



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Richting geven aan de behandeling

van de Vijver, M.J.

**Publication date**

2009

**Document Version**

Final published version

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

van de Vijver, M. J. (2009). *Richting geven aan de behandeling*. (Oratiereeks; Vol. 319). Vossiuspers UvA.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Richting geven aan de behandeling

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.  
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 319, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul  
Opmaak: JAPES, Amsterdam  
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 564 6  
e-ISBN 978 90 4851 038 2

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j<sup>o</sup> het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

# Richting geven aan de behandeling

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Pathologie  
aan de Universiteit van Amsterdam  
op vrijdag 17 oktober 2008

door

Marc van de Vijver

 VOSSIUSPERS UVA



*Mevrouw de Rector Magnificus,  
Mevrouw de Decaan,  
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,  
Collega's uit het AMC en daarbuiten,  
Vrienden, vriendinnen en familie,  
Geachte toehoorders,*

Het is mij een eer en een genoegen om u vandaag te mogen vertellen over mijn vak, de pathologie. Pathologie is een klinisch diagnostisch vak waarbij, met behulp van de microscoop, onderzoek wordt gedaan van biopten, opgezogen cellen of bij operatie verwijderd weefsel. De patholoog stelt op basis van dit onderzoek een diagnose. Het belangrijkste doel van deze diagnose is om richting te geven aan de behandeling van de patiënt.

In mijn rede zal ik u aan de hand van mijn eigen ervaringen een beeld geven van de inhoud van het vak, de te verwachten ontwikkelingen in de klinische diagnostiek en het daarmee nauw samenhangend wetenschappelijk onderzoek.

## Wat is klinische pathologie?

Er zijn talrijke ziektebeelden, waarbij als onderdeel van de diagnostiek een biopt wordt genomen. Als een patiënt zich presenteert met een nierziekte, kan een nierbiopt worden genomen; bij een huidaandoening zal vaak een huidbiopt worden genomen; bij een tumor in de borst kan een biopt uit deze tumor worden genomen. Het inspecteren van een biopt of een operatiepreparaat wordt in de pathologie aangeduid als macroscopie. Deze aanduiding is mede zo gekozen omdat het de stap is die voorafgaat aan de microscopie.

Elke dag komen er biopten en operatiepreparaten binnen bij de afdeling Pathologie. Deze worden zodanig bewerkt dat er dunne plakjes van gesneden kunnen worden die na kleuring bestudeerd kunnen worden door de microscoop: de mi-

croscopie. Op grond van het microscopisch beeld, in combinatie met de klinische gegevens en met eventueel aanvullende testen, stelt de patholoog de diagnose. Het is hierbij van essentieel belang niet alleen een knappe diagnose te stellen, maar ook goed te bedenken hoe deze gebruikt moet worden om de patiënt optimaal te behandelen.

Richting geven aan de behandeling is wat centraal moet staan in het denken en handelen van de patholoog. Dat betekent ook dat de patholoog een actieve rol moet spelen bij de multidisciplinaire diagnostiek en de behandeling van patiënten.

## Structuur en functie van normale cellen en weefsels

De mens is opgebouwd uit cellen die we, sinds Antoni van Leeuwenhoek in 1668 de microscoop uitvond, goed kunnen zien. In 1855 schreef Rudolf Virchow, een oude bekende in de pathologie, ‘Omnis cellula e cellula’ ofwel: elke cel komt voort uit een cel. De mens is opgebouwd uit 20.000 miljard cellen; er zijn meer dan tweehonderd typen cellen, die samen de organen en weefsels vormen. Al deze cellen komen voort uit één bevruchte eicel – een wonder waarover François Jacob schreef: ‘Le phénomène le plus stupéfiant, l’histoire la plus étonnante qu’on puisse raconter sur cette Terre.’ Een waarheid die we in ons dagelijks leven gelukkig vaak vergeten, is dat er in de interactie tussen al deze cellen ook makkelijk dingen mis kunnen gaan, die dan meestal moeilijk te repareren zijn.

Voor elke geneeskundige, maar waarschijnlijk het meest voor een patholoog, is het beschikken over kennis van normale cellen, weefsels en biochemische processen essentieel om te begrijpen wat er bij ziekte mis kan gaan. Die kennis over de normale structuur en functie van levende organismen, inclusief de mens, is vooral in de laatste eeuw enorm toegenomen.

Toen ik dertig jaar geleden aan deze universiteit studeerde, werd tijdens college de film *The Fantastic Voyage* vertoond. In deze film wordt een onderzeeër, inclusief de bemanning, met een vernuftig instrument verkleind tot het formaat van een lichaamscel. De verkleinde onderzeeër en haar bemanning worden vervolgens ingespoten bij een patiënt met het doel een stolsel in de hersenen te verwijderen. De reden dat deze film werd vertoond, was om het inzicht in de opbouw en werking van het menselijk lichaam op cellulair niveau te vergroten. De onderzeeboot voer, tussen rode en witte bloedlichaampjes, door de vaten van de patiënt en moest de

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

weg naar het stolsel vinden. Dit alles geeft een goed beeld van de stand van zaken in de wetenschap dertig jaar geleden: het was toen bekend hoe organen werken en welke verschillende soorten cellen er zijn, en verder was er kennis over de biochemische processen die zich in en rond cellen afspelen. Het is voor iedere geneeskundestudent en arts nuttig om te proberen zich voor te stellen hoe het lichaam en weefsels er in drie dimensies uitzien en hoe je daar bij wijze van spreken tussendoor kunt wandelen.

