

“Next Generation” Pathologie

Rede

Uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt van hoogleraar

in de Faculteit Medische Wetenschappen

met de leeropdracht Moleculaire Oncologische Pathologie

aan de Rijksuniversiteit Groningen op 12 februari 2013

Eduardus Maria Dominicus Schuurin



umcg



Niets uit deze tekst mag worden verveelvuldigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer geachte collega's, vrienden en familie, geachte aanwezigen

Allereerst mijn dank dat u in zo'n grote getalen bij mijn oratie aanwezig wilt zijn.

Meer dan 25 jaar geleden, aan het begin van mijn carrière als wetenschapper, begon ik mijn presentaties altijd met het portret van Hendrikje Stoffels. Dit schilderij werd in 1654 gemaakt door de bekende Nederlandse schilder Rembrandt van Rijn. Acht jaar na het gereed komen van dit portret, overleed Hendrikje, de geliefde van Rembrandt, ook voor die tijd al op jonge 37-jarige leeftijd. Rembrandt was een zeer accuraat schilder met oog voor detail en op het portret zijn blauwe plekken in de linkerborst en een zwelling onder haar linker oksel zichtbaar die suggereren dat Hendrikje aan borstkanker leed. Dit portret wordt daarom al decennia lang gebruikt als het icoon voor borstkanker.



Hoe stelt de patholoog de diagnose ?

In de 1800 eeuw zijn er verschillende hulpmiddelen ontwikkeld om een voorlopige diagnose beter te kunnen stellen zoals de keelspiegel waarmee de KNO-arts afwijkingen op de stembanden beter kan zien. Deze hulpmiddelen worden nog steeds gebruikt, maar zijn ongeschikt om afwijkingen in inwendige organen te kunnen zien. Daartoe wordt sinds enige jaren gebruik gemaakt van methoden die wellicht bij u allen bekend zijn zoals röntgenfotografie, de PET-scan en de CT-scan. Met deze technieken kunnen afwijkingen zoals tumoren worden waargenomen in het lichaam. Met deze technieken kan echter vaak niet worden vastgesteld of het kanker betreft, met andere woorden of de tumor kwaadaardig

dan wel goedaardig is, of dat we met een ander niet-kanker-gerelateerd proces te maken hebben.



Om een definitieve diagnose te kunnen vaststellen, wordt er een biopsie uit de tumor genomen. Daartoe wordt met een heel kleine tangetje of een holle naald een stukje weefsel uit de tumor genomen en opgestuurd naar de Pathologie. Op de afdeling Pathologie wordt het weefsel zodanig bewerkt dat er hele dunne plakjes kunnen worden gesneden, zo dun dat het licht er door heen kan vallen. Door deze plakjes te kleuren, kan de patholoog vervolgens door de microscoop de structuur van het weefsel, de cellen in het weefsel en zelfs onderdelen binnen een enkele cel vergroten en bekijken. De patholoog zal de eventuele afwijkingen typeren, en daarmee een histopathologische diagnose stellen.



De microscoop werd uitgevonden in 1648 maar ondanks dat de lichtmicroscoop de laatste jaren gemoderniseerd is, is zijn functie voor het stellen van de diagnose niet veranderd en is dus al meer dan 100 jaar hét hulpmiddel van de patholoog.

Ik kom nog even terug op het portret van Hendrikje Stoffels. Sinds de jaren 80 wordt aangenomen dat ze leed aan borstkanker op basis van de afwijkingen die in het schilderij zichtbaar zijn. Al enkele jaren wordt er in de wetenschappelijke literatuur ook gediscussieerd of zij niet overleden is aan een andere afwijking dan kanker bijvoorbeeld aan een borstontsteking.

Had Hendrikje Stoffels borstkanker ?

Annals of the Royal College of Surgeons of England (1983) vol. 63

Rembrandt's Bathsheba: the dark shadow of the left breast

PETER ALLEN BRATHWAITE-FRICK
Lecturer in Surgery, University of Melbourne, Royal Melbourne Hospital
DAVID SHENQI-REN
Research Associate, Department of Surgery, University of Toronto

nu Gepubliceerd: 13 december 2012 15:00

'Rembrandts Batsbeba had geen borstkanker'

AMSTERDAM - Batsbeba, de vrouw van koning David die Rembrandt van Rijn in 1654 schilderde, leed niet aan borstkanker.

Onderzoekers van de Universiteit Twente hebben dat geconcludeerd met computersimulaties. Dat is wonderlijk bekendgehaast!

UMCO

In december vorige jaar nog publiceerden Twentse onderzoekers op basis van computersimulaties dat de diagnose borstkanker uiterst onwaarschijnlijk is. Zonder pathologisch onderzoek kan dus niet met zekerheid worden vastgesteld of de verandering die we zien in de linkerborst van Hendrikje Stoffels daadwerkelijk kanker representeert. We zullen het nooit weten.

Wat is pathologie eigenlijk ?

Rudolf Virchow was in 1858 één van de eerste pathologen die met behulp van de microscoop de diagnose kanker stelde op basis van een weefselbiopt. Nu meer dan 150 jaar later, wordt de diagnose kanker nog steeds gesteld door de patholoog. Pathologie betekent letterlijk ziekteleer en omvat een breed vakgebied waarbij alle kennis aangewend wordt die bijdraagt aan het begrip van de ziekte. Hieronder vallen ziekteoorzaken zoals de aanwezigheid van het Humane Papilloma Virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt, en ziekte-geassocieerde veranderingen op weefsel-, cel- en DNA-niveau waarover zo meteen

meer. De diagnose van de patholoog wordt in het multidisciplinaire overleg met behandelende artsen besproken om een optimale behandelkeuze te maken voor betreffende patiënt. Daarmee is de Pathologie een essentiële schakel in de patiëntenzorg binnen elk ziekenhuis.

Waarom is de diagnose van de patholoog zo belangrijk ?

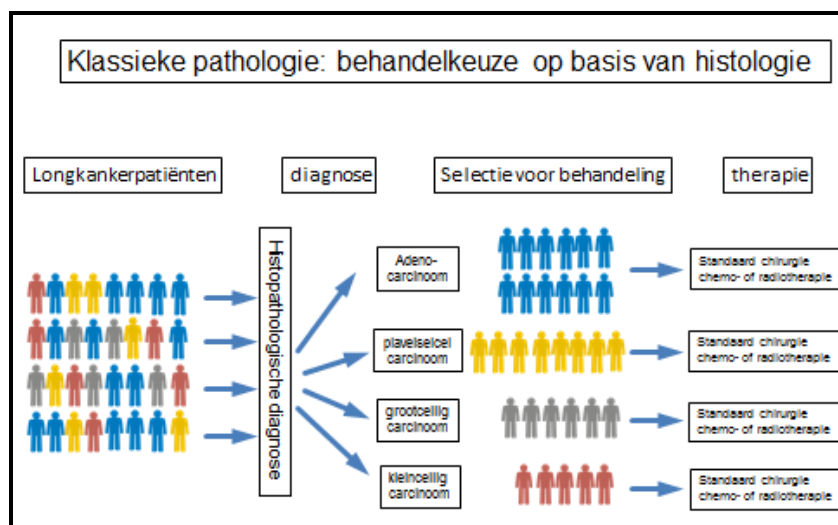
Het gaat er tegenwoordig niet alleen om te bepalen of een tumor kwaadaardig of goedaardig is, maar de tumoren worden door de patholoog geclassificeerd in tumortypen waarbij gebruik gemaakt wordt van een beschrijving die wereldwijd gehanteerd wordt. Daardoor weten we op basis van jarenlange resultaten van behandelingen van kankerpatiënten dat de prognose van een bepaald tumortype is en hoe we patiënten met dit tumortype het best kunnen behandelen. Bijvoorbeeld longkanker is een verzamelnaam voor verschillende tumortypen en wordt onderverdeeld in 4 verschillende histologische hoofdtypen.



