

Zicht op de patiënt



Geachte rector, geachte aanwezigen,

Als kind keek ik naar de serie "All creatures great and small" waarin de dierenarts James Harriot een ziek paard, koe of hond helpt. Hierdoor geïnspireerd, wilde ik dierenarts worden! Dat plan liep echter anders. Ik werd drie keer uitgeloot voor de studie diergeneeskunde en in plaats daarvan studeerde ik biologie in Utrecht. Na een promotie in Leiden en een korte postdoc in Edinburg was het voor mij echter duidelijk dat mijn roeping toch geneeskunde was. Niet diergeneeskunde maar de humane geneeskunde, en in 2000 startte ik de opleiding in Nijmegen. Gelukkig maar, anders had ik hier vandaag niet gestaan. Want vandaag sta ik hier – in het volle zicht – om U kennis te laten maken met de mogelijkheden van moleculaire beeldvorming, in het bijzonder binnen de medische oncologie, en wat dit

kan betekenen voor de individuele patiënt. In de spreekkamer tracht ik de mens die tegenover me zit echt te zien en dit persoonlijke contact was voor mij een belangrijke drijfveer om arts te worden. Mijn spanning om hier voor U te staan valt in het niet bij de spanning die een patiënt ervaart op het moment dat hij of zij bij ons in het zicht komt. Dan gaat het over iets veel essentiëlers, over leven en dood. Hoewel we gelukkig ook kunnen genezen is kanker in vele gevallen uiteindelijk nog steeds een dodelijke ziekte. De confrontatie hiermee is begrijpelijkerwijze een schok. Aan ons zorgverleners de taak om goed zicht te hebben op de situatie van iedere patiënt, diens wensen en verlangens, hoop en angsten. Wij als hulpverleners moeten ook een goed overzicht geven van de behandel mogelijkheden en onmogelijkheden zodat de patiënt gesteund door ons een weloverwogen keuze kan maken. Hiervoor zijn soms extra testen behulpzaam. Dat laatste omvat ook de moleculaire beeldvorming, een techniek om meer inzicht te krijgen in de ziekte bij de individuele patiënt. ZICHT OP DE PATIENT is dan ook op velerlei wijze mijn leidraad en met deze rede aanvaard ik de leerstoel *Toepassing van de moleculaire beeldvorming in de medische oncologie*.

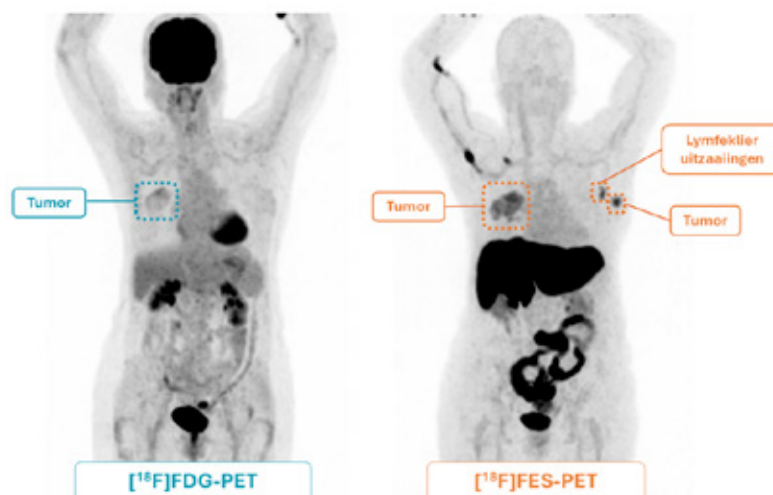
Ik ga u vanmiddag meenemen in een aantal klinische vragen waarbij moleculaire beeldvorming met behulp van positron emissie tomografie, of te wel PET, van belang kan zijn. Ik zal beginnen met hoe we dit gebruiken voor de

diagnostiek van kanker.

Als we het in de volksmond hebben over een PET scan dan bedoelen we meestal een scan waarbij gebruik gemaakt wordt van de speurstof, of tracer, radioactief-gelabeld suiker, of te wel fluordeoxyglucose dat gekoppeld is aan het radioactieve deeltje ^{18}F . Ik zal dit in de rest van mijn verhaal FDG noemen.

Na toediening via een infuus verspreidt de tracer zich over het lichaam en kan een PET camera het radioactieve signaal opvangen. Omdat kankercellen een andere stofwisseling hebben dan gezonde cellen verbruiken ze veel suiker en hier maken we in de dagelijkse praktijk veelvuldig gebruik van. De verdeling van FDG over het lichaam geeft ons waardevolle informatie, bijvoorbeeld of er uitzaaiingen van kanker zijn. Maar zoals met alle technieken, zijn er ook valkuilen. Bijvoorbeeld: In het geval van een ontsteking verbruikt het afweersysteem ter plaatse ook veel suiker en kan men dus een ophoping van FDG zien. Ook nemen sommige organen altijd veel FDG op, bijvoorbeeld de hersenen en actieve spieren, zoals ons hart dat altijd klopt. En naast deze bekende vals positieven – er is opname maar geen kanker – zijn er ook soorten kanker die geen FDG opnemen en die we dus niet zien met deze tracer.

Rede uitgesproken door prof. Willemien Menke-van der Houven van Oordt op 16 januari 2026, ter aanvaarding van het ambt van hoogleraar, met als leeropdracht 'Application of Molecular Imaging in Medical Oncology', aan de Vrije Universiteit.

FES PET voor diagnostiek borstkanker**Vroege hormoongevoelige borstkanker**

Figuur 1. Stadiering vroege hormoongevoelig (ER+) borstkanker met FDG PET en FES PET.

Gebruik van PET bij borstkanker

Ter illustratie wil ik het fictieve verhaal vertellen van één van mijn patiënten, die we Mevrouw Jansen zullen noemen. Mevrouw Jansen is in de 50 en constateert op een dag een knobbel in haar rechter borst. De huisarts verwijst haar naar het ziekenhuis en de diagnose borstkanker wordt gesteld met een foto - de mammografie- en een hapje weefsel van de borst - het biopt. Daarmee wordt mevrouw Jansen doorverwezen naar mij voor een 'neoadjuvante' behandeling. Dat is chemotherapie die voorafgaat aan de operatie om de kanker te verkleinen. Dit maakt een minder ingrijpende operatie mogelijk en vergroot de kans op genezing.

Het gezicht van mijn patiënte spreekt boekdelen, we willen allebei dat ik kan zeggen dat onze behandelingen haar zullen genezen en dat de bijwerkingen mee vallen. Om het beste plan voor haar te maken, moet ik precies weten waar de kanker in haar lichaam zit. Volgens de richtlijn maken we een FDG PET scan - dat is meestal heel nuttig.