In de laatste dertig jaar is de kennis over de werking van cellen op moleculair niveau explosief gegroeid. Zo heeft de universiteit van Harvard bijvoorbeeld een film gemaakt, getiteld *The inner life of the cell* (te zien op internet), waarin getoond wordt hoe moleculen binnen de cel bewegen. Net zoals er dertig jaar geleden genoeg kennis was om je voor te stellen hoe je tussen cellen wandelt, is het nu dus mogelijk om je voor te stellen hoe je binnen een cel tussen de moleculen in de cel wandelt.

Het is nu tijd om te gaan werken aan deel twee van de door mij genoemde film *The Fantastic Voyage II*. In deze film is de onderzeeër verkleind tot het formaat van een molecuul om processen in de cel te repareren.

Over wat er misgaat bij ziekte was natuurlijk ook dertig jaar geleden al veel bekend – kennis die vandaag nog steeds uiterst relevant is. De veranderingen die plaatsvinden in de geneeskunde, en vooral ook in de pathologie, zijn voor een groot deel gebaseerd op de toegenomen kennis over moleculaire processen. Soms wordt gesuggereerd dat moleculaire tests veel van de klassieke onderzoeken zullen gaan vervangen. Dat zal echter niet gebeuren: de basis van de pathologie zal blijven bestaan uit de zojuist beschreven macroscopie en microscopie, en daaraan zullen moleculaire tests worden toegevoegd.

Mijn eigen onderzoek heeft zich altijd gericht op borstkanker. Ik zal u een schets geven van het onderzoek aan borstkanker, met het accent op de rol van de pathologie. De ontwikkelingen in het onderzoek aan borstkanker die ik u zal beschrijven, doen zich ook voor bij het onderzoek aan veel andere ziektes, zoals andere maligne tumoren, immunologische ziektes, degeneratieve aandoeningen en infectieziektes. Voor al deze ziektes geldt dat men over gedetailleerde kennis beschikt over wat er dan misgaat op celniveau, en ook is er een snel groeiend inzicht in wat zich op moleculair niveau afspeelt. Deze toegenomen kennis vertaalt zich in nieuwe behandelingen die aangrijpen op wat er mis is met de moleculen. Wat veel van deze nieuwe behandelingen met elkaar gemeen hebben, is dat er op celniveau



en op moleculair niveau een juiste diagnose gesteld moet worden. Vaak wordt dat gedaan door de patholoog, die daarmee in steeds groter detail richting moet geven aan de behandeling.

Mijn eerste ervaring met wetenschappelijk onderzoek deed ik op toen ik voor het doctoraal examen Geneeskunde, hier aan de Universiteit van Amsterdam, een wetenschapsstage liep in het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (NKI/AVL). Daar deed ik, onder begeleiding van radiotherapeut Harry Bartelink, chirurg Joop van Dongen en psycholoog Frits van Dam, onderzoek naar de verschillen tussen een borstsparende behandeling en borstamputatie als behandeling van borstkanker. Deze wetenschapsstage is heel bepalend geweest voor mijn verdere ontwikkeling: tot op de dag van vandaag ben ik onderzoek aan borstkanker blijven doen. Voordat ik u hier meer over vertel, zal ik stilstaan bij de diagnostiek en behandeling van borstkanker.

## Diagnostiek en behandeling van borstkanker

Als bij een vrouw een tumor in de borst is gevonden, is een van de eerste stappen om beeldvormend onderzoek en pathologisch onderzoek te doen. Er wordt een röntgenfoto van de borst gemaakt – een mammogram – en een echogram: een onderzoek uitgevoerd met ultrageluid. Vervolgens wordt met een dunne naald materiaal uit de tumor gezogen voor cytologisch onderzoek of wordt met een dikkere naald een biopt uit de tumor genomen voor histologisch onderzoek. De patholoog onderzoekt dit cytologisch of histologisch materiaal door de microscoop en kan zien of er sprake is van een kwaadaardige tumor, een mammacarcinoom.

Het cytologisch onderzoek wordt steeds meer verdrongen door het nemen van een histologisch biopt. Cytologisch onderzoek is echter zeker ook betrouwbaar. Dat heb ik samen met radioloog Harmien Zonderland – toen nog in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), nu in het AMC – door onderzoek kunnen bevestigen.

Als vastgesteld is dat er sprake is van een kwaadaardige tumor van de borst, dus van een carcinoom, is de eerste stap van de behandeling meestal een operatie waarbij de tumor wordt verwijderd.

Dertig jaar geleden werd er dan borstamputatie verricht, maar tegenwoordig ondergaat tweederde van de patiënten een borstsparende operatie, waarbij alleen

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

de tumor wordt verwijderd en niet de gehele borst. Na de operatie wordt vervolgens bestraling gegeven.

Veel patiënten krijgen daarna nog een behandeling met chemotherapie en/of hormonale therapie en/of targeted therapie – ook wel aangeduid als adjuvante behandeling, omdat deze helpt de kans op uitzaaiingen te verkleinen.

Bij deze behandelingen speelt de pathologische diagnostiek een belangrijke rol. Er valt nog veel aan te verbeteren; de behandelingen zouden bijvoorbeeld nog beter afgestemd kunnen worden op de individuele patiënt. Op dat onderzoeksterrein wordt veel bijgedragen vanuit de pathologie.

