

Waar staan we in de strijd tegen kanker?

Wolter Oosterhuis

Het mes van de chirurg was tot aan de ontdekking van de röntgenstraling het enige wapen tegen kanker. Toen kwam de radiotherapie, die zich sindsdien heeft ontwikkeld tot een steeds doeltreffender behandelingsmiddel. Halverwege de vorige eeuw was er de eerste chemotherapie, en daarna werd er dankzij de revolutie in de moleculaire biologie en de genetica een heel arsenaal aan hormonen en andere 'biologisch' genoemde middelen gevonden, die als ze op het afweersysteem werken immuuntherapie heten. De grove indeling is die in lokale behandelingen (operaties en bestralingen) en zogenaamde 'systemische', waarbij middelen via de bloedbaan of door inslikken naar binnen gaan. Bijna alle kankerpatiënten krijgen met meer dan een van de kankerbestrijdingsmiddelen te maken en met meer dan een specialist. Zo gaat een chirurgische behandeling – bedoeld om de kanker (zoveel mogelijk) weg te halen, ofwel om de problemen die veroorzaakt worden door druk van het gezwel op de omgeving op te heffen – eigenlijk altijd samen met radiotherapie en/of chemo. De kans dat een tumor op dezelfde plek terugkomt, wordt veel kleiner als er ook bestraald wordt. Radio- en chemotherapie hebben allebei als bezwaar dat ze ook gevaarlijk zijn voor normaal gezond weefsel. Maar om de schade te beperken zijn er verschillende soorten straling, en met computer en scans is heel nauwkeurig te berekenen waar de tumor zit. Stralbundels zijn exact te positioneren en aan te passen aan het tumorvolume. Door het verdelen van de dosis over een groot aantal bestralingen kan het normale weefsel in de buurt zich tussendoor herstellen.

Wegsnijden of bestralen kan natuurlijk alleen maar wanneer de kanker op de een of andere manier waar te nemen is. Het verraderlijkst aan kanker zijn de uitzaaiingen, vooral de beginnende, de micrometastasen. Daartegen kunnen chemotherapeutica helpen. Omdat die systemisch worden toegediend, kunnen de werkzame stoffen in principe overal komen. Wat de klassieke middelen doen is de celdeling totaal verstoren. Daarmee raken weefsels met snel delende cellen, waaronder tumoren, het meest beschadigd, maar de doses die toegediend kunnen worden, zijn altijd beperkt. Een punt dat enigszins ondervangen wordt door nieuwere middelen die doelgericht werken. Het gaat dan om remmers van één specifieke reactie die voor de deling van tumorcellen onmisbaar is, maar voor normale cellen niet of minder omdat die niet ontregeld zijn. Inmiddels zijn er verschillende manieren om het immuunsysteem in te zetten en afweerreacties te stimuleren. En continu worden alle therapieën, methoden en technieken verbeterd, verfijnd, preciezer. Intussen is daardoor gebeurd waar iedereen op hoopte. Voor het eerst hebben

Prof. dr. J.W. Oosterhuis is hoogleraar en afdelingshoofd Pathologie in het Josephine Nefkens Instituut van het Erasmus MC in Rotterdam. Kiemceltumoren zijn zijn specialisatie. Verder is hij onder meer wetenschappelijk directeur van de Dr. Daniel den Hoed Stichting, en van de onderzoeksschool Molecular Medicine.

vraag 3: Wat is een schildwachtklier?

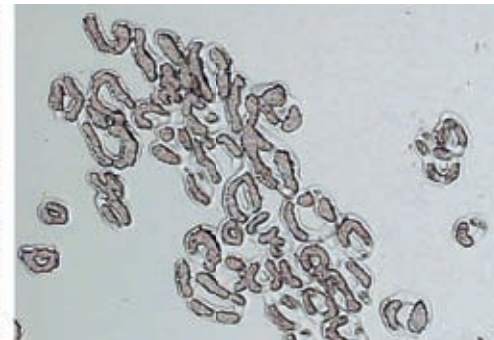
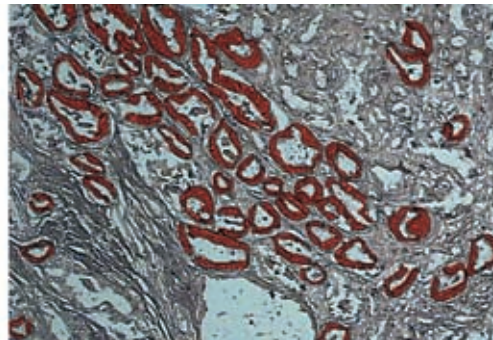
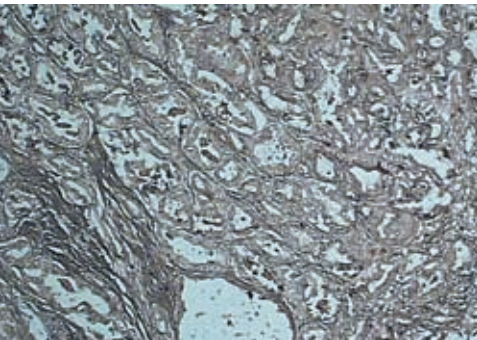
epidemiologen een daling in de kankersterfte in de Westerse wereld vastgesteld. Ook in Nederland: tussen 1989 en 2003 nam de sterfte aan kanker met veertien procent af, wat neerkomt op ruim vijfduizend gevallen. Een van de belangrijkste oorzaken is dat mannen minder zijn gaan roken in de jaren zestig en zeventig. Verder hebben de programma's voor vroege opsporing van baarmoederhalskanker en borstkanker, en betere diagnostiek en behandeling bijgedragen. Dat blijkt onder meer uit de verbeterde vijfjaarsoverleving die gemiddeld voor alle kankers tussen 1955 en 1969 niet meer dan 38 procent was en nu tussen de 55 en 60 procent bedraagt. Ook is het nu duidelijk dat die positieve trend verder door zal zetten door nog steeds toenemende kennis van tumoren.

