichte behandeling

Allereerst, immunotherapie als monotherapie.

Eerder hebben we in een mooie Europese samenwerking aangetoond dat geïndividualiseerde vaccinatie op basis van patiënt specifieke 'vlaggetjes', neo-epitopen die alleen op kankercellen

voorkomen en niet op gezonde cellen, veelbelovend is. Dit onderzoek is intensief en kostbaar, maar kansrijk en heeft nader onderzoek nodig.

Daarnaast hebben wij het effect onderzocht van kortdurend vasten op het immuunsysteem van gezonde vrijwilligers en op het antitumor effect van chemotherapie bij patiënten. Al zagen we een gunstig effect op het immuunsysteem en een mogelijk voordeel bij patiënten ten tijde van de operatie, uiteindelijk zagen we geen voordeel op de overleving van patiënten in onze studie. Omdat vasten toch best intensief is en bij afwezigheid van een voordeel op de overleving werd besloten in deze setting geen groter vervolgonderzoek te doen. We kijken uit naar de resultaten van lopende studies en van nieuwe middelen met metabole, anti-inflammatoire en immunomodulerende effecten zoals van GLP-1 receptor agonisten. Stefanie de Groot en Nadia de Gruil, ik ben trots op jullie geweldige werk en niet-aflattende inzet. Stefanie fijn dat je inmiddels collega bent en Nadia super dat je nu ook je PhD kunt afronden.

Voor patiënten met geselecteerde immunogene baarmoederhalstumoren en baarmoedertumoren behoort immunotherapie, in de vorm van checkpoint remming, inmiddels tot de standaardbehandeling. Immunotherapie kan soms echter intensieve bijwerkingen hebben. Als de rem te veel los is, kan het immuunsysteem eigen organen aanvallen.

Het is belangrijk om deze potentiële bijwerkingen zo vroeg mogelijk te kunnen voorspellen.

Ook, blijven we aandacht geven in onze reeds langlopende samenwerking van het Japan-Leiden onderzoeksteam, destijds geïnitieerd door professor Kaptein, aan kwaliteit van leven en culturele verschillen rondom immunotherapie.

De combinatie Immunotherapie en Chemotherapie

In het lab zagen we dat gynaecologische tumoren veel immuun onderdrukkende cellen bevatten (de mistbanken). Hierdoor zijn deze tumoren minder zichtbaar voor het immuunsysteem en minder gevoelig voor immunotherapie. Arts-onderzoeker Eveline Dijkgraaf promoveerde op de vroege fase studies in patiënten met teruggekeerde eierstokkanker waarin chemotherapie en immunotherapie werden gecombineerd en de veiligheid van de combinaties werd onderzocht. Deze CHIP en PITCH studies hebben de basis gelegd voor de huidige projecten bij patiënten met eierstokkanker.

Arts-onderzoeker Florine de Groot verdiepte zich in de immuuncellen uit het bloed en later ook de tumor van de patiënten behandeld in de genoemde CHIP en PITCH studies. Ze vond een duidelijke relatie tussen de immuuncellen uit die onderzoeken en de overleving van de patiënten. Hoge aantallen immuunonderdrukkende cellen waren geassocieerd met een slechtere overleving, terwijl hoge aantallen immuunstimulerende cellen zoals

dendritische cellen (de vlaggetjes presenterende cellen), juist geassocieerd waren met een betere overleving. Vooral de ratio tussen deze cellen bleek deze de overlevingskans goed te kunnen voorspellen. Deze relatie zagen we zowel in het bloed als in tumorweefsel. Het suggereert dat deze immuuncel populaties in het bloed representatief zijn voor het zogenaamde ‘tumor-micro-mieu’. Gebaseerd hierop loopt het prospectieve onderzoek om immunologische biomarkers te vinden voor eierstoktumoren.