### Ontstaan en progressie van borstkanker

Na mijn geneeskundestudie heb ik promotieonderzoek gedaan in de groep van Roel Nusse in het NKI/AVL. Het doel van dit onderzoek was het bestuderen van een aantal specifieke genetische veranderingen in borstkanker. Een van de genen die wij in onze screens vonden, was een gen dat wij toentertijd ‘neu’ noemden, omdat het als eerste geïsoleerd was uit een neuroblastoom bij de rat. Dit neu-gen wordt tegenwoordig meestal ‘HER2’ genoemd, een afkorting van Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. In samenwerking met Cees Cornelisse en Peter Devilee van het LUMC konden we aantonen dat het HER2-gen geamplificeerd is in 15 tot 20% van de mammacarcinomen. Dit HER2-gen codeert voor een eiwit op de celmembranen dat een belangrijke rol speelt bij het doorgeven van signalen van de buitenwereld naar het binnenste van de cel.

Ik heb daarna antilichamen gemaakt tegen het HER2-eiwit, om dit HER2-eiwit verder te kunnen onderzoeken. Dat bracht mij in aanraking met de afdeling Pathologie van het NKI/AVL. Samen met Wolter Mooi en Hans Peterse onderzochten we het HER2-eiwit in coupes van borsttumoren.

Bij de rol die Hans Peterse heeft gespeeld, wil ik hier speciaal stilstaan. Hij heeft mij wegwijs gemaakt in de talrijke facetten van de mammapathologie en daarna ook in die van tal van andere ziektebeelden. Hans Peterse is vorig jaar veel te vroeg overleden. Zijn kennis van en visie op de pathologie zijn voor mij een blijvende inspiratie. Hans interesseerde zich, toen ik met mijn antilichamen tegen HER2 kwam aanzetten, voor het ductaal carcinoom in situ van de borst, en dankzij zijn specifieke kennis van dit onderwerp konden we als eerste aantonen dat het

## MARC VAN DE VIJVER

HER2-gen ook geamplificeerd is in de slecht gedifferentieerde vormen van dit ductaal carcinoom in situ. Vanaf dat moment kwam hiernaar meer onderzoek op gang en begon men met het ontwikkelen van een genetisch model voor het ontstaan van borstkanker.

### *Ductaal carcinoom in situ*

De normale borst bestaat uit vetweefsel met hierin lobjes en ducten. De lobjes zien er onder de microscoop uit als druiventrossen, waarbij de binnenzijde van de druiven hol is. Dit is de plaats waar melk wordt geproduceerd: de ducten zijn gangen die vanaf deze lobjes naar de tepel toe lopen en waardoor de in de lobjes geproduceerde melk getransporteerd wordt. In dit gangenstelsel van ducten en lobjes ontstaat de vroegste voorloper van borstkanker: het 'ductaal carcinoom in situ'. Hieruit kan invasieve borstkanker ontstaan, een ziekte waaruit zich uitzaaiingen op afstand kunnen ontwikkelen.

Sinds ongeveer tien jaar wordt in Nederland bij alle vrouwen tussen de 50 en 75 om de twee jaar een mammografie gedaan om borstkanker in een vroeg stadium te herkennen en daarna te behandelen. Vooral door dit bevolkingsonderzoek wordt in Nederland bij veel vrouwen een ductaal carcinoom in situ van de borst gevonden, doordat in de melkgangen waarin deze afwijking ontstaat kleine verkalkingen worden gevormd, die op een mammogram goed te zien zijn. Dit ductaal carcinoom in situ is voor de patholoog ook de vroegste vorm van borstkanker die door de microscoop herkend kan worden.

Ductaal carcinoom in situ trok, zoals gezegd, mijn aandacht omdat een hoog percentage van deze tumoren positief is voor HER2. Dat laat zien dat de amplificatie van HER2 een vroege genetische verandering is die al aanwezig is voordat een tumor invasieve groei gaat vertonen en dus voordat deze het vermogen heeft gekregen om uitzaaiingen te geven. Om te ontrafelen hoe borstkanker ontstaat, is het onderzoeken van ductaal carcinoom in situ de aangewezen weg om uit te vinden wat de vroegste veranderingen in het ontstaan van borstkanker zijn.

Carla Vos en Natalja ter Haar, en later Els Robanus en Cathy Bos, hebben in mijn groep onderzoek gedaan naar de genetische veranderingen in dit ductaal carcinoom in situ. Voor een groot deel hebben zij dit gedaan door onder de micros-

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

coop de tumorcellen met een naald uit te krabben, zodat hier DNA uit geïsoleerd kon worden. Met dit DNA werd onderzoek gedaan naar de genetische veranderingen. Een belangrijke ontdekking die uit dit onderzoek naar voren is gekomen, is dat de genetische veranderingen die bij invasieve borstkanker worden gevonden vrijwel allemaal al aanwezig zijn in ductaal carcinoom in situ. Ook werd met de uitkomsten van dit onderzoek nog eens benadrukt dat borstkanker niet één ziekte is, maar dat er diverse verschillende paden zijn die allemaal leiden naar een aparte subgroep van borstkanker met eigen genetische veranderingen en in veel gevallen ook een eigen klinisch gedrag.