Ingrijpende veranderingen

Op alle terreinen die te maken hebben met de diagnose en het behandelen van kanker hebben zich ingrijpende veranderingen, vaak ware revoluties voorgedaan die nog steeds voortduren. Dat is voor een goed deel terug te voeren op het enorm verdiepte inzicht in het ontstaan van kankercellen en hun eigenschappen. Maar ook nieuwe technologische mogelijkheden hebben gemaakt dat de hele aanpak van de ziekte een andere geworden is. Alle nieuwe lijnen van onderzoek komen samen in een grote zoektocht naar eiwitten en andere moleculen, zoals micro-RNAs, die aangrijpingspunten kunnen zijn voor de verbetering van diagnostiek en behandeling. Er wordt niet alleen in kankercellen gezocht, maar ook in de 'gastheercellen' waarmee de tumorcellen samenwerken. Zoals de cellen van de bloedvaten die in de tumor naar binnen groeien. Voordeel van je richten op normale cellen is dat die waarschijnlijk niet resistent worden voor de ontwikkelde medicijnen, omdat hun genetische eigenschappen in tegenstelling tot kankercellen stabiel zijn. Het einddoel is een behandeling die per persoon verschilt, met geneesmiddelen die rekening houden met de specifieke eigenschappen van de patiënt, precies aangrijpen op de moleculaire defecten van de kankercellen van deze patiënt, en liefst ook nog interfereren met het vermogen van kankercellen om de normale cellen van de patiënt te beïnvloeden. Zover is het in de praktijk nog niet.

Prostaat met kankerbuïsjes

Van links naar rechts drie microscopische opnames van hetzelfde stukje van een prostaat met kankerbuïsjes. De eerste opname is onbewerkt. In de tweede zijn de kankerbuïsjes rood aangegeven. De laatste opname toont de geïsoleerde kankerbuïsjes, die zo zonder vermenging met normaal weefsel kunnen worden onderzocht.



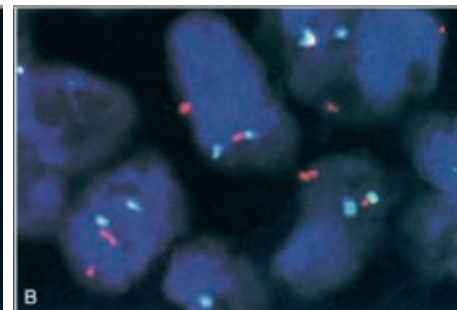
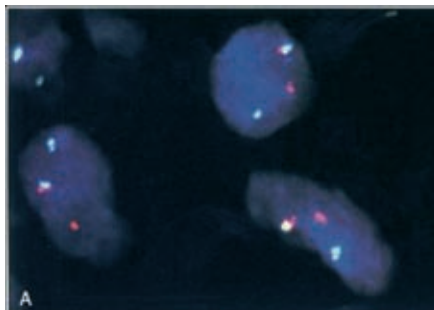
De kankersoort vaststellen

Alles in die praktijk begint met de diagnose. Het is de patholoog die vaststelt om wat voor kankersoort het precies gaat, en daar heeft hij inmiddels veel meer hulpmiddelen voor dan alleen een microscoop. Zo werd het in de jaren tachtig mogelijk om antistoffen te maken die één specifiek eiwit herkennen en zich daaraan binden. Daarmee zijn kankers die er door de microscoop identiek uitzien, maar verschillende eiwitten produceren toch uit elkaar te houden. Het kunnen herkennen van specifieke eiwitten in weefsel kan ook voor de behandeling van doorslaggevend belang zijn. Er zijn steeds meer typen kanker waarbij de patholoog het aangrijpingspunt moet aantonen voor wat 'moleculaire therapie' heet. Het gaat dan om medicijnen die als het ware inspelen op de receptoren van cellen. Het bekendste voorbeeld is het middel Herceptin tegen borstkanker. Het werkt alleen als er een bepaalde receptor op de kankercellen aanwezig is.

En sinds de jaren negentig zijn ook chromosomen zichtbaar te maken in microscopische preparaten. De aard van een tumor is daarmee soms met zekerheid vast te stellen. Zoals bijvoorbeeld bij het Ewing-sarcoom, een vorm van botkanker die meestal op de kinderleeftijd voorkomt. Oorzaak is de verwisseling van stukjes materiaal van chromosoom 11 en 22. Om dat zichtbaar te maken, wordt gebruik gemaakt van kleine stukjes DNA (*probes*) die respectievelijk het gebied van chromosoom 11 en van 22 ter weerszijden van de breuk herkennen. Ze worden met verschillende kleurstoffen gelabeld, bijvoorbeeld rood voor chromosoom 11 en groen voor 22. In het microscopisch preparaat zie je dan het rode en het groene signaal direct naast elkaar, en daarmee is de diagnose 'Ewing-sarcoom' gesteld. Ook voor medicatie kan die techniek heel belangrijk zijn. Er is bijvoorbeeld een bepaalde subgroep hersentumoren die goed reageert op chemotherapie. Welke dat precies zijn, blijkt het beste te voorspellen te zijn door te kijken of tumorcellen stukjes missen van chromosoom 1 en 19.