Op dit moment beperken de meeste beschikbare behandelmogelijkheden zich tot medicijnen die gebaseerd zijn op niet-specifieke remming van cellen met een hoge delingsactiviteit. Een nadeel van deze chemotherapie is dat ook gezonde snel-delende cellen worden geremd en de behandeling resulteert in karakteristieke bijwerkingen zoals haaruitval, misselijkheid en diarree. Naast de vervelende bijwerkingen blijkt de behandeling slechts effectief in een klein deel van de longkankerpatiënten.

Op dit moment is longkanker één van de meest voorkomende fatale ziekten van alle kankers. Bij een heel groot deel van de longkankerpatiënten heeft, op het moment dat de diagnose gesteld wordt, de ziekte zich al zo uitgebreid dat volledige genezing met huidige standaard therapie niet meer mogelijk is. Dat is ook de reden dat met de huidige

behandelmogelijkheden de prognose van longkankerpatiënten nog steeds zeer slecht is. Dat betekent dat van alle 12.000 nieuwe patiënten die elk jaar gediagnosticeerd worden met longkanker, er binnen vijf jaar meer dan 10.000 zijn overleden.



Ondanks deze slechte prognose, is de diagnose van de patholoog van belang om de tumoren zo goed mogelijk te typeren om de patiënten een optimale behandeling te bieden. Anderzijds is er overduidelijk een grote behoefte aan betere behandelingen.

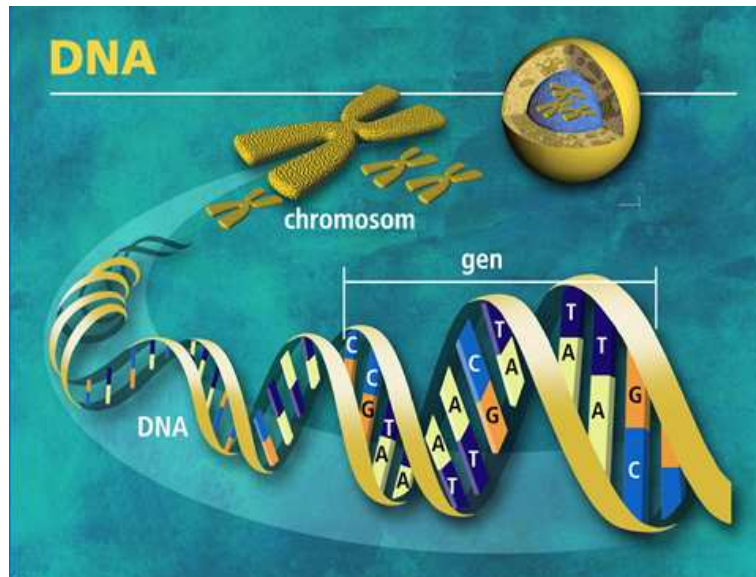
De moleculaire pathologie.

De laatste 20 jaar is er een nieuwe vorm van diagnostiek bijgekomen: de moleculaire pathologie. Onder moleculaire pathologie vallen alle diagnostische bepalingen die worden uitgevoerd op DNA of RNA uit weefsel, histologisch of cytologisch materiaal. Deze bepalingen dragen bij aan de diagnostiek, waardoor de behandeling van patiënten wordt geoptimaliseerd. Moleculaire diagnostiek is niet beperkt tot de Pathologie, maar is ook een essentieel onderdeel binnen de diagnostiek van de klinische genetica, hematologie en medisch microbiologie. Vandaar dat wij als bestuur van de landelijke werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) op 28 juni 2005 een Kwaliteitsrichtlijn hebben opgesteld waarin we onder meer een afbakening van ons vakgebied hebben aangegeven.

Moleculaire biologie.

Alvorens ontwikkelingen binnen de moleculaire pathologie te bespreken, wil ik u kort inleiden in de moleculaire biologie. DNA is de afkorting van desoxyribonucleïnezuur, de belangrijkste drager van de erfelijke informatie. DNA bestaat uit twee lange strengen opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen die aangegeven worden met de letters A, C, G en T. In totaal

bestaat het DNA in één cel uit 6 miljard DNA bouwstenen. Dat betekent dat er per cel ongeveer 2 meter DNA aanwezig is. Het DNA is met eiwitten verpakt in chromosomen in de celkern. Iedere normale cel bevat 46 chromosomen die in paren voorkomen.



In delende cellen kunnen de chromosomen zichtbaar gemaakt worden met lichtmicroscopie, maar in meeste cellen ligt het 2 meter-lange DNA als een klos garen opgerold in de kern. Vrijwel iedere cel in ons lichaam bevat in oorsprong hetzelfde DNA, dus dezelfde erfelijke informatie. Het duurde echter tot 2001, en dat is minder dan 12 jaar geleden, dat de exacte volgorde van alle bouwstenen van het menselijk DNA van één individu werd gepubliceerd na jarenlange analyse en miljoenen dollars aan investering. Dat was een sensationele vondst in



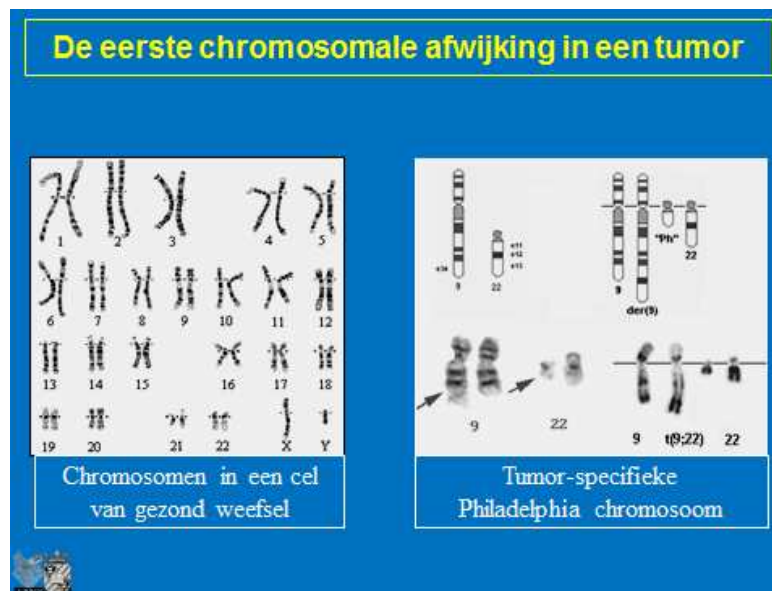
die tijd omdat we alles veel beter zouden gaan begrijpen, nu de genetische code beschikbaar was. Een klein deel van het DNA bevat namelijk informatie over onze ongeveer 21.000 verschillende genen die de eigenschappen van alle cellen in ons lichaam bepalen waardoor een cel zich bijvoorbeeld ontwikkelt tot een huidcel.

