

University of Groningen

New insights in optimizing treatment and the role of cancer stem cells in esophageal cancer

Honing, Judith

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Honing, J. (2014). *New insights in optimizing treatment and the role of cancer stem cells in esophageal cancer*. [S.n.].

Copyright

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

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

Summary in Dutch (Nederlandse samenvatting)

De incidentie van het slokdarmcarcinoom is nog steeds stijgende en de 5-jaars overleving is momenteel slechts 15-20%. In Nederland heeft het merendeel van de patiënten het histologische subtype adenocarcinoom (AC), terwijl in Aziatische landen het plaveiselcelcarcinoom (PCC) vaker voorkomt. Van het slokdarm-adenocarcinoom is een voorloper stadium bekend, namelijk Barrett's oesophagus (BO). BO is een metaplastische aandoening waarbij het normale plaveisel epitheel van de slokdarm wordt vervangen door een kubisch epitheel dat verder kan ontaarden in dysplasie en uiteindelijk in kanker. Slokdarmcarcinoom patiënten zonder afstandsmetastasen komen in aanmerking voor de standaardbehandeling bestaande uit voorbehandeling met chemoradiatie (CRT) en radicale chirurgie. Echter, met optimale therapie is de 5-jaarsoverleving momenteel nog maar 50%. Het is daarom noodzakelijk de behandeling van het slokdarmcarcinoom verder te verbeteren.

Momenteel hebben patiënten die een optimale behandeling ondergaan nog steeds een hoge kans op een recidief van $\pm 50\%$ binnen 5 jaar. Er zijn ook patiënten die een volledige reactie op voorbehandeling met CRT vertonen, waarbij geen vitale tumorcellen meer aanwezig zijn in de primaire tumor of in de regionale lymfeklieren in het resectiepreparaat, die naderhand toch een recidief ontwikkelen. Dit geeft aan dat sommige tumorcellen mogelijk al in een eerder stadium van de ziekte gemetastaseerd zijn, wat ook het agressieve karakter van deze tumor demonstreert. Tumorprogressie, chemotherapie resistentie en de mogelijkheid te metastaseren zijn eigenschappen die toegekend worden aan de zogenaamde kankerstamcellen. Het is daarom belangrijk om deze kankerstamcel populatie te karakteriseren, omdat deze mogelijk nieuwe inzichten kan geven om nieuwe therapieën te ontwikkelen. Kankerstamcellen hebben eigenschappen van stamcellen, waaronder het zelfvernieuwend vermogen en de mogelijkheid tot differentiatie. Ze vormen vaak een klein percentage van de tumor die verder uit zogenaamde 'bulk tumorcellen' bestaat. In andere gastro-intestinale tumoren, voornamelijk het colorectale carcinoom, zijn kankerstamcellen geïdentificeerd die verhoogd tumorvormend vermogen bezitten vergeleken met bulk tumorcellen en resistent zijn voor chemotherapie. Specifiek betrokken bij kankerstamcellen is de Wnt-siginaal transductie route, welke essentieel is voor het onderhouden van zowel normale stamcel functie en kankerstamcel eigenschappen (1,2). Genen die door Wnt gereguleerd worden, zoals CD44 en Lgr5, blijken geschikte markers om kankerstamcellen in het coloncarcinoom te isoleren (3,4). Momenteel is in het slokdarmcarcinoom nog geen overtuigend bewijs geleverd voor de aanwezigheid van een kankerstamcel populatie, mede door het gebrek aan specifieke kankerstamcel markers in het slokdarmcarcinoom.

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de mogelijkheden om onze huidige therapie te verbeteren en beschrijft een kankerstamcel model in het slokdarm adenocarcinoom. Verder biedt het nieuwe inzichten in prognostische markers voor overleving en ziekte progressie.

In hoofdstuk **2** en **3** wordt de optimalisatie van onze huidige therapie van het slokdarmcarcinoom onderzocht door het bepalen van de definitie van een tumorvrij circumferentiële resectiemarge (CRM) en door het vergelijken van overleving en toxiciteit tussen twee dCRT schema's.