We onderzochten het effect van chemotherapie op de immuuncellen. Vaak wordt gedacht dat chemotherapie slecht is voor het immuunsysteem. Echter, naast het feit dat chemotherapie rechtstreeks tumorcellen kan doden, toonden wij en anderen aan dat het ook de immuunbalans kan versterken. Dit zagen wij bij zowel patiënten met baarmoederhalstumoren als eierstoktumoren. De chemotherapie, bestaande uit de standaard middelen carboplatine en paclitaxel, verlaagde de immunosuppressieve immuuncellen vooral 1-2 weken na de tweede chemokuur. Dit met behoud van de goede immuuncellen en een verbeterde T-cel immuniteit. We veronderstelden dat deze combinatie van chemotherapie een ‘window of opportunity’ geeft voor succesvolle ‘getimde’ immunotherapie, in ons geval de tumor infiltrerende lymfocyten (TIL). Daarom hebben we de destijds samen met Els Verdegaal en Sjoerd van der Burg de OVACURE-studie opgezet naar het toevoegen van TIL aan standaard chemotherapie voor patiënten met teruggekeerde eierstokkanker. Tevens

onderzochten we het al dan niet toevoegen van interferon-alpha, een signaalstof om de TIL te versterken. De studie werd gefinancierd vanuit de patiënt geïnitieerde OVACURE-organisatie, gebaseerd op de filosofie dat onderzoek versneld kan worden wanneer onderzoekers uit verschillende wetenschappelijke vakgebieden en landen samenwerken. We toonde aan dat de combinatiebehandeling van chemotherapie en TIL veilig is. Het toevoegen van interferon-alpha samen met chemotherapie gaf te veel bijwerkingen. Exploratief zagen we veelbelovende tekenen van effectiviteit. Het is bijzonder dat een patiënte met recidief ziekte na initieel 8 maanden, nu met dezelfde chemotherapie en TIL al 7 jaar ziektevrij is.

Recent is de vervolgstudie, OVACURE-2 gestart. In deze vervolgstudie willen we de TIL effectiever maken door een lage dosis interleukine-2 toe te voegen, een groeisignaal voor de TIL. Nu gaan we dit inzetten bij patiënten met eierstokkanker die met chemotherapie worden behandeld voor de operatie. Naast de standaard chemotherapie en TIL wordt geleidelijk de interleukine-2 opgehoogd. Dit onderzoek is mogelijk dankzij de Willemijn Charity.

Recent is bij een internationale studie voor patiënten met eierstokkanker, bij wie de ziekte binnen zes maanden na staken van de standaard chemotherapie was teruggekomen, voor het eerst door toevoegen van immunotherapie een significant overlevingsvoordeel bereikt. De behandeling is inmiddels goedgekeurd door de Amerikaanse en Europese autoriteiten, de Nederlandse beoor-

deling volgt nog. Dit is het eerste grote onderzoek dat heeft laten zien dat immunotherapie een significant verschil kan maken voor patiënten met eierstokkanker. De volgende stap is om diegenen die het meest baat hebben van de immunotherapie te kunnen selecteren.

Hoe mooi zou het zijn als we net als bij antibiotica op tumorweefsel of een bloed sample de gevoeligheid van verschillende behandelingen kunnen testen. Dit onderzoek werd geïnitieerd door onze gynaecoloog Cor de Kroon en doen we samen met de Leidse Bioscience start up Vitroscan van Willemijn Vader. Wij hebben reeds aangetoond dat de ex vivo drug sensitiviteit test (OVCA-predict) de gevoeligheid voor chemotherapie van het primaire ovariumcarcinoom kan voorspellen. Momenteel zijn we bezig om de gevoeligheid te testen van zowel chemotherapie als immunotherapie voor verschillende gynaecologische tumoren in de recidief setting.

De combinatie immunotherapie en bestraling onderzoeken we onder andere bij baarmoedertumoren als onderdeel van het RAINBO-programma in een internationale samenwerking. Professor Creutzberg onderzocht het toevoegen van chemotherapie aan bestraling in vrouwen met een hoog-risico primaire baarmoederkanker. Zij, professor Bosse en het Trans-ORTEC team lieten zien dat de indeling van baarmoederkanker in subtypes, ook wel moleculaire classificatie, naast prognose bepalend ook het aanslaan van chemotherapie kan voorspellen. Daarop gebaseerd initieerden