Mutaties als tumormarkers in de Moleculaire Pathologie.

Kanker ontstaat wanneer er een fout in ons erfelijke materiaal optreedt. Dit kan een fout zijn waardoor het aantal chromosomen of de structuur van de chromosomen verandert. Maar de fout kan ook een fout van 1 enkele bouwsteen in een gen zijn. We spreken dan van een genetische afwijking, ook wel mutatie genoemd. We spreken van een somatische mutatie als deze genetische afwijking alleen plaatsvindt in het DNA van de tumor maar niet aanwezig is in het DNA van alle andere "gezonde" cellen in het lichaam van het betreffende individu. Het principe van de moleculaire diagnostiek is om juist de somatische mutaties te gebruiken om tumoren te classificeren. We noemen de verzameling van alle somatische mutaties in één tumor, het moleculair tumorprofiel.

Toepassingen in de Moleculaire Pathologie.

Aan de hand van een aantal voorbeelden zal ik illustreren hoe verschillende tumor-specifieke moleculaire afwijkingen een plek binnen de moleculaire pathologie gekregen hebben.



In begin van de vorige eeuw (1914) werd gepostuleerd door Theodore Boveri dat genetische veranderingen ten grondslag zouden moeten liggen aan ontstaan van kanker. Het duurde

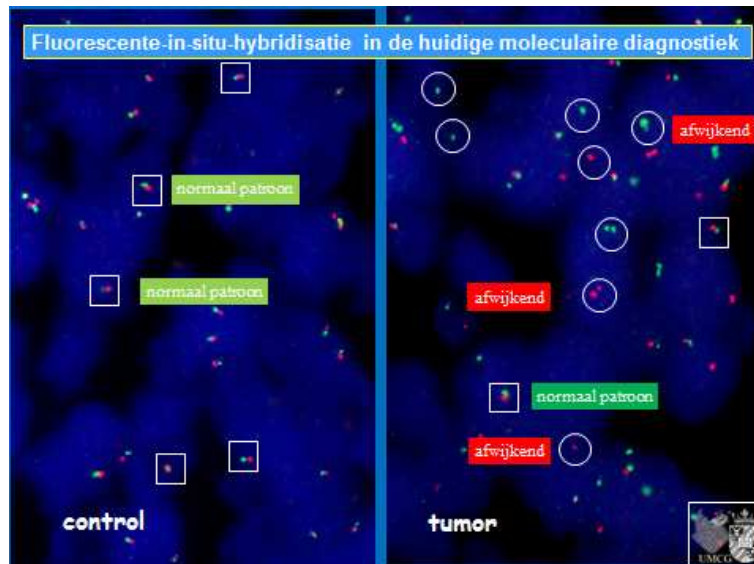
echter tot 1960 dat voor het eerst een genetische afwijking, het Philadelphia chromosoom, beschreven werd in de tumorcellen van een patiënt met een CML, een bepaalde vorm van leukemie. Omdat deze genetische afwijking alleen in bepaalde vormen van leukemie waargenomen wordt, kunnen deze tumoren op basis van deze genetische afwijking geclassificeerd worden. De moleculaire diagnostiek is geboren. En vanaf die tijd werden er meerdere chromosomale afwijkingen beschreven die specifiek zijn voor bepaalde tumortypen.

Omdat voor het zichtbaar maken van chromosomale afwijkingen levende tumorcellen nodig zijn, is het gebruik van deze technologie zeer beperkt en onbruikbaar voor de routine moleculaire pathologie. Dat komt omdat in de diagnostiek van de pathologie geen levende cellen maar in algemeen van elk weefsel het materiaal wordt gefixeerd in formaldehyde en vervolgens ingebed in een paraffine-blokje. Door deze typische pathologische standaardprocedure kan de morfologie van het weefsel optimaal bestudeerd en als prettige bijkomstigheid kan het materiaal voor meer dan 100 jaar bewaard worden.



In mijn tijd op het LUMC in Leiden, heb ik samen met Philip Kluin moleculaire tests ontworpen waarmee we met behulp van fluorescente-in-situ-hybridisatie een aantal specifieke chromosomale afwijkingen ten behoeve van de classificatie van maligne lymfomen, dat is kanker van de lymfklieren, zichtbaar kunnen maken op routine paraffine-blokjes zodat we deze methode kunnen gebruiken in onze diagnostiek.

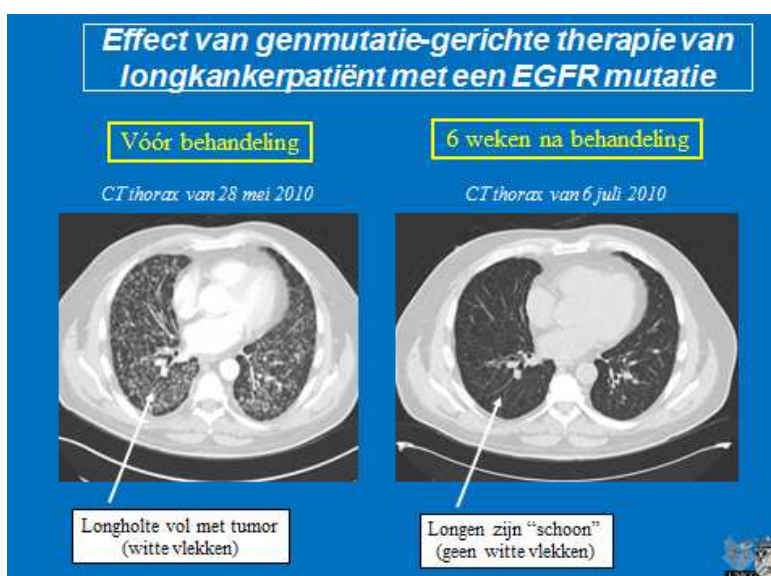
De detectie van dergelijke chromosomale afwijkingen met behulp van fluorescente-in-situ-hybridisatie ten behoeve van de diagnostiek van maligne lymfomen, sarcomen, borstkanker en longkanker is vandaag de dag één van de meest gebruikte methoden in de moleculaire pathologie. Fluorescente-in-situ-hybridisatie wordt voor de doorberekening van de kosten aan de zorgverzekering geclassificeerd als een tarief voor eenvoudige moleculaire diagnostiek. Ik wil benadrukken dat het woord eenvoudig in deze context niet betekent dat fluorescente-in-situ-hybridisatie een eenvoudige methode is.