Maar mijn patiënte heeft een langzaam groeiende, hormoongevoelige borstkanker. De FDG PET blijkt een onvolledig beeld van haar ziekte te geven, en dat is een probleem. Als niet alle aangedane plekken gezien en behandeld worden, dan wordt haar risico op latere uitzaaiingen en daarmee het uiteindelijke overlijden groter. Andersom, als bij het eerste bezoek de ziekte al elders in het lichaam is uitgezaaid, kunnen we haar niet meer genezen en moeten we vooral de behandeling doseren zodat de kwaliteit van leven behouden blijft. De vraag is nu welke andere tracer dan FDG wel een goed beeld van haar ziekte zou kunnen geven?

Hiervoor onderzochten we ¹⁸F gelabeld fluoroestradiol, dat ik verder zal afkorten tot FES. FES is niets anders dan het vrouwelijk hormoon oestradiol dat aan de hormoonreceptor bindt. Dus met FES zou je alle hormoonreceptor positieve plekken in het zicht moeten hebben. Mevrouw Jansen ondergaat in het kader van de FORESIGHT studie een tweede PET scan met FES. De FDG

PET gaf geen volledig beeld van haar ziekte. Op de FES PET scan zien we namelijk niet alleen rechts maar ook aan de linker kant borstkanker, met lokale uitzaaiingen in de okselklieren. Zonder de FES PET hadden we dit niet geweten. De behandeling van mevrouw Jansen werd aangepast en hiermee werd de kans op genezing vergroot.

De Foresight studie heb ik destijds opgezet met Otto Hoekstra, onze hoogleraar Nucleaire Geneeskunde die helaas niet langer onder ons is. Misschien kan ik beter zeggen dat Otto mij de goede kant op geduwd heeft, want dat was Otto ten voeten uit. Goede ideeën aan jonge - en niet meer zo jonge ;) - onderzoekers voeren om deze te stimuleren tot het opzetten van mooi onderzoek, liefst in een samenwerking tussen de verschillende disciplines.

Mijn PhD studenten Lemonitsa, Ramsha en Jelijn hebben de studie opgestart, uitgevoerd en samen met onze nucleair geneeskundigen Daniela Oprea, nu bij het Radboud, en Ben Zwezerijnen de

analyses gedaan, waarbij we de eerste aanwijzingen vonden dat FES PET inderdaad beter is dan FDG PET om de ziekte geheel in beeld te hebben (figuur 1).

Hoe verder? Samen met het borstkanker team van AmsterdamUMC gaan we binnenkort een grotere vervolgstudie starten waarbij we hopen de waarde van FES PET te bevestigen. Ook gaan we onderzoeken of FES PET na afloop van de neoadjuvante chemotherapie de respons hierop beter kan voorspellen dan de huidige standaard, een MRI van de borst. Zoals ik al eerder zei, het is van groot belang om goed geïnformeerd te zijn over de uitgebreidheid van de ziekte, dat geldt ook weer vooraf aan de operatie, zodat de chirurg een minimale maar wel complete ingreep uit kan voeren. Daarnaast heeft FES PET ook beperkingen. Het geeft niet altijd voldoende diagnostische informatie waar ik en mijn patiënte in de spreekkamer wel op zitten te wachten. Daarom richten we onze aandacht ook op tracers zoals Fibroblast activating



Illustratie: Roos Menke

protein inhibitor, kortweg FAPI. FAPI bindt aan het steunweefsel rondom de kankercellen en de opname is daarmee onafhankelijk van het suikerverbruik - wat je ziet met FDG - en de expressie van de hormoonreceptor - wat je ziet met FES. De eerste studies laten zien dat een FAPI PET heel gevoelig is om uitzaaiingen van allerlei soorten kanker op te sporen.

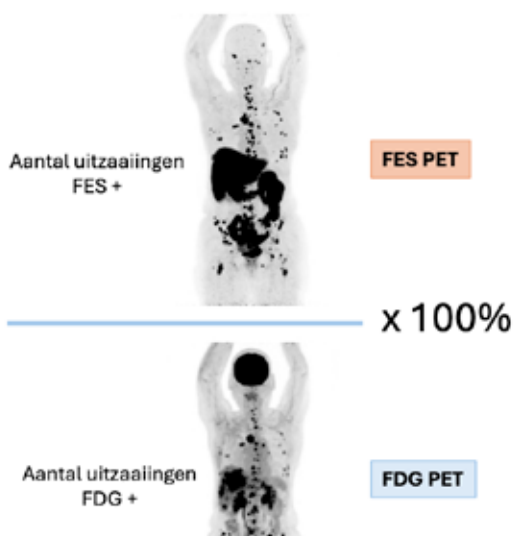
Ik verwacht dat het de komende jaren duidelijker zal worden wat de waarde is van deze nieuwe tracers. Mijn streven zal zijn om een beslisboom

op te stellen in welke situatie welke tracer, FDG, FES of FAPI, het meest betrouwbaar te gebruiken is. Het doel is om maar 1 scan te maken waarmee we de ziekte in kaart hebben om een optimaal behandelplan voor de individuele patiënt met vroege borstkanker op te kunnen stellen.

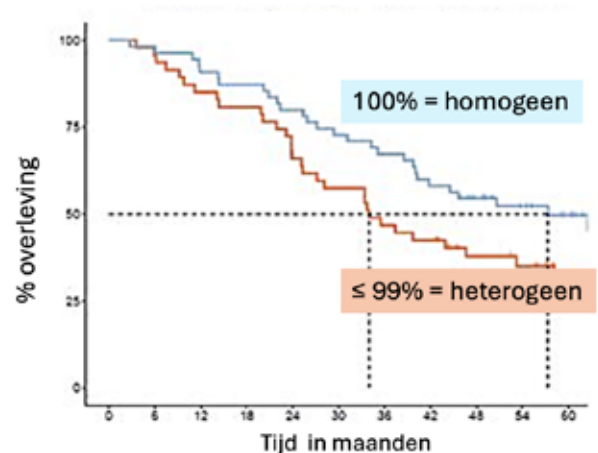
Heterogeniteit van de ziekte in beeld mbv PET

Ik kom weer terug bij mevrouw Jansen. Zeven jaar na de oorspronkelijke behandeling komt zij bij de huisarts

Heterogeniteit voorspelt prognose



Uitgezaaid hormoongevoelige borstkanker



Figuur 2. Heterogeniteit van ER+ lesies in uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker is gecorreleerd met een slechtere overleving.

met klachten over verspringende pijn in de botten. Fysiotherapie baat niet. Uiteindelijk wordt er 'een foto' door de huisarts gemaakt en op basis daarvan wordt zij ingestuurd.