De laatste twee diagnoses zijn overigens ook te stellen aan de hand van DNA dat uit de tumorcellen wordt geïsoleerd. Vooral voor situaties waarin microscopisch onderzoek niet kan of onbetrouwbaar is, worden moleculaire testen ontwikkeld. Het is al mogelijk blaaskanker aan te tonen door urineonderzoek. De methode geeft bovendien veel extra informatie over het te verwachten beloop van de kanker. Is dat traag dan hoeft er veel minder vaak met een buis in de blaas te worden gekeken. Een hele vooruitgang voor de patiënt, en moleculair onderzoek van de urine is bovendien veel goedkoper dan zo'n cystoscopie.

Nog een heel andere toepassing van moleculaire diagnostiek is als men bang is dat het materiaal van verschillende patiënten verwisseld of bij elkaar terecht is gekomen. Antwoord op de vraag hoever de kanker zich heeft verbreid en of er uitzaaiingen zijn, moet vooral komen van de radioloog. Ook diens vakgebied is enorm veranderd. Door technologische innovaties in de apparatuur, maar de moleculaire revolutie in het



Ewingsarcoom, een vorm van botkanker, wordt veroorzaakt doordat een stukje van chromosoom 11 wordt verwisseld met een stukje van chromosoom 22. Dat is hier zichtbaar gemaakt in een microscopisch preparaat. Daarbij is gebruik gemaakt van kleine stukjes DNA (*probes*) die respectievelijk het gebied van chromosoom 11 en dat van 22 ter weerszijden van de breuk herkennen. De probes worden met verschillende kleurstoffen gelabeld. Rood is hier gebruikt voor 11 en blauw voor 22. De verwisseling is meteen te herkennen doordat het rode en het blauwe signaal direct naast elkaar te zien zijn. Daarmee is de diagnose van Ewingsarcoom gesteld.

Bron: © W. Oosterhuis

Verwisseling van patiëntengegevens, ontdekt in het laboratorium

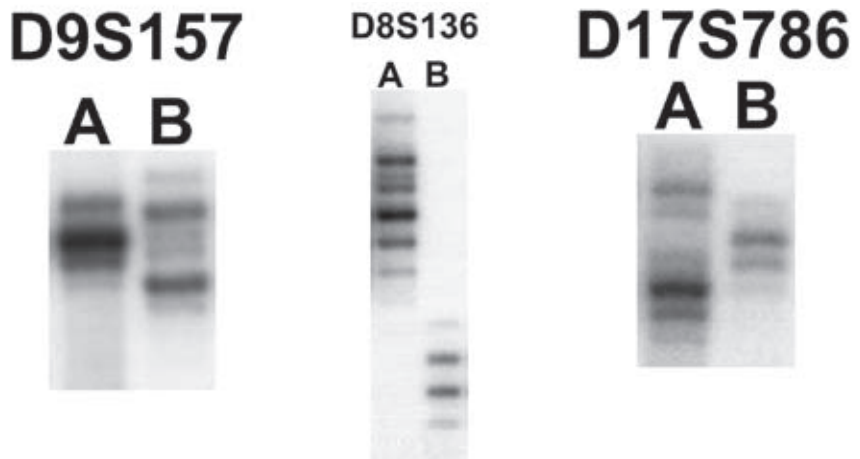
Bij een man van middelbare leeftijd die leed aan gewichtsverlies en chronische vermoeidheid werd weefsel uit het beenmerg genomen. Op grond van die klachten werd onder andere gedacht aan kanker, en namen een bipt af.

Op het preparaat was beenmerg te zien met vetcellen en bloedvormende cellen, en middenin het beenmerg ook een groep cellen met kwaadaardige kenmerken. De gestelde diagnose: uitzaaiing van kanker in het beenmerg.

De patiënt werd naar een centrumziekenhuis verwezen om uit te zoeken om welke vorm van kanker het ging, en voor verdere behandeling. Zoals gebruikelijk werden de microscopische preparaten meegestuurd voor herbeoordeling door de patholoog in het centrumziekenhuis. En hem viel het op dat de kankercellen erg los lagen, en geen organisch verband hadden met het beenmerg. Zijn vermoeden: die kankercellen komen van een andere patiënt. Moleculair onderzoek van DNA dat werd geïsoleerd uit het beenmerg en de kankercellen bewees dat hij gelijk had. Drie genetische markers (D9S157, D8S136 en D17S786) gaven een verschillend bandenpatroon in het beenmerg (A) ten opzichte van de groep kankercellen (B). Verder onderzoek bracht bij de patiënt geen kanker aan het licht, maar een chronisch ontstekingsproces.

Kennelijk was bij de bewerking in het laboratorium een groepje kankercellen van patiënt B in contact gekomen met het beenmerg van patiënt A. Zonder moleculaire diagnostiek was het niet mogelijk geweest dit met zekerheid vast te stellen.

Bron: © W. Oosterhuis



kankeronderzoek speelt ook hier een rol. De grenzen tussen pathologie, moleculair onderzoek, radiologie en nucleaire geneeskunde vervagen.

Ook de klinisch chemicus heeft een rol. Die kan tumoren vaststellen aan de hand van de zogeheten 'biomarkers' (biomerkstoffen) die ze aan het bloed afgeven. Dat zijn bijvoorbeeld hormonen, of een eiwit dat specifiek is voor het weefsel waar de tumor uit is ontstaan. Veel van de nu gebruikte merkstoffen worden niet alleen door de tumor gemaakt, maar dat is wel de trend in het onderzoek, dat steeds meer verschillende biomarkers oplevert die echt tumor-specifiek zijn. Er zijn er bijvoorbeeld die alleen tijdens de embryonale ontwikkeling worden geproduceerd, zoals alfa-foeto-proteïne, een eiwit dat onder normale omstandigheden in de dooierzak wordt gevormd. Vind je dat in het bloed dan wijst dat op een kiemceltumor.

