

Prof. Dr. Jelle Wesseling

## Borstkanker: minder is meer



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Borstkanker: minder is meer

Oratie uitgesproken door

**Prof. Dr. Jelle Wesseling**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de  
Pathologie, in het bijzonder Mammopathologie  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 24 mei 2019



**Universiteit  
Leiden**

## **Inhoud**

<b>Welkom</b>	3
<b>Waarom?</b>	3
Mevrouw Precur	3
Mevrouw Adeno	3
Twee ongemakkelijke waarheden	4
<b>Hoe?</b>	4
1. Zoom in!	6
2. Zoom uit!	7
3. Werk grenzeloos samen!	8
<b>Wat?</b>	9
<b>Dankwoord</b>	9
<b>Referenties</b>	12

## Welkom

Mijnheer de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, Raden van Bestuur van Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek en van het Leids Universitair Medisch Centrum, hooggeleerde leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, geliefde toehoorders.

## Waarom?

Al jaren ben ik bezig om vrouwen met borstkanker beter te helpen. Vandaag de dag krijg ik met mijn bijzondere leerstoel de kans om deze missie nog beter na te jagen.

Waarom? Omdat er nog een wereld te winnen is in het tegen- gaan van te veel of ineffectief behandelen. In deze oratie ga ik laten zien hoe dat zou kunnen en wat dat van mij, maar ook van u vraagt. Want alleen kan ik het zeker niet.

Ik zal u eerst aan de hand van twee patiënten laten zien wan- neer bij borstkanker minder meer zou kunnen zijn.

### *Mevrouw Precur*

Allereerst mevrouw Precur van 54 jaar. Ze was al twee keer naar het bevolkingsonderzoek voor borstkanker geweest en alles was ‘schoon’. Maar nu wordt ze onaangenaam verrast. Er worden in de rechterborst kleine verkalkingen gezien. Stijf van de zenuwen wacht ze op wat er komen gaat. In het ziekenhuis wordt met een holle naald een klein beetje afwijkend weefsel, een biopt, verkregen. Het blijkt Ductaal Carcinoom In Situ, afgekort ‘DCIS’, te zijn.

DCIS bestaat uit abnormale cellen die ongecontroleerd kun- nen delen in de melkgangetjes van de borstklier. In Nederland wordt jaarlijks DCIS bij zo’n vijftienghonderd vrouwen gevonden ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). Meestal via het bevol- kingsonderzoek, soms vanwege klachten [1]. DCIS kan over gaan tot invasie, dus het borstweefsel binnendringen. Pas dan is sprake van borstkanker, oftewel ‘mammacarcinoom’.

Om dat voor te zijn, worden eigenlijk alle vrouwen behandeld. Of door de hele borst te amputeren, zoals bij mevrouw Precur werd gedaan, of door alleen het borstweefsel met DCIS weg te snijden en daarna de rest van de borst te bestralen.

*Heel ingrijpend dus. Zeker als u zich bedenkt dat DCIS in ten- minste drie van de vier gevallen nooit borstkanker wordt [2].*

Daarom begon ik het ronduit frustrerend te vinden als ik DCIS onder de microscoop zag. Moeten we daarvoor altijd opereren en bestralen? Kunnen we echt niet het onderscheid maken tus- sen DCIS dat uiteindelijk wel of juist niet borstkanker wordt? Daar wilde ik werk van gaan maken! Hoe mooi zou het zijn als ik kan helpen wereldwijd tienduizenden vrouwen per jaar de last van een onnodige behandeling te besparen als we erachter komen wanneer DCIS geen kwaad kan.

*Want ik wil het goede doen, niet het onnodige.*

3

Toen ik nog een 22-jarige snotaap was, heb ik de eed van Hip- pocrates afgelegd. ‘Zo waarlijk helpe mij God almachtig’. Die eed was voor mij toen nog niet zo geladen. Ik had vooral zin in het feestje die avond op de Aquamarijnstraat 655, mijn studen- tenhuis in Groningen. Zin in de zomervakantie met vrienden. Zin in het leven. En die eed? ‘Primum nil nocere’? ‘First do no harm’? Daar dacht ik nog niet echt over na. Maar door de jaren heen hebben die woorden voor mij steeds meer betekenis gekregen.

### *Mevrouw Adeno*

Mijn tweede voorbeeld betreft mevrouw Adeno van 56 jaar. Zelf had ze een tumor in haar linkerborst gevoeld. Ze is bang. ‘Ik heb het vast ook: borstkanker’. In het ziekenhuis wordt haar angst bevestigd. Inderdaad is het borstkanker. En mevrouw Precur is niet de enige. In Nederland kregen in 2018 bijna 15.000 vrouwen en 120 mannen te horen dat ze borstkanker hadden ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).

Bij mevrouw Precur wordt besloten om alleen het weefsel met tumor te verwijderen waarna de borst nog bestraald wordt. Ook wordt heel gericht de lymfklier verwijderd, die als eerste het lymfevocht uit de tumor opvangt. Als de borstkanker uitzaait, komen de uitgezaaide kankercellen als eerste in deze lymfklier, de poortwachtersklier genoemd, terecht.

