

Het belang van het ongewone

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. I.D. NAGTEGAAL

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. I.D. NAGTEGAAL



Pathologie als vakgebied is een van de centrale spelers in de moderne geneeskunde. De juiste pathologische diagnose brengt zowel informatie over de ziekte als over effecten van (voorafgaande) therapie bij elkaar en vormt zo de beste basis voor de beste behandeling. Binnen de gastrointestinale pathologie liggen nog veel

uitdagingen: het begin van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in 2014, standaardiseren en verbeteren van de oncologische diagnostiek, gastrointestinale problemen bij kinderen en ook diagnostiek van motiliteitsstoornissen. Dit gaat hand in hand met wetenschappelijk onderzoek. Door multidisciplinair onderzoek van grote groepen patiënten te combineren met aandacht voor de uitzondering, zullen in de komende jaren grote stappen kunnen worden gemaakt die daadwerkelijk effect hebben op de volksgezondheid.

Prof. dr. Iris Nagtegaal (Dordrecht, 1971) studeerde Biomedische wetenschappen en Geneeskunde aan de Universiteit Leiden en promoveerde daar *cum laude* op onderzoek naar de pathologische aspecten van rectumcarcinoom. Ze specialiseerde zich op het gebied van de pathologie en werd in 2005 geregistreerd als patholoog.

Met een *fellowship* van het Koningin Wilhelmina Fonds verrichtte ze onderzoek in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Falu Lasarett (Falun, Zweden) Baylor College of Medicine (Houston, USA), Queen Mary's University of London (UK). Iris Nagtegaal werkte als patholoog bij Nationaal Expertisecentrum voor Borstkanker Screening in Nijmegen en bij het Radboudumc. In 2013 werd zij benoemd tot hoogleraar Gastrointestinale pathologie aan het Radboudumc/Radboud Universiteit.

HET BELANG VAN HET ONGEWONE

Het belang van het ongewone

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Gastrointestinale pathologie aan het Radboudumc/de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 19 september 2013

door prof. dr. I.D. Nagtegaal

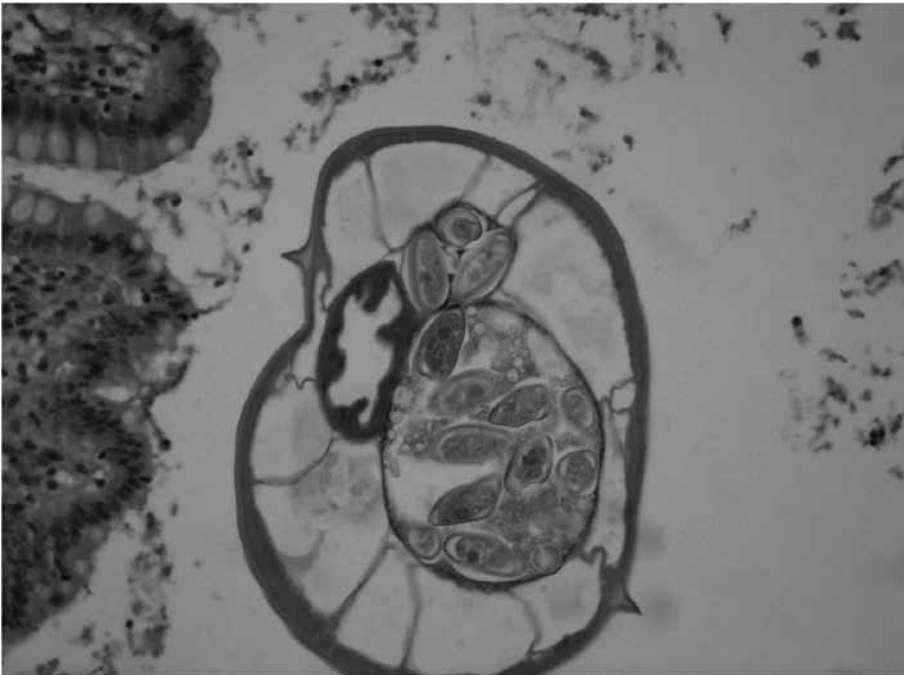
Vormgeving en opmaak: *gloedcommunicatie*, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

© Prof. dr. I.D. Nagtegaal, Nijmegen, 2014

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Er was geen mooiere maand voor deze openbare les als hoogleraar Gastrointestinale pathologie te bedenken dan september 2013: de maand waarin het nationale bevolkingsonderzoek naar darmkanker *zou zijn* begonnen. Natuurlijk kom ik daar later nog op terug, maar eerst wil ik u meenemen naar het begin, de titel van mijn oratie en het vakgebied gastrointestinale pathologie als geheel, en de pathologie van darmkanker in het bijzonder. Gedurende deze oratie zult u verschillende illustraties langs zien komen die een punt onderstrepen dat ik op dit moment wil maken. Andere illustraties wil ik gebruiken om u te laten zien hoe mooi het vak van de patholoog en dan in het bijzonder de gastrointestinale patholoog is. Dat verklaart dan misschien gelijk waarom pathologen jarenlang tevreden in kelders van ziekenhuizen hebben gezeten: door de microscoop zien we een wondere wereld vol cellen, maar ook met name binnen de gastrointestinale pathologie, dieren en planten. Een voorbeeld hiervan is de blindedarm: centraal bevindt zich een worm (figuur 1).