Een positieve CRM is in eerder onderzoek geassocieerd met een slechte prognose maar een optimale grenswaarde is niet bepaald (5). In hoofdstuk 2 is de optimale grenswaarde voor de CRM en de bijbehorende prognostische waarde ervan bepaald. In dit hoofdstuk laten we zien dat een positieve CRM, volgens de Royal College of Pathologists, een onafhankelijke prognostische factor is voor een recidief en voor overleving, en de optimale grenswaarde is een $CRM \leq 1\text{mm}$. Bovendien hadden patiënten met een positieve CRM een vergelijkbare prognose als patiënten met een positief longitudinaal resectievlak (R1-resectie). Een positieve CRM zou daarom beschouwd moeten worden als een R1-resectie.

Als patiënten niet in aanmerking komen voor een operatie, dan wel door technische irresectabiliteit of door een relatief hoge comorbiditeit, dan is dCRT de aangewezen behandeling. Cisplatinum/5-FU is de huidige standaard chemotherapie volgens de Europese en Amerikaanse richtlijnen, echter dit schema heeft een relatief toxische profiel (6,7). Als er sprake is van cardiovasculaire of pulmonaire comorbiditeit wordt de voorkeur gegeven aan een schema met carboplatin/paclitaxel, omdat dit minder bijwerkingen heeft. Dit schema werd ook gebruikt als neoadjuvant CRT schema in de CROSS trial. Het doel van hoofdstuk 3 was om retrospectief de verschillen in overleving en toxiciteit tussen beide dCRT schema's te vergelijken in vijf centra in Noord-Nederland. Er werden geen verschillen gevonden in de algemene en ziektevrije overleving tussen beide schema's. Echter de toxiciteit was significant lager in de carboplatin/paclitaxel groep en het aantal patiënten dat dit schema afrondde was significant hoger dan in de cisplatinum/5-FU groep. Deze uitkomsten geven aan dat carboplatin/paclitaxel overwogen zou kunnen worden als een alternatief voor cisplatinum/5-FU als dCRT schema in de behandeling van slokdarmkanker patiënten.

In hoofdstuk 4, 5, 6 en 7 was het doel om een beter inzicht te verwerven in de carcinogenese en progressie van het slokdarmcarcinoom door de aanwezigheid van

kankerstemcellen te bestuderen in een cellijn model en door verschillende nieuwe prognostische markers te onderzoeken. Het kankerstemcel model is onderzocht in verschillende solide tumoren en geldt mogelijk ook voor het slokdarmcarcinoom. Sferoïde kweekcondities, zoals eerder beschreven, kunnen leiden tot dedifferentiatie en kunnen verrijken voor kankerstemcel eigenschappen(8). In hoofdstuk 4 vonden we dat de slokdarm-adenocarcinoom cellijn OE19, wanneer gekweekt als een sferoïde model, kankerstemcel eigenschappen heeft als een verhoogde kolonie groei, chemoresistentie in vitro en verhoogde tumorgroei in vitro in vergelijking met serum gekweekte cellen. Dit verschil werd niet geobserveerd in de andere slokdarm-adenocarcinoom cellijn. Na injectie in NOD/SCID muizen lieten met name de sferoïde gegroeide OE19 cellen, maar ook OE33 sferoïden, verhoogde tumorgroei zien ten opzichte van de tumoren gegroeid uit de serum gekweekte cellen. Om het onderliggende moleculaire mechanisme te bestuderen zijn de verschillen in mRNA expressie geanalyseerd tussen sferoïde en serum gekweekte OE19 en OE33 cellen, evenals verschillen in mRNA expressie tussen de tumoren gegroeid in de muizen, door gebruik te maken van een Illumina array. Gene Set Enrichment analyse (GSEA) liet een verlaagde activiteit zien van DNA reparatie en celadhesie signaal transductie routes. Twee genen werden gevonden die in beide OE19 en OE33 modellen waren verhoogd, FOS en KLF2. Serum gekweekte en sferoïde muistumoren lieten geen verschillen zien in genregulatie, in tegenstelling tot de gevonden verschillen in de cellijnen, mogelijk door langere beïnvloeding door het omliggende muis stroma. Deze studie laat zien dat het OE19 sferoïde model verhoogde kankerstemcel eigenschappen heeft en daarom gebruikt zou kunnen worden om kankerstemcellen in het slokdarmadenocarcinoom te onderzoeken.