De patholoog meldt dat het een veel voorkomend type borstkanker is met een doorsnee van 2,8 cm. De tumor lijkt niet al te agressief, maar ook niet heel sloom. Matig gedifferentieerd noemen we dat. De groei van deze tumor wordt waarschijnlijk door het hormoon oestrogeen gestimuleerd. Helaas is er in de poortwachterklier een uitzaaiing van 1 mm aanwezig. Verder zijn ongeveer 30% van de cellen paraat om te delen. In een extra test, de MammaPrint, is de uitslag aan de ongunstige kant. Dus een iets hoger risico dat het niet goed zou kunnen aflopen. Alles overziend wordt besloten bij mevrouw Adeno de stimulatie door oestrogeen te remmen en daarnaast ook chemotherapie te geven.

Nu even rekenen. Stel, we hebben honderd vrouwen van dezelfde leeftijd met precies zo'n tumor en zo'n kleine uitzaaiing in de poortwachtersklier. Deze vrouwen krijgen vrijwel altijd hormonale behandeling om groeistimulatie door oestrogeen te remmen en chemotherapie. Hoe gaat het met die vrouwen na tien jaar? Dan zijn er acht overleden aan borstkanker en zes aan andere oorzaken [3]. Als we geen chemotherapie gegeven hadden, dan waren in plaats van acht er dertien vrouwen overleden aan borstkanker. De chemo spaart dus vijf levens.

Nu even omdenken. Dus vijftien van die honderd vrouwen hebben helemaal niets aan die chemotherapiebehandeling. En u weet vast wel van uzelf of uit uw omgeving dat chemotherapie geen paracetamolletje is.

#### *Twee ongemakkelijke waarheden*

U voelt wel, dit zijn twee ongemakkelijke waarheden. Bij mevrouw Precur een kans van 75% dat amputatie onnodig was.

Bij mevrouw Adeno 95% kans dat chemo onnodig was. Wel de lasten, niet de baten. En dat frustrereert mij.

De urgentie is kraakhelder. Een wereld te winnen dus. Omdat minder wel eens meer kan zijn.

#### **Hoe?**

Hoe kan ik, als patholoog, samen met u, onderzoekers, medici, toehoorders en bovenal samen met patiënten, dat beter doen?

#### ***Van buitengewoon normaal naar kwaadaardig abnormaal***

Om daar dieper op in te gaan, vind ik het belangrijk ons eerst te verbazen over het normale.

We beginnen dan bij de cel. Want wij zijn allemaal begonnen als een enkele cel. Volgroeid bestaan we uit zo'n tientallen biljoenen cellen. Een biljoen is een 1 met twaalf nullen erachter. Stel dat elke cel een mens zou zijn en we zouden ons verdelen over het hele aardoppervlak, inclusief de oceanen en andere wateren, dan staan er op elke vierkante meter ruim dertien mensen. Dat is pas een krappe receptie. En dan te bedenken dat u in de tijd dat u hier zit zo'n twee miljard cellen nieuw aanmaakt.

In de cel zit de celkern met DNA, ons erfelijk materiaal. Het is opgebouwd uit een reeks van zes miljard bouwstenen. Die bouwstenen noemen we A, C, G en T. Ons DNA bevat tienduizenden codes, onze genen, voor de aanmaak van alle eiwitten. Voor elke functie in de cel zijn één of meerdere eiwitten nodig. Daarbij is er ook nog oneindig veel communicatie tussen die functies. Een telefooncentrale is er niets bij.

Bij de aanmaak van nieuwe cellen, wordt het DNA gekopieerd. Daarin treden fouten op, één tikfoutje per tien miljoen letters. Ik ken geen mens die zo'n hoogwaardig typediploma zou halen. Gelukkig worden vrijwel altijd die tikfouten snel weer gerepareerd zodat de gemiddelde mens prima daar tachtig jaar of meer mee kan leven.

Soms worden de tikfouten – mutaties genoemd – niet hersteld. Deze foutjes kunnen leiden tot verkeerde instructies voor het produceren van eiwitten. Heb je dan gelijk kanker? Nee, zeker niet. Voordat een ontspoorde cel uiteindelijk kan uitgroeien tot een tumor die levensbedreigend is, moeten de ontspoorde cellen ongebreideld kunnen delen, minder gevoelig zijn voor groeiremming, nieuwe bloedvaten kunnen vormen, het omliggende weefsel kunnen binnendringen, kunnen uitzaaien, ergens anders succesvol kunnen uitgroeien en al die tijd aan onze afweer kunnen ontsnappen. Voor al die kenmerken is weer ander gespecialiseerd gereedschap vereist. Niet elke ontspoorde cel heeft dat in huis.