figuur 1

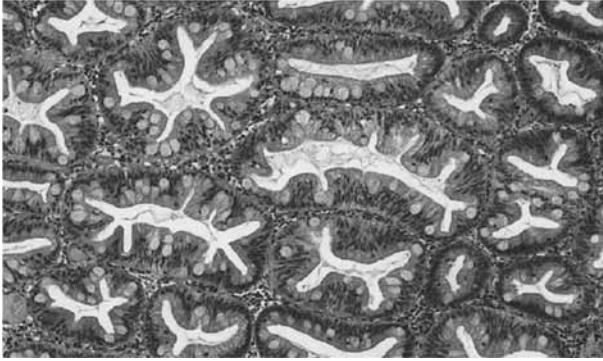
De titel van mijn oratie, ‘Het belang van het ongewone’, is afgeleid van *The significance of the unusual in gastrointestinal cancer*, de titel van een lezing van de meest bekende gastrointestinale patholoog, Cuthbert Dukes¹. Zijn naam is natuurlijk voor de eeuwigheid behouden door het bekende stageringssysteem, waarop uiteindelijk TNM is gebaseerd. Wat veel mensen niet weten is dat ook de stageringssystemen binnen de urologie zijn bedacht door Dukes. Verder is hij degene geweest die voor het eerst de *adenoma-carcinoma sequence* heeft beschreven, of in gewoon Nederlands: dat darmtumoren ontstaan uit darmpoliepen, hetgeen natuurlijk belangrijke implicaties heeft voor het komende bevolkingsonderzoek. Dukes was de eerste die een registratie opzette voor het vervolgen van patiënten met erfelijke darmkanker en daarmee legde hij de basis voor onderzoek naar tumorgenetica en erfelijke kanker. Hij was ook een patholoog die het directe patiëntenbelang voor ogen heeft gehad. Tegen de gewoontes van zijn tijd in stimuleerde hij het multidisciplinair overleg, door de chirurgen vaak naar het lab te laten komen. Dat is overigens iets wat ikzelf ook prettig vind. Stagering, classificatie, multidisciplinair overleg, lymfeklieren, maar zeker ook het belang van het ongewone, zijn allemaal onderwerpen die tachtig jaar na Dukes nog belangrijk zijn en die ook deels terug zullen komen in mijn verhaal.

Gastrointestinale pathologie is een bijzonder vakgebied. Als je collega’s vraagt welke onderwerpen nu echt academische pathologie betreffen, dan staat gastrointestinale pathologie daar meestal niet bij. Iedereen kan het, het is kennisniveau 1 binnen de pathologie opleiding. Toch, als we naar hoogleraren pathologie in Nederland kijken zitten daar heel veel pathologen met een gastrointestinale signatuur bij. Ik noem de hoogleraren Bosman, Offerhaus, Ten Kate, Meijer, Morreau, De Bruine, Arends, Van Krieken. Gastrointestinale pathologie – iedereen kan het – maar als je het niet kent dan zie je het niet, of: ‘Kijken is kennen, kennen is zien’. In een reactie op mijn benoeming zei een gewaardeerde oud-collega, en ik citeer: ‘Gelukkig lijkt de tijd dat de gastrointestinale pathologie beschouwd werd als het stiefkindje van de pathologie nu voorbij te zijn, want die kwalificatie was volkomen onterecht en schadelijk voor de patiënt.’

Het is een interessante tijd om hoogleraar pathologie te zijn, dat heb ik al gezegd. Er zijn mensen die zeggen dat het einde van de pathologie, of eigenlijk misschien de histologie (het weefselonderzoek), nadert. Dat is niet nieuw, dat komt elke zoveel jaar terug. Ik heb gehoord dat ook de introductie van de elektronenmicroscopie en de introductie van de immunohistochemie een dergelijke reactie teweeg brachten. En tien jaar geleden, ten tijde van mijn promotieonderzoek, voorspelde men dat de komst van de *expressiearrays* het einde van de pathologie zou betekenen.

DE NIEUWE GENERATIE: HET EINDE VAN DE PATHOLOGIE?

Nu is er dan *next generation sequencing*, of kort gezegd we kunnen goedkoop en snel mutaties in honderden genen bepalen. Dat is goed nieuws voor mensen die beweren dat



figuur 2

de enige definitie van een tumor zijn moleculaire achtergrond is, met als consequentie dat de tumorsoort en zijn oorsprong niet langer van belang zouden zijn. Hier kan ik echter kort over zijn: dit is niet waar.

Je kunt dit op veel verschillende manieren beargumenteren. Allereerst vanuit anatomische overwegingen: waar een tumor zich precies bevindt heeft directe consequenties voor de prognose van een patiënt. De locatie van de tumor bepaalt mede de symptomen die iemand krijgt – een tumor in de endeldarm veroorzaakt vaak direct herkenbare klachten, terwijl tumoren van de dunne darm vaak vage klachten met zich meebrengen. Hoe meer en hoe duidelijker de symptomen van een patiënt zijn, hoe eerder een tumor ontdekt kan worden en hoe beter de prognose is. De anatomische locatie bepaalt ook de mogelijkheid tot operatie. Laten we vooral niet vergeten dat wanneer het gaat om de genezing van een patiënt met gastrointestinale kanker het vooral de chirurg is die het verschil maakt. Al meer dan tien jaar geleden hebben we aangetoond dat de kwaliteit van de chirurgie – als die beoordeeld wordt door de patholoog – de prognose van de patiënt bepaalt. Wanneer het gaat om de darm of de endeldarm zijn er goed gedefinieerde vlakken waarlangs een resectie moet en kan plaatsvinden. Wanneer we kijken naar andere tumorlocaties zoals bij levermetastasen en ook alvleesklierkanker, ligt dat anders. Daar is het heel duidelijk dat de locatie van de tumor binnen het orgaan bepaalt of chirurgie *überhaupt* een optie is. Wanneer de tumor rondom een van de grote vaten ligt kan er geen radicale chirurgie meer plaatsvinden. Dus de anatomische locatie, maar ook het orgaan waar de tumor zich bevindt, is van groot belang voor de mogelijkheden tot genezing.