In tegendeel, de methode is verre van eenvoudig en dat heeft vooral te maken met de beoordeling van de fluorescente-in-situ-hybridisatie-patternen wat een grote expertise vereist van de analisten. Een eerste Europees ringonderzoek voor de externe kwaliteitsborging van de ALK-mutatie test, misschien wel de meest-gebruikte nieuwe test in de moleculaire pathologie wereldwijd, waarvan de uitkomsten vorige maand bekend werden gemaakt, liet zeer zorgelijke resultaten zien. In 29% van de deelnemende Europese laboratoria werd een foutieve uitslag waargenomen, waaronder in 3 van de 8 Nederlandse pathologie-laboratoria. De consequentie voor de patiëntenzorg zijn enorm en ik wil daarmee onderstrepen dat dergelijke “eenvoudige” testen alleen uitgevoerd mogen worden door ISO15189-geaccrediteerde pathologie-laboratoria die voldoende expertise hebben om de kwaliteit van deze testen te waarborgen.

Moleculaire markers om patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor therapie op maat.

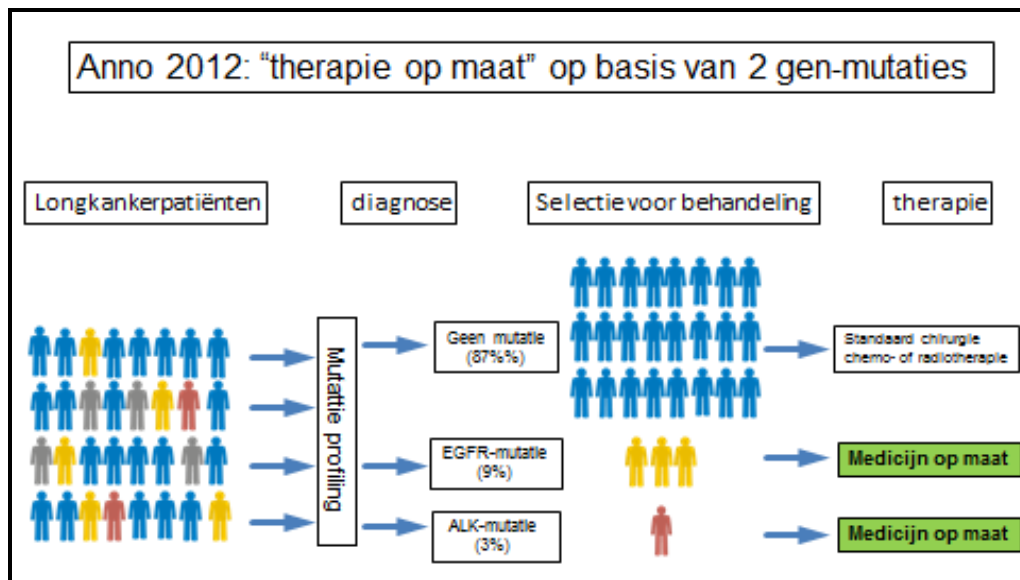
Ik neem u weer even mee terug in de tijd. Nadat in 1960 het Philadelphia chromosoom voor het eerst beschreven werd, duurde het nog eens 13 jaar tot de 2 genen die betrokken zijn in deze chromosomale afwijking geïdentificeerd werden. Doordat functioneel onderzoek inzicht gaf in wijze waarop dit afwijkend eiwit kanker veroorzaakte, bleek het mogelijk om de activiteit van dit afwijkende eiwit te remmen met een geneesmiddel dat specifiek aangrijpt op het afwijkende eiwit dat alleen in de kankercellen aanwezig is. En daarmee was in 2001 één van de eerste genmutatie-gerichte behandelingen een feit geworden.



Hier ziet u een voorbeeld van een longkankerpatiënt die behandeld werd met een specifiek geneesmiddel gericht tegen tumorcellen met een mutatie in EGFR, een gen dat vaak gemuteerd is longkanker. Het effect was zeer opmerkelijk: de tumor is al 6 weken na de start van de behandeling niet meer zichtbaar. De patiënten fleuren zienderogen op en de meeste klachten zijn na enkele weken sterk afgenomen. Omdat dit geneesmiddel alleen aangrijpt op tumorcellen met deze specifieke mutatie, kunnen we patiënten "therapie op maat" gaan bieden. Dat betekent dat op basis van een moleculaire test patiënten geselecteerd kunnen worden, die in aanmerking komen voor een behandeling met een dergelijk specifiek geneesmiddel.

Dit middel wordt dus niet aan iedere patiënt met kanker gegeven, maar alleen aan degene bij wie die behandeling een hoge kans op succes heeft. Omdat dit geneesmiddel niet effectief is bij patiënten zonder deze mutatie, hebben deze patiënten juist alleen maar baat bij

behandeling met standaard chemotherapie. De moleculaire pathologie waarbij de aan- of juist afwezigheid van deze specifieke mutaties bepaald wordt is dus van belang voor een optimale behandelkeuze.

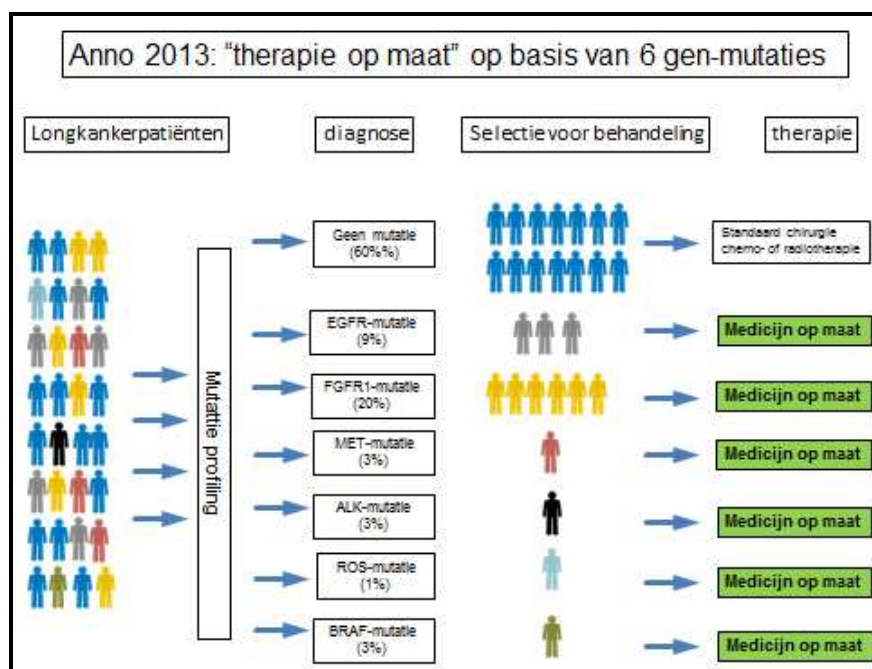


U dient te bedenken dat dit nieuwe geneesmiddel voor het eerst in de literatuur beschreven werd in 2004. In Nederland is vanaf 2009 het gebruik alleen toegestaan voor patiënten met vergevorderde longkanker met een EGFR-mutatie. Een tweede geneesmiddel gericht tegen longtumoren met een ALK-mutatie is pas sinds juli 2012 beschikbaar.