Effectievere chirurgie

Steeds meer operaties voor kanker worden als kijkoperatie uitgevoerd. Kanker van de dikke darm bijvoorbeeld blijkt net zo volledig via een kijkoperatie verwijderd te kunnen worden als bij een operatie waarbij de buik wordt opengemaakt. Voor de patiënt scheelt dat enorm in de last die het oplevert en het herstel.

Ook op het terrein van weefselsparende operaties is recent veel winst geboekt. Bijvoorbeeld bij de behandeling van kanker van de endeldarm, waar het moeilijk opereren is en het sterk van de vaardigheid en dus ook de ervaring van de chirurg afhangt of alle tumorweefsel kan worden verwijderd. Verbetering van de techniek en training van chirurgen in de nieuwe techniek heeft de kans dat de tumor terugkomt verminderd tot tien procent. Een stoma kan tegenwoordig meestal worden voorkomen, en complicaties zoals beschadiging van de blaasfunctie en impotentie komen veel minder vaak voor. Door de operatie te combineren met bestraling wordt het resultaat nog verder verbeterd.

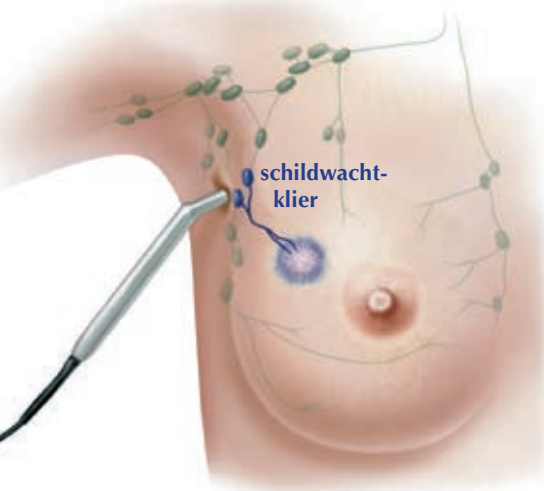
Een tumor in een arm of been leidde tot voor kort heel vaak tot amputatie. Zo'n gezwel

geeft namelijk meestal pas laat verschijnselen, te laat voor een operatie. Maar door nu de bloedvaten van arm of been tijdelijk te isoleren van de rest van het lichaam, en het te doorspoelen met een heel hoge concentratie anti-kankermiddelen slinkt de tumor zodanig dat een radicale operatie alsnog mogelijk is.

Maar ook op het terrein van de uitzaaiingen, in feite het grootste probleem met kanker, is er chirurgisch steeds meer mogelijk. Gaat de uitzaaiing niet verder dan lymfeklieren in de buurt dan worden die ook verwijderd. Veel onnodige operaties worden tegenwoordig echter voorkomen door de schildwachtklierprocedure. De schildwachtklier is de eerste waarmee een tumor in verbinding staat. Welke dat is (bij borstkanker gaat het altijd om een okselklier) kan tijdens een operatie met behulp van een injectie met kleur- of een radioactieve stof worden vastgesteld. Vervolgens wordt die klier eruit gehaald en getest op de aanwezigheid van kankercellen. Is de schildwachtklier schoon dan kunnen alle andere klieren blijven zitten. Voor de patiënt kan dat heel veel uitmaken, onder meer omdat een verhoogd infectiegevaar en zeer pijnlijke vochtophopingen worden voorkomen.

Gaat het om grote operaties, zoals het verwijderen van een long of de prostaat, dan wordt daar van afgezien als de schildwachtklier tumorcellen bevat. Zo'n zware operatie is niet zinvol als er al uitzaaiingen zijn, omdat de patiënt daar binnen afzienbare tijd aan zal overlijden.

Daarnaast is van een aantal soorten kanker aangetoond dat het zin heeft uitzaaiingen in organen zoals de lever en de longen te verwijderen. Een voorbeeld is dikkedarmkanker, die vooral uitzaait naar de lever. Zijn het weinig metastases dan kunnen die soms via



Schildwachtklierprocedure

Schematische tekening van de zogeheten schildwachtklierprocedure, die voorkomt dat er onnodig okselklieren verwijderd worden bij vrouwen met borstkanker. De schildwachtklier is de klier die als eerste de kankercellen opvangt die langs lymfebanen uitzaaien (in de tekening de beige lijntjes die de lymfeklieren met elkaar verbinden). Worden er stoffen in de tumor gespoten die via lymfevaten worden afgevoerd, dan gaan die ook als eerste langs de schildwachtklier. Daar wordt gebruik van gemaakt bij het opsporen van de schildwachtklier(en). Het kankergezwel is ingespoten met een blauwe kleurstof, en



Kijkoperatie

Tumoren van dikkedarmkanker worden steeds vaker via een kijkoperatie verwijderd. Hier zijn tangetjes te zien waarmee een chirurg een kankergezwel van de dikke darm verwijderd. Er kan worden volstaan met kleine openingen in de buikwand voor de instrumenten en om de tumor naar buiten te halen. Zo'n kijkoperatie is voor patiënten veel minder belastend dan wanneer de buik wordt opengemaakt.

met een radioactieve stof. Met behulp van een Geigerteller wordt voor de operatie de plek opgespoord waar de schildwachtklier ligt. Hier gaat de chirurg naar binnen, en aan de blauwe verkleuring kan hij precies zien om welke klier of klieren het gaat. Die worden verwijderd en meteen door de patholoog onderzocht. Alleen als er uitzaaiingen worden gevonden in de schildwachtklier(en) worden de overige klieren uit de oksel weggесneden.