GATA6 is een transcriptie factor, belangrijk voor de ontwikkeling van de dunne darm en een gesuggereerd oncogen (9,10). GATA6 is in het pancreascarcinoom is gerelateerd aan de Wnt signaaltransductie route(11). In het slokdarmcarcinoom, is de amplificatie van het GATA6 gene geassocieerd met progressie van BO naar het adenocarcinoom en een slechtere prognose van het adenocarcinoom(10,12). In hoofdstuk 5 is de expressie van het GATA6 proteïne onderzocht in de sequentie van maligne progressie van normaal squamous epitheel naar de premaligne afwijking BO en vervolgens adenocarcinoom. GATA6 proteïne expressie was verhoogd tijdens de maligne progressie van plaveisel epitheel naar BO, laaggradige dysplasie en uiteindelijk hooggradige dysplasie en adenocarcinoom. Geen relatie werd gevonden tussen GATA-6 proteïne expressie en overleving van adenocarcinoom patiënten. Echter, GATA6 speelt mogelijk een rol in de maligne transformatie van BE.

In hoofdstuk 6 is de hypothese getest dat als kankerstemcellen verantwoordelijk zijn voor een tumorrecidief en kankerstemcel markers mogelijk als prognostische markers kunnen dienen. De expressie van verscheidene kankerstemcel markers is geanalyseerd, waaronder expressie van Axin2 en CD44, allebei onderdeel van de Wnt-pathway, en de expressie van gesuggereerde kankerstemcel markers; ALDH1, Bmi-1 en SOX2, in 94 adenocarcinoom patiënten die alleen met chirurgie waren behandeld. Verlies van CD44 en van SOX2 waren beiden een prognostische factor voor een slechte overleving in het slokdarm- adenocarcinoom (HR 1.73 CI 1.00-2.96 P=0.046 and HR 2.06 CI 1.14-3.70 P=0.016). ALDH1 en Axin2 waren allebei ook positief gecorreleerd met overleving in een univariate analyse, maar waren niet significant in een multivariate analyse. Tegenwoordig worden patiënten behandeld met neoadjuvante CRT en chirurgie, maar prognostische en predictieve markers voor response op CRT en overleving, ontbreken nog voor deze populatie. In hoofdstuk 7, is de expressie van CD44, SOX2 en het Hedgehog ligand Sonic Hedgehog (SHH) onderzocht in relatie met de prognose en de respons op CRT. SHH is eerder geassocieerd met radiotherapie resistentie in het slokdarmcarcinoom (13). Er werd geen relatie gevonden tussen deze markers en respons op CRT, maar verlies van CD44, SHH en SOX2 was geassocieerd met een slechte overleving of tumorrecidief in slokdarmcarcinoom patiënten. In ons studie cohort was verlies van CD44 een onafhankelijke prognostische factor voor slechte ziektevrije en kankerspecifieke overleving in patiënten na therapie met een niet volledige respons op CRT. Verlies van SHH was een onafhankelijke prognostische factor voor een slechte overleving in patiënten voor therapie. Verlies van SOX2 was gerelateerd aan tumorrecidief en er was een trend voor een slechtere overleving in patiënten voor therapie, maar dit was niet significant in een multivariate analyse, mogelijk door de lage patiënten aantallen in deze studie. De potentie van deze markers om prognose te voorspellen is van belang en zou verder onderzocht moeten worden in een ander cohort van slokdarmcarcinoom patiënten.