*Cellen moeten dus aan heel veel voorwaarden voldoen om succesvol te solliciteren naar de baan van een levensbedreigende ziekte, kanker genaamd.*

### ***Pathologie van de mamma zet de tijd stil***

Hoe stellen we nu vast of cellen succesvol kanker kunnen worden? Hoe probeer ik, als alledaags patholoog, erachter te komen wie te behandelen en, als dat nodig is, hoe dan te behandelen? Daarvoor doen we celonderzoek en weefselonderzoek. Meestal kijken we naar hoe het eruit ziet. De morfologie. Op basis daarvan stellen we de diagnose.

Steeds vaker gebruiken we daar ook extra technieken voor. Bijvoorbeeld om te kijken of de tumor veel van een bepaalde groei-stimulerende factor heeft. Of de kankercellen snel delen. Of er mutaties aanwezig zijn die ons helpen de juiste behandeling te kiezen.

Toch kent deze benadering een paar hele fundamentele beperkingen. Ik probeer dat met een beeld duidelijk te maken.

Stel, in de krant ziet u een foto van een man die een meter boven de grond zweeft, één been krom in de lucht, andere been naar beneden, lichaam horizontaal. Wat gebeurt hier? In de foto niks. Het is een tweedimensionale momentopname. Alle

dynamiek is eruit gehaald. Maar de kenner herkent 'm meteen. Het is Luuk de Jong, die met een omhaal probeert te scoren. Dit seizoen lukte dat één keer wonderschoon. Google maar op 'Omhaal Luuk de Jong'. Was het genoeg voor het kampioenschap? Toen wisten we het nog niet. Nu wel ...

De foto zelf is dus 'gefixeerd', een momentopname in twee dimensies van iets dat heel dynamisch, driedimensionaal en een functie van de tijd was. Om het hele beeld in perspectief te zien, hebben we veel meer informatie nodig.

De dagelijkse praktijk van de mammapathologie, ziekteleer van de borst, is niet veel anders. We kijken naar de morfologie van weefsel dat in sterk water is gefixeerd en daarna in hele dunne plakjes is gesneden. Een tweedimensionaal beeld dus, waarin de tijd is stilgezet.

*Weg dynamiek. Weg informatie die nauwkeurig kan voorspellen welke kant het op gaat. Gefixeerde pathologie is dus in zeer beperkte mate een weergave van de onderliggende biologie.*

*Toegegeven. We zijn heel goed in het bepalen of iets kwaadaardig is of niet. Maar we schieten nogal tekort in tenminste twee opzichten.*

1. *Voorspellen welke DCIS kan uitgroeien tot borstkanker.*
2. *Voorspellen welke patiënt echt chemo nodig heeft.*

*Ik voel me regelmatig een koffiedikkijker als ik moet voorspellen of een bepaalde behandeling zin zou kunnen hebben. Zou kunnen hebben. Dat is mij veel te vaag.*

Hoe komen we erachter of het terecht was dat mevrouw Precur een borstamputatie moest ondergaan om erger te voorkomen of dat mevrouw Adeno behoorde tot die vijf van de honderd vrouwen die wel gered zijn door de chemo?

Mijn aanstelling als bijzonder hoogleraar biedt volop kansen om samen met u drie belangrijke stappen voorwaarts te zetten

om te bepalen hoe en wanneer minder meer is. Die stappen zijn:

1. Zoom in!
2. Zoom uit!
3. Werk grenzeloos samen!

#### 1. Zoom in!

Inzoomen? Jazeker. Willen weten hoe het zit. De diepte in. Wat bepaalt uiteindelijk of DCIS ooit borstkanker wordt? Wat bepaalt of borstkanker wel of niet gevoelig is voor chemo of andere behandelingen? Ik wil dat, samen met u, veel accurater leren voorspellen.

Vergelijk het met een auto. De buitenkant van de auto, dus de morfologie, zegt iets over wat de auto kan. Maar je weet niets over het vermogen van de motor, de maximumsnelheid, hoeveel brandstof er in de tank zit, wat de route is. Ook al is het een Ferrari, zonder benzine en zonder tankstation in de buurt kan je er nu even helemaal niets mee, terwijl een lelijk eendje met de tank vol wel Parijs kan halen. Een stuk trager, maar veel mobieler. Je zult echt op de metertjes, routeplanner en in de motor moeten kijken om te kijken welk doel je kan behalen.

Bij DCIS en borstkanker moeten u en ik ook meer binnenin kijken. Veel meer relevante informatie uit de afwijking zien te peuteren. Wat is de stand van de metertjes? Hoe snel delen de cellen? Welke mutaties zijn daarbij betrokken? Wat bepaalt hoe goed de tumorcellen in staat zijn om het omliggende weefsel binnen te dringen? Hoe goed zijn ze in het uitzaaien? Hoe fopt de tumor de eigen afweer? Hoe wordt de tumorcel onafhankelijk van de vele ingebouwde controlemechanismen die proberen te voorkomen dat het gierend uit de bocht vliegt?