we het internationale RAINBO-programma (ook wel ‘Refining Adjuvant treatment In endometrial cancer Based On molecular features’). RAINBO omvat vier internationale, academische studies elk getrokken door een ander land. Het doel is om de kans op terugkeer van de ziekte te verkleinen door de aanvullende (ofwel adjuvante) behandeling na een operatie bij baarmoederkanker te personaliseren op basis van moleculaire tumorkenmerken. Vanuit Nederland trekken wij het onderzoek in patiënten met het zogenaamde mismatch reparatie deficiënte subtype, u weet wel de MMRd baarmoedertumoren. Deze MMRd-GREEN studie onderzoekt het toevoegen van immunotherapie aan standaard aanvullende behandeling met bestraling. Momenteel doen 7 landen mee. De studie start kende veel uitdagingen: het fraaie zogenoemde ‘onderzoeker geïnitieerde’ model waarbij de landen zelf financiering in de vorm van een subsidie zoeken kost veel tijd, evenals de coördinatie van het labelen en transport van de onderzoekmedicatie naar de verschillende landen en de voor ons eerste transitie van een studieprotocol naar het nieuwe Europese Clinical Trial register/ CTIS. Merve Kaya, arts-onderzoeker en inmiddels CTIS-expert, ik ben trots dat het gelukt is de studie in alle landen te openen en dat je ondanks dat de GREEN studie nog loopt binnenkort al weet te promoveren! Ook binnen deze relatief immunotherapie gevoelige tumoren is het belangrijk om verder te onderzoeken welke en waarom sommige tumoren beter reageren dan andere. Een belangrijke vraag

waarbij we vanuit de patiënt teruggaan naar het lab. Uiteindelijk is het RAINBO-programma een unieke internationale samenwerking die overkoepelend voor de 4 studies de standaardbehandeling vergelijkt met precisie therapie. We verwachten dat precisiebehandeling op geleide van de moleculaire markers effectiever uitpakt dan de standaardbehandeling. Naast de beoogde praktijk veranderende uitkomsten is het RAINBO-programma ook een geweldige mogelijkheid om internationaal samen te werken en behandelingen af te stemmen en verbeteren.

Als laatste, de combinatie Immunotherapie met een doelgerichte behandeling. Deze hebben wij bestudeerd bij patiënten met een gevorderde of teruggekeerde baarmoederkanker. Immunotherapie in de vorm van immune checkpoint remming werd gecombineerd met een doelgerichte behandeling (PARP-remming). Cathalijne Post promoveerde op de studie. Inmiddels heeft de behandel combinatie zicht bewezen in fase 3 studies in deze setting. Vooral voor mismatch reparatie proficiënte ziekte, de tumoren met minder DNA-fouten, is deze winst onzeker en is nog onbekend welke patiënten wel of geen baat hebben van de immunotherapie of de combinatie. Om dit verder uit te zoeken vergelijken wij op single-cel niveau tumoren die zeer goed en minder goed reageerden op de behandeling. Zo willen wij beter begrijpen welke patiënten juist wel en geen baat hebben bij de behandeling en potentiële nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling identificeren.

Een ander voorbeeld van immunomodulatie van doelgerichte behandeling is recent gepubliceerd in Nature Immunologie door de collega's Ramon Arens en Tetje van der Sluis. Zij lieten zien dat het even stoppen van afweercellen, bv door CDK4-6 remmende behandeling, een goede voorbereiding is om vervolgens sterker terug te komen. Zo een nuttige pauze geldt mijns inziens niet alleen voor onze afweercellen maar ook voor mensen in het algemeen. Ik wens dat u allen deze zomer een fijne vakantie-stop heeft.

Innovatie

Met de zojuist genoemde onderzoeken zetten we innovatieve stappen. Omdat het doen van translationeel en klinische onderzoek steeds kostbaarder en complexer is zijn de volgende pijlers mijns inziens essentieel: nieuwsgierigheid, kennis van het doen van onderzoek, out of the box denken, doorzettingsvermogen, een kundig en bevlogen team en samenwerking voor synergie.

Bij het doen van onderzoek neemt het onderzoeker geïnitieerde onderzoek een belangrijke plaats in. De kracht van door onderzoekers geïnitieerd onderzoek is onder andere om de commercieel minder relevante vragen te onderzoeken en toegang tot patiënten materiaal. Dit maak het mogelijk om meer en patiënt specifieke analyses in de eigen labs uit te voeren, om de kennis uit het lab naar de kliniek te brengen en andersom elkaar te versterken. Bovendien is vooral voor de zeldzame tumoren of subtypes, gezamenlijk internationaal onderzoek van belang.

Voor Innovatie is *samenwerking* dus belangrijk. Dit is er zowel binnen als buiten het LUMC. Binnen ons Medische Oncologie team hebben we een 'clinical trial unit' voor translationeel patiëntgebonden onderzoek en een enthousiast en kundig wetenschapsteam bestaande uit researchverpleegkundigen, researchcoördinatoren, secretariaat en datamanagers. Wekelijks komt de wetenschap-commissie bijeen. Er is een fijne samenwerking voor het datamanagement met het Clinical Research Center van de Heelkunde, en het LUMC-monitor team.