REFERENCES

- (1) Barker N, Ridgway RA, van Es JH, van de Wetering M, Begthel H, van den Born M, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009 Jan 29;457(7229):608-611.
- (2) Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010 May;12(5):468-476.
- (3) Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jun 12;104(24):10158-10163.
- (4) Kemper K, Prasetyanti PR, De Lau W, Rodermond H, Clevers H, Medema JP. Monoclonal antibodies against Lgr5 identify human colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 2012 Nov;30(11):2378-2386.
- (5) Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001 May;48(5):667-670.
- (6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2013 ESOPH-E 6; Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf. Accessed 03/05, 2014.
- (7) Stahl M, Budach W, Meyer HJ, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v46-9.
- (8) Lee J, Kotliarova S, Kotliarov Y, Li A, Su Q, Donin NM, et al. Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines. *Cancer Cell* 2006 May;9(5):391-403.
- (9) Beuling E, Baffour-Awuah NY, Stapleton KA, Aronson BE, Noah TK, Shroyer NF, et al. GATA factors regulate proliferation, differentiation, and gene expression in small intestine of mature mice. *Gastroenterology* 2011 Apr;140(4):1219-1229.e1-2.
- (10) Lin L, Bass AJ, Lockwood WW, Wang Z, Silvers AL, Thomas DG, et al. Activation of GATA binding protein 6 (GATA6) sustains oncogenic lineage-survival in esophageal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 Mar 13;109(11):4251-4256.
- (11) Zhong Y, Wang Z, Fu B, Pan F, Yachida S, Dhara M, et al. GATA6 activates Wnt signaling in pancreatic cancer by negatively regulating the Wnt antagonist Dickkopf-1. *PLoS One* 2011;6(7):e22129.
- (12) Kimchi ET, Posner MC, Park JO, Darga TE, Kocherginsky M, Karrison T, et al. Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation. *Cancer Res* 2005 Apr 15;65(8):3146-3154.
- (13) Sims-Mourtada J, Izzo JG, Apisarnthanarax S, Wu TT, Malhotra U, Luthra R, et al. Hedgehog: an attribute to tumor regrowth after chemoradiotherapy and a target to improve radiation response. *Clin Cancer Res* 2006 Nov 1;12(21):6565-6572.

DANKWOORD

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik met vele mensen van verschillende afdelingen nauw samen gewerkt. Deze wil ik graag bedanken voor hun bijdrage aan mijn onderzoek en het uiteindelijke resultaat.

Allereerst natuurlijk mijn promotoren en copromotor

Geachte prof.dr.J.T.M.Plukker, beste John,

Al in het tweede jaar van mijn geneeskunde studie kwam ik bij jouw onderzoeksgroep terecht met een poster op de JSM postermiddag. Uiteindelijk heb ik het gehele traject bij jou doorlopen, van proefproject tot uiteindelijk een proefschrift. Ik ben je erg dankbaar voor alle ruimte die je mij gaf om mij als onderzoeker te ontwikkelen en je betrokkenheid bij mijn project. Toen ik na mijn proefproject toch graag onderzoek in een laboratorium wilde doen, ben je samen met mij in het UMCG gaan zoeken naar een geschikt project. En ook een journal club over ingewikkelde muismodellen deed je gewoon mee. Ook was er altijd nog wel een gaatje aan het eind van de dag te vinden als iets moest worden overlegd of kon ik er op vertrouwen 's nachts nog een reactie van je terug te krijgen. Mijn enthousiasme voor het onderzoek is gebleven en hopelijk kunnen we in de toekomst nog eens samenwerken aan een project.

Geachte prof.F.A.E.Kruyt, beste Frank,

Op zoek naar een laboratorium om het onderzoek in te duiken, kwam ik bij jou en de medische oncologie terecht. Om onderzoek te doen naar de kankerstemcellen, inmiddels in het slokdarmveld al bekend als geen makkelijke klus. Ik wil je bedanken voor de mogelijkheid die je mij hebt geboden om als medicus ook het translationele onderzoek te leren kennen. Iets waar ik veel plezier uit heb gehaald en graag later mee verder ga. Mijn promotie opzet was wat anders en het tempo lag hoog, maar uiteindelijk is het ons gelukt binnen de 2 jaar mijn proefschrift af te ronden.

Geachte dr.C.Meijer, beste Coby

Hoewel jij aanvankelijk niet bij mijn project betrokken was zat jij via chemoassays opeens toch ook aan mijn kankerstemcellen vast. Ik ben je heel dankbaar voor alle tijd die je daarna vrij hebt gemaakt om mij te helpen met die beruchte chemoassays, IHC studies op starten en daarna ook nog eens in de laatste maanden in een moordend tempo al mijn papers van feedback (of was het toch commentaar) voorzien. Je deur stond altijd open en je adviezen hebben menig proefje de goede kant opgestuurd.