Helaas blijkt er sprake te zijn van uitgezaaide borstkanker en dat betekent voor haar dat ze niet meer kan genezen. Het verdriet van dit bericht is groot en ze wil weten wat dit voor haar betekent.

Voor het nieuwe behandelplan wordt standaard eerst een biopt van een uitzaaiing genomen om de eigenschappen van de kanker vast te stellen, zoals de aanwezigheid van de hormoonreceptoren. Echter, dit geeft maar beperkte informatie, aangezien een biopt maar een klein hapje is uit 1 uitzaaiing. We weten niet wat er elders speelt. Verschillen tussen de uitzaaiingen, zogenaamde heterogeniteit, zou wel eens van belang kunnen zijn voor haar vooruitzichten.

Met PET kun je een 'whole body' beeld krijgen, van alle uitzaaiingen en de mogelijke onderlinge verschillen. Voor borstkanker zijn we al in 2015 begonnen om FES PET hiervoor te onderzoeken in de grote multicentre, 'multi' PET scan IMPACT studies, onder andere bij uitgezaaide borstkanker onder leiding van Liesbeth de Vries en Carolien Schröder van het UMC Groningen. We hebben daarin onder andere laten zien dat als niet alle uitzaaiingen FES opnemen - met andere woorden er is heterogeniteit in de aanwezigheid van de hormoonreceptor tussen de uitzaaiingen, patiënten een slechtere prognose blijken te hebben. Hiernaast ziet u de uitkomsten van de studie, in de vorm van twee overlevingscurves met de tijd op de horizontale as (figuur 2). De rode curve van de patiënten met heterogene ziekte daalt sneller - patiënten overlijden sneller - dan de blauwe curve met de patiënten met homogene ziekte. Dat klinkt ook logisch, als kankercellen verschillen hebben ze

immers een groter repertoire om ondanks behandelingen resistent te worden. Hiermee hebben we de eerste aanwijzingen dat heterogeniteit op de FES PET een biomarker voor de prognose kan zijn.

Ik zag mijn patiënte op het moment dat we in AmsterdamUMC samen met UMC Groningen een vervolgstudie, de SONimage studie, waren gestart om te onderzoeken of deze heterogeniteit op de FES PET ook de therapie respons op behandeling kan voorspellen. Ik vroeg haar om mee te doen en dat betekende voor haar een extra buisje bloed en een extra FES PET voor start van haar behandeling. We hebben namelijk verschillende opties, een enkel tablet anti-hormonale therapie dat bij veel vrouwen heel goed werkt en weinig bijwerkingen heeft. Of meteen een combinatie van het hormoontablet met een zwaardere middel, een CDK 4/6 remmer, met meer bijwerkingen, maar ook een langere tijd tot resistentie. Onze collega's van de landelijke SONIA studie hebben in samenwerking met zo goed als heel Nederland en de BOOG - onze nationale organisatie voor wetenschappelijk onderzoek bij borstkanker-, aangetoond dat we over het algemeen deze combinatie kunnen bewaren tot een later tijdstip, en daarmee de bijwerkingen en de duur ervan kunnen verminderen. Maar voor de individuele patiënt kan dat anders zijn. Nu we de eerste aanwijzingen hebben dat heterogeniteit op de FES PET een relatie heeft met de prognose, onderzoeken we in samenwerking met Sjoerd Elias uit het UMC Utrecht of we hiermee ook kunnen voorspellen wie de meeste baat heeft van welke therapie. We verwachten de uitkomsten binnenkort. Mijn patiënte begreep het nut van het onderzoek en deed belangeloos mee.

Met medewerking van heel veel patiënten zoals zij in verschillende studies hebben we in Nederland inmiddels veel kennis vergaard over FES PET. In AmsterdamUMC krijgen

we regelmatig patiënten verwezen met een klinisch dilemma, bijvoorbeeld als niet duidelijk is of er sprake is van borstkanker. FES PET draagt nu dus al vaak bij aan een betere patiëntenzorg in de dagelijkse praktijk.

Daarnaast vormen al deze scans een prachtige bron voor toekomstig onderzoek. Daarom zijn we bezig om een FES PET databank op te zetten om alle gegevens hiervoor beschikbaar te kunnen stellen.

Ook is het mijn wens om samen met de nucleair geneeskundigen workshops op te zetten voor geïnteresseerde medisch oncologen en hun lokale nucleair geneeskundige gezamenlijk, zodat ze met elkaar de ins en outs van deze techniek beter leren kennen om het optimaal te kunnen gebruiken.

Response evaluatie mbv PET

Mevrouw Jansen is ondertussen begonnen met een tablet anti-hormonale therapie. Zoals veel patiënten met uitgezaaide kanker is ze bezorgd over haar toekomst, kan ze nog die grote reis maken, kan ze het afstuderen van haar kind meemaken? Aan ons behandelaren ook de vraag of er een biomarker is zodat we snel weten of een therapie aanslaat? We hebben hiervoor onder andere de waarde van een early FDG PET, 2 weken na start van de therapie, onderzocht. De gedachte is dat als de ziekte reageert op de therapie de kankercellen minder actief zullen zijn dan vooraf, en dus minder suiker nodig zullen hebben. Ik maak hiervoor een uitstapje naar darmkanker omdat we binnen de IMPACT studies in AmsterdamUMC de lead hadden in de studie bij uitgezaaide darmkanker, en het was mijn eerste grote PET studie. Mijn toenmalige baas Henk Verheul stuurde me hiervoor naar de cursus in 'Flims', destijds inderdaad nog in een prachtig hotel in de Zwitserse bergen. U kunt het zich het beste voorstellen als een retraite in een soort snelkookpan setting, met andere beginnende onderzoekers die

lezingen volgen en onder begeleiding van fantastische internationale experts een klinisch protocol schrijven, en dat binnen één week. Ik kan het iedere jonge onderzoeker van harte aanraden! Met de promovendi Erik en Sophie onderzochten we of we het effect van cetuximab, een therapie die de groeireceptor genaamd EGFR remt, bij colorectale tumoren konden voorspellen. Destijds was er geen goede selectie mogelijk voor wie er nu daadwerkelijk baat van had.