Bron: peacehealth.org



De Cyberknife is een bestralingsapparaat dat bundels uit alle richtingen kan geven. Het apparaat is erop gemaakt een maximale dosis te geven in een tumor en het omringende normale weefsel zoveel mogelijk te ontzien.

een operatie worden weggehaald. Dertig procenten van de patiënten bij wie dat gebeurt, leeft vijf jaar later nog steeds, terwijl kanker in de lever normaal gesproken slechte vooruitzichten geeft.

Heel precieze bestraling

Nieuwe scantechnieken maken het nu mogelijk om de behandeling nauwkeurig, driedimensionaal te plannen. Moderne bestralingsapparatuur heeft bundels met een hoge energie, die sparend is voor de huid en het weefsel in de omgeving van de tumor, maar wel een maximale dosis geeft. Ook doordat vorm en intensiteit van de bundel precies de omtrek van de tumor kunnen volgen. De Cyberknife, een bestralingsapparaat van de nieuwste generatie, combineert al deze eigenschappen. Ook worden al zogenaamde 4D-bestralingen gegeven, waarbij de 3D-informatie van de tumor gekoppeld wordt met de ademhalingsbeweging. Veel onderzoek wordt gedaan naar mogelijkheden om het effect van radiotherapie te versterken met medicijnen, vooral in de slecht doorbloede, zuurstofarme gebieden van de tumor waar de stralen minder effectief zijn. Een recent voorbeeld is de combinatie van radiotherapie met chemotherapie (chemo-radiatie) bij de behandeling van slokdarmkanker en andere niet te opereren tumoren. Bij patiënten met tumoren in het hoofd-halsgebied versterkt men het effect door het zuurstofgehalte van de tumor tijdens de bestraling te verhogen. De patiënt ademt carbogeen (een mengsel van 95 procent zuurstof en 5 procent CO₂) in en krijgt een vaatverwijdend middel toegediend. De combinatie van bestraling met warmte (hyperthermie) is zeer aantrekkelijk omdat de cellen in de zuurstofarme gebieden, die relatief ongevoelig zijn voor straling, juist gevoeliger zijn voor warmte. Met de combinatie van warmte en straling is het genezingspercentage van uitgebreide kanker van de baarmoedermond verbeterd. Zelfs licht en geluid worden soms ingezet. De kankercellen in bepaalde kankers van de huid en het hoofd-halsgebied krijgen voor ze worden verwijderd eerst een stof toegediend die ze gevoelig maakt voor licht (fotodynamische therapie). Met geconcentreerde geluidsgolven wordt warmte opgewekt waarmee – ook diepliggende – tumoren kunnen worden vernietigd.

Conventionele medicijnen

De meeste kankermedicijnen beschadigen het DNA van de kankercel, andere putten de stofwisseling van de kankercel uit, weer andere verstoren het proces van de celdeling. Ze hebben gemeen dat ze effect op alle cellen hebben, waardoor de dosis altijd beperkt moet blijven terwijl er dan nog steeds vaak ernstige bijwerkingen optreden. De bekendste zijn misselijkheid, diarree, beschadiging van het slijmvlies van mond en keel (mucositis) en infecties. Ook haaruitval komt dikwijls voor. De laatste jaren zijn er wel effectieve middelen ontwikkeld tegen sommige bijwerkingen. Vooral die tegen misselijkheid betekenen een grote vooruitgang voor veel patiënten. Echte successen in termen van langdurige of blijvende genezingen met chemo zijn

beperkt tot vrij zeldzame soorten kanker, zoals kanker bij kinderen, bloedkanker, lymfeklierkanker en kanker van de teelbal. Die zijn om redenen die nog niet altijd duidelijk zijn, gevoelig voor conventionele chemo. Maar de vijfjaarsoverleving bij veelvoorkomende kankers zoals borstkanker, longkanker, dikkedarmkanker en prostaatkanker is door deze medicijnen gemiddeld met niet meer dan tien à vijftien procent verbeterd.

Ook bij uitzaaiingen is het succes vaak toch relatief. Ze worden aanvankelijk kleiner, of lijken zelfs helemaal te verdwijnen, maar de kanker komt in veel gevallen terug. Vroeg of laat komen er kankercellen die bestand zijn tegen de behandeling. Ze worden zoals dat heet resistent. Sceptici over de vorderingen in de strijd tegen kanker richten hun kritiek op dit punt. Eigenlijk is al het onderzoek om behandeling van uitgezaaide kanker te verbeteren, gericht op het voorkómen van resistentie tegen kanker, en het verminderen van de bijwerkingen voor de patiënt.