Jammer is wel dat mutaties in deze twee genen in minder dan 15% van alle longtumoren voor komen. Het gevolg is dat er voor de meeste longkankerpatiënten op dit moment deze veelbelovende “therapie op maat” niet beschikbaar is. Ook bij andere kankerpatiënten wordt momenteel in de moleculaire pathologie getest voor genetische afwijkingen voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor therapie op maat met geregistreerde mutatie-gerichte medicijnen. Echter net als bij longkanker komen deze mutaties zelden voor en daarmee is vandaag deze veelbelovende therapie op maat slechts voor een klein deel van deze patiënten mogelijk.

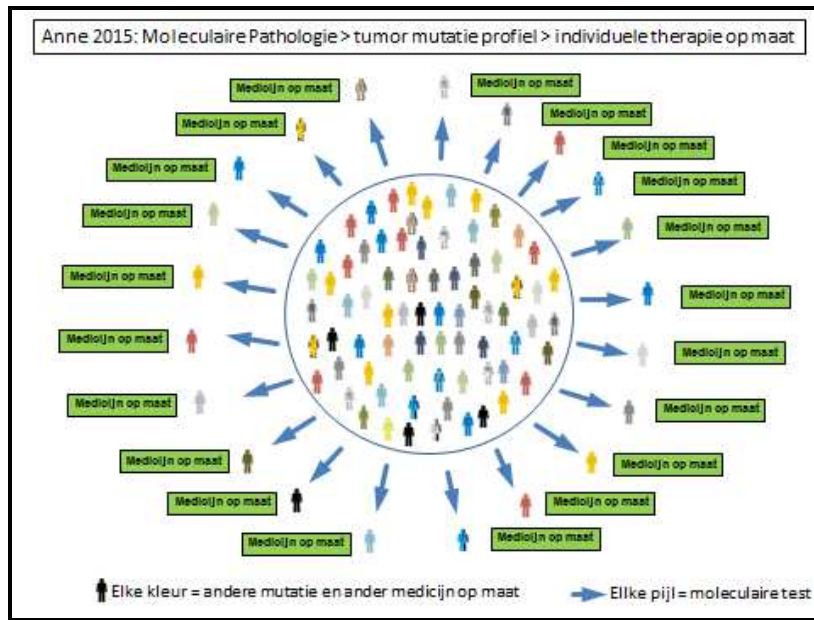
Bij de farmaceutische industrie zijn ondertussen voor vele verschillende genetische afwijkingen honderden genmutatie-specifieke geneesmiddelen in ontwikkeling. Deze nieuwe geneesmiddelen worden momenteel getest in klinische studies, waarin de bijwerkingen, de effectiviteit, kwaliteit-van-leven en kosten worden getoetst bij patiënten met en zonder de betreffende mutaties. Bijvoorbeeld collega Groen van afdeling Longziekten coördineert verschillende Nederlandse en Europese klinische studies waarbij wij als moleculair

referentie-laboratorium nieuwe moleculaire testen uitvoeren. Dergelijke studies zullen informatie geven over welke moleculaire test we het best kunnen gebruiken om die patiënten te selecteren die het meest baat zullen hebben bij behandeling met deze nieuwe gen-specifieke therapie.



Dat betekent dat we in de moleculaire pathologie steeds meer nieuwe klinisch-gevalideerde moleculaire mutatietesten gaan aanbieden zodat de komende jaren voor veel meer longkankerpatiënten therapie op maat beschikbaar komt.

In de next-generation pathologie zal het maken van een mutatieprofiel voor longkanker en vele andere kankertypen een steeds belangrijker onderdeel worden voor de classificatie van tumoren. Vorig jaar zijn er meerdere wetenschappelijke studies beschikbaar gekomen waarin alle voorkomende mutaties in de 21.000 genen in kaart zijn gebracht voor verschillende tumortypen. En daaruit blijkt dat bepaalde mutaties frequent voorkomen en dat in elke tumor meerdere somatische mutaties aanwezig kunnen zijn. Naar verwachting biedt dit mogelijkheden om over een paar jaar een patiënt op basis van zijn specifieke tumor-mutatieprofiel, een individuele therapie op maat te geven.



Nieuwe revolutionaire technische ontwikkelingen maken deze grootschaliger analyses mogelijk. In 2001 kostte het in kaart brengen van het eerste DNA meer dan een miljoen euro en nam de analyse enkele jaren in beslag. Nu kan het voor circa 3000 euro in 3 weken bepaald worden en de verwachting is dat we over enkele jaren deze testen kunnen uitvoeren tegen betaalbare tarieven.

De nieuwe apparatuur bij de Pathologie van de toekomst

2012-2013	2013-2015	2015-2020
Huidige moleculaire Pathologie	next-generation Pathologie	third-generation Pathologie
		
Tumorprofiel: Screening voor 6-8 gen-mutaties	Tumorprofiel: Screening voor 100-500 gen-mutaties	Tumorprofiel: Screening van het hele tumor DNA

Deze third-generation technologie kan vanwege de hoge kosten en veel te lange analysetijd nog niet geïmplementeerd in de huidige moleculaire diagnostiek. Daar is nu meer ruimte voor next-generation-technologie waarmee we binnen enkele dagen een mutatieprofiel

kunnen genereren voor een tiental genmutaties waarvoor op dit moment passende medicijnen beschikbaar zijn. Dergelijke apparatuur is sinds enige maanden verkrijgbaar. Een essentieel verschil met de huidige moleculaire pathologie is dat next- en third-generation pathologie een geavanceerde technische kennis vereist, en vooral de verwerking en analyse van enorme hoeveelheden data lijkt wel de grootste uitdaging. De nieuwe collega's van de next-generation patholoog zijn niet alleen specifiek-opgeleide klinisch moleculair biologen (KMBP) maar ook bio-informatici.

Centralisatie en samenwerking.

Dus volgens mij zijn de snelle geavanceerde technische ontwikkelingen evenals de grootschalige analyse met behoud van hoge kwaliteitsborging in de next-generatie pathologie niet meer uitvoerbaar in elk Pathologie-laboratorium en is centralisatie noodzakelijk. Frankrijk is in 2011 op last van het Ministerie van Volksgezondheid en het Nationale Kanker Instituut verdeeld in 28 regio's, met ieder een centraal laboratorium voor grootschalige analyse wat neerkomt op gemiddeld 2000 mutatietesten per jaar. Ik stel voor om Nederland te verdelen in niet meer dan 5 tot 7 regio's, waarbij in één regionaal moleculair pathologie-laboratorium de geavanceerde moleculaire analyse wordt uitgevoerd bij voorkeur in een instituut waarin top-referente patiëntenzorg, academisch onderwijs en hoogstaand wetenschappelijk onderzoek hand-in-hand gaan. Een structurele samenwerking op gebied van de next-generation sequentie-technologie en daarbij behorende bio-informatica zowel met betrekking tot de implementatie in de huidige diagnostiek als innovatie en onderzoek, is daarbij essentieel.