De uitkomsten weergegeven met de FDG opname maat 'total lesion glycolysis', of te wel het totale suikerverbruik in de uitzaaiingen kon een goed onderscheid maken tussen patiënten die baat hadden – deze lieten een afname van minimaal 15% van de TLG zien – en de patiënten die geen baat hadden, waarbij er een stijging of maar beperkte daling (< 15% in de TLG te zien was. Dus de early FDG PET lijkt de respons op anti-EGFR therapie heel goed te kunnen voorspellen. Hoewel we voor ogen hadden om dit in de dagelijkse klinische praktijk te gebruiken, liep het iets anders. We hebben namelijk ook kunnen bevestigen dat twee ondertussen ontdekte, simpelere biomarkers net zo goed zijn. Namelijk of de kanker aan de rechter kant van de dikke darm zit, of als er mutaties zijn in twee genen, te weten RAS of BRAF. Ook dat is wetenschap, een onderzoeksidee dat op zich valide is en ook een hoopvolle biomarker oplevert, kan ingehaald worden door een nieuwe, makkelijkere verkrijgbare test.

Voor borstkanker hebben we in IMPACT inderdaad ook laten zien dat er muziek zit in de early FDG en we hopen daar nog een vervolgstudie voor op te kunnen zetten om het te bevestigen, zodat het in de dagelijkse klinische praktijk gebruikt kan worden.

Met PET kunnen we het medicijn in de patiënt volgen

Na deze meer op de dagelijkse praktijk gerichte voorbeelden, ga ik u nu

meenemen naar meer fundamentele vragen die relevant kunnen zijn voor de verbetering van huidige of toekomstige behandelingen voor onze patiënten. Een van de veronderstellingen voor een goed effect is dat een medicijn ook daadwerkelijk in de tumor terecht komt. Heel simpel, als het er niet zit kan het de kankercellen ook niet doden. Maar eigenlijk weten we heel weinig over hoe dat nu gaat bij patiënten. Zijn er verschillen tussen patiënten? Tussen de individuele uitzaaiingen of in de uitzaaiing zelf? Dat weten we allemaal niet zo goed.

Met PET kunnen we dit real time in de patiënt onderzoeken. Danielle Vugts, onze hoogleraar radiochemie, heeft vorig jaar met haar rede *Zicht op Medicijnen*, al uiteengezet dat haar mogelijkheden om geneesmiddelen te labelen bijna onbegrensd zijn. U begrijpt dus dat wij heel veel samen werken.

Het eerste voorbeeld om de route van medicijnen te traceren betreft het effect van een nieuwe verpakking voor chemotherapie, die ontwikkeld is door Cristianne Rijken. Deze nieuwe verpakking betreft een nanobody, een soort zeepbel waarin het reeds bekende chemotherapeutikum docetaxel zit. Het voordeel van een nanobody zou zijn dat het lang in het lichaam aanwezig blijft, waardoor er veel langer chemotherapie bij de kankercellen afgeleverd kan worden en het daarmee effectiever zou kunnen zijn. Onze radiochemici hebben het gelabeld met zirkonium 89, een langlevend radionuclide. Langlevend betekent hier dat de straling maar langzaam uitdooft en nog dagen later gedetecteerd kan worden door de PET scanner.

We hebben in Amsterdam UMC als één van de eersten bij patiënten met PET aangetoond dat een dergelijk nanobody zonder target binding – op die term kom ik later terug – daadwerkelijk in de uitzaaiingen terecht komt en dat het er dagenlang blijft. Maar wat we ook zien, is dat de

verdeling van het nanobody in de uitzaaiingen zelf heterogeen is, en dat is niet wenselijk, men wil tenslotte alle kankercellen even goed bereiken. Geldt heterogene verdeling ook voor andere medicijnen? Om die vraag te beantwoorden heb ik samen met Roel Deckers uit UMC Utrecht de studie SPHINX opgezet. Hierin willen we voor de eerder genoemde CDK 4/6 remmers en anti-hormonale therapie ook op een veel gedetailleerder niveau, namelijk van individuele cellen, de verdeling in kaart brengen, en tevens onderzoeken welke eigenschappen van de tumor hiervoor van belang zijn. Met het beantwoorden van dit soort fundamentele vragen willen we de basis leggen hoe we geneesmiddelverdeling kunnen meten, op macroscopische en microscopisch niveau, van waaruit we de verdeling kunnen optimaliseren in de hoop individuele behandelingen te verbeteren.

Inmiddels gaat het goed met mevrouw Jansen, ze heeft geen pijn meer. Ze heeft 'geluk' tussen aanhalingstekens, haar tablet anti-hormonale therapie slaat aan en met alle volgende behandelopties heeft ze een levensverwachting van jaren. Maar, en dat is een belangrijke 'maar', voor de meeste patiënten met uitgezaaide ziekte hebben we geen behandeling die de ziekte geneest dan wel levenslang onder controle houdt. Helaas is de algemene kans om met uitzaaiingen na 3 jaar in leven te zijn nog steeds klein. Slechts 21% zoals u mogelijk kort geleden op het nieuws heeft gehoord.

Om dit te verbeteren zijn nieuwe en/of betere combinaties van bestaande behandelingen nodig. Een van de problemen in de geneesmiddelontwikkeling zit in de vroege klinische fase nadat het uit het lab komt. Zeker 60% van de middelen blijken niet veilig of effectief, en uiteindelijk bereikt minder dan 10% van alle middelen uit het lab daadwerkelijk de dagelijks klinische



Illustratie: Roos Menke

over de eigenschappen van een nieuw antilichaam. Het moeilijke in deze situatie is dat de kans op baat in dergelijke studies laag is, namelijk 5-15% maximaal. Maar elke patiënt hoopt in die groep te vallen, terwijl die kans statistisch gezien natuurlijk heel klein is. Ook hier geldt weer dat het mijn taak is om goed zicht te hebben op mijn patiënt, wat beweegt hem, wat is belangrijk voor hem en zijn naasten. Een vroege fase studie is namelijk best belastend, zeker als die gecombineerd wordt met moleculaire beeldvorming. Meneer Pietersen wilde meedoen met een fase 1 studie met een antilichaam tegen LAG3, één van de nieuwere checkpoints die opkomt als er resistentie voor standaard immuuntherapie ontstaat. Het nieuwe geneesmiddel zou deze resistentie moeten opheffen zodat de afweercellen de kankercellen weer aan kunnen vallen.

In de studie onderging meneer Pietersen de volgende stappen: eerst een biopt van een uitzaaiing en een FDG PET scan om de ziekte in beeld te hebben; daarna dienden we een kleine hoeveelheid zirkonium 89 gelabeld anti LAG3 antilichaam toe, de tracer, met vervolgens 3 PET scans in één week. Twee weken later herhaalden we dit, maar nu werd er naast de tracer ook een hoge, naar verwachting werkzame hoeveelheid, ongelabeld anti LAG3 antilichaam toegevoegd. Ik zal later uitleggen waarom. Na deze intensieve maand met veel bezoeken ging hij door met de behandeling. Helaas was het resultaat na 3 maanden teleurstellend. Er was groei te zien van de uitzaaiingen, dus dit nieuwe antilichaam hielp hem niet. Wel hebben we dankzij hem en de andere deelnemers veel geleerd over hoe we met dergelijke PET studies geneesmiddelontwikkeling kunnen ondersteunen.