Resistentie voorkomen

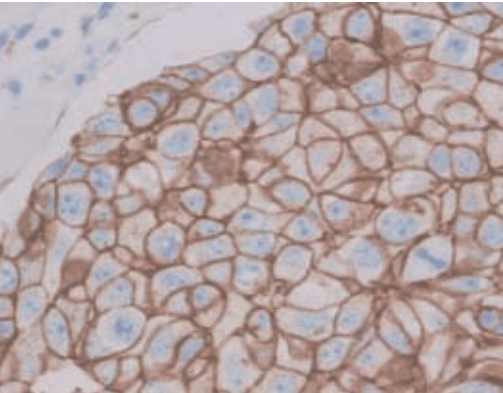
Combinaties van middelen met een verschillende werking kunnen het ontstaan van resistentie vertragen, of zelfs voorkomen. Net zoals bij de combinatie van antibiotica tegen infectieziekten. Als de middelen bovendien verschillende bijwerkingen hebben, kunnen ze elk in een hoge dosering worden gegeven, alsof alleen dat middel wordt toegediend. Het is belangrijk dat de patiënt de hoogste dosis krijgt die wordt verdragen, juist omdat resistentie zo vaak optreedt. Onder meer de gerichte behandeling van bijwerkingen maakt het mogelijk hoog te doseren. Beenmergtransplantatie is daarvan een aansprekend voorbeeld. Hoge doseringen van kankermedicijnen, die dodelijk zouden zijn voor de patiënt zonder een daaropvolgende beenmergtransplantatie, zijn met name voor verschillende vormen van bloedkanker een succesvolle strategie gebleken.

Daarnaast zou het heel aantrekkelijk zijn om de pompen stil te kunnen leggen die kankercellen blijken te gebruiken om de kankergeneesmiddelen uit te scheiden. Geneesmiddelen die die pompen remmen zijn er wel, en ze werken bij kankercellen in een kweekbakje, maar bij patiënten geven ze ernstige bijwerkingen.

Moleculaire therapie

Ongetwijfeld de belangrijkste ontwikkeling in de behandeling van uitgezaaide kanker zijn medicijnen die ontworpen zijn om specifiek de defecte eiwitten uit te schakelen die de kanker veroorzaken: moleculaire therapie. Die werkt vaak preciezer en gaat met minder bijwerkingen gepaard.

Het gaat om het uitschakelen van de abnormale eiwitten die kankercellen aan het delen houden, of van de groeistoffen die de kankercellen zelf maken om het weefsel in hun omgeving bijvoorbeeld aan te zetten tot de aanmaak van bloedvaten. Op verschillende manieren is dat gelukt. Zo zijn er antistoffen gemaakt die de werkzame onderdelen stilleggen van eiwitmoleculen, en andere die de receptoren voor die moleculen blokkeren. De signalen voor celdeling komen dan niet meer door. Een andere aanpak richt zich op de bloedvatvoorziening van de tumor. Antistoffen of kleine moleculen



Een test om te kijken of het medicijn **Herceptin** zin heeft bij de patiënt bij wie deze borstkankercellen zijn afgenomen. De kernen zijn lichtblauw gekleurd. Het bruin zijn antilichamen die zich aan de celwanden hebben gehecht. De antilichamen zijn speciaal gemaakt om de receptor Her-2/neu te herkennen, die de delingsactiviteit van de kankercellen stimuleert. De sterke bruine aankleuring laat zien dat er veel Her-2/neu op de celwand zit. Deze tumor zal dus zeer waarschijnlijk gevoelig zijn voor behandeling met Herceptin dat Her-2/neu blokkeert.

kunnen de vorming van nieuwe bloedvatjes belemmeren.

Waarschijnlijk het bekendste voorbeeld van een moleculair medicijn is Herceptin, dat wordt gegeven bij borstkanker met een hoge activiteit van de signalering voor celdeling. Dit middel in combinatie met conventionele kankermedicijnen heeft de overlevingskansen met de helft verbeterd. Bepaalde vormen van longkanker kunnen met een vergelijkbaar middel ook goed worden behandeld. Overigens is de behandeling van uitgezaaide borstkanker en prostaatkanker door het blokkeren van geslachtshormonen, die al jaren wordt toegepast, eigenlijk moleculaire therapie 'avant la lettre'. De behandeling van uitgezaaide kanker heeft een enorme impuls gekregen door de nieuwe moleculaire medicijnen, omdat allerlei combinaties van deze middelen met conventionele chemotherapie theoretisch voordeel kunnen opleveren. Veel van dergelijke combinaties worden nu in de kliniek op hun merites beproefd.

Gentherapie

Bij gentherapie worden er een of meer stukjes DNA (genen) ingebracht die coderen voor een eiwit dat de kankercellen normaliseert, of dodelijk voor ze is. In het eerste geval gaat het bijvoorbeeld om het vervangen van een uitgeschakeld suppressorgen door de normale actieve vorm. In het tweede geval gebruikt men genen die de kankercellen gevoeliger maken voor chemotherapie of andere geneesmiddelen, of die maken dat ze beter herkenbaar worden voor de immunologische afweercellen van de patiënt. Bij de zogenaamde zelfmoord-gentherapie worden de kankercellen zodanig veranderd dat ze een onwerkzaam middel (prodrug of voorloper) omzetten in een giftige stof, waaraan ze vervolgens te gronde gaan.

Een andere benadering is het genetisch aanpassen van afweercellen van de patiënt, zodat die vervolgens beter in staat zijn om kankercellen aan te vallen en te vernietigen. Vanaf het begin van de negentiger jaren zijn er vele honderden klinische onderzoeken met gentherapie in gang gezet. Meer dan zestig procent van alle trials met gentherapie is op het gebied van de kankerbehandeling. Tot dusverre is er toch nog maar één genterapeutisch middel toegelaten tot de reguliere behandeling, en wel het middel Gendicine in China.