Een niet onbelangrijk tweede argument voor noodzakelijke centralisatie van deze next-generation pathologie, is dat alleen door de analyse van vele tumoren tegelijk de implementatie van deze dure technologie kosteneffectief zal zijn.

Deze geavanceerde analyse zal resulteren in een overzicht van de bij deze tumor-relevante mutaties en een daarmee geassocieerd behandeladvies. De specifieke mutaties kunnen vervolgens tijdens de behandeling ook decentraal gemonitord worden met minder-geavanceerde goedkoper moleculaire testen. Centralisatie impliceert daarom ook een intensievere regionale samenwerking. Om adequaat in te kunnen spelen op deze nieuwe ontwikkelingen binnen de moleculaire pathologie hebben we in 2009 met de andere 4 pathologie-laboratoria binnen onze regio besloten samen te gaan werken op het gebied van de moleculaire pathologie. De samenwerking is erop gericht om de huidige kennis en expertise te delen en op peil te houden. Door de geavanceerde specifieke apparatuur,

procedures en validatietrajecten met elkaar te delen kan niet alleen een kostenvoordeel behaald worden maar kunnen we door hogere efficiëntie de omlooptijd van de complexe moleculaire pathologie verkorten. Door deze samenwerking kunnen we nu en in de toekomst ook deze geavanceerde next-generation pathologie blijven aanbieden aan de oncologen in onze regionale ziekenhuizen.

Centralisatie impliceert ook een intensievere landelijke samenwerking. Het is onverstandig dat laboratoria deze snelle ontwikkeling in de next-generation pathologie, alleen doen. Een netwerk van laboratoria met dezelfde uitdagingen en de bereidheid om expertise, ervaring, controle-monsters en ondersteuning met elkaar uit te wisselen is een must voor een efficiënte implementatie en een hoge kwaliteitsborging van next-generation pathologie in de huidige diagnostiek. Vandaar dat ik me zeer gelukkig prijs om onderdeel uit te maken van een select groepje (klinisch) moleculair biologen en moleculair pathologen met wie ik al meer dan 15 jaar de moleculaire pathologie een plek in onze gezondheidszorg probeer te geven. Het succes van deze jarenlange samenwerking is te danken aan wederzijds vertrouwen, openheid van zaken en handelen in algemeen belang. Ik hoop dat deze samenwerking de basis blijft voor toekomstige ontwikkelingen. Dergelijke samenwerkingen garanderen ook dat we efficiënt kunnen inspringen op snelle ontwikkelingen en de kans verkleinen dat we onze expertise kwijtraken aan grote commerciële labs. En dit is onwenselijk gezien het moleculaire tumorprofiel slechts één van de bepalingen is die de patholoog gebruikt om de diagnose te stellen.

Hoe zouden we dit kunnen realiseren ?

Centralisatie heeft momenteel volop aandacht binnen de gezondheidszorg zoals blijkt uit de vele op handen zijnde fusies tussen ziekenhuizen en pathologie-laboratoria. Dat is niet alleen het gevolg van kosten maar ook omwille van de verbetering van onze patiëntenzorg. Vandaar dat de Stichting Oncologische Samenwerking, Soncos, in oktober 2012 voor elk tumortype minimumeisen voor zorginstellingen en professionals heeft vastgesteld. De noodzaak van centralisatie binnen moleculaire pathologie wordt ook nog eens geïllustreerd aan de hand van een besluit van de Minister dat vergoeding van de dure medicijnen die sinds juli 2012 gebruikt worden bij de behandeling van melanoompatiënten, alleen mogelijk is als deze specifieke behandeling wordt beperkt tot een klein aantal centra in Nederland. Om te voorkomen dat de Minister of een zorgverzekering bepalen welke pathologie-laboratoria welke moleculaire testen mogen doen, is het verstandig binnen onze beroepsgroep initiatief te nemen. Jammer genoeg ervaar ik vanwege de potentieel interessante inkomstenbron van de verwachte enorme toename van moleculair-

pathologische testen, veel concurrentie tussen pathologie-laboratoria. Volgens mij ligt hier een taak voor de NVVP om nu een duidelijk standpunt in te nemen en zodoende concurrentie en kwaliteitsverlies te voorkomen. Ik pleit daarnaast tevens voor de oprichting van een overkoepelende instantie waarin de Pathologie participeert in samenspraak met Minister, oncologen en zorgverzekering naar model in Frankrijk of België.

Verbetering van de moleculaire diagnostiek van longkanker.

De snelle ontwikkelingen op het gebied van de next-generation pathologie hebben ook een grote impact bij de behandelende artsen, in feite onze klanten die de moleculaire diagnostiek bij ons aanvragen. In de opstartfase van deze nieuwe diagnostiek, waren veel oncologen ontevreden over de service van de pathologie vooral omdat zij van mening waren dat de moleculaire uitslagen veel te lang op zich lieten wachten en duur zijn. Omdat ik benieuwd was naar de tevredenheid van de oncologen op dit moment en of we de diagnostiek kunnen verbeteren, heb ik vragenlijsten gemaakt en gestuurd aan alle longartsen en alle pathologie-afdelingen in Nederland. Op de vraag aan de longartsen wat de belangrijkste factor is voor het uitvoeren van moleculaire testen, staan kwaliteit en een uitgebreide beschrijving van de mutatie aan top. Op de derde plaats wordt doorlooptijd genoemd.

Kwaliteit is en blijft belangrijk.

Het doet mij bijzonder genoeg als klinisch moleculair bioloog (KMBP) te horen dat longartsen mijn mening delen dat kwaliteit heel belangrijk is. Om de kwaliteit van de moleculaire pathologie met de verwachte enorme toename van moleculaire testen te waarborgen is goed-opgeleid personeel, werken volgens strikte werkvoorschriften, gescheiden ruimtes om contaminaties te voorkomen en voldoende interne/externe controle-monsters vereist. Kwaliteit dient getoetst te worden aan de hand van jaarlijkse monitoring en deelname aan rondzendingen. Ik ben van mening dat de minimale kwaliteitseis voor het uitvoeren van moleculaire pathologie accreditatie volgens CCKL of ISO15189 is, een visie die de NVVP nu ook deelt. Uit de enquête blijkt echter dat slechts 50% van de pathologie-laboratoria CCKL-geaccrediteerd is.

Verbetering van de doorlooptijden.