Daarnaast gaf je mij ook het vertrouwen dat het wel goed zou komen en hielp je mij (en Francien) ook herinneren dat we daadwerkelijk een positief resultaat hadden bereikt en blij mochten zijn als wij het even waren vergeten door al het optimaliseren. Hoewel het voor onze beide gezondheid denk ik goed is dat het nu klaar is, denk ik graag terug aan al onze overleggen en kom ik graag in de toekomst nog eens voor de gezelligheid langs.

De leden van de leescommissie, prof.dr.R.Fodde, prof.dr.P.M.Kluin en prof. dr.P.D.Siersema, wil ik hartelijk bedanken voor hun beoordeling van mijn proefschrift.

Hiernaast zijn vele anderen, elk op hun eigen wijze en vakgebied nauw betrokken geweest bij mijn onderzoek.

Beste Arend, vele uren coupes uitzoeken en bekijken hebben wij er samen op zitten, dan wel achter de microscoop of de computer. Dat je tegenover mijn kamer zat, maakte het nog makkelijker om weer even mijn hoofd om te deur te steken met een vraag. De neoadjuvante studie bleek achteraf meer werk te kosten dan ik vooraf had in geschat, maar met jouw hulp en bereidheid altijd wel even weer een uurtje vrij te maken ging het alsnog voorspoedig. Ik vond het ook erg leuk om gaandeweg ook meer te leren over de slokdarm pathologie en ik zal onze woensdagochtend coupes kijken nog missen.

Beste Geke, via jou volgde toch nog een klinische studie in mijn boekje. Het was erg leuk om met je samen te werken en je enthousiasme werkte aanstekelijk. We waren allemaal verrast dat ons artikel zo snel geaccepteerd en gepubliceerd werd, maar vooral ook trots.

Beste Hans, je hulp bij het kiezen van de juiste statistische analyses kon ik goed gebruiken. Wat begon als je hulp bij één studie werden er uiteindelijk drie en dat verliep steeds soepeler. Door je duidelijke uitleg kon ik er snel mee aan de slag, maar leerde ik ook de modellen beter te begrijpen en ben ik kritischer over andere artikelen.

Dear Carlo, Lauren and other colleagues from the Maley lab group at the Wistar Institute, I would like to thank you for the opportunity to explore for the first time laboratory research in a great and inspiring environment. My time in Philly certainly contributed to my enthusiasm about research.

I would like to thank all my colleagues from the Medical Oncology laboratory for their great help in the lab and all the fun we had. In particular our group, Justin, Milind,

Ingrid, Kirill, Birgit and Saravanan for the help with experiments, joined struggles and dinners. I wish you all the best and I am sure you will all have a bright future. Francien, dank je voor je inzet en je bijdrage aan mijn laatste proeven, geen soft agar was teveel voor jou, ik wens je veel succes in je verdere carrière. Tushar thanks for helping me with the array analyses. Phuong dank je voor je hulp met het leren van de chemoassays. Wytske bedankt voor je hulp met de samples voor de array en PCR, en de nodige grunninger humor. Mede MD/PhD'ers en dokters in labjassen, Marlous, Nicolette, Hilde, Arne, Roeliene, Carolien, Jan, Marjolein en Thomas, Marta en Naomi voor de gezamenlijke tijd-stress en alle ziekenhuisverhalen. Kamergenootjes, Esther, Marco, Stephanie, Anouk, Neeltje, Esmee en Linda, dank voor alle gezellige momenten afgelopen jaar en dat ik af en toe bij jullie stoom kon afblazen. En natuurlijk alle TGIF-members, voor gehoor geven aan mijn vrijdagmiddag borrel instinct en alle andere gezellige momenten die daaruit voortgekomen zijn!

Daarnaast was ik zo nu en dan ook nog op de chirurgie kamer E2.18. Bastiaan, Dirk, Justin, Jan-Binne en Daisy dank voor alle hulp met het onderzoek en de gezelligheid, en Dane voor het met mij uithouden in de laatste twee maanden.

Alle medewerkers van het diagnostiek lab van het pathologie laboratorium wil ik bedanken voor hun inzet en bijdrage aan het opzoeken en snijden van alle coupes van hoofdstuk 7.