Verder is het naïef om te denken dat enkele genen of ketens van genen of *pathways* bepalend zijn voor een hele tumor. DNA en schade hieraan staan wel aan de basis van de ontwikkeling van tumoren. Maar we weten ook dat het voorkomen van mutaties zoals bijvoorbeeld in *BRAF* waar op dit moment veel publiciteit over is, niet is voorbehouden aan kanker. Ook in toch vrij onschuldige poliepjes (figuur 2) en moedervlekken komt een *BRAF* mutatie voor. Wanneer we alleen moleculair zouden kijken zouden we dus een

gigantische overdiagnostiek aan kankergevallen hebben. De moleculaire classificatie kan daarom voorlopig zeker niet de histologische diagnose vervangen.

We weten ook dat er mensen zijn die in elke cel van hun lichaam een mutatie hebben in een gen dat belangrijk is voor het ontstaan van kanker. Dit zijn de patiënten met erfelijke kankersyndromen, waarnaar we in ons ziekenhuis onder leiding van professor Nicoline Hoogerbrugge ook uitgebreid onderzoek doen. We weten dat deze patiënten gelukkig geen kanker krijgen in alle cellen die het kapotte gen dragen, maar alleen een verhoogd risico hebben in bepaalde specifieke organen, zoals de darm, en dat binnen deze organen ook niet elke cel kwaadaardig verandert. Dus ja, genen en mutaties zijn belangrijk, maar er zijn meer factoren die bepalen of iemand kanker krijgt en waar dat gebeurt. Interacties met het micromilieu ter plaatse van de tumor lijken hierbij een belangrijke rol te spelen.

INTEGRATIE VAN NIEUWE TECHNIEKEN BINNEN DE PATHOLOGIE

Nu wil ik zeker niet zeggen dat ik niet blij ben met de nieuwe mogelijkheden die de *next generation sequencing* met zich mee brengt. Integendeel, de nieuwe technieken bieden veel nieuwe kansen. Ik ben verheugd over de mogelijkheden in ons centrum om uitgebreid moleculair onderzoek te kunnen doen, waarbij helaas op dit moment met name financiële beperkingen gelden. We moeten wel beseffen dat de resultaten hiervan slechts een beginpunt vormen. Je zou het kunnen vergelijken met een telefoonboek: we kunnen met de nieuwe technieken snel een enorme hoeveelheid telefoonnummers genereren, maar of we daarmee ook werkelijk mensen kunnen bereiken blijft te bezien. En om vanuit een telefoonboek te begrijpen hoe een organisatie in elkaar zit, blijft een moeilijke opgave.

We weten dat wanneer kanker ontstaat er sprake is van talrijke afwijkingen in het DNA: een groot aantal bladzijden van het telefoonboek kunnen worden gevuld. In een tumor bevinden zich soms honderden mutaties, maar we weten nog helemaal niet hoeveel van die mutaties zich in een enkele cel bevinden. We weten ook niet wat nou werkelijk de belangrijke afwijkingen en combinaties van afwijkingen zijn. Welke telefoons worden direct opgenomen en welke liggen er vergeten in een lade? Wanneer er eenmaal sprake is van kanker is het DNA niet langer stabiel en wordt het genoom veel chaotischer, delen van chromosomen verdwijnen of verdubbelen soms. Er is een levendige handel in telefoons.

Binnen een tumor ontstaan meerdere groepen cellen die genetische eigenschappen gemeen hebben. Dit fenomeen noemen we heterogeniteit: er is variatie binnen een tumor, niet alle cellen zijn hetzelfde. Dit is iets wat binnen de pathologie allang bekend is, maar recent door de ontwikkelingen binnen de tumorgenetica nieuwe aandacht heeft gekregen. Ook voor de directe behandeling van patiënten is tumorheterogeniteit van groot belang. Met de nieuwste dure behandelingen worden specifieke genetische afwijkingen van tumorcellen aangevallen. Allereerst moet er dan bepaald worden of een