Nu de analyses van de PET scans. Na toediening verdeelt de tracer, het gelabelde anti LAG3 antilichaam, zich langzaam via de bloedbaan over

praktijk. De rest voldoet niet. Maar ondertussen hebben er al verschillende dure studies plaatsgevonden en zijn er al vele duizenden patiënten hieraan blootgesteld. Dat is zonde, van alle moeite van onderzoekers en patiënten, en het kost ook nog eens veel geld. Moleculaire beeldvorming kan bijdrage aan het versnellen van geneesmiddelontwikkeling. In het voorbeeld met het nanobody liet ik u zien hoe we aan konden tonen dat een oud medicijn in een nieuw jasje resulteerde in langdurige tumor opname, maar ook dat dat jasje nog niet tot een optimale verdeling van het medicijn leidt. Dat nanobody was een voorbeeld van een medicijn dat geen bindingsplek in de tumor heeft, het heeft geen 'target'.

Antilichaam-receptor binding inzichtelijk gemaakt

Veel van onze nieuwe middelen, zogenaamde antilichamen, hebben wel een target waar ze heel specifiek aan binden. U kunt zich dit voorstellen als een soort sleutel-slot principe. Het slot, of target, is vaak een receptor aan het oppervlak van de cel die bijvoorbeeld een signaal voor ongeremde groei afgeeft. De sleutel, het antilichaam, onderbreekt dat signaal waardoor de kanker ophoudt met groeien.

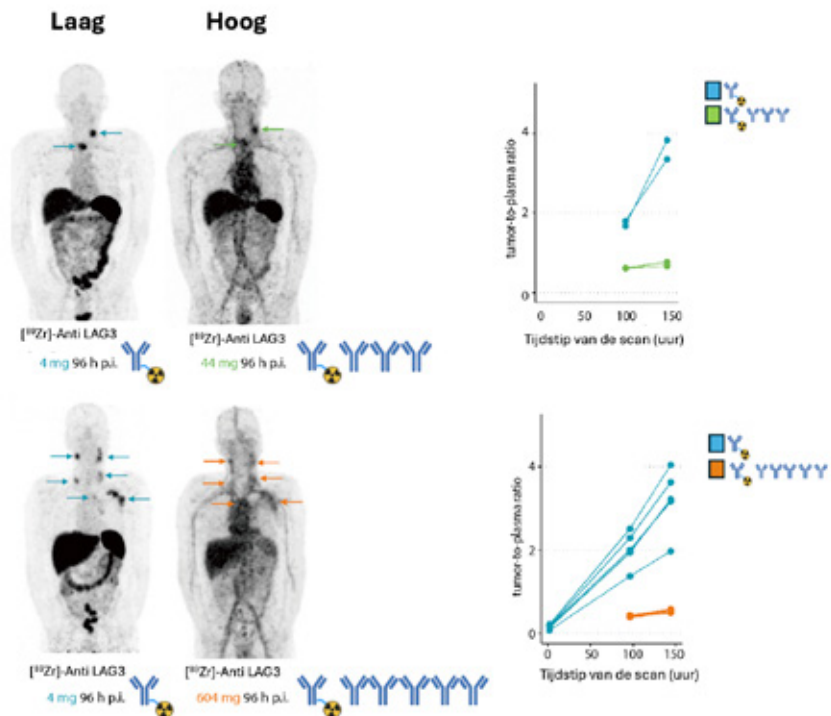
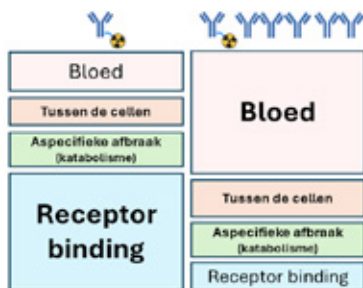
Er zijn ook receptoren op de kankercel die de afweercellen remmen zodat de kankercel niet aanvallen wordt. Deze receptoren noemen we checkpoints en het onderbreken van die rem is de basis voor immuuntherapie. Inderdaad,

immuuntherapie heeft de behandeling van kanker enorm verbeterd. Maar zeker nog niet voor alle patiënten en alle soorten kanker, vandaar de zoektocht naar nieuwe middelen. Voor de antilichamen is dan niet alleen de vraag: 'komt het in de tumor terecht?' van belang, maar ook 'bindt het dan aan zijn receptor?' En hoeveel is er nu eigenlijk nodig om alle receptoren te blokkeren?

Met de disclaimer dat ik geen nucleair geneeskundige dan wel fysicus ben, zal ik u toelichten hoe we deze vraagstukken met PET van gelabelde antilichamen -zogenaamde immunoPET- in Amsterdam proberen te ontleden. Het kan belangrijke inzichten geven maar dan moeten we wel verder gaan dan alleen naar het plaatje kijken. Dus vast een waarschuwing dat het iets technischer wordt.

We beginnen weer in de spreekkamer, want daar draait het tenslotte om. Behalve patiënten met borstkanker zie ik ook patiënten met andere soorten kanker, die bij ons komen voor deelname aan vroege fase geneesmiddel studies. Zodra een patiënt geen standaard behandelopties meer heeft en nog in goede conditie is, kan dit een optie zijn. Zo ook deze patiënt, we noemen hem Meneer Pietersen, die op mijn spreekuur verscheen met uitgezaaide hoofdhalshals kanker. Hij voelt zich goed en wil 'nog niet opgeven'. Meneer Pietersen kan meedoen aan een behandelstudie waarbij we met PET meer willen leren

Medicijnen volgen mbv PET



Figuur 3. Het effect van verschillende massa doses op de tumor opname van ^{89}Zr -gelabeld antilichamen. Door rekening te houden met de farmacokinetiek van de tracer geeft een tumor tot plasma ratio een betrouwbaardere kwantificatie dan SUV.

de weefsels van de patiënt en het hoopt zich in de loop van dagen op waar het aan de LAG3 receptor kan binden. In figuur 3 ziet u de LAG3 PET. U ziet duidelijk bij de pijltjes in de hals opname in de uitzaaiingen. Daarmee hebben we de eerste vraag beantwoord: het antilichaam komt uitstekend terecht in de tumor. Verder zie je de verdeling van de tracer over het hele lichaam. Bijvoorbeeld de milt, een orgaan met heel veel afweercellen, neemt veel anti LAG3 antilichaam op, zoals we zouden verwachten. Nu naar de volgende vraag: hoe kunnen we vervolgens aantonen dat het antilichaam niet alleen maar in het tumor weefsel aanwezig is maar ook daadwerkelijk aan de receptor bindt? Steekt de sleutel in het slot? En hoeveel antilichaam hebben we nodig hebben om alle receptoren te bezetten? Onze benadering is als volgt. De eerste scans worden gemaakt met alleen de tracer, dus een lage hoeveelheid, gelabeld antilichaam. De tweede scanserie hebben we gemaakt met de tracer gecombineerd

met een hoge hoeveelheid ongelabeld antilichaam. Indien het signaal in de eerste scan serie de binding aan de receptor laat zien, dan verwachten we in de tweede scan serie dat veel van die receptoren geblokkeerd zijn door de grote hoeveelheid ongelabeld antilichaam en zullen we minder binding zien van de tracer. Als de dosering ongelabeld antilichaam voldoende is om alle receptoren te blokkeren, dan zouden we amper tot geen binding van de tracer verwachten. Want let wel, de PET camera ziet alleen het gelabelde antilichaam.