Uit de vragenlijst kwam ook naar voren dat 19 van 35 longartsen uit verschillende ziekenhuizen ontevreden zijn over de gemiddelde doorlooptijd van de analyse bij de pathologie. Op de vraag wat de gemiddelde doorlooptijd is tussen het moment van aanvragen en het ontvangen van de moleculaire uitslag, blijkt dat 63% van de longartsen de

uitslag binnen 10 werkdagen ontvangt en slechts 11% binnen een week. Ik heb de zelfde vraag ook aan de 15 deelnemende pathologie-laboratoria gesteld, en interessant is dat 94% van de pathologen aangeeft de analyses binnen 10 werkdagen en 40% zelfs binnen een week te versturen. Niet geheel onverwachts geven alle pathologie-laboratoria aan tevreden te zijn met de doorlooptijden, duidelijk anders dan hun klanten. Een verklaring voor dit verschil is de tijd die nodig is voor het aanleveren van materiaal voor analyse en van het verslag met de uitslag. In onze intensieve samenwerkingsovereenkomst met de Pathologie Friesland versturen we vanaf begin dit jaar onze uitslagen niet meer per post maar elektronisch wat een tijdwinst van 2-4 dagen zal opleveren. Verder is er nog winst te halen door het materiaal tijdig aan te leveren en door de analyses meer dan 1x per week te gaan uitvoeren. De SONCOS-norm is maximaal 3 weken, maar gezien we in ons huidige oncologische zorgtraject naar wachttijden van maximaal 1 week streven, blijft verbetering van de doorlooptijden van de moleculaire pathologie een belangrijk aandachtspunt en, zoals uit de enquête blijkt, ook de bewustwording van de pathologen dat onze klanten nog niet tevreden zijn.

Kennisoverdracht en communicatie.

Om ons pakket aan moleculair pathologische testen optimaal samen te stellen op de steeds veranderende behandelmogelijkheden, is regelmatig structureel overleg met de behandelende artsen essentieel. Mijn structurele overleg dat ik al jaren onderhoud met collegae Geke Hospers (afdeling Medische Oncologie, UMCG) en Harry Groen (afdeling Longziekten, UMCG), ervaar ik als heel waardevol en stimulerend. Vorig jaar ben ik gestart samen met de regionale moleculaire pathologen uit Friesland en Winschoten, met een structureel overleg met de oncologen uit onze regio waarbij we onze service toelichten, nieuwe ontwikkelingen bespreken en luisteren naar hun wensen. Uit de enquête blijkt dat de longartsen informatie over nieuwe ontwikkelingen grotendeels halen uit dergelijk collegiaal overleg, regionale informatieavonden en congressen, terwijl websites nauwelijks gebruikt worden. Feit dat de longartsen zo tevreden zijn over regionale informatieavonden, zie ik als een uitdaging om binnen onze regio niet alleen informatieavonden te organiseren voor longartsen, longpathologen en AIOS, maar deze aanpak ook uit te rollen naar de oncologen van de andere disciplines.

Onderwijs en opleiding.

Ik hoop dat ik u heb kunnen overtuigen dat ik zeer enthousiast ben over moleculaire pathologie. Ik zal mijn best doen deze nieuwe ontwikkelingen in pathologie te vertalen in ons

onderwijsprogramma en mijn enthousiasme ook aan de medische studenten over te blijven brengen.

Met veel plezier werk ik dagelijks samen met jonge promovendi. Mijn stijl is om ze te stimuleren kritisch te leren denken en elkaar wetenschappelijk uit te dagen. Kwaliteit en zelfstandigheid staan daarbij voorop. Maar omgekeerd, leren mijn promovendi mij iedere dag bij en ik ervaar dit werk als zeer stimulerend.

De moleculaire pathologie is tegenwoordig geïntegreerd in de opleiding tot patholoog. Die is echter alleen gericht op de huidige diagnostiek en de nieuwe ontwikkelingen waar de jonge patholoog straks mee van doen krijgt is nog onderbelicht. Ik zal me inzetten om binnen onze eigen opleiding in UMCG daar meer aandacht voor te hebben. Op verzoek van de NVVP, zijn collega Thunnissen en ik gevraagd om een specifieke BOP-cursus voor pathologen-in-opleiding te organiseren. Ik heb die uitnodiging met veel plezier aangenomen.

De next-generation pathologie vereist ondersteuning van specifiek-opgeleide klinisch moleculair biologen (KMBP). Omdat er geen opleiding bestond voor dergelijke werkzaamheden binnen de pathologie hebben we in 2004 een taakgroep opgericht om de opleiding voor klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) uit te werken. In mei 2012 na een periode van 8 jaar werd de opleiding vastgesteld door de NVVP. Als lid van de registratiecommissie kan ik u melden dat in de komende maanden de eerste klinisch moleculair biologen in de Pathologie (KMBP) officieel erkend zullen worden. Ik hoop dat u met mij eens bent dat er geen mooier voorbeeld is waarbij een nieuwe technologie binnen onze beroepsgroep aanleiding was tot een opleiding van niet-pathologen als een officieel onderdeel van de NVVP. Ik ben er trots op dat ik heb mogen bijdragen aan deze opleiding en zie uit naar het opleiden van jonge next-generation klinisch moleculair biologen in de Pathologie (KMBP).

Mijn onderzoek.

Ik heb in mijn rede al een aantal voorbeelden van mijn klinisch-gerelateerd onderzoek genoemd. Ik prijs mij gelukkig dat in het UMCG een prima infrastructuur aanwezig is voor dit type translationeel onderzoek en dat de Pathologie mij sinds mijn komst naar Groningen in 2001 in de gelegenheid gesteld heeft om mijn eigen onderzoek te starten naar de moleculaire en functionele ontrafeling van processen die ten grondslag liggen aan progressie, metastasering en therapierespons. Met dergelijk translationeel onderzoek

probeer ik een brug te slaan tussen laboratorium en kliniek, en dat is alleen mogelijk op basis van multidisciplinair samenwerkingsverbanden. Mijn wetenschappelijke onderzoek naar kanker van het hoofd-halsgebied heeft geleid tot een intensieve en stimulerende structurele samenwerking tussen de afdelingen Pathologie, Kaakchirurgie, KNO, oncologische Radiotherapie en Epidemiologie. Deze onderzoekslijn is ingebed in verschillende onderzoeksscholen en representeert één van de 3 speerpunten van het wetenschappelijk onderzoek binnen de Werkgroep Hoofd-Hals-Oncologie UMCG/Medisch Centrum Leeuwarden. Verder vormt deze werkgroep de basis voor patiëntenzorg als onderdeel van het UMC Groningen Cancer Center, opleiding en onderwijs en is officieel erkend door de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals-Tumoren als één van de hoofd-hals-oncologie centra in Nederland. In mijn tweede onderzoekslijn staat de identificatie van methylatie-markers waarmee we in uitstrijkjes baarmoederhalskanker vroegtijdig proberen op te sporen centraal, alleen mogelijk vanwege de vruchtbare jarenlange samenwerking met de Oncologische Gynaecologie.