tumor die specifieke afwijking heeft zoals bij ons in de dagelijkse praktijk gebeurt in het Laboratorium voor Tumor Genetica, onder leiding van dr. Marjolijn Ligtenberg. Door tumorheterogeniteit weten we echter niet of *alle* cellen diezelfde afwijking hebben en dus gevoelig zullen zijn voor de therapie en ook weten we niet goed of de uitzaaiingen of metastasen van de tumor wel *dezelfde* afwijking hebben. Dit is een gebied waarop de komende jaren veel onderzoek verricht moet worden. Vanuit mijn onderzoeksgroep wordt hier onder anderen door Monica van Zanten en Japke Bogers onderzoek naar gedaan. Hoeveel lijken de metastasen genetisch nog op de tumor waarvan ze afkomstig zijn? Het antwoord op deze vraag is van groot belang omdat het juist de metastasen zijn die de prognose van de patiënt bepalen. Als de tumor naar de lever of de longen is verplaatst, is het helaas vaak niet meer mogelijk om de patiënt te genezen en moeten er andere strategieën worden ingezet die gericht kunnen zijn op de moleculaire achtergrond van de tumor. We moeten dus meer weten van de achtergrond van de metastasen. De beperking voor dergelijk onderzoek is vooral de beschikbaarheid van het materiaal. Na een operatie kunnen we in het algemeen voldoende tumorweefsel onderzoeken, maar wanneer een patiënt op meerdere plaatsen in lever en longen metastasen heeft, kan er hoogstens een biopt worden genomen bij een oppervlakkige laesie. We weten niet hoe representatief dat biopt is voor de totale ziekte van de patiënt en we weten dus ook niet hoe belangrijk de moleculaire uitslag gaat zijn voor het succes van de behandeling. Er is nog veel onderzoek nodig. In een aantal instituten in de Verenigde Staten is hiervoor een speciaal obductieprotocol opgesteld, waarbij mensen die toestemming hebben gegeven voor het doen van wetenschappelijk onderzoek na hun overlijden, heel snel onderzocht worden en van alle tumorhaarden wordt weefsel afgenomen. En tot mijn eigen verbazing pleit ik in deze openbare les toch voor meer obducties om direct patiëntgebonden onderzoek te kunnen doen en de behandeling voor de toekomstige kankerpatiënt te verbeteren.

HET BEVOLKINGSONDERZOEK NAAR DARMKANKER

Over twintig jaar gaan mensen niet meer dood aan kanker. Dat is een recente stellingname van een van onze kankerinstellingen die veel onrust heeft gezaaid binnen de oncologie in Nederland. Ik zou ook graag willen dat het zo zou zijn, maar ik denk niet dat deze voorspelling reëel is. Voor veel patiënten zal kanker een dodelijke ziekte blijven. Wel zal het zo zijn dat de prognose van grote groepen patiënten met bepaalde tumoren sterk zal verbeteren de komende jaren. Het bevolkingsonderzoek voor darmkanker biedt ons in dit opzicht een grote kans. De resultaten van bevolkingsonderzoeken naar darmkanker die elders in de wereld al veel eerder zijn begonnen zijn hoopgevend. Het aantal kankers dat zich in een hoog stadium presenteert is sterk afgenomen, al snel na de start van het onderzoek. Dit aantal zal alleen maar verder afnemen naarmate het bevolkingsonderzoek langer loopt. Een bijkomend voordeel dat we niet mogen onderschatten is de *preventie* van darmkanker door het bevolkingsonderzoek. Ik noemde het

eerder, Dukes ontdekte al meer dan tachtig jaar geleden dat darmkanker ontstaat uit poliepen. Ook die poliepen worden bij het bevolkingsonderzoek verwijderd en kunnen dus geen aanleiding meer geven tot nieuwe tumoren. Binnen vijf tot tien jaar zullen internationaal de eerste effecten hiervan op grote schaal gemeten worden en kunnen we pas echt inzicht krijgen in de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

We moeten ons wel realiseren dat het bevolkingsonderzoek geen garantie is, het kan ook een schijnveiligheid creëren: tumoren die weinig bloeden veroorzaken een vals negatieve test, kleine tumoren kunnen gemist worden bij coloscopie, of tumoren kunnen heel snel groeien of erg agressief zijn. Dus helaas, ook na de invoer van het bevolkingsonderzoek zullen er mensen zijn die aan darmkanker komen te overlijden.

ONDERZOEK NAAR METASTASERING

Wat zouden we hieraan kunnen doen? Ik heb u al verteld dat uitzaaiingen of metastasen de belangrijkste oorzaak zijn van sterfte aan kanker. We moeten daarom onderzoek doen naar het behandelen hiervan bijvoorbeeld door chirurgie van levermetastasen, waarnaar Jannemarie de Ridder onderzoek doet. Uit haar onderzoek blijkt dat er steeds meer en vaker leverchirurgie kan plaatsvinden, en dat dit heel goede resultaten oplevert. Daarnaast moeten we ook meer onderzoek doen naar de effectiviteit van systemische therapie, zowel naar klassieke therapie met 5FU waarnaar Sabine Venderbosch onderzoek doet, als naar de nieuwere gerichte behandelingen zoals beschreven in het proefschrift van Jolien Tol. Het belangrijkste is echter het onderzoek naar het ontstaan van metastasen. Op het moment dat we daar meer van weten, kunnen we misschien ook daar effectieve preventieve strategieën inzetten.

Er is natuurlijk al veel onderzoek verricht naar mechanismen en moleculen die een rol spelen bij de metastasering. Het grootste deel van dit onderzoek is gedaan in een experimentele setting, met cel - of weefselkweken of in proefdiermodellen. Dat is voor een onderzoeker een ideale situatie, je verandert bijvoorbeeld een gen dat je verdenkt van betrokkenheid bij metastasering en vervolgens wacht je af wat er gaat gebeuren. Je hebt de controle over het experiment en kunt eenvoudige veranderingen direct bestuderen. Dit soort onderzoek heeft ons veel gebracht, maar ik hoef u niet te vertellen dat de humane situatie veel complexer is.

Dat ga ik echter wel vertellen, omdat ik het belangrijk vind. Het is een van de grootste uitdagingen waar wij op dit moment voor staan: hoe kunnen we een onderzoeksmodel vinden dat recht doet aan de complexiteit van kanker bij mensen, maar dat daarnaast niet te ingewikkeld is om antwoorden te vinden op de grote vragen. Ik denk dat we daarvoor terug moeten naar de titel van mijn oratie: het belang van het ongewone. We moeten op zoek naar de uitzonderingen, om te kunnen leren over het normale.