Al die kenmerken van kanker worden wel de ‘Hallmarks of Cancer’ genoemd, zoals beschreven door Douglas Hanahan en Robert Weinberg [4]. Hoe komen we erachter in welke mate die kenmerken een rol spelen bij het ontstaan van DCIS en borstkanker? Hoe kunnen we dat voor zijn? Hoe kunnen we

zo heel doelgericht kankercellen het leven onmogelijk maken, zodat we veel effectiever kunnen behandelen. Daarbij lopen nu nog tegen twee beperkingen aan.

De eerste beperking is, dat we in veel gevallen onzeker zijn hoe een tumor zich zal ontwikkelen en al helemaal weinig idee hebben of de behandeling effectief zal zijn. Opvallend genoeg weten we namelijk bitter weinig over hoe die kenmerken in onderlinge samenhang het gedrag van de tumor en de gevoeligheid voor behandeling bepalen.

De tweede beperking is, dat we uitspraken over het tumorge drag en gevoeligheid voor behandeling baseren op gefixeerd weefsel dat vooraf aan de behandeling is verkregen. Maar gezien het lange tijdsbestek tussen diagnose en uitkomst, is het geen verrassing dat het niet goed werkt om met vroege informatie het verloop te voorspellen.

Bram Thijssen is begonnen deze beperkingen aan te pakken. Daarbij kijkt hij naar meerdere factoren in onderlinge samenhang en hoe deze veranderen tijdens behandeling.

Daarvoor hebben we ook biopsies nodig die tijdens de behandeling worden genomen, ook al realiseer ik mij dat dit echt belastend is voor de patiënt. Toch is dit essentieel om het effect van een bepaalde behandeling op al die ‘Hallmarks of Cancer’ vast te stellen en zo de effectiviteit van een bepaalde behandeling te kunnen voorspellen.

Het is mijn ambitie, om zo uiteindelijk de precisie van onze voorspellingen wanneer behandeling werkt of niet revolutionair te verbeteren.

Laten we ons als pathologen steeds afvragen hoe we het over twee tot vijf jaar beter kunnen doen. Wat hebben we nodig? Wie hebben we nodig? Welke innovaties helpen ons dan echt verder? Ik denk dat we dat te veel hebben laten liggen. Door gebrek aan tijd, geld, expertise en menskracht. En misschien ook

wel door gebrek aan visie. *Omdat ad hoc vaak zegeviert over de toekomst.*

Laten we verder kijken dan de morfologie en hier en daar wat aanvullende tests alleen, maar laten we dieper durven gaan. Het kan. Neem bijvoorbeeld het project onder de hoede van de pathologie van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek, waarin de DNA-afwijkingen in verschillende soorten kankers in detail worden geanalyseerd. Dit is heel belangrijk om beter te gaan snappen hoe DNA-afwijkingen in de tumor van invloed zijn op die ‘Hallmarks of Cancer’.

Laten we daarin ook veel meer werk maken van het toepassen van kunstmatige intelligentie. Ik bedoel dan – eenvoudig gezegd – de computeralgoritmes die in staat zijn om complexe gegevens goed te interpreteren op een uiterst betrouwbare, informatieve manier. Want ons eigen beoordelingsvermogen heeft zo z’n beperkingen en de verzamelingen aan gegevens, dunne plakjes weefsel, foto’s en scans worden steeds omvangrijker en ingewikkelder. De pathologie dient als de wieweerger in de frontlinie van deze ontwikkeling het verschil te maken. En dan alsjeblieft geen gefragmenteerde aanpak, maar volop in samenwerking met hen die daar het allerbeste in zijn. Met mijn leerstoel wil ik mij dolgraag inzetten om de snelgroeiende mogelijkheden van complexe gegevensverwerking door middel van kunstmatige intelligentie veel beter te benutten. De eerste verbindingen om dit te doen, heb ik samen met experts van de Universiteit Leiden al gelegd.

*Als we inzoomen, gaat het om te snappen hoe het werkt. En zo te leren wat niet werkt.*

## 2. Zoom uit!

Daarna is het ook zaak om verder te kijken dan onze eigen achtertuin diep en breed is. Uitzoomen dus. Zo kunnen we de simpele diagnose DCIS niet los zien van bijvoorbeeld hoe vaak het voor komt, wat erfelijke aanleg ermee te maken heeft en wat de rol is van de dichtheid van het borstweefsel is.

*Kansen in perspectief plaatsen. We zijn daar als mensen fenomeenaal slecht in. We laten ons snel op het verkeerde been zetten.*

Zo kunnen de fraaie en betrouwbare resultaten van Lotte Elshof zo maar verkeerd begrepen worden [5]. Zij vond namelijk dat vrouwen die voor DCIS waren behandeld, ietsje pietsje langer leefden dan vrouwen bij wie nooit DCIS was gevonden. Je zou in eerste instantie bijna hopen dat er bij jou DCIS wordt gevonden omdat je dan langer leeft ... Toch lijkt mij die conclusie niet heel bevredigend.