Op het gebied van gynaecologische tumoren is er binnen het LUMC van oudsher een intensieve samenwerking tussen de betrokken afdelingen. Het LUMC is een expertisecentrum voor gynaecologische oncologie en heeft hiervoor een top-referente zorgfunctie. Patiënten worden wekelijks besproken in het multidisciplinaire overleg. Samen zorgen we voor excellente zorg gebaseerd op de laatste inzichten. Ook wordt besproken of deelname aan onderzoek mogelijk is, inclusief onze eigen geïnitieerde onderzoeken. Het multidisciplinaire team heeft een adviserende rol voor de LUMC-regio.

Tevens is er overkoepelend samenwerking binnen de thema groepen 'Cancer' en 'Immunity'.

Door samenwerking binnen het Leiden Bioscience park, zoals met Vitroscan, hebben we een enorm potentieel om steeds meer innovaties te kunnen introduceren.

In de regio is er de prettige samenwerking in het OncoWest netwerk. Wekelijks worden de behan-

delingen afgestemd in regionale multidisciplinaire overleggen.

Landelijk werken we samen binnen de Dutch Gynaecology Oncology Group (DGOG).

In Europa is er intensieve samenwerking van de landelijke onderzoeksgroepen via het de werkgroepen ENGOT (European Network for Gynaecological Oncological Trial Group) en via de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-gynaecologie groep (EORTC-GCG). Deze laatste focust op door onderzoekers geïnitieerde studies, zoals onderzoek naar precisie therapie of de-escalatie van behandeling. Als voorzitter van de gynaecologie groep van de EORTC zet ik mij graag in om met deze investigator geïnitieerde (academische) studies het behandellandschap en de patiënten uitkomst verder te verbeteren.

Daarnaast zijn er de internationale netwerken van de Trans-PORTEC groep en de GCIG (Gynaecologische kanker intergroep). Hier is ook aandacht voor internationale consensus op gebied van onderzoek, verschil in etniciteit, behandelingen in lage inkomsten landen en de behandeling van zeldzame tumoren en specifieke subgroepen. Samen zijn we slimmer en krachtiger om innovaties te bereiken en implementeren. De toekomstige onderzoeken en behandelingen zullen meer biologie gedreven zijn, meer waar moet, minder waar kan, waarbij altijd de patiënt centraal staat. Samenwerking met de patiënt staat voorop, daar doen we het voor. Een ziekte verloopt nooit hetzelfde, iedere patiënt is uniek, en voor iedere pa-

tiënt moeten we een eigen, beste antwoord vinden. Translationeel onderzoek kan de toepassing van immunotherapie preciezer maken: voor immuun-gevoelige tumoren streven we naar de-escalatie en voor de minder immunogene tumoren gerichte escalatie met combinatietherapie.

Speciale aandacht gaat ook uit naar jonge patiënten met een zwangerschapswens. Om de zwangerschapsuitkomst en informatievoorziening voor de patiënt te verbeteren doen we onderzoek (bijvoorbeeld naar chemotherapie voor de operatie met als doel om fertiliteit sparende chirurgie mogelijk te maken) en denk ik mee in de richtlijn commissie ‘fertiliteit behoud bij vrouwen met kanker’.

Het prettige contact met de zeer actieve patiëntenvereniging Olijf helpt om de stem van de patiënt optimaal mee te nemen.

Zorgen in de gezondheidszorg.

Uiteraard zijn er ook tegenslagen. Omdat deze je vaak het meeste leren, is het de kunst ze dankbaar te keren in succes.

Kanker raakt nog altijd veel te veel mensen. U kent wellicht allemaal wel iemand in uw nabije omgeving. Het goede nieuws is dat de gemiddelde overleving na het stellen van de diagnose de laatste jaren is toegenomen, door betere diagnostiek en behandelmogelijkheden. Maar er is verdere verbetering nodig. Er zijn zorgen over de (regel) druk op de zorg, efficiëntie van zorg, behandelcapaciteit door toename van patiënten en afname van het aantal zorgverleners, financiële conse-

quenties, en vooral over de toegang tot veelbelovende nieuwe medicatie. De huidige uitdaging is om behandel innovaties mogelijk te blijven maken en om mensen de beste behandeling te kunnen blijven bieden.