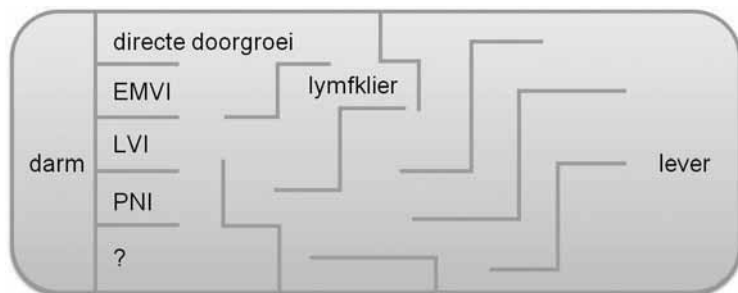


figuur 3

HET BELANG VAN HET ONGEWONE

Op zoek naar een model dat de complexiteit van het proces van metastasering in darmkanker kan onderzoeken moeten we eerste een aantal aannamen doen. Ten eerste: de moleculaire karakteristieken van de tumor die metastasering mogelijk maken, zijn al vroeg in de ontwikkeling van de tumor aanwezig (dat blijkt ook uit onderzoek van Leonie Mekenkamp in samenwerking met onder anderen Bauke Ylstra van het VUMC). Dit maakt dat onderzoeken die alleen naar uitkomst kijken en geen rekening houden met tijdig ingrijpen door chirurgie en/of chemotherapie geen bruikbare resultaten zullen krijgen. Dit verklaart ook de beperkte toepasbaarheid van expressiestudies voor de prognose van darmkankerpatiënten. De timing van therapie is dus een heel belangrijke factor in de onderzoeksopzet. En ten tweede: er is een verschil in de intrinsieke metastaseringscapaciteit van tumoren. Dit is heel herkenbaar voor de klinici onder ons, er zijn altijd patiënten met een heel kleine tumor die het onverwacht erg slecht doen en er zijn patiënten met heel grote tumoren die nooit uitzaaien. De meeste patiënten zullen veronderstel ik, een gemiddeld risico op metastasering hebben. Ten derde: bij het al dan niet ontstaan van metastasen speelt naast timing van behandeling het toeval een grote rol. Met deze drie veronderstellingen als basis kunnen we op zoek naar uitzonderingen, waarvan we kunnen leren over metastaseringscapaciteit. Hoe moeten we ons dit nu voorstellen?

Metastasering is de verplaatsing van tumorcellen naar een ander orgaan, waar ze opnieuw uitgroeien. De effectiviteit van dit proces is deels afhankelijk van toeval, maar ook van externe factoren die de tumorcellen onderweg tegenkomen. Dit deed me denken aan een caviarace, net als vroeger op tv (figuur 3). Sommige cavia's vinden gelijk de goede weg, andere nooit. Sommige wegen zijn doodlopend, en misschien is het mogelijk om af en toe een weg gewoon af te sluiten (figuur 4). In medische termen: tumoren kunnen zich verspreiden door directe doorgroei of via bloedvaten of misschien via zenuwen. De rol van verspreiding via lymfeklieren is onderzoek waar op dit moment Nikki Knijn mee bezig is: is een lymfeklier een tussenstation voor de cavia of is het feit dat de cavia hier is een teken dat het een ondernemend beestje is en dat hij direct weer op pad gaat als hij wordt teruggezet naar het begin?



figuur 4

Er zijn ook momenten dat we nog kunnen ingrijpen in de ziekte. Als we deze weg chirurgisch afsluiten helpt het alleen als de cavia inderdaad nog niet verder is. En chemotherapie helpt misschien ook alleen hier, dat weten we eigenlijk niet goed. Hoe moeten we dan de moleculaire profielen van de tumor zien? Dat is eigenlijk relatief simpel. Alle cavia's lijken misschien op het eerste gezicht gelijk, maar er is een groot verschil tussen de ene en de andere cavia. De foto's van Arne Olav Frederiksen spreken voor zich (figuur 5). U kunt zich goed voorstellen waarom deze uitzonderingen wel hun doel bereiken, en andere helemaal niet.

Dit model is eigenlijk de basis waaraan we de komende jaren gaan werken. Voordat alle vragen beantwoord kunnen worden moeten we echter wel de kaders scherp hebben. Als je kijkt naar metastasering, dan blijkt eigenlijk dat soms heel basale vragen nog niet beantwoord zijn. Uitzaaingen naar de lever zijn veelvoorkomend, maar welke tumoren gaan er eigenlijk naar de lever, en hoe vaak? Dat is toch een simpele vraag, maar er is geen duidelijk antwoord op te vinden. Met behulp van PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) hebben we dit onderzocht in de 23.154 Nederlandse patiënten bij wie levermetastasen zijn geconstateerd tussen 2000 en 2010. We weten nu het antwoord.

Je kunt het ook omkeren: waarheen gaan darmtumoren eigenlijk als ze metastaseren? Met PALGA onderzoekt Niek Hugen 5843 obducties van patiënten met darmkanker om daar achter te komen. Verder onderzoeken we ook specifieke locaties van metastasen zoals bijvoorbeeld de eierstok, onderzoek van Michiel Simons.