Wat moet er gebeuren als bij een patiënt de diagnose ductaal carcinoom in situ is gesteld? Nina Bijker, nu radiotherapeut in het AMC, heeft als promovendus onderzocht of het mogelijk is te voorspellen bij welke patiënten met ductaal carcinoom in situ te verwachten is dat er na borstsparende therapie een invasief carcinoom zal ontstaan. Het voordeel van screening is dat borstkanker in een vroeg stadium ontdekt kan worden; een nadeel is dat heel vroege laesies gevonden kunnen worden, die mogelijk nooit tot problemen zouden hebben geleid maar die, nadat ze ontdekt zijn, vaak wel agressief behandeld worden. Als het mogelijk zou zijn met zekerheid te voorspellen dat een ductaal carcinoom in situ nooit tot een invasief carcinoom zal leiden, kan besloten worden om een patiënt zorgvuldig te vervolgen, maar niet een uitgebreide chirurgische en radiotherapeutische behandeling aan te doen. Een belangrijke vinding uit Nina Bijkers onderzoek is dat ductaal carcinoom in situ dat heel goed gedifferentieerd is een bijzonder kleine kans heeft zich te ontwikkelen tot een invasief carcinoom. Uit toekomstige studies zal duidelijk moeten worden of het verantwoord is deze groep patiënten veel terughoudender te behandelen dan nu vaak het geval is.

### Borstsparende behandeling

Ongeveer tweederde van alle patiënten met invasieve borstkanker wordt op dit moment behandeld met een borstsparende behandeling, waardoor het niet meer nodig is om een mutilerende borstamputatie te doen. Hierdoor kan de tumor in de borst wel terugkomen, een lokaal recidief. Een borstsparende behandeling houdt in: chirurgische verwijdering van de tumor gevolgd door radiotherapie. De

patholoog moet hierbij nauwkeurig onderzoeken of de snijranden vrij zijn en of er risicofactoren zijn voor een lokaal recidief.

Paula Elkhuisen, Bas Kreike, Dimitry Nuyten en Marc Bollet hebben in mijn groep onderzoek gedaan naar risicofactoren voor lokaal recidief na borstsparende therapie, dit in samenwerking met Cornelis van de Velde en Jan Willem Leer van het LUMC, Harry Bartelink van het NKI/AVL en het Institut Curie in Parijs. Een belangrijke risicofactor voor lokaal recidief, die ook keer op keer naar voren komt uit het onderzoek dat wij hebben gedaan, is een jonge leeftijd ten tijde van de behandeling. Het risico op lokaal recidief bij een vrouw jonger dan 40 is meer dan vijf keer zo groot als dat bij een vrouw ouder dan 60. Om die reden richten wij ons op dit moment vooral op het vinden van risicofactoren voor lokaal recidief bij relatief jonge patiënten.

## Targeted therapie en pathologische tests

Het HER2-eiwit zit aan de buitenkant van de cel en bij tumoren met HER2-amplificatie komt het HER2-eiwit sterk verhoogd tot expressie, wat leidt tot een snellere proliferatie van de tumorcellen. Om die reden zijn tumoren met HER2-overexpressie een aantrekkelijk doelwit voor nieuwe geneesmiddelen. Er is een antilichaam ontwikkeld dat zich specifiek aan dit HER2-eiwit op intacte cellen bindt en de groei van de tumorcellen remt. Het is gebleken dat de levensduur van patiënten met uitgezaaide borsttumoren verlengd kan worden wanneer ze behandeld worden met dit antilichaam. Als dit middel meteen na de operatie wordt gegeven, kan de kans op uitzaaiingen met ongeveer de helft worden gereduceerd. Het is dus een belangrijke nieuwe therapie bij de behandeling van borstkanker, die echter uitsluitend kan worden toegepast bij de 15 tot 20% van de patiënten waarbij het HER2-gen veranderd is.

Dit is een gebied waarop de pathologen een belangrijke rol spelen. Er zijn diverse tests ontwikkeld waarmee in patiëntenmateriaal aangetoond kan worden of een tumor HER2-positief is of niet. Indien dit het geval is, komt een patiënt in aanmerking voor behandeling met deze therapeutische antilichamen. De behandeling met antilichamen tegen HER2 is niet zonder bijwerkingen en is bovendien kostbaar. Het mag daarom duidelijk zijn dat het van het grootste belang is dat de bepaling van dit HER2-eiwit of HER2-gen in borstkanker op een betrouwbare

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

manier wordt uitgevoerd. Dit is makkelijker gezegd dan gedaan: het blijkt dat tot op de dag van vandaag in veel diagnostische centra ongeveer 20% van de als HER2-positief bepaalde samples berust op een vals positief testresultaat. Ook wordt in tot 5% van de geteste tumoren een vals negatief resultaat gevonden. Om die reden hoop ik dat het lukt om met de Werkgroep Farmacodiagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie de betrouwbaarheid van deze test te verbeteren.

Deze HER2-test is een van de eerste testen die gebruikt wordt om de behandeling van patiënten met, in dit geval, borstkanker te leiden, dus om richting te geven aan de behandeling. Op dit moment zijn er vele tientallen en misschien wel honderden op genetische veranderingen van tumorcellen gebaseerde behandelingen in ontwikkeling. Een groot deel van deze behandelingen zal gegeven gaan worden aan patiënten die geïdentificeerd zullen worden op basis van nieuw te ontwikkelen diagnostische tests. Het ontwikkelen en in stand houden van een infrastructuur voor optimale kwaliteitscontrole van dit type tests zie ik als een zeer belangrijke uitdaging voor de komende jaren. Pathologen in opleiding moeten hiermee vertrouwd worden gemaakt, en ook studenten Geneeskunde en assistenten in opleiding tot andere specialismen moeten precies weten wat de grote kracht is van dit type tests én wat de valkuilen zijn die kunnen leiden tot vals negatieve en vals positieve testresultaten.