De kracht van onderzoek, innovatie en impact begint met kleine stappen, die uiteindelijk opgeteld het verschil kunnen maken. Een nieuwe behandeling die een significant voordeel heeft laten zien wordt allereerst beoordeeld door de Amerikaanse en Europese autoriteiten (de FDA en EMA). De NVMG-commissie Beoordeling Oncologische Geneesmiddelen (ook wel CieBOM) geeft als afgevaardigden van ons internist-oncologen advies over de nieuwe dure medicatie en slaagt er telkens weer in om een afgewogen oordeel namens de beroepsgroep te geven.

Toch zijn er ook zorgen. Nieuwe medicatie wordt verschillend toegelaten en vergoed voor verschillende Europese en internationale landen. Door de relatief strenge regels in Nederland worden in Nederland steeds vaker behandelingen niet toegelaten die in de landen om ons heen wel tot standaardbehandeling behoren. Dit geldt voor enkele recente ontwikkelingen op gebied van eierstokkanker als bevacizumab en PARP-remming bij HRD. We kunnen dan niet meer meedoen in die stappen die samen kunnen leiden tot een betere zorg voor de patiënt. Minder nieuwe behandelingen maakt ons land tevens minder aantrekkelijk voor klinisch onderzoek, simpelweg omdat dan niet kan worden vergeleken met de standaardbehandeling.

Om dit tij te keren zijn er oplossingen mogelijk. Bij voorkeur de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen Europees afstemmen. Waarom zou de winst voor een Nederlandse patiënt anders moeten zijn dan in de ons omringende landen. Een andere oplossing is om middelen die niet aan de Nederlandse criteria voldoen, maar wel aan de Europese criteria, voorwaardelijk toe te staan en vervolgens zelf als land onderzoek te doen naar zogenaamde ‘real-world data’ van deze middelen en deze na een bepaalde tijd te herbeoordelen. Of zoals recent ook collega professor Jager bepleitte dan alleen in onderzoekverband te vergoeden. Dit is nodig om de patiënten die het meest baat hebben van de behandeling te kunnen identificeren en verbeter stappen te kunnen blijven maken. Door te streven naar precisie therapie houden we de zorg meer betaalbaar. Bovendien verloopt op den duur het patent van de dure geneesmiddelen ten faveure van de baten in de kosten-baten analyse. We moeten er samen voor waken dat we cumulatieve significante kleine winsten, die samen een grote winst kunnen geven, niet laten liggen.

Onderwijs

Naast onderzoek en patiëntenzorg is ook onderwijs een van de universitaire pijlers. Het op-leiden, erkennen en waarderen van jong talent is belangrijk voor de toekomst van de gezondheidszorg en innovatie. In het nieuwe raamplan geneeskunde is meer aandacht voor preventie van ziekte en toepassing van AI. Het delen van kennis

en kunde over de biologie en targets van kanker blijft essentieel. In de halve minoren kunnen studenten zich gedurende 10 weken verder verdiepen in een onderwerp dat hen aanspreekt. Tijdens mijn tijd als coördinator van de half minor ‘molecular targets and cancer therapy’, maar ook tijdens colleges, wetenschappelijke bijeenkomsten en op de werkvloer zie ik veel enthousiast jong talent. Graag zet ik me nadrukkelijk in voor het ondersteunen van dit jonge talent. In het LUMC zet de Medische Faculteit der Leidse Studenten (beter bekend als de M.F.L.S.), ook vandaag hier aanwezig, zich in voor onderwijs, carrière, en ontspanning voor alle studenten van de faculteit Geneeskunde. Mijn advies aan de studenten: blijf nieuwsgierig, stel vragen, overweeg translationeel onderzoek en denk in grenzeloze mogelijkheden. Jullie houden ons scherp.

Het motto van de Universiteit van Leiden is **Praesidium Libertatis** – Bolwerk van Vrijheid. Ook wel bolwerk van onafhankelijkheid, beschaving en innovatief denken. Vrijheid is een kernpunt dat veel impact op mensen heeft, en juist nu zeer actueel is. In deze roerige tijden met nieuwe oorlogen is het belangrijk om onze vrijheid te bewaken, de rust en vriendelijkheid te kunnen behouden en te blijven genieten. Inspiratie kunnen we opdoen in fraaie plekken – wellicht tegenwoordig wat minder over zee –, bijvoorbeeld in de hier naastgelegen hortus botanicus. De oudste botanische tuin van Nederland, destijds door Herman

Boerhaave uitgebreid tot een wereldberoemde wetenschappelijke tuin.