Ik denk dat het zo maar zou kunnen zijn dat vrouwen die naar de screening kunnen komen, over het algemeen net iets gezonder zijn. Zij gaan de acht treden van de bus van de screeningsbus bij winkelcentrum Lange Voort te Oegstgeest kwiek op en neer om een borstfoto te laten maken. Dat is echt anders voor vrouwen die bedlegerig zijn of voor hun mobiliteit zijn aangewezen zijn op rolstoel, rollator of scootmobiel. De kans op overlijden door de aandoening waardoor je immobiel bent, zal duidelijk groter zijn.

We weten dat bij slaperige DCIS-afwijkingen je eigenlijk nooit aan de gevolgen daarvan komt te overlijden. Zou het dan niet meer zijn als je vrouwen met kleine verkalkingen minder doorverwijst? Het blijft een superlastig dilemma. Wat zijn je kansen, wat je risico’s?

*Want laten we eerlijk zijn: we laten superkleine kansen zo maar grote leeuwen en beren op onze levensweg worden.*

Ikzelf heb dat nooit goed geleerd: kansen in perspectief plaatsen. Ik moet bekennen dat ik de geneeskundeopleiding daarin nogal eenzijdig en ook wel geestdodend vond. Je leerde welke symptomen bij welke ziekte horen en welke ziekte welke symptomen geeft. En wat je dan moet doen, aan diagnostiek en aan behandeling. Altijd maar weer doen. *Dames en heren studenten hier aanwezig, ik wil u uitdagen om niet klakkeloos maar kennis te absorberen, maar alles kritisch tegen het licht te houden wat*



*uw leermeesters u wijs proberen te maken. Alleen dan zal u het later beter doen dan wij nu. Beter leren wanneer minder meer is.*

Want voor je het weet is er sprake van te veel behandeling. Het zekere voor het onzekere.

Dat geldt ook voor het kiezen voor chemo bij borstkanker. We hoorden al dat de kans aanzienlijk is dat chemo voor velen geen baat heeft, terwijl minstens één op de drie vrouwen na chemo last blijft houden van bijvoorbeeld concentratie- en geheugenproblemen, vermoeidheid, angst en gevoelsstoornissen.

Ik ben in dat opzicht onder de indruk van bijvoorbeeld Borstkankervereniging Nederland en Pink Ribbon, waar ze absoluut oog hebben dat het niet alleen gaat om óf je geneest, maar ook hoe je geneest.

8 *Ik zou iedereen, inclusief mijzelf, willen oproepen om ook naar die andere kant van de medaille te durven kijken en veel beter te leren of het voordeel wel opweegt tegen de lasten. Hoeveel mensen je moet behandelen om het slechts bij één effect te laten hebben. Waar durven we behandeling weg te laten omdat de winst te minimaal of misschien zelfs afwezig is of – allesbehalve ondenkbaar – vooral schade doet? Diagnostiek kan niet los gezien worden van de kwaliteit van het leven. Laten wij, zeker als pathologen, beter leren dat verschil te maken. Wie heeft wat nodig? Wat werkt? Wat niet?*

### 3. Werk grenzeloos samen!

*En als we dan de ambitie hebben overbehandeling te voorkomen en borstkankersterfte te minimaliseren, dan komt het aan op teamwerk.*

***Het multidisciplinair overleg doet recht aan de patiënt met borstkanker***

Dat begint met open overleg tussen zeer betrokken deskundigen. Een absoluut vereiste om topzorg te leveren.

Sinds kort neem ik ook deel aan een dergelijk overleg in het LUMC, samen met de ziekenhuizen in de regio. Ik ben enthousiast over de pogingen hier om minder meer te laten zijn.

***Een echte expert kent zijn beperkingen en ziet deze als kansen***  
Ook in de vertaling van het lab naar de patiëntenzorg, is samenwerking tussen experts van diverse komaf noodzakelijk. Want een echte expert kent zijn beperkingen en ziet ze als kansen voor samenwerking. Vergeet niet, dat resultaten van experimenten met cellen of proefdieren lang niet altijd recht doen aan de weerbarstige werkelijkheid. Toch is de verleiding groot om ons fantastische modellenwerk blij te publiceren in Nature, Cell of Science en dan wat geforceerd het artikel af te sluiten met een zinnetje dat dit wel eens zo ontzettend belangrijk kan zijn voor de patiënt.

En daarna? Oorverdovende stilte. Geen enkele vertaling naar de confronterende realiteit van alledag. Ik zie kansen voor de patholoog die proactief en op niveau is om dergelijke bruggen wel te bouwen tussen lab en patiënt.

Ik noem u twee voorbeelden van onze brugfunctie waar ik mij rijk gezegend bij voel.

Het eerste komt van Lindy Visser [6]. Zij vond dat bepaalde eiwitten in DCIS helpen te voorspellen of DCIS als borstkanker terug kan komen of niet. Nu onderzoeken we of en, zo ja, hoe dit kunnen gaan toepassen in de praktijk.