### Prognostische factoren bij borstkanker

Als er bij invasieve borstkanker uitzaaiingen op afstand (dus voorbij de lymfklieren) ontstaan, kan de ziekte niet meer genezen worden. Jaarlijks overlijden er in Nederland meer dan drieduizend vrouwen aan uitzaaiingen van borstkanker. Op grond van klinisch onderzoek is komen vast te staan dat, indien patiënten met mammacarcinoom na de operatie worden behandeld met zogenaamde ‘adjuvante systemische therapie’, de kans op uitzaaiingen op afstand gereduceerd kan worden. Dit is opmerkelijk: als bij een patiënt met borstkanker uitzaaiingen op afstand optreden, kan haar leven nog wel verlengd worden met chemotherapie, hormonale therapie of targeted therapie en de symptomen worden verlicht. Genezing is dan echter niet meer mogelijk. Maar indien deze systemische therapie, dan aangeduid als ‘adjuvante therapie’, direct wordt gegeven na de chirurgische behande-

## MARC VAN DE VIJVER

ling, blijkt het wél mogelijk te zijn om een deel van de patiënten te genezen. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk dat micrometastasen, die bij een deel van de borstkankerpatiënten al aanwezig zijn ten tijde van de operatie, nog wel volledig kunnen worden geëradiceerd door de behandeling. Door deze adjuvante therapie kan het risico op uitzaaiingen met 30 tot 50% worden gereduceerd.

Deze getallen moeten als volgt geïnterpreteerd worden: indien bij een groep van 100 patiënten de kans op overleving 70% is, zullen 30 patiënten uitzaaiingen ontwikkelen. Als de kans op uitzaaiingen gereduceerd wordt met 30% betekent dit dat 30% van die 30 patiënten geen uitzaaiingen zullen krijgen als gevolg van de therapie; dat zijn 9 van die 100 patiënten. 70 Patiënten zouden ook zonder die behandeling geen uitzaaiingen hebben gekregen, maar moeten toch behandeld worden om deze overlevingsverbetering te realiseren. Met andere woorden: 70 van de 100 patiënten moeten behandeld worden – die daarvan geen voordeel ondervinden maar wel bijwerkingen –, om 9 van de 100 patiënten te laten overleven, die zonder de behandeling zouden zijn overleden. En 21 patiënten krijgen uitzaaiingen ondanks de adjuvante behandeling.

Dit is een belangrijk terrein voor aanvullend onderzoek: als het mogelijk is om de factoren te identificeren die kunnen voorspellen welke patiënten vrijwel zeker geen uitzaaiingen zullen ontwikkelen, kan dit gebruikt worden om individuele patiënten beter te behandelen.

De promovendi Jos van der Hage en Pieter Clahsen, opnieuw in een samenwerking met Cornelis van de Velde, hebben onderzoek gedaan naar dit soort voorspellende factoren voor overleving, ook aangeduid als ‘prognostische factoren’. Hieruit zijn inderdaad een aantal prognostische factoren naar voren gekomen, maar de voorspellende waarde hiervan is te klein om te kunnen worden toegepast in de klinische praktijk.

Het erfelijk materiaal, het DNA, bevat ongeveer 25.000 genen die elk de code bevatten voor 1 specifiek eiwit. Van een gen wordt eerst mRNA overgeschreven, dat vervolgens vertaald wordt in eiwit. Het zijn deze eiwitten die van fundamenteel belang zijn voor het functioneren van cellen, ook het functioneren van tumorcellen. Omdat eiwit wordt gemaakt via de tussenstap van het overgeschreven mRNA, kan door de hoeveelheid mRNA te bestuderen worden bepaald hoeveel eiwit er wordt gemaakt. Het vinden van prognostische factoren zou veel sneller

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

kunnen worden gedaan, als tegelijkertijd alle eiwitten of genen in de tumoren onderzocht zouden worden, en dat is sinds tien jaar mogelijk.

In samenwerking met onderzoekers uit het NKI/AVL, vooral Laura van het Veer en René Bernards, en met het bedrijf Rosetta Inpharmatics in de Verenigde Staten heb ik onderzoek gedaan aan RNA dat geïsoleerd is uit primaire mammacarcinomen. Met een techniek die ‘microarray-analyse’ heet, is onderzocht wat het expressiepatroon is van 25.000 genen in de tumorcellen van patiënten met borstkanker. Op grond van het expressiepatroon van deze 25.000 genen is onderzocht of het mogelijk is om de kans op uitzaaiingen te voorspellen. Door middel van dit onderzoek is een profiel van 70 genen geïdentificeerd, waarmee op een veel betrouwbaardere manier dan met het klassieke pathologische onderzoek voorspeld kan worden welke patiënten tumoren hebben die een grote kans hebben zich te ontwikkelen tot uitzaaiingen op afstand.

Dit 70-genen-profiel is daarmee een veelbelovende aanvullende test, waarmee de kans op uitzaaiingen voorspeld kan worden. Dit type test kan daarmee gebruikt worden om advies te geven over de adjuvante systemische behandeling. In een samen met Sabine Linn en Wim van Harten uitgevoerd project heeft Jolien Bueno de Mesquita laten zien dat dit type test in algemene ziekenhuizen in Nederland goed toegepast kan worden. In mijn groep hebben Hugo Horlings, Fabien Reyat, Laurence Hamou, Hans Halfwerk en Abdel Ajouaou dit onderzoek voortgezet door microarray-analyse toe te passen op specifieke subgroepen van borstkanker. Zoals ik reeds eerder vertelde, is borstkanker zeer heterogeen; door in meer homogene subgroepen te kijken, verwacht ik dat nog betere prognostische profielen gevonden zullen worden.