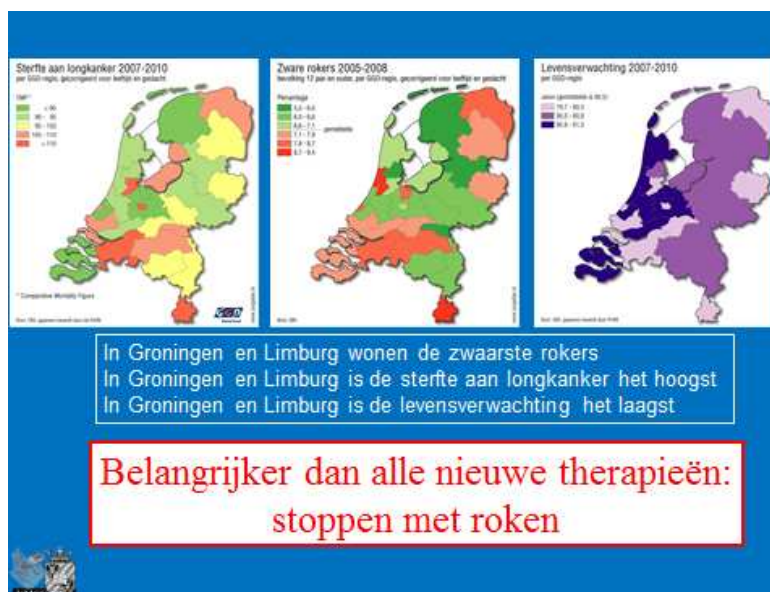
Als onderdeel van mijn leeropdracht wil ik mijn onderzoeksactiviteiten op het gebied van de longoncologie intensiveren samen met Wim Timens, Jeroen Hilterman en Harry Groen. Immers het minder goede nieuws van mijn rede is dat ondanks het fantastische effect van de innovatieve therapie op maat, bij alle patiënten de tumor geleidelijk weer terugkomt. Op dit moment is er nog niet veel bekend hoe het komt dat tumoren ongevoelig worden voor deze nieuwe generatie medicijnen, behalve dat deze therapie-ongevoelig-geworden tumoren, andere genetische veranderingen hebben die niet in de oorspronkelijke tumor aanwezig waren. Verder moet u zich bewust zijn dat de genmutatie-gerichte therapie helemaal niet gericht is tegen de mutaties die we detecteren in het DNA maar tegen het vaak afwijkende eiwitmolecuul. Door het mutatie-profiel te combineren met de hoeveelheid eiwit of de enzymactiviteit, wat we het metabooloom, transcriptoom en proteoom van de tumor noemen, hoop ik een beter inzicht te krijgen in mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de resistentie tegen deze therapie zodat we deze patiënten kunnen blijven behandelen en ook longkanker uiteindelijk een chronische ziekte wordt. Ik verwacht dan ook dat het meten van de hoeveelheid eiwit of de enzymactiviteit ook een belangrijke rol zal krijgen in de next-generation Pathologie. Dus next-generation pathologie is zeker niet beperkt tot genmutatieanalyse, de indruk die u wellicht heeft aan het einde van mijn rede.

Mijn laatste woorden wil ik aan u richten. Mijn leeropdracht is het opsporen van genetische veranderingen om kankerpatiënten de optimale therapie te geven.

Maar veel van de kankers worden veroorzaakt door factoren die we zelf in de hand hebben. Een aantal beroemdheden die lijden aan of zijn overleden ten gevolge van keel- of longkanker, staan ook bekend als zware rokers.



De recente algemene cijfers laten gelukkig zien dat het rookgedrag in Nederland afneemt. Echter als we kijken naar rookgedrag per provincie dan zien we dat een groot deel van het publiek hier aanwezig in de 2 regio's woont met de meeste zware rokers, de hoogste sterfte aan kanker en de hoogste sterfte aan longkanker. De vele reclamespotjes, de zoveelste recente actie van het KWF, de waarschuwingen op de pakjes sigaretten, hebben nog steeds te weinig effect op het rookgedrag van jongeren.



Daarom zouden juist mensen zoals onze Minister van Volksgezondheid en de president van Amerika het goede voorbeeld moeten geven. Voorkomen werkt nog altijd beter dan genezen.

De ontwikkelingen op het gebied van nieuwe veelbelovende behandelmogelijkheden voor kankerpatiënten verkeert in een indrukwekkende stroomversnelling door de opkomst van een nieuwe generatie medicijnen. Ik heb u laten zien dat voor de selectie van dié patiënten die optimaal baat hebben bij therapie op maat, binnen de pathologie de komende jaren technische vernieuwingen nodig zijn die hun weerga niet kennen. Maar de consequenties voor de kankerpatiënt zullen eveneens groot zijn, namelijk medicijnen met minder bijwerkingen en een betere werking.



Ik heb gezegd.

Bronvermelding en suggesties voor literatuur.

Boveri T. Ueber mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verh Phys-med Ges Würzburg NF.* 1902;35:67–90.

Somaiah N, Simon NG, Simon GR. A tabulated summary of targeted and biologic therapies for non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(16 Suppl 5):S342-68.

Rowley JD. Chromosome translocations: dangerous liaisons revisited. *Nat Rev Cancer.* 2001 Dec;1(3):245-50.

Balmain A. Cancer genetics: from Boveri and Mendel to microarrays. *Nat Rev Cancer.* 2001 Oct;1(1):77-82.

Braithwaite PA, Shugg D. Rembrandt's Bathsheba: the dark shadow of the left breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1983 Sep;65(5):337-8.

Nowak F, Soria JC, Calvo F. Tumour molecular profiling for deciding therapy-the French initiative. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012 Jul 10;9(8):479-86.

Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010 Jan;11(1):31-46.

Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell.* 2012 Feb 3;148(3):409-20.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.

Loman NJ, Misra RV, Dallman TJ, Constantinidou C, Gharbia SE, Wain J, Pallen MJ. Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. *Nat Biotechnol.* 2012 May;30:434-9.

Dequeker E, Thunnissen E. General Report of ESP Lung External Quality Assessment Scheme 2012 (ESP Lung EQA 2012a, 9 Jan 2013). Info via: http://lung.eqascheme.org/info/public/alk_index.xhtml

SONCOS multidisciplinaire normeringrapport oncologie (versie 06 Sept 2012). Internetsite SONCOS 2012. Beschikbaar via: <http://www.soncos.org/Archief.html>. Geraadpleegd op 21 januari 2013.

Schippers EI, Minister van VWS. Overheveling medisch specialistische geneesmiddelen. Brief aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal (kenmerk MC-U-3125851, d.d. 17 Aug 2012).

Gegevens van Centraal Bureau Statistiek (CBS) en Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Internetsite Nationale Kompas Volksgezondheid. Beschikbaar via: <http://www.nationaalkompas.nl>. Geraadpleegd op 5 Jan 2013.

Schuuring E. Verbetering van de Moleculaire Diagnostiek van Longkanker. Voorlopige resultaten van Enquête onder longartsen en pathologen/KMBP uitgevoerd tussen 21 Dec 2012 en 21 Jan 2013 (publicatie in bewerking; zie <http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Pathologie/Research/Pages/Biographies.aspx>).

Ion Torrent PGM Sequencer en 3500 Genetic Analyzer. <http://www.lifetechnologies.com>

HiSeq 2500/1500 sequence System. <http://www.illumina.com/systems/sequencing.ilmn>