Het tweede voorbeeld komt van Esther Lips, in samenwerking met vele anderen. Zij ontwikkelde een test om borstkankers te identificeren met een defect in het repareren van DNA-schade [7]. Dit defect blijkt heel goed als doelwit voor de behandeling gebruikt te kunnen worden.

Het mooie van dit tweede voorbeeld is dat het naadloos aansluit bij onderzoek dat gaande is op de gynaecologie, pathologie en de genetica van het LUMC om dit doelwit aan te pakken in baarmoederkanker én borstkanker.

*Samenwerken in Nederland alleen is dan echt niet genoeg. Dan blijft het pielen in de polder, zonder impact boven zeeniveau.*

### ***De LORD-studie test of niet behandelen van laag risico DCIS veilig is***

Daarom vind ik het zo stimulerend dat we in de LORD-studie in Europa al testen of het veilig is slome DCIS-afwijkingen niet te behandelen [8]. Ik ben KWF Kankerbestrijding en Pink Ribbon Nederland zeer erkentelijk voor hun steun die zij aan ons geven. Wat zou het geweldig zijn als inderdaad blijkt dat we vrouwen met die slome DCIS niet hoeven te behandelen.

Daar zit nog een prettige bijkomstigheid aan vast die ik nauwelijks durf te noemen. We besparen er ook geld mee. Elke vrouw die niet behandeld hoeft te worden voor DCIS bespaart de gezondheidszorg zo'n 25.000 Euro. In de LORD-studie alleen al dat dat een besparing van meer dan 15 miljoen Euro opleveren. Helemaal mag je die besparing niet gebruiken om je studie verder mogelijk te maken. Daarom ben ik hartstochtelijk voor het principe van het 'revolving fund'. Het geld dat je bespaart in de studie zou dan weer gebruikt mogen worden om de studie te financieren. Veel andere studies die besparingen in de gezondheidszorg kunnen opleveren, zouden van dit principe profijt kunnen hebben. Daarom roep ik het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de zorgverzekeraars en Zorg Instituut Nederland op om te helpen dat deze studies hun eigen broek op kunnen houden en het bespaarde geld in de studie zelf kunnen steken.

### ***Grensoverschrijdende 'PRECISION' maakt het verschil***

Tot slot ben ik enorm vereerd dat ik leiding mag geven aan ons internationale PRECISION-team [9]. We hebben inmiddels de naam hét team te zijn dat de overbehandeling van DCIS daadwerkelijk kan gaan voorkomen. En ik denk dat het klopt, dat ons onderzoek de ultieme kans biedt om jaarlijks de onnodige behandeling te voorkomen van tienduizenden vrouwen met DCIS, tenminste drie keer zo veel als alle Leidse studenten van nu bij elkaar. Door te begrijpen wat bepaalt hoe DCIS niet of wel kan uitgroeien tot borstkanker.

Het is daarom een enorm voorrecht dat we voor dit initiatief de Grand Challenge Award 2017 hebben ontvangen van Cancer Research UK in samenwerking met KWF Kankerbestrijding. Het is mijn ambitie dat wij in 2022 voor gezorgd hebben dat de overbodige behandeling van DCIS is afgenomen van ruim 75% naar minder dan 25%. Geen oorverdovende stilte dus, maar concreet voordeel voor velen.

*Zo biedt grensoverschrijdend samenwerken de kans om minder meer te laten zijn.*

### **Wat?**

Samengevat wil ik dus dolgraag met mijn benoeming drie stappen nemen om onnodige en niet effectieve behandeling van DCIS en borstkanker te voorkomen:

1. Inzoomen om te begrijpen of we moeten behandelen en, zo ja, hoe dan.
2. Uitzoomen door baten en lasten van behandeling veel beter in perspectief te zien.
3. Grenzeloos samenwerken om wereldwijd het verschil te maken.

Daarvoor heb ik jullie als artsen, onderzoekers, fondsen en bovenal patiënten heel hard nodig! Want alleen met jullie hulp kunnen we ervoor zorgen dat minder veel meer is.

-----

### **Dankwoord**

*Voor mij dus geen eenzame missie, nu niet, nooit niet.* Daarvoor wil ik velen uit de grond van mijn hart bedanken.

### ***Alle zegen komt van boven***

Allereerst dank aan God die het mij mogelijk maakt dit prachtige werk te kunnen doen. Elke dag in gezondheid is voor mij een geschenk én een kans om, met vallen en opstaan, het goede te doen. In het Licht van die dankbaarheid wil ik vele anderen betrekken.

### *Raden van Bestuur & Curatorium*

Ik begin dan bij de raden van het bestuur van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek en het Leids Universitair Medisch Centrum als ook het curatorium, met name professor Pancras Hoogendoorn, professor Christi van Asperen, Professor Vincent Smit, professor Gerrit Meijer en professor René Medema. Heel veel dank voor het in mij gestelde vertrouwen om mij te benoemen voor deze bijzondere leerstoel.