De genoemde 70-genen-test is een zogenaamde ‘prognosetest’: als de prognose ongunstig is en de kans op uitzaaiingen groot, is het verstandig om aanvullende behandeling te geven. Deze test kan echter niet gebruikt worden om te bepalen welke aanvullende behandeling gegeven moet worden. Om die reden doen we ook onderzoek aan tumoren om te bepalen welke behandeling het meest geschikt is. Bij de aanvullende behandeling bij borstkanker bestaat de keuze uit diverse geneesmiddelen: verschillende soorten hormonale behandeling, verschillende vormen van chemotherapie en targeted therapie. Om te bepalen welke van deze behandelingen het beste kan worden toegepast bij een individuele patiënt is samen met Sjoerd Rodenhuis een onderzoekslijn ontwikkeld waarbij patiënten, voorafgaand



aan de operatieve verwijdering van de tumor, chemotherapie krijgen. Daarbij wordt onderzocht welke factoren in de tumor respons op specifieke soorten chemotherapie kunnen voorspellen. Ian Faneyte heeft op deze manier enkele individuele genen en eiwitten onderzocht, en recentelijk is ook hiervoor microarray-analyse toegepast door Juliane Hannemann, Hans Halfwerk en Lennart Mulder. Tot nu toe is het erg moeilijk gebleken om dergelijke voorspellende profielen te identificeren. Ik ben er echter van overtuigd dat het in de toekomst mogelijk zal zijn om dit te doen. Het onderzoek in deze richting wordt dan ook krachtig voortgezet.

## Beeld van de toekomst

Ik heb u in grote lijnen geschetst waar we in de pathologie zijn aangeland, maar hoe moet het nu verder en – vooral – wat kunnen we daar in het AMC aan bijdragen?

In het laatste deel van mijn rede wil ik het hebben over de opleiding tot basisarts en tot patholoog, over het translationeel onderzoek en over de rol van onze afdeling daarbij.

### *De opleiding tot basisarts en tot patholoog*

Tijdens de geneeskundestudie wordt aan de meeste faculteiten veel onderwijs gegeven door medewerkers van de respectievelijke afdelingen Pathologie. Veel van dit onderwijs maakt deel uit van de preklinische vakken, omdat ziekteleer een belangrijk domein is van de pathologie. Tijdens dit onderwijs wordt meestal niet erg duidelijk hoe de klinische pathologie er in de praktijk uitziet.

Dat geldt ook voor de periode waarin ik mijn opleiding deed; na mijn studie Geneeskunde wist ik niet hoe het vak van patholoog eruitzag. Pas toen ik binnen mijn wetenschappelijk onderzoek in aanraking kwam met de afdeling Pathologie in het NKI/AVL groeide mijn enthousiasme voor dit medische specialisme snel. Een belangrijke missie voor onze afdeling, en overigens ook voor andere afdelingen Pathologie in academische ziekenhuizen, is om ervoor te zorgen dat studenten niet alleen de algemene ziekteleer van ons leren, maar ook een goed beeld krijgen

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

van de manier waarop een patholoog werkt en welke functie hij of zij vervult in het multidisciplinaire behandelteam.

Ik ben heel blij dat ik de gelegenheid krijg om samen met Theo de Reijke het blok oncologie te coördineren, dat vanaf volgend jaar gedoceerd zal worden aan vierdejaars studenten Geneeskunde in het AMC. Ik zal trachten om daarin, naast de belangrijke basisprincipes van de oncologie, ook over te brengen welke rol translationeel onderzoek speelt bij het verbeteren van de zorg voor patiënten met kanker en hoe de pathologische diagnostiek daarin een steeds grotere rol speelt. Het keuzeonderwijs en de wetenschapsstage bieden vervolgens mogelijkheden voor studenten om zich verder in dit onderwerp te verdiepen.

Ik vrees dat er op dit moment talrijke basisartsen zijn die door hun onbekendheid met het vak van patholoog de kans op een mooie carrière mislopen. Als we dat veranderen en ze de kans geven de opleiding tot patholoog te volgen, is het essentieel dat er voldoende opleidingsplaatsen zijn in Nederland. Al jaren is het zo dat er te weinig pathologen worden opgeleid. Dat is een regelrechte schande en leidt ertoe dat de pathologische diagnostiek niet op een optimale manier kan worden uitgevoerd. Mijn pleidooi is dan ook om er snel voor te zorgen dat de instroom van nieuwe arts-assistenten Pathologie in Nederland vergroot wordt.

Zoals gezegd is er de laatste dertig jaar een indrukwekkende vooruitgang geboekt in onze kennis over ziekteprocessen op moleculair niveau. De belangrijke ontdekkingen op dit terrein zijn vrijwel allemaal gedaan in basale researchlaboratoria. Tegelijkertijd heeft de medische wetenschap een sterke technologische ontwikkeling doorgemaakt, zoals verbeterde beeldvorming, verbeterde operatie- en bestralingstechnieken en nieuwe geneesmiddelen.

Op dit moment zijn er veel ontwikkelingen waarbij de kennis uit het basale onderzoek kunnen leiden tot klinische toepassingen, zoals nieuwe diagnostische methodes of nieuwe geneesmiddelen, die hun weg naar de patiënt moeten vinden. Het wetenschappelijk onderzoek dat zich bezighoudt met het vertalen van bevindingen uit basaal onderzoek naar toepassingen waar de patiënt wat aan heeft, wordt ook wel aangeduid als 'translationeel onderzoek'. Het is juist dit translationele onderzoek dat de komende jaren sterk moet groeien, om de toepassingen uit het basale onderzoek sneller naar de patiënt te brengen.