Klaas Kok, Bahram Sanjabi en Gerjanne Veurman bedankt voor jullie hulp met het uitvoeren van de Illumina array en de analyses.

Geert en Henk van de FACS faciliteit bedankt voor jullie hulp met alle sorting experimenten, helaas niet veel plaatjes daarvan hebben het boekje gehaald maar we hebben toch aardig wat pogingen gedaan.

Ik wil de Junior Scientific Masterclass bedanken dat zij mij de mogelijkheid gaven het MD/PhD traject te volgen. De Van der Meer-Boerema stichting en de J.K.de Cock stichting wil ik bedanken voor hun financiële bijdrage aan mijn onderzoek.

Lieve vrienden en vriendinnen, Auk, Floor, Willem, Alex en Jip, Fleur, Puur, Manipal matties, Inge, Lycke, bedankt voor al jullie steun tijdens mijn onderzoek, om even het gepuf weer aan te horen maar vooral voor alle leuke momenten die juist weer afleiding boden.

In het bijzonder nog; mijn Puur clubbies in Grun, de woensdag avond hielden we aardig in de agenda en ik vond het heel gezellig dat jullie er met mij nog waren. Greg

voor het om de hoek zitten en de glazen wijn die de wereld er een stuk relaxter uit lieten zien.

Mijn paranimfen, lieve Jen, sinds dag één waar ik jouw persoonlijke labparia werd en dreigde je cellen te infecteren hadden wij lol samen. De door mij gezette koffie was een dagelijks momentje om bij te praten en die werd ook weer bijgezet als er later nog meer besproken moest worden. Waar je straks ook uithangt je kan altijd weer langs komen voor een bakje. Lieve Sas, ook al konden wij elkaar niet elke dag meer zien, toch voelt het altijd vertrouwt als we weer samen op de bank zitten of ergens een drankje of een dansje doen. We gaan nog zeker veel moois samen beleven.

Lieve familie, Gaby en Vin, helaas was ik vaak te ver weg om alle familiefeestjes mee te kunnen doen, hopelijk kan ik straks weer wat vaker langs komen. Bedankt voor alle gezellige gekheid in onze familie, dan val ik niet zo op. Lieve opa en oma, ik vind het heel bijzonder dat jullie dit moment kunnen mee maken, onkruid vergaat niet, dat klopt wel opa en ik ben blij toe.

Lieve pap en mam, bedankt voor de thuishaven die Maarssen altijd voor mij is, ik kan altijd bij jullie terecht zowel op goede als op vervelende momenten. Jullie hebben al talloze malen het verhuiskarretje op en neer gereden, maar hopelijk blijf ik de komende tijd eens in de buurt.

Lieve Kirill, ik mag vele leuke herinneringen, vrienden en twee titels meenemen uit Groningen, maar het leukste wat ik mag meenemen ben jij!

Judith

CURRICULUM VITAE

Judith Honing werd geboren op 15 februari 1987 te Maarssen. In 2005 behaalde zij haar VWO-diploma aan scholengemeenschap Brokledede te Breukelen waarna zij naar Groningen verhuisde om te beginnen aan haar Geneeskunde opleiding. Vanaf het begin van haar opleiding was zij geïnteresseerd in wetenschappelijk onderzoek en in haar tweede studie jaar begon zij aan onderzoek bij de groep van prof. J.T.M. Plukker bij de afdeling Chirurgische oncologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. In 2008 behaalde zij haar bachelor en vertrok begin 2009 voor een halfjaar naar het Wistar Institute te Philadelphia, USA voor haar wetenschappelijke stage. Na het succesvol afronden van deze stage besloot zij verder te gaan binnen het onderzoek en een MD/PhD traject te starten bij de afdelingen Chirurgische oncologie en Medische oncologie van het UMCG. Dit promotie traject wisselde zij af met coschappen in Groningen, Leeuwarden en een coschap aan Manipal University, te Manipal, India. Haar semi-arts stage volgde zij op de afdelingen Maag-, darm- en leverziekten en Chirurgie in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam waarna zij in 2013 haar artsenbul ontving.

Naast haar studie was Judith actief in verscheidene commissie waaronder de jaarvertegenwoordiging en coraad en gaf zij gedurende twee jaar les aan bachelor geneeskunde studenten.