### *Opleiders en voorbeelden*

Veel dank ook aan de vele inspirerende leermeesters en voorbeelden. Met name wil ik John Hilkens, Piet Borst, Ton Tiebosch, Harry Hollema, Philip Kluin, Robbie Kibbelaar, Joris Grond, Hans Peterse, Marc van de Vijver en niet in het minst Pieter Wesseling noemen. Ik gun alle studenten hier en elders dezelfde kwaliteit van zulke voorgangers.

### *Afdeling pathologie LUMC en ziekenhuizen in de regio*

Ook hartelijk dank aan de afdeling pathologie van het LUMC en aan het team voor de borstkankertzorg in het LUMC en de regio. Vooral ook professor Vincent Smit wil ik bedanken. Ik zie uit naar een zeer constructief vervolg.

### *Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek*

Verder ben ik heel dankbaar voor de plek waar ik al jaren mag werken: het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek. Grensverleggend onderzoek met zo veel mogelijk impact voor de patiënt is de norm. De collega's en ondersteunende diensten zijn er geweldig. Er is voortdurende uitdaging om creatief te zijn en kritisch te blijven op jezelf en anderen. Op inhoud, niet op de persoon. En dat werkt, elke dag weer!

### *Divisie Moleculaire Pathologie*

In het bijzonder op onze Divisie Moleculaire Pathologie voel ik mij daarin als een vis in het water, de verdieping delend met de teams van Jos Jonkers, Marjanka Schmidt, Sabine Linn, Jacco van Rheenen en Hugo Horlings. Het is spectaculair om te zien

hoe we het beste in elkaar naar boven halen. Zonder jullie had mijn team niet zo'n vooruitgang kunnen boeken.

### *Afdeling Pathologie van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek*

En dan de afdeling waar ik als patholoog verder opgroeide en inmiddels tot meubilair ben gepromoveerd. Heel veel dank voor al jullie inzet, betrokkenheid, kunde en belangstelling. Ook heel veel dank aan Sabine de Groot, Esther Lips en Daniëlle Cohen voor alle voorbereidingen voor deze prachtige dag. En heel veel dank aan jullie allemaal voor zo veel ruimte om de Grand Challenge aan te gaan en voor de tijd die ik kreeg om deze dag te kunnen voorbereiden. Jullie massale aanwezigheid hier is echt genieten voor mij. Laten we door dik en dun een team zijn en blijven.

### *LORD & PRECISION & Neoadjuvant studies*

I am very grateful to all my collaborators worldwide. In particular many thanks to Serena Nik-Zainal, Alastair Thompson and Andrew Tutt. I feel so privileged to host you today. Many thanks as well to the patient representatives for your guidance and advice. I feel very honored to lead our great Grand Challenge PRECISION Team. Thank you so much for all your commitment and input. I am confident that our team will become stronger every day paving the way to solve the DCIS dilemma.

### *Funding agencies*

The LORD-trial and Grand Challenge PRECISION Initiative would not be possible without the generous support by KWF Dutch Cancer Society, Pink Ribbon and Cancer Research UK. Many thanks for putting so much trust in us.

### *Team Wesseling*

Natuurlijk wil ik mijn onderzoeksgroep enorm bedanken. Ik ben onder de indruk van hoe jullie kunde, inzet en betrokkenheid. Jullie maken het verschil. Met name noem ik Petra Kristel en Esther Lips als vaste rotsen waar ik en vele anderen al jarenlang op kunnen bouwen. Mijn excuses voor het te druk en

chaotisch zijn. Ik wil ermee aan de slag om er beter voor jullie te kunnen zijn.

### *Geliefden uit de buurt, de Rehobothkerk en vrienden.*

Dank ook aan velen uit mijn persoonlijke kring voor jullie belangstelling, buurtschap, vriendschap, broer- en zusschap en tolerantie voor mijn eigenaardigheden. Het is echt een eer voor mij velen van jullie hier te zien.

### *Familie*

Veel dank ook aan mijn schoonfamilie, voor alle belangstelling, gastvrijheid en hartelijkheid en jullie aanwezigheid hier. Ik ben mijn familie enorm dankbaar. Ik mocht zelf te midden van zus, broers en schoonzussen door liefhebbende ouders grootgebracht worden in vrijheid, vertrouwen, geloof, hoop en liefde. Fantastisch dat jullie hier zijn om dit met ons mee te vieren. Jullie betekenen heel veel voor mij. Papa en mamma zijn nooit ver weg.

### *Gezin!*

En dan mijn lieve gezin! Ik ben zo trots op jullie!

Lieve Jesse, lieve Lisa, lieve Thomas! Onze levens zijn op een hele bijzondere manier samengekomen. Jullie zijn wonderen in mijn bestaan. Ik geniet elke dag van jullie.

Lieve, creatieve Jesse, je leert mij dat simpele antwoorden op echte vragen niet bestaan.

Lieve, scherpzinnige Lisa, je leert mij dat ruimte geven ook kansen biedt.

Lieve, sportieve Thomas, je leert mij dat vaker pauzeren zin heeft.