Een beperkende factor is dat er op dit moment te weinig medisch specialisten zijn met veel kennis van basaal onderzoek én te weinig basale onderzoekers met kennis van wat er in een ziekenhuis omgaat. Het is daarom essentieel dat een deel

van de basisartsen gedurende een langere tijd – en daarbij denk ik aan een periode van ten minste vier jaar – basaal onderzoek doet om daarna medisch specialist te worden. Een wezenlijk onderdeel van het translationeel onderzoek is om in weefsels te onderzoeken welke moleculaire mechanismen verstoord zijn, en wat de uitwerking is van nieuwe therapieën op deze moleculaire mechanismen. Dit translationele onderzoek aan weefsels zal grotendeels plaatsvinden in pathologielaboratoria. Daarom zal een deel van de nieuwe basisartsen met kennis en ervaring van het basale onderzoek opgeleid moeten worden tot patholoog. Als meer basisartsen gedurende langere tijd in een basaal researchlaboratorium werken, zullen niet alleen meer medische specialisten kennis krijgen van basaal wetenschappelijk onderzoek; ook zullen de onderzoekers uit de researchlabs meer geconfronteerd worden met de vraagstukken die rondom de zorg voor patiënten spelen.

Zowel in het basale als het translationele onderzoek is dus grote vooruitgang geboekt, die van belang is voor de pathologie. Verder is ook in de diagnostiek op klassieke grondslag een grote toename van de kennis zichtbaar, waardoor afwijkingen veel nauwkeuriger geclassificeerd kunnen worden. Zoals ook geldt voor alle andere gebieden van de geneeskunde, vraagt dat om een steeds grotere subspecialisatie van de pathologen. Het is niet makkelijk om het goede evenwicht te vinden tussen het verkrijgen en behouden van voldoende algemene kennis en vaardigheden, én de noodzakelijke subspecialisatie om op hoog niveau betrouwbare diagnostiek te kunnen blijven uitvoeren. Zelfs voor relatief simpele handelingen in de geneeskunde geldt dat een patiënt beter af is bij een dokter die elke dag meermalen dezelfde verrichtingen uitvoert (in plaats van steeds weer een andere), en dat geldt natuurlijk in hogere mate voor de meer gecompliceerde handelingen.

Binnen onze afdeling zijn we een traject ingegaan waarbij de stafleden zich steeds verder specialiseren en de arts-assistenten worden opgeleid in subspecialistische modules. Ik merk dat dit leidt tot een betere kwaliteit en ben ervan overtuigd dat dit, zeker voor een academische instelling, de juiste weg is. Maar ook een subspecialist – of misschien beter: superspecialist – heeft, om goed te kunnen functioneren, voldoende algemene kennis nodig. Het vinden van het juiste evenwicht hierin is een constante uitdaging.

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

### *Translationeel onderzoek*

Binnen de afdeling Pathologie lopen nu verschillende onderzoekslijnen naast elkaar, te weten het onderzoek naar:

- immuno- en hematopathologie, waaraan Steven Pals, Marcel Spaargaren en Carel van Noesel werken;
- nierpathologie, met Sandrine Florquin, Joris Roelofs, Jaklien Leemans en Jan Aten;
- hart- en vaatpathologie, met Allard van der Wal, Onno de Boer en Jan van der Thusen;
- neuropathologie, met Dirk Troost en Eleonora Aronica.

Het is mijn taak voor een infrastructuur te zorgen waarin dit onderzoek goed kan worden uitgevoerd en worden versterkt. Veel van het lopende onderzoek heeft een translationeel karakter; gelet op de in mijn rede beschreven ontwikkelingen, wil ik dat translationele onderzoek graag uitbreiden. Translationeel onderzoek heeft ook een beetje een trendy klank. Dat doet echter niets af aan het feit dat er in de geneeskunde juist op het terrein van goed translationeel onderzoek een grote hiaat bestaat, nu er zoveel ontwikkelingen zijn die hun weg kunnen vinden van het laboratorium naar de patiënt. Het is de ambitie van onze afdeling Pathologie in het AMC om bij dit type translationeel onderzoek een spilfunctie te vervullen. Daarbij moeten dit onderzoek vooral worden geconcentreerd rond speerpuntactiviteiten van het AMC. In het verlengde van mijn eigen onderzoek aan borstkanker zullen vergelijkbare researchactiviteiten op het terrein van de oncologische gastroenterologie en gynaecologie ontwikkeld worden.

### *Samenwerking met het NKI/AVL*

Er bestaat van oudsher een goede band tussen het NKI/AVL en het AMC. Hier en daar leidt deze goede band tot vruchtbare samenwerkingsvormen. Op veel gebieden liggen naar mijn mening echter nog onbenutte kansen open om deze samenwerkingen nog veel productiever te maken. De kern van goede samenwerking ligt in de meerwaarde die deze heeft voor beide partijen: voor de inhoud van het klinisch en wetenschappelijk onderzoek, voor een verbetering van de diagnostiek en de behandeling van patiënten. Ik vind het zeer verheugend dat er op dit mo-

ment op diverse plaatsen gestreefd wordt naar een intensivering van de samenwerking tussen beide instituten en ik zal daaraan waar ik maar kan mijn bijdrage leveren. Samenwerking tussen de afdelingen Pathologie van beide instituten, maar ook tussen tal van andere afdelingen, hebben in mijn stellige overtuiging een grote meerwaarde.