In eerste instantie kijken we dus naar het plaatje van de scans (figuur 3), met tracer alleen links en met de hoge dosering ongelabeld antilichaam erbij op rechts. In dit geval zie je wel dat de twee scans verschillen. Maar de opname in het tumor gebied op de rechter scan oogt nog best hoog. En, er is meer achtergrond signaal te zien, maar het beeld was lastig te interpreteren. Het mooie van PET is dat het

kwantitatief is. De PET camera telt hoe veel radioactiviteit op een bepaalde plek zit.

De verrassing kwam toen we gingen meten hoeveel radioactiviteit in de uitzaaiingen zat. De eenheid voor de opname die hier gekozen is SUV, standard uptake value, een veel gebruikte maat. De SUV bleek voor beide omstandigheden, tracer alleen en in combinatie met de twee hoge doseringen ongelabeld antilichaam, net zo hoog te zijn.

En dat vonden we gek. Want bij de hoge dosering ongelabeld antilichaam verwachtten we blokkade van de binding van de tracer, dus een lager signaal.

Samen met Marc Huisman, Iris Miedema en Andrea Thiele hebben we veel overleg gehad om te begrijpen waar onze eerste analyse spaak liep. We kwamen tot het inzicht dat het domweg meten van de totale radioactiviteit, of te wel SUV, in de uitzaaiing, niet de juiste manier is. Het getal klopt wel, PET scanners meten uiterst betrouwbaar, maar....

we realiseerden ons dat het signaal natuurlijk een optelsom is van de verschillende plekken waar het antilichaam zich kan bevinden in die uitzaaiing. En dat is onder andere in het bloed, tussen de cellen, het kan afgebroken worden, en.... gebonden aan de receptor.

En we zijn eigenlijk enkel geïnteresseerd in dat laatste. Het plaatje kan dus bedriegen, we moeten ons beter verdiepen in hoe dat plaatje is opgebouwd.

Ik zal u uitleggen hoe we in AmsterdamUMC hiernaar kijken (figuur 3). De eerste stap die we toegepast hebben om de signaalcomponenten te scheiden, is een correctie voor het aanbod in het bloed. Als er meer tracer in het bloed zit, is er meer aanbod om aan de receptoren te binden. Dus dan zou er meer tracer gebonden moeten worden.

Maar.... als de hoge dosering ongelabeld antilichaam alle receptoren bezet, kan dat niet. De binding is geblokkeerd dus de tracer blijft met name in het bloed en rondom 'drijven', de cartoon van daarnet.

Door rekening te houden met de beschikbaarheid van de tracer in het bloed – door middel van de ratio tussen tumor- en bloedopname- kregen we opeens wel een resultaat dat we snapten. In deze grafiek rechts ziet u dat met alleen tracer de tumor plasma ratio over tijd stijgt, de blauwe lijn, maar met veel ongelabeld antilichaam erbij, de oranje en groene lijn, deze tumor plasma ratio over tijd vele malen lager blijft en amper stijgt. Dat laatste was ook onze verwachting als inderdaad de receptoren bezet zijn door de hoge dosering ongelabeld antilichaam, want dan kan de tracer niet binden. Dan houd je alleen de achtergrond over. Met deze correctie hebben we aangetoond dat het antilichaam daadwerkelijk aan de receptor bindt en is het mogelijk om een idee te krijgen hoe veel antilichaam nodig is om de receptoren

in de verschillende weefsels te blokkeren.

Deze denkwijze is de basis geworden voor alle aanvullende analyses en nieuwe studies. Tegenwoordig worden er nieuwe soorten antilichamen ontwikkeld, zoals bispecifieke en gemodificeerde antilichamen. Deze zijn ontworpen om beter te werken en/of minder bijwerkingen te geven. Met behulp van PET kunnen we onderzoeken of deze aanpassingen in de patiënt ook echt doen wat ze beloven.

Een voorbeeld is een zogenaamde gecapped antilichaam. Dit antilichaam is gericht tegen een receptor die door het hele lichaam en op alle tumoren aanwezig is, maar de bindingsplek is tijdelijk afgeschermd met een 'kapje'. Dit kapje valt er pas in de tumor af, tenminste dat is de claim. Het idee is om hiermee bijwerkingen te verminderen, aangezien het hier om een antilichaam gaat waaraan chemotherapie gekoppeld is, een zogenaamd anti-body drug conjugate. Om te beoordelen of het kapje werkt, hebben we een andere benadering genomen om de componenten te scheiden, voor de kenners een Patlak analyse. We willen nu namelijk onderscheid kunnen maken tussen specifieke opname (binding aan de receptor) en achtergrondopname. Als het kapje goed werkt, is er in de gezonde weefsels geen binding aan de receptor en zou de opname niet boven die achtergrond moeten uitkomen. De achtergrondopname bestaat uit gelabeld antilichaam dat 'drijft' in het bloed en tussen de weefsels. Daarnaast is er een kleine hoeveelheid die opgenomen wordt door afbraak van het antilichaam, katabolisme. Met de Patlak kunnen we de drijvende component of te wel reversibele opname, de tijdelijke binding, scheiden van de irreversibele opname, de blijvende binding. Tijdens katabolisme en opname via de receptor blijft het antilichaam, en dan met name het

zirkonium, in de cel, de binding is dus irreversibel.

Dus in een weefsel zonder receptor verwacht je alleen lage, irreversibele opname van de tracer ten gevolge van het katabolisme.

We hebben deze achtergrondopname voor gezonde weefsels bepaald uit onze PET datasets van andere gelabelde antilichamen, waarvan we wisten welke weefsels geen receptoren voor die specifieke antilichamen hadden. De opname in de verschillende organen bleek in de range van de achtergrondopname te vallen. Daarmee hebben we aangetoond dat het kapje werkt. De uitzondering is de lever, want het chemotherapie-deel van dit specifieke antibody drug conjugate wordt daar afgebroken.