Lieve Ingrid, je bent mijn lieve, eerlijke, betrouwbare en prachtige vrouw. Voor mij een onmisbaar anker om niet op drift te raken. Jij hebt voor mij het nodige aan de kant gezet qua

verhuizingen en carrière. Dat kan me nog best beschamen. Bedankt voor zo veel meer dan dat ik hier zeggen kan. Ik hou van je.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- 1 *Elshof LE, Schaapveld M, Schmidt MK, Rutgers EJ, Leeuwen FE, Wesseling J.* Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ: incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159: 553–563.
- 2 *Ryser MD, Weaver DL, Zhao F, Worni M, Grimm LJ, Gulati R, Etzioni R, Hyslop T, Lee SJ, Hwang ES.* Cancer Outcomes in DCIS Patients Without Locoregional Treatment. *J Natl Cancer Inst* 2019; 65: 481–489.
- 3 *Reis dos FJC, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, van den Broek AJ, Ellis IO, Green A, Rakha E, Maishman T, Eccles DM, Pharoah PDP.* An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. 2017: 1–13
- 4 *Hanahan D, Weinberg RA.* Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
- 5 *Elshof LE, Schmidt MK, Rutgers EJT, van Leeuwen FE, Wesseling J, Schaapveld M.* Cause-specific Mortality in a Population-based Cohort of 9799 Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of Surgery* 2018; 267: 952–958.
- 6 *Visser LL, Elshof LE, Schaapveld M, van de Vijver K, Groen EJ, Almekinders MM, Bierman C, van Leeuwen FE, Rutgers EJ, Schmidt MK, Lips EH, Wesseling J.* Clinicopathological Risk Factors for an Invasive Breast Cancer Recurrence after Ductal Carcinoma In Situ-A Nested Case-Control Study. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 3593–3601.
- 7 *Lips EH, Laddach N, Savola SP, Vollebergh MA, Oonk AMM, Imholz ALT, Wessels LFA, Wesseling J, Nederlof PM, Rodenhuis S.* Quantitative copy number analysis by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) of BRCA1-associated breast cancer regions identifies BRCAness. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R107.
- 8 *Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJT, Wesseling J.* Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – The LORD study. *European Journal of Cancer* 2015; 51: 1497–1510
- 9 *Cancer Research UK.* Grand Challenge Award PRECISION. <https://www.cancerresearchuk.org/funding-for-researchers/how-we-deliver-research/grand-challenge-award/funded-teams-wesseling>.

PROF. DR. JELLE WESSELING (20 NOVEMBER 1964)



- 1983-1987 Doctoraal Geneeskunde Rijksuniversiteit Geneeskunde.
- 1987-1991 Doctoraal Scheikunde (Cum Laude), Rijksuniversiteit Groningen.
- 1991-1997 Promotie: 'The carcinoma-associated mucin Episialin (MUC1) in cell adhesion and tumor progression' Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek.
- 1997-1999 Artsexamen (Cum Laude), Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.
- 1999-2004 Opleiding tot patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen.
- 2004-2006 Staf lid pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.
- 2006-heden Staf lid pathologie, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.
- 2007-heden Hoofdonderzoeker, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.
- 2018-heden Bijzonder hoogleraar pathologie van de mamma, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

**Er is nog een wereld te winnen is als het gaat om het tegengaan van te veel of niet effectief behandelen van vrouwen met borstkanker. Professor Jelle Wesseling stelt drie oplossingen voor: inzoomen op de tumor, uitzoomen naar de context en heel veel samenwerken.**

Zijn drijfveer is vooral het goede te willen doen, niet het onnodige. Neem bijvoorbeeld vrouwen bij wie tijdens het bevolkingsonderzoek een zogenoemd Ductaal Carcinoom In Situ (DCIS) wordt ontdekt: afwijkende cellen in de melkgangen. Slechts bij een kwart van de vrouwen groeit DCIS uit tot borstkanker, maar we weten nog niet precies welke vrouwen dat zijn. Dat betekent dat veel vrouwen een onnodige behandeling ondergaan, zoals een borstamputatie. Voor chemotherapie bij borstkanker geldt een vergelijkbaar scenario. Zo komt het vaak voor dat slechts vijf tot tien van de honderd vrouwen profijt hebben van de chemotherapie. En iedereen weet dat chemotherapie vaak zwaar is.

Het doel van professor Jelle Wesseling is dan ook om overbehandeling te voorkomen en tegelijkertijd sterfte aan borstkanker te minimaliseren. Daarvoor moet er dieper ingezoomd worden op de tumor: hoe zit die in elkaar en heeft een bepaalde behandeling baat of juist niet? Het menselijk oog en verwerkingsvermogen heeft daarin duidelijke beperkingen. Kunstmatige intelligentie kan in de nabije toekomst helpen.

Daarbij is het zaak het grote geheel niet uit het oog te verliezen en is wereldwijde samenwerking over de grenzen van eigen expertise heen een absoluut vereiste om minder meer te laten zijn.



Universiteit  
Leiden