## De afdeling Pathologie in het AMC

Het AMC heeft een grote afdeling Pathologie met een lange traditie op gebied van klinische diagnostiek, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs aan studenten en assistenten in opleiding. Dit alles is mogelijk dankzij de vele getalenteerde en enthousiaste medewerkers. Het koesteren en stimuleren van deze groep en het vinden van nieuwe even getalenteerde en enthousiaste mensen verdient veel aandacht en inspanning. Ik zie het als een belangrijke taak om hiervoor te zorgen en ook een goede samenwerking en de daaruit voortkomende synergie acht ik van grote waarde. De toename van de complexiteit van diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek, de vernieuwingen in het onderwijs aan studenten en assistenten in opleiding tot patholoog en de omvang van de afdeling maken het tot een grote uitdaging om van de afdeling een goed geïntegreerd geheel te maken.

## Dankwoord

Tijdens mijn opleiding, het uitvoeren van klinisch werk en het doen van wetenschappelijk onderzoek heb ik samengewerkt met velen; ik wil hen allen hiervoor hartelijk danken.

Een aantal van hen wil ik apart noemen, in de allereerste plaats alle medewerkers van de afdeling Pathologie van het AMC: mijn collega-pathologen en -biologen, de assistenten in opleiding, de analisten, secretaresses, automatiseerders, obductie-assistenten, fotografen en ondersteuners op diverse terreinen. Samen zorgen jullie ervoor dat de patiënten weten waar ze aan toe zijn; dat de behandelaren in het AMC diagnostische informatie krijgen; dat er vooruitgang is in het onderzoek; dat nieuwkomers – geneeskundestudenten, analisten in opleiding,

## RICHTING GEVEN AAN DE BEHANDELING

arts-assistenten – leren hoe pathologie en wetenschappelijk onderzoek werkt. Jul-  
lie werk is belangrijk voor velen!

Mijn speciale dank gaat uit naar mijn secretaresse Marion Zeeman, die op onna-  
volgbare wijze structuur brengt in mijn chaos.

Naar de Raad van Bestuur van het AMC, het Divisiebestuur Laboratorium Spe-  
cialismen en de staf van het Divisiebestuur voor de constructieve manier waarop  
de afdeling Pathologie altijd op hun steun mag rekenen.

In het bijzonder Louise Gunning, Guus Sturk en Rene van Lier dank ik voor het  
in mij gestelde vertrouwen en de steun die ze me geven bij het doen van mijn  
werk.

Binnen het AMC heerst naar mijn mening het juiste evenwicht tussen anarchie  
en organisatie, waarbij mogelijkheden tot ontplooiing en creativiteit worden ge-  
combineerd met de organisatiegraad die nodig is om zo'n grote organisatie goed te  
laten functioneren.

Alle medewerkers van de afdeling Pathologie in het NKI/AVL: het met jullie  
samenwerken (tot voor kort fulltime en sinds een jaar één dag in de week) is mij  
erg dierbaar, en ik hoop dat deze samenwerking zo nog lang mag voortduren.

De promovendi, analisten en postdocs die in mijn groep onderzoek hebben ge-  
daan, heb ik – hoop ik – allemaal genoemd in mijn rede. Zij zijn de motor en vaak  
het brein achter de in het onderzoek behaalde resultaten. Ik dank hen hiervoor!  
Nog niet genoemd heb ik Petra Kristel, gedurende meer dan tien jaar de vaste  
analist in mijn researchgroep in het NKI/AVL: haar dank ik bijzonder voor haar  
toewijding en inzet.

Ook dank aan allen in de sectie Experimentele Therapie in het NKI/AVL, de  
sectie waarbinnen mijn onderzoeksgroep meer dan tien jaar heeft gewerkt.

Mijn loopbaan is begonnen met het doen van promotie onderzoek op het NKI/  
AVL; daarna heb ik er meer dan tien jaar mogen werken als patholoog.

Ik dank mijn copromotor Roel Nusse en promotor Piet Borst voor hun kriti-  
sche begeleiding van mijn onderzoek; ik pluk nog dagelijks de vruchten van wat ik  
in die periode heb geleerd. Directie en medewerkers van het NKI/AVL dank ik  
voor de goede samenwerking, waarvan ik, zoals gezegd, hoop dat deze nog heel  
lang en intensief – al is het op een wat grotere afstand – voortgezet zal worden.

Mijn opleiding tot patholoog heb ik gedaan in het LUMC onder begeleiding van  
Flip Hoedemaeker en Gertjan Fleuren. Ook na het afronden van mij opleiding heb  
ik nog lange tijd met heel veel plezier op de afdeling Pathologie van het LUMC

## MARC VAN DE VIJVER

gewerkt. Veel dank daarvoor aan alle medewerkers. Ik kan dat op dit moment helaas niet persoonlijk doen, want de Leidse patholoog Hans Morreau houdt op ditzelfde moment zijn oratie in de aula van de universiteit van Leiden.

Mijn lieve ouders, die helaas geen van beide meer leven, ben ik dankbaar voor alle kansen die ze mij hebben geboden, voor hun liefde en hun stimulerende toewijding. Ik zou er veel voor overhebben hun dat nog eens persoonlijk te kunnen zeggen. Gelukkig heb ik mede dankzij hen een waardevolle warme band met mijn broers en zusters.

Sophie, ik dank je voor je liefdevolle steun – al meer dan twintig jaar. Zonder jou had ik hier niets te zoeken.

Mijn kinderen Julia, Willem en Matthijs: ik ben trots op jullie!

Ik heb gezegd.