Immunotherapie op maat - kan PET hierin bijdragen?

Met dergelijke relatief kleine, goed uitgedachte studies kunnen we dus grote stappen maken voor de geneesmiddelontwikkeling ten aanzien van specifieke eigenschappen, receptor binding en dosisoptimalisatie. Daar ligt wat mij betreft de grootste meerwaarde van immunoPET. Ons team in AmsterdamUMC, met naast mijn PhDs Hanneke, Hylke en Mirte, onze radiochemici, nucleair geneeskundigen en fysici, werkt hierin samen met verschillende farmaceutische bedrijven die ook het belang onderschrijven van het nauwkeurig in kaart brengen van deze vraagstukken. De waarde hiervan wordt nog versterkt door het project OPTIMUS waarbij de FDA bij de geneesmiddelregistratie vraagt om meer informatie ten aanzien van de keuze voor doseringen van nieuwe middelen. Alleen bloed gebaseerde farmacokinetiek analyses zijn veelal niet genoeg. Ik nodig dan ook een ieder die voor een nieuw geneesmiddel de stap naar de kliniek wil maken van harte uit om met ons in gesprek te gaan over hoe PET bij de ontwikkeling hiervan

kan bijdragen.

In verschillende projecten en consortia werken we nu aan nieuwe tracers die de afweercellen zelf in beeld brengen, met onder andere Bert Windhorst van de radiochemie, hoogleraar longarts Idris Bahce, die gisteren zijn rede uitsprak en immunoloog Tanja de Gruijl. We willen als het ware het afweersysteem in de patiënt in actie zien. Professor Bahce gaf onlangs een mooi overzicht van de nieuwe tracers die we hiervoor onderzoeken. Een biopst geeft alleen informatie over een heel klein stukje van de tumor, maar met PET kunnen we whole body informatie verkrijgen over de veranderingen ten aanzien van hun aanwezigheid, ophoping en activatie in alle uitzaaiingen en organen. Dergelijke kennis is van belang om aan te kunnen tonen dat nieuwe middelen daadwerkelijk werken zoals beloofd en wellicht ook om te voorspellen hoeveel baat een patiënt heeft of gaat hebben van een therapie.

De meest spannende immuuntherapie nu zijn de cel therapieën, in het lab opgekweekte afweercellen. Bij bloedkankers is dit reeds opgenomen in de standaardbehandeling, bij solide tumoren is de ontwikkeling begonnen. We zien dat deze therapie effectief kan zijn bij melanoom, maar zeker niet bij alle patiënten. Eén van de meest voor de hand liggende potentiële oorzaken is dat ze niet in de uitzaaiingen terecht komen. We weten namelijk niet wat er in het lichaam gebeurt nadat ze via het infuus worden toegediend. Daarom zijn we nu bezig met het team in AmsterdamUMC en onze collega's in Leiden om deze afweercellen te labelen. We verwachten dat het signaal van de gelabelde cellen weleens laag zou kunnen zijn, maar we zijn in de gelukkige omstandigheid dat we de beschikking hebben over een zeer gevoelige PET scanner, de Total Body PET, die ook hele lage hoeveelheden signaal kan oppikken. Ronald Boellaard en zijn team ontwikkelen de PET kwantificatie methodologie om deze

'moving targets' - de bewegende cellen - daadwerkelijk betrouwbaar te kunnen volgen in de patiënt. Hiermee hopen we inzicht te krijgen in eventuele hindernissen voor ze de uitzaaiingen bereiken. Zoals bij voorbeeld de bloed hersen barrière.

Dat laatste is zowel voor de behandeling binnen de oncologie als de neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer van belang. Door onze nieuwe neuro-onco campus ADORE hebben neuro onderzoeker Elsmarieke van der Giessen en ik elkaar recent hierin gevonden, en samen met onze PhD Kaylee onderzoeken we de hersenopname van onze biologicals. Ik heb u vanmiddag meegenomen in de huidige en toekomstige mogelijkheden van moleculaire beeldvorming binnen de oncologie. Ik denk dat duidelijk is geworden dat het bij een uitstekend multidisciplinair vakgebied is waarbij we juist door onze verschillende kennis en zienswijze tot nieuwe inzichten komen. Met het whole body beeld geeft PET inzicht in de uitgebreidheid en de pathofysiologie van de ziekte in de patiënt, en de veranderingen over de tijd, zonder dat daarvoor een chirurgisch mes nodig is. Ik heb u ook het belang laten zien van een goed opgezette studie met doordachte uitkomstmaten. Enkel het plaatje bekijken is niet voldoende. Dat geldt ook voor alle nieuwe tracers die ontwikkeld worden om de afweercellen in beeld te hebben. Nieuwe tracers zijn net medicijnen, we moeten weten hoe ze werken en waar ze aan binden, we moeten de juiste dosis weten en het goede moment van scannen, we moeten weten of er metaboliëten zijn en of behandelingen invloed hebben op de farmacokinetiek van de tracers. Dergelijk onderzoek is tijdrovend en niet erg sexy, maar essentieel om een goed gekarakteriseerde en gevalideerde tracer beschikbaar te hebben. Alleen dan kunnen we ze gebruiken in meer spannend onderzoek en daadwerkelijk conclusies trekken. Ik wil dan ook aandacht

vragen voor de noodzaak van dergelijk validatie onderzoek van imaging biomarkers. Alle stakeholders en gebruikers wil ik vragen om oog te hebben hiervoor, om dergelijk onderzoek te stimuleren, en de subsidie gevers om het te financieren. Anders eindigen we met een heleboel publicaties over vele verschillende tracers, vaak ook nog gericht op hetzelfde target, waarbij elke keer geclaimd wordt dat het veelbelovend is maar meer onderzoek noodzakelijk... die kun je dus niet gebruiken voor de vragen die we hebben, we hebben er eigenlijk niks aan. Beter gezegd, de patiënt heeft er niks aan.

Dank

Hiermee kom ik weer terug bij onze patiënten. Ik prijs me gelukkig dat ik velen jaren heb mogen begeleiden, en ik wil allen danken voor het in ons gestelde vertrouwen. Ook wil ik hen danken voor hun deelname aan de vele studies die ik zojuist besprak. Vaak belangeloos, en altijd met grote moed om ondanks ziekte in een onzeker avontuur te stappen. Dank. Ik wil mijn dank uit spreken voor het college van decanen en het faculteitsbestuur van de Vrije Universiteit en AmsterdamUMC voor het in mij gestelde vertrouwen. De benoemingsadviescommissie wil ik danken voor hun tijd en ondersteuning zodat ik vandaag voor u mag staan. Ik dank iedereen die vandaag aanwezig is online en in de zaal.