In de biologie is de hydra trouwens een klein diertje, een zoetwaterpoliep. Dit uniek organisme krijgt echter nooit 2 koppen, het staat bekend om zijn vermogen tot regeneratie en biologische onsterfelijkheid en is interessant om fundamentele evolutionaire mechanismen van kanker bij de mens beter te begrijpen.

Tot slot, met mijn leerstoel Medische Oncologie focus ik graag op precisie-immunotherapie voor gynaecologische tumoren, om de patiëntuitkomsten te verbeteren. Daarbij zijn translationeel onderzoek en samenwerking essentieel. Stapje voor stapje kunnen we slimmer en beter behandelen. Graag ga ik samen met mijn collega's verder aan de slag om middels immunomodulatie de behandel innovatie ook daadwerkelijk bij een grotere groep patiënten effectief te krijgen en daarmee de uitkomst en kwaliteit voor de patiënt met kanker te verbeteren.

Dankwoord

Het is de hoogste tijd. Het is een grote eer om als eerste vorm te mogen geven aan de leerstoel Medisch Oncologie, in het bijzonder Immunotherapie voor Gynaecologische tumoren. Ik kijk erna uit me hiervoor volledig in te zetten.

Ik was hier nooit gekomen zonder de steun van velen. Stappen zet je samen. Dank aan u allen hier aanwezig. Enkele personen noem ik graag specifiek.

Dank aan het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, en de Raad van Bestuur van het Leids Universiteit Medisch Centrum, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Gelderblom, best Hans, toen ik startte als oncoloog-in-opleiding was jij mijn directe begeleider. Het was een eer om aanvankelijk mee te doen in de fase 1 en sarcoom poli's. Nu als afdelingshoofd Medische Oncologie geef je leiding aan onze afdeling. Je enthousiasme en gedrevenheid voor de zorg en onderzoek zijn inspirerend. Veel dank voor de gegeven kansen, vriendschap en prettige samenwerking.

Hooggeleerde van der Burg, beste Sjoerd, hoofd van het laboratorium van de afdeling Medische Oncologie. Jij bent een van de drijvende krachten in het translationele immunologische onderzoek van onze afdeling. Dank voor de inspiratie, positieve energie en de fijne samenwerking. Mooi om de wind in de zeilen van het lab te zien.

Mijn promotieteam Hooggeleerde Pinedo, beste Bob, je bent een groot voorbeeld van enthousiasme en gedrevenheid voor wetenschappelijk onderzoek en dat 'alles kan' als voorstander van het onmogelijke mogelijk maken. Dank voor je inspiratie en interesse. Hooggeleerde Frits Peters en Cees van Groeningen, het was een voorrecht jullie als copromotoren te hebben.

Mijn opleiders, Hooggeleerder Meinders, beste Edo, die me de waarde van krachtig observeren heeft geleerd, dank voor het vertrouwen.

Hooggeleerde Romijn, beste Hans, dank voor je positieve energie, maar ook als voorbeeld van overzicht en fascinatie voor de wetenschap.

Dr. Van der Heyden, beste Hans, dank voor de fijne opleidingstijd in het Groene Hart.

Hooggeleerde Nortier, beste Hans, dank voor de plezierige, inspirerende eerste tijd in de oncologie, je verbindende kwaliteit en kennis zijn bewonderingswaardig. Het is altijd weer gezellig om bij te kletsen.

Medewerkers van de afdeling Medische Oncologie, collega internist-oncologen van het LUMC. Het is een feest om in zo'n kundig en elkaar aanvullend team samen te werken. Dank allen en in het bijzonder mijn onco maatje hooggeleerde Johanneke Portielje.

Ook dank aan de medewerkers van het research-team, het immunologie laboratorium, met name Els Verdegaal voor het geweldige TIL werk.

Het secretariaat van de staf en poli, met name Vydia Goijla en Ellie van der Voorn voor het altijd klaar staan voor de patiënten, maar ook als warme steun voor mij en ons stafleden.

Ook dank aan de betrokken collega's van het multidisciplinaire team, van de afdelingen Gy-

naecologie, Radiotherapie, Pathologie, Heelkunde, Radiologie, Klinische Farmacie & Toxicologie, Klinisch Genetica en de collega's van de Interne Geneeskunde voor de fijne samenwerking. In het bijzonder noem ik graag:

Hooggeleerde Pijl, beste Hanno: het bewijs dat leefstijl bijdraagt aan gezondheid groeit, dank voor je energie en verbindende kracht.