HET PATHOLOGISCH ANATOMISCH LANDELIJK GEAUTOMATISEERD ARCHIEF

En zo zien we dan dat voor het onderzoek naar metastasen drie verschillende niveaus belangrijk zijn: molecuul, mens en populatie, en dat de combinatie van deze niveaus synergie oplevert. Het onderzoek op populatieniveau brengt me bij PALGA, of het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief, sinds 1971. Ruim veertig jaar bestaat onze digitale pathologiedatabase. Het is een van de belangrijkste registraties van ons land, die onder andere informatie levert aan de Nederlandse kanker-

registratie en de bevolkingsonderzoeken. Uniek onderzoek naar ziektes die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van kanker is bij PALGA goed mogelijk, omdat *alle* pathologie-diagnosen worden geregistreerd, dus niet alleen de kankerdiagnosen. Zo doen Loes Nissen en Lauranne Derikx onderzoek naar het ontstaan van diverse vormen van kanker bij patiënten met chronische darmontsteking en kijkt Steven Bosch naar de behandeling en uitkomsten van endeldarmkanker in diezelfde patiëntengroep. Onlangs zijn we een project begonnen in samenwerking met de groep van professor Peter Lucas van het Institute for Computing and Information Sciences (ICIS), waarin we de gehele database met meer dan zestig miljoen diagnoses met een nieuwe methode analyseren om nog onbekende associaties van ziektebeelden met het ontstaan van kanker te ontdekken.

Het tweede aspect van PALGA dat ik hier wil benadrukken is de rol bij de kwaliteitsverbetering van de zorg. Pionierswerk van Ton Tiebosch en Arjen van de Pol heeft geleid tot standaardverslagen voor een groot aantal verschillende kankersoorten. Het gebruik van dergelijke verslagen is van groot belang, allereerst voor de patiënt, voor wie een compleet verslag van hoge kwaliteit de basis vormt van haar of zijn verdere behandeling. Uit Noors onderzoek² blijkt overigens dat de invoering van standaardverslagen voor het pancreascarcinoom meer bijdroeg aan de voorspelling van de uitkomst voor de patiënt dan de centralisering van zorg. Of dat in Nederland ook zo is moeten we nog uitzoeken. In elk geval is het een goedkope en efficiënte ingreep om de kwaliteit van zorg te verbeteren, we zouden er als beroepsgroep meer aandacht voor moeten vragen.

Daarnaast is er een aanmerkelijk belang voor de kankerzorg in Nederland omdat zo complete gegevens van hoge kwaliteit kunnen worden aangeleverd aan registraties en kwaliteitsinstituten en ook voor toekomstig onderzoek, zodat minder tijd verloren gaat aan het nazoeken van gegevens.



figuur 5

Bij het ontwerp van dergelijke verslagen wordt uitgegaan van veelvoorkomende gevallen, de 'gewone cavia' zo u wilt. Het gebruik van gestandaardiseerde verslagen betekent ook dat uitzonderingen beter worden herkend en dat bij evaluatie van de registratie dat wat 'gewoon' of veelvoorkomend is eventueel kan worden bijgesteld. Dit is een essentiële kwestie: wat is gewoon en wat is de uitzondering? Voor we de uitzonderingen kunnen gaan onderzoeken moeten we eerst de normale variatie herkennen. Nogmaals een voorbeeld van Dukes³, hoeveel lymffollikels zitten er eigenlijk in de dikke darm? Van belang voor het herkennen van een lymfoïde polyposis, maar waarschijnlijk ook omdat Dukes gewoon nieuwsgierig was...

Een onderdeel binnen de gastrointestinale pathologie waar het herkennen van de normale variatie van groot belang is betreft de motiliteitsstoornissen. De werking van de darm hangt af van diverse factoren, waaronder het samenspel van spieren en zenuwen. Op het moment dat dit samenspel verstoord is kunnen obstipatieklachten optreden, die soms zo ernstig zijn dat grote delen van de darm verwijderd moeten worden. Een aantal jaar geleden ben ik samen met professor Martin Lammens, gespecialiseerd in de pathologie van zenuwen en spieren, begonnen met onderzoek op dit gebied. Het ontbreken van gegevens over de normale variatie bemoeilijkt zowel het onderzoek als de dagelijkse patiëntenzorg. In een project met professor Michel van Putten van de Universiteit Twente onderzoekt Marjanne den Braber de afwijkingen in de darm die ontstaan bij bekende neurologische ziekten, om zo naast de normale histologie ook de afwijkingen goed in beeld te kunnen krijgen; opnieuw aandacht voor het ongewone. Daarnaast zijn we bezig om met de afdeling Kinderchirurgie onderzoeksprojecten op dit gebied op te starten.

ORGANISATIE VAN ZORG EN OPLEIDING

Wat is gewoon en wat is bijzonder? Deze vraag leidt ook tot vragen over de organisatie van de pathologische zorg in Nederland. Wat is echt specialistische kennis en wat hoort bij de basiskennis? Er zijn op dit moment 23 subspecialisaties binnen de pathologie waarvan gastrointestinale pathologie er een is. Deze specialisatie bevat veel verschillende organen: slokdarm, maag, dunne darm, dikke darm, galblaas, pancreas en soms ook de lever. Deze specialisatie omvat ook veel soorten diagnoses: anatomische afwijkingen, kanker en andere gezwellen, auto-immuunziekten, ontstekingsziekten, infecties, spier- en zenuwafwijkingen. Daarnaast zijn er nog de gastrointestinale afwijkingen bij kinderen, die eigenlijk echt door een gespecialiseerd patholoog samen met een kinder-MDL-arts gezien moeten worden. Ik twijfel er dan ook niet aan dat gastrointestinale pathologie een apart en soms ook moeilijk subspecialisme is.