Daarnaast hebben velen mij de afgelopen jaren gestimuleerd en ondersteund. Een aantal is al voorbijgekomen, en met de wetenschap niet iedereen te kunnen noemen wil ik er nu een paar uit lichten. Mijn reis in de wetenschap begon bij Lex van der Eb in Leiden. Als beginnende leerde ik snel dat wetenschap kan tegenvallen, maar dat het je via een andere weg toch een promotie op kan leveren. Daar leerde ik samen te werken met andere afdelingen. Essentieel om het

onderzoek verder te brengen.

Mijn opleider Interne Geneeskunde op het CWZ Ton Dofferhof gaf me de ruimte om met een jong gezin mijn opleiding zelf in te delen. Ik wil hem danken voor het vertrouwen in mijn zelfstandigheid! En in Amsterdam mijn opleidster oncologie Epie Boven, waar ik met de wekelijkse literatuurbesprekingen op haar kamer veel geleerd heb.

Dan drie heren, zonder wie ik PET niet had ontdekt. Henk Verheul, mijn voormalig afdelingshoofd. Ik wil je danken voor de ruimte die je me liet om PET mijn onderzoeksterrein te maken. Je liet het me zelf ontdekken, duwde me zo nodig naar voren, en greep alleen in als ik weer eens een te rooskleurige conclusie trok, of een verkeerde stap dreigde te maken in deze of gene samenwerking. Guus van Dongen, onze visionair van de immunoPET. Ik heb zo veel van jouw bevologenheid en vergezichten geleerd, veel dank hiervoor. En dan Otto Hoekstra, ik noemde hem al eerder. Hij was mijn mentor, ook al hebben we dat nooit zo benoemd. Al wandelend spraken we veel over wetenschap, en over wat er nog meer in het leven is. Hij heeft mij zeer gesteund om nu op deze plek te kunnen staan. Ik ben ontzettend dankbaar hem ontmoet te mogen hebben.

Dan deze drie dames. Hanneke van Laarhoven, mijn huidige afdelingshoofd. Op een dag kwam ze binnen: 'Wil je dan voor het hoogleraarschap gaan? Dan zet ik je nu op het lijstje!' Je enthousiasme en duwende kracht waren steeds net dat zetje dat ik nodig had om de volgende stap te zetten. Veel dank voor je vertrouwen in mij! Inge Konings, mijn maatje. Het is ze zelfs niet eens gelukt om ons op twee verschillende kamers te plaatsen, we kunnen niet zonder elkaars korte overlegjes, over onze patiënten en meer. Met een lach en een traan is de week pas goed als we elkaar gesproken hebben. Dank! Andrea Thiele, here I switch to English,

I would like to thank you very much for your kind, yet unwavering scientific mind to get 'to the bottom of it'. Our discussions have always been an inspiration to me and I am very happy that we will continue to have them.

Het OncoPET team AmsterdamUMC en het multicentre FES PET team, velen heb ik al genoemd, dank voor al jullie inzet, enthousiasme en teamspirit.

De afdeling medische oncologie met haar research nurses, de trial coördinatoren en datamanagers, de verpleegkundigen op afdeling en dagbehandeling, het secretariaat, de ondersteuning op poli en 3C, en niet te vergeten mijn collega's, de fellows en alle onderzoekers op het lab. Een waanzinnig diverse groep van fantastische mensen. Dank ik deel hiervan uit mag maken.

De afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, met nog niet genoemd Jessica Wijngaarden en Maqsood Yaqub, zonder jullie had ik misschien wel heel veel leuke ideeën, maar gebeurde er vervolgens weinig. Dank voor al jullie ondersteuning! In het bijzonder wil ik Marc Huisman danken. Zonder onze samenwerking waren we niet zo ver gekomen en had ik hier niet gestaan. Dank!

Mijn vriendinnen uit Utrecht. De onvoorwaardelijkheid waarmee we samen door het leven lopen, en lief en leed delen, vind ik zo ontzettend bijzonder. Ik koester onze vriendschappen, heel veel dank. Helaas mogen mijn ouders dit moment niet meemaken, maar gelukkig mijn tante Mar, still going strong! en mijn broer Haco wel. Zo fijn dat jullie er zijn, dank.

Jetzt auf Deutsch. Meine zweite familie aus München, Isabel und deine Mutter Frau Waetzold. Schon mehr wie 50 Jahre steht eure Tür immer auf für mich. Ich kann euch niemals genug dafür danken.

En dan mijn gezin, daar zou ik de hele middag over kunnen praten... Hun liefde maakt dat ik kan zijn wie ik ben. Zonder hen was er geen enkel zicht

geweest op welke benoeming of rede dan ook.

Ik wil eindigen met een oproep om elkaar daadwerkelijk in het zicht te houden. Op het moment dat een patiënt binnenkomt in de spreekkamer is het eigenlijk heel simpel. Hij of zij komt op een heel kwetsbaar moment en doet een beroep op mijn kennis, maar ook mijn menselijkheid. Om met de filosoof Levinas te spreken, de 'Ander' doet een appel op mij op het moment dat we elkaar ontmoeten, elkaar in de ogen kijken. Deze oproep van de 'Ander' gaat vooraf aan elke gedachte: het gezicht - of zoals Levinas zegt, het Gelaat, dwingt ons tot verantwoordelijkheid. Denkt u het zich maar in, als een zieke of iemand in een kwetsbare situatie plots voor u staat. Dan kunt u dat niet negeren, nog zonder nadenken voelt u zich als het ware geroepen en moet u 'antwoord' geven. Welk antwoord, negeren, ondersteunen, of anderszins helpen hangt weer af van ons denken, dat kunnen we beredeneren. Of u tussen aanhalingstekens een 'juist' dat wil zeggen goed antwoord geeft, dat voelt u denk ik haarfijn aan. Voor mij is er geen zinvol leven zonder steeds ernaar te streven een goed antwoord te geven op de kwetsbare 'Ander'. Dat geldt in de spreekkamer maar ook daarbuiten. Want ook volkeren kunnen als "kwetsbare Ander" verschijnen wanneer hun voortbestaan bedreigd wordt.

De agressie tegen Oekraïne toont een samenleving die letterlijk om bescherming vraagt. Wij leven in een veilig en ontzettend rijk land, we zijn vrij om te leven zoals we willen. Oekraïne is bijna 4 jaar in oorlog om hun vrijheid, maar ook de Europese vrijheid, te verdedigen. Ik dank ieder van harte die Oekraïne op welke wijze dan ook, hierin wil steunen.

Ik heb gezegd. ♦