Hooggeleerde Creutzberg, beste Carien, dank voor je introductie in het internationale TransPORTEC- en RAINBO-team, ik waardeer je kennis, patiëntgerichtheid en aangename samenwerking enorm.

Dr. Stefanie de Boer, mooi om de prachtige onderzoekslijn als team voort te zetten.

Hooggeleerde Bosse, beste Tjalling, ik waardeer je originele ideeën en kijk er naar uit onze samenwerking verder uit te breiden.

Dr. de Kroon, beste Cor, dank voor je verbindende kracht en samenwerking.

Tevens de collega's van tumorwerkgroepen van OncoWest, van de BOOG - in het bijzonder Elise van Leeuwen- , en de collega's van de DGOG.

Special thanks to the de Japan-Leiden collaboration: thank you for the fruitful collaboration on quality of life, the EORTC-gynecology group: especially Fernanda, Giorgio and Ainhua thanks so much and looking forward to initiate our promising ideas, the ENGOT and GCIG thank you for the inspiration and collaboration.

Ik dank ook alle studenten en promovendi voor hun bijdragen aan het onderzoek. Dank voor jullie energie, gedrevenheid en inspiratie. Evenals de leden van het MFLS. Ik kijk uit naar verdere samenwerking.

De patiënten, ‘The patiënt is the center of the Universe’ zoals het citaat van Murphy. Het gaat om jullie.

Tot slot mijn familie, schoonfamilie en vrienden en vooral vandaag, Marije Slingerland en Valentine Dillisse.

Mijn ouders. Veel dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Het is geweldig dat jullie er bij zijn vandaag. Mam van jou heb ik de interesse voor het onderzoek, het toveren op het lab als kind maakte grote indruk, en pap ook voor financiën.

Mijn zus Irene, het is alweer ruim 23 jaar geleden dat je bent overleden aan zeldzame kanker, je bent bij ons in gedachten.

Mark, ik had me geen betere zwager kunnen wensen.

Merel, ik ben zo trots op je. Geweldig dat je nu ook collega bent, en Annemijn jij straks ook.

Jan, Philip en Puck ik ben ontzettend trots op jullie. Ik houd van jullie en geniet elke dag weer van een liefdevol thuis.

Graag dank ik u allen voor uw aandacht en interesse in mijn oratie om de zorg te verbeteren van Immunomodulatie voor Innovatie voor de patiënt.

Ik heb gezegd



PROF. DR. J.R. (JUDITH) KROEP

Professor Judith Kroep, is internist-oncoloog bij de afdeling Medische Oncologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ze behaalde haar doctoraal geneeskunde aan de Universiteit Leiden in 1996. In 1992 deed ze een wetenschapsstage naar opiaat farmacologie bij de afdeling anesthesiologie, school of medicine, University of Utah, Salt Lake City, USA. Ze promoveerde aan de Vrije universiteit van Amsterdam in 2003 op het proefschrift 'Preclinical and clinical pharmacology of gemcitabine & combinations with paclitaxel and cisplatin'. Sinds 2007 is zij internist en sinds 2008 staflid medische oncologie van het LUMC. Ze was ze chef van de polikliniek medische oncologie van het LUMC van 2009 tot 2023. Van 2014 tot 2019 coördineerde ze de Half Minor 'molecular targets & cancer therapy', in het LUMC. Van 2015 tot 2024 was ze lid van de richtlijn commissie borstkanker en vanaf 2025 is ze lid van de richtlijn commissie fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker.

Zij heeft ruime ervaring in translationeel onderzoek en heeft diverse (inter)nationale multicenter fase I/II-III-onderzoeken opgezet en gecoördineerd waaronder de OVACURE-studies en internationale RAINBO MMRd-GREEN studie. Ze is was voorzitter van de wetenschapscommissie van de afdeling Medische Oncologie van het LUMC van 2019 tot 2026 en van de neoadjuvante groep van de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) van 2020 tot 2024. Zij is sinds 2017 voorzitter van de kamer Medische Oncologie van de Nederlandse Gynaecologische Oncologie Groep (DGOG) en sinds 2023 voorzitter van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). In 2025 is zij benoemd tot hoogleraar Medische Oncologie, in het bijzonder immunotherapie voor gynaecologische tumoren.