De complexiteit wordt deels veroorzaakt door de verdeling gewoon en bijzonder. Een groot deel van de gastrointestinale diagnostiek valt inderdaad onder 'gewoon', en maar heel weinig onder bijzonder. Dat maakt het ook moeilijk om mensen goed op te leiden: hoeveel 'gewoon' moeten we onze assistenten laten zien om ze te leren hoe ze de

bijzondere diagnoses eruit moeten halen? Daar is eigenlijk heel weinig onderzoek naar gedaan. In het kader van het bevolkingsonderzoek dat, ik zei het al, binnenkort van start gaat, bieden we vanuit de Radboud Zorgacademie een opleiding aan tot gespecialiseerd analist pathologie voor de darmkankerscreening. Deze opleiding geeft ons de kans om onderzoek te doen naar het leren van pathologie: hoeveel moet je echt zien om ook de uitzonderingen te herkennen? Ook de trainingsmodule die we momenteel ontwerpen als voorbereiding op de toelatingstoets voor pathologen biedt kansen om onderzoek te doen naar de huidige stand van zaken en variatie in Nederland en de mogelijkheden om standaardisering van de diagnostiek te kunnen bereiken. Niet alleen zullen deze trainingen inzicht geven in hoe je dingen leert, ze zullen ook zorgen voor een kwaliteitsslag.

De volgende vraag is: hoeveel uitzonderingen moet je zien om een realistisch beeld van de werkelijkheid te houden? Als we ons onderwijs richten op de herkenning van de uitzondering, hoe moeilijk wordt het dan om de diagnose 'gewoon' af te geven? Als voorbeeld geef ik u het volgende plaatje van internet: koffiebonen (figuur 6). Zelfs als ik u vertel dat er een mannenhoofd verstopt zit in dit plaatje duurt het enige tijd voordat u dit ook ziet, gemiddeld zo'n twee tot drie minuten. Als u vervolgens bij elk plaatje van koffiebonen zeg vijf tot tien minuten op zoek moet om te kijken of het mannetje ook hier aanwezig is, terwijl dat in 99 procent van alle plaatjes van koffiebonen niet zo is, dan begrijpt u hoe belangrijk het is om naast de uitzonderingen ook de frequentie en het belang van 'gewoon' te weten. Time management is een belangrijk onderdeel van de moderne specialistenopleiding. Hoe lang duurt dat voordat iemand dat leert?

Tenslotte zijn we aanbeland bij de student. Want om goede artsen en onderzoekers op te leiden is het van groot belang om ze een goede basis te bieden. De afgelopen jaren heb ik het genoeg gehad om veel excellente studenten te mogen begeleiden bij hun wetenschappelijke stages. Ook zien we gelukkig steeds meer goede studenten solliciteren voor de opleiding tot patholoog. We doen het dus goed in het onderwijs, ondanks dat we eigenlijk vinden dat we te weinig zichtbaar zijn. Er is geen coschap pathologie en ook in het curriculum hoort pathologie meer bij de basale vakken dan bij de klinische. Er is nog veel te winnen, door ons als individuele pathologen, maar ook door ons als beroepsgroep beter te profileren zowel binnen als buiten het ziekenhuis.



figuur 6

Ik hoop u in deze openbare les een kijkje in de keuken van de moderne gastrointestinale pathologie te hebben gegeven: patiëntenzorg, onderzoek, opleiding en onderwijs. De dagelijkse balans tussen nieuwsgierigheid, een belangrijke eigenschap voor een patholoog, en patiëntenzorg zorgt voor een voortdurende uitdaging. De patiëntenzorg gaat veel verder dan het belang van die ene patiënt waarvan de coupes onder mijn microscoop liggen. Maar die ene patiënt is op dat moment natuurlijk wel het belangrijkste. Academische patiëntenzorg moet breder zijn, door mee te werken aan nieuwe methodes, de implementatie van nieuwe behandelingen, richtlijnontwikkeling en klinische trials. Daar liggen veel kansen voor de pathologie als vakgebied, maar ook voor de Nederlandse gezondheidszorg die op veel onderdelen nog steeds koploper is. Daarvoor moeten we wel multidisciplinair blijven samenwerken, want alleen dan kunnen we met grote sprongen vooruit.

Ik kijk met heel veel plezier uit naar die toekomst.

DANKWOORD

Aan het eind van mijn rede gekomen, zou ik graag enige woorden van dank willen uitspreken. Zowel het college van bestuur van de Radboud Universiteit als de raad van bestuur van het Radboudumc wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Het is een eer en een voorrecht om hier te mogen staan.

Hooggeleerde Van Krieken, beste Han: vijftien jaar samenwerking inmiddels, het lijkt bij lange na niet zo lang, omdat we een groot deel van de tijd niet in hetzelfde instituut hebben gezeten, en dat was misschien maar goed ook. Bij mijn promotie illustreerden mijn collega's onze samenwerking met een lawaaiconcert met potten en pannen, maar de muziek wordt steeds mooier – ik wil je vooral bedanken voor alle ruimte die je mij geeft. Ik hoop er de komende jaren nog veel van te profiteren.