Gendicine is een adenovirus (verkoudheidsvirus) dat het tumorsuppressorgen P53 overbrengt op de kankercellen als het wordt ingespoten in het gezwel. Het wordt sinds 2004 met succes toegepast, in combinatie met radiotherapie, voor de behandeling van uitgebreide tumoren van het hoofd/halsgebied die in China veel voorkomen. Dat China met de toelating van deze kankergentherapie voorop loopt, komt doordat de regels voor de productie van dit soort middelen in China veel minder stringent zijn dan in de VS en Europa. Het is de vraag of die beperkingen in de Westerse wereld gehandhaafd kunnen blijven, als het patiëntentoeerisme naar China verder toeneemt.

Gentherapie voor allerlei vormen van kanker is volop in ontwikkeling. De resultaten zijn nog beperkt, maar bij sommige patiënten zo indrukwekkend dat het de moeite waard is het onderzoek uit te breiden.

Immunotherapie

Ook het opwekken of versterken van een immunologische afweer speelt een rol in de bestrijding van kanker. Die reactie bestaat uit de aanmaak van antistoffen en kanker-celdodende witte bloedcellen, die specifiek reageren met de kankercellen. Dergelijke reacties zijn bij veel kankerpatiënten aan te tonen, maar kennelijk zijn ze niet krachtig genoeg om het gezwel te vernietigen.

De theorie van de 'immuun surveillance' stelt dat de meeste kankercellen die in ons lichaam ontstaan netjes door het immuunsysteem worden opgeruimd. Een tumor is dan altijd het gevolg van het falen van de afweer. Waar of niet, al meer dan een eeuw lang wordt geprobeerd om die immuunreacties te versterken tot ze een bijdrage leveren aan het onder controle brengen van de kanker. Die inspanningen worden onverminderd voortgezet omdat er voldoende betrouwbare aanwijzingen zijn dat hier uiteindelijk veel winst kan worden behaald.

De belangstelling voor immunotherapie ontstond al aan het einde van de negentiende eeuw, toen er enkele patiënten werden beschreven met een gezwel dat kleiner werd – in regressie ging – in plaats van verder te groeien. Een aantal van hen bleek een ernstige infectie met streptokokken te hebben opgelopen. Dat bracht dr. William Coley, een beroemde chirurg in New York, in 1890 op het idee kankerpatiënten te behandelen met een mengsel van bacterie-extracten, dat bekend werd als het Coley toxine. De resultaten waren soms indrukwekkend, maar wel zeer wisselend. Waarschijnlijk omdat de bereiding van het middel niet constant was.

Het heeft dan ook geen stand gehouden, maar het onderzoek naar het opwekken van een kankerafweer is onverminderd doorgegaan. Momenteel zijn er tientallen kankervaccins in fase II of III klinische trials. De meeste zijn gericht tegen melanomen, longkanker en prostaatkanker. Ze worden toegepast in aansluiting op andere behandelingen, die eerst het overgrote deel van de tumor moeten opruimen. Het meeste resultaat wordt verwacht tegen wat *minimal residual disease* heet: kleine restanten van de tumor die nog zijn overgebleven, en/of micrometastasen. Er is momenteel één therapeutisch vaccin officieel toegelaten: een tegen melanoom, in Australië.

Eén immunotherapie wordt al tientallen jaren met succes gebruikt: die met BCG (verzwakte tuberculosebacteriën) voor de behandeling van oppervlakkige blaaskanker. Daarbij wordt de blaas herhaaldelijk gespoeld met de tuberculosebacteriën. Dat wekt een ontsteking in het slijmvlies op die ook de kankercellen vernietigt. Een andere benadering is om het immuunsysteem te stimuleren met middelen als interleukine 2 en interferon. Sommige tumoren, zoals bij niercarcinoom, reageren daar bij een deel van de patiënten goed op, maar de ernstige bijwerkingen van deze middelen beperken de mogelijkheden vaak.

Tenslotte moet in dit verband de 'passieve immunotherapie' genoemd worden. Die bestaat uit het toedienen van grote hoeveelheden antistoffen die specifiek kankercellen doden, en van immuuncellen van donoren of van de patiënt zelf die buiten het lichaam zodanig zijn bewerkt dat ze de kanker beter te lijf kunnen gaan. Een aantal van deze behandelingen wordt al op kleine schaal in de praktijk toegepast.

De verwachting is dat de immuuntherapie zich verder zal ontwikkelen tot een waardevol

antwoord 3: De schildwachtklier (E. sentinel node) is de eerste lymfeklier die wordt bereikt door de lymfestroom uit het tumorgebied. Als in deze klier geen uitzaaiingen worden gevonden, gaat men er van uit dat deze in de klieren verderop ook ontbreken. Dit kan vrouwen met borstkanker een operatieve verwijdering van de okselklieren besparen.

onderdeel van het arsenaal aan kankerbehandelingen. Dat is gebaseerd op een groeiend inzicht in de manipulatie van de afweerreacties en van een toenemend aantal patiënten met restkanker die baat hebben bij deze behandeling.

Waar het nu heengaat

Over de nabije toekomst zijn heel goed voorspellingen te doen. Enerzijds zal het aantal gevallen van kanker verminderen door preventie en vroege opsporing, vooral bij mensen met een hoog risico. Anderzijds zal het aantal kankerpatiënten wel nog steeds toenemen, vanwege de veroudering van de bevolking. Maar de meesten die het krijgen overleven de ziekte dankzij sparende operaties en precisiebestraling. Ook als de kanker is uitgezaaid, zal met geïndividualiseerde moleculaire medicijnen lange overleving mogelijk zijn. Kanker wordt zo steeds meer een chronische ziekte waar je niet aan doodgaat. Een optimistisch scenario met grote maatschappelijke gevolgen. Na 2020 zullen er in Nederland een miljoen mensen leven die (chronische) kanker hebben of het hebben gehad, een verdubbeling in vijftien jaar. De samenleving moet zich daarop voorbereiden. Het betekent bijvoorbeeld dat de gezondheidszorg te maken gaat krijgen met meer oudere kankerpatiënten die ook nog andere ziekten hebben, zoals suikerziekte, hart- en vaatziekten en dementie. Om dat aan te kunnen moeten er meer mensen worden opgeleid voor allerlei beroepen in de zorg.