Hooggeleerde Van de Velde, beste Cock: mijn promotietijd was geweldig en heeft een goede basis gelegd voor mijn verdere carrière. Ik ben er trots op dat ik een van de meisjes uit Leiden was en ben ontzettend blij dat we nog altijd samenwerken.

Hooggeleerde Ruiters, beste Dirk: je bent een groot voorbeeld als opleider. De rust die er altijd was voor de diagnostiek, maar ook de snelheid waarmee soms enorme stapels werden weg gewerkt, gecombineerd met de hoeveelheid boeken die we onderweg raadpleegden. Zo zou ik graag de opleiding van de assistenten binnen de gastrointestinale pathologie vormgeven, wellicht een onhaalbaar doel, maar wel een mooi streven.

Hooggeleerde Quirke, dear Phil: throughout the years you have been a shining example, a teacher and coach, a collaborator and co-author, but most of all a great friend. From drinking a pint in the pub in Linton to Christmas shopping in Perugia – I greatly enjoy working together and look forward to many new projects.

Beste collega's, en daarmee bedoel ik in eerste instantie de pathologen en arts-assistenten van het Radboudumc, de pathologen van de regio en de rest van het land, maar ook vele collega's uit het buitenland. We delen het mooiste vak ter wereld, niet alleen qua inhoud maar ook de enorme collegialiteit, belangstelling en samenwerking binnen onze beroepsgroep is bijzonder. En laten we vooral PALGA niet vergeten. De samenwerking die wij binnen Nederland hebben is speciaal en ik kijk ernaar uit om in de komende jaren de rest van de wereld nog meer hiervan te laten zien.

Beste collega's van de afdeling Pathologie, jullie zijn een van de redenen dat ik elke dag met veel plezier naar mijn werk ga. Niet alleen hebben we de mooiste coupes en de beste secretaresses, we zijn ook de leukste pathologieafdeling van Nederland. Jullie enthousiasme over mijn benoeming vind ik echt geweldig en ik ben blij dat jullie ondanks het onderwijs en de patiëntenzorg van vanmiddag in groten getale hier aanwezig zijn.

Beste collega's, en nu bedoel ik wel alle collega's uit de multidisciplinaire verbanden, waarmee we gelukkig tegenwoordig werken, zowel in de patiëntenzorg als in de wetenschap. Samen staan we sterk. Een aantal mensen wil ik hier met name noemen, zonder alle anderen hiermee te kort te willen doen: hooggeleerde De Wilt, hooggeleerde Rutten, beste Hans en Harm, ik prijs me gelukkig met de Nederlandse chirurgen, altijd open voor innovatie. Hooggeleerde Marijnen, lieve Corrie, al vanaf het begin zijn we een hecht team, het wordt tijd voor een nieuw groot gezamenlijk project waarin we radiotherapie en pathologie kunnen combineren. Hooggeleerde Hoogerbrugge, beste Noline, we moeten misschien toch proberen vaker briljante plannen te maken om nog meer onderzoek te doen naar erfelijke darmkanker. Collega's van de Maag-Darm-Leverziekten, teveel om allemaal te noemen, beste Frank, Fokko, Dirk en Joost, beste Gerard en Nicole, onze besprekingen achter de microscoop zijn voor mij een van de hoogtepunten van de patiëntenzorg.

Geen wetenschap zonder onderzoeksgroep: ik denk dat ik de meest productieve onderzoeksgroep van het Radboudumc heb, zeker dit jaar: zeven baby's in 2013: drie zijn er al geboren, vier komen er nog. Alhoewel er veel verloop in onze groep is doordat tegenwoordig vrijwel alle arts-assistenten hun opleiding combineren met een promotietraject blijft de harde kern intact: Elisa Vink-Börger, Jeroen Dijkstra, Shannon van Vliet en sinds kort Femke Simmer, jullie vormen de basis en ik ben heel blij met jullie. Alle promovendi, wat zijn jullie met veel: jullie enthousiasme en inzet voor alle nieuwe ideeën en plannen zijn de bouwstenen van deze leerstoel.

Vrienden, maar vooral vriendinnen, en familie, wat geweldig dat jullie er vandaag zijn. En dan tot slot, de drie belangrijkste mensen.

Lieve Aster, alhoewel je al heel erg groot bent, ben je pas straks op het feest erbij. In alle voorbereidingen ben je wel heel erg betrokken geweest en de jurken, schoenen en sieraden hebben allemaal jouw goedkeuring. Je hebt er wel voor gezorgd dat jij zelf vanavond de mooiste schoenen hebt!

Lieve Tymen, ik ben erg blij dat jij er wel bent! Je brede belangstelling en je slimme masterplannen maken het leven erg leuk. Alleen jij kan uit een episode van de Simpsons een nieuwe therapie voor kanker bedenken. Ik ben ontzettend gelukkig met mijn twee fantastische kinderen.

Lieve Henk, mijn andere helft: zonder jou had ik hier nu niet gestaan, jij maakt dat niets onmogelijk is, maar nog belangrijker, je maakt het allemaal de moeite waard.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. CE Dukes. The significance of the unusual in the pathology of intestinal tumours. *Ann R Coll Surg Engl* 1949; 4 (2): 90-103.
2. A Westgaard, S Larønningen, C Mellem, TJ Eide, OP Clausen, B Moller, IPI Gladhaug. Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2009; 45 (16): 2850-2859.
3. C Dukes, HJR Bussey. The number of lymphoid follicles of the human large intestine. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29(1): 111-116.