Van dodelijk naar chronisch

Imatinib werd ontworpen voor de behandeling van een kanker van witte bloedcellen (chronische myeloïde leukemie). Dat was de eerste kanker waarin een karakteristieke afwijking van de chromosomen werd gevonden: een kleine variant van chromosoom 22. Dat gebeurde in 1960 in Philadelphia, daarom werd het bekend als het Philadelphia-chromosoom. In 1972 werd aangetoond dat het ging om de uitwisseling van chromosomaal materiaal tussen de chromosomen 9 en 22. Aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam is onderzocht wat er precies gebeurt op de plek waar de beide chromosomen fuseren op het Philadelphia-chromosoom. Het bleek dat er een nieuw, afwijkend gen, het fusiegen, wordt gevormd dat de oorzaak is van de bloedkanker. Dit is ongetwijfeld een van belangrijkste ontdekkingen geweest van het Nederlandse kankeronderzoek.

Begin jaren negentig besloten Amerikaanse onderzoekers een medicijn te ontwikkelen dat in staat is het defecte signaleiwit – een enzym dat tyrosine kinase genoemd wordt en dat van het fusiegen afkomstig is – te neutraliseren. In 1998 werd aangetoond dat het nieuwe geneesmiddel, dat werkt als signaalremmer of -blokkeerder, inderdaad de bloedkanker kan genezen. Wel moet

het middel continu worden gebruikt om de ziekte te blijven onderdrukken. Het doodt namelijk niet de rustende stamcellen van de tumor, dus van daaruit komt de ziekte terug als iemand ophoudt het te nemen. Maar de bijwerkingen zijn betrekkelijk gering, dus is het langdurig te verdragen.

Wel is teleurstellend dat in de kanker blijkaar soms varianten van het fusie-eiwit voorkomen die resistent zijn tegen Imatinib. Gelukkig kunnen ook tegen deze eiwitten moleculaire geneesmiddelen worden gemaakt. De behandeling heeft van de bloedkanker een chronische ziekte gemaakt. De stellige verwachting is dat veel meer moleculaire geneesmiddelen zullen worden geproduceerd die uitgezaaide kanker zullen veranderen van een dodelijke in een chronische ziekte.

Een heel verheugende ontdekking was al dat Imatinib niet alleen werkt tegen de bloedkanker waarvoor het gemaakt is, maar ook bij een aantal andere kwaadaardige ziekten, die worden veroorzaakt door defecte eiwitten die verwant zijn aan het fusie-eiwit. Het meest spectaculaire voorbeeld is een kwaadaardige tumor van de darmwand waarvoor geen behandeling bestond. Deze tumor wordt nu met Imatinib in zeventig procent van de gevallen genezen. Ook hier blijkt dat het geneesmiddel continu moet worden gebruikt.

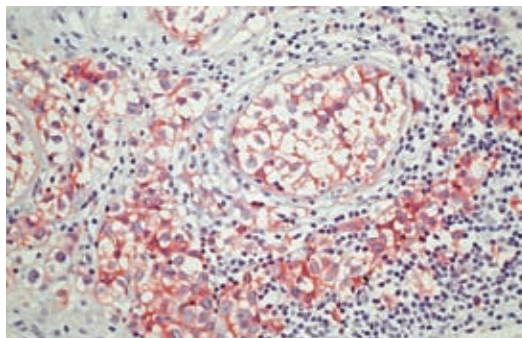
Kankermedicijnen komen niet uit de lucht vallen

Er wordt voortdurend gezocht naar nieuwe stoffen – synthetische en uit de natuur – die kankercellen kunnen doden en tegelijk normale cellen zoveel mogelijk ontzien. De ontdekking van het buitengewoon succesvolle kankermedicijn cisplatine laat zien hoe toevallig dat kan gaan.

Barnett Rosenberg, een onderzoeker van de Michigan State University in de VS, onderzocht in een bakje met kweekvloeistof de invloed van elektrische stroom op bacteriën. Hij zag dat ze vreemde vormen kregen en doodgingen. Niet de elektriciteit bleek de oorzaak, maar een geringe hoeveelheid van een chemische verbinding in de kweekvloeistof. Die had zich gevormd uit het platina van de elektrode waarmee de vloeistof onder stroom werd gezet. Op goed geluk testte hij de stof op kankercellen

in een kweekbakje. Toen bleek dat die er ook slecht tegen konden, kwam cisplatine in de pijnpijn voor verder onderzoek als kankermedicijn.

Het bleek de hoofdprijs uit de loterij. Van de 100.000 middelen die veelbelovend lijken in het laboratorium, komen er maar honderd in aanmerking voor onderzoek bij patiënten. Tenslotte komt daarvan maar één op de markt als geneesmiddel tegen kanker. Cisplatine was zo'n gelukstreffer. Dit middel heeft ervoor gezorgd dat uitgezaaide teelbalkanker van het type non-seminoom bijna altijd is te genezen, terwijl dat vroeger altijd verkeerd afliep. Lance Amstrong, misschien wel de beroemdste genezen kankerpatiënt uit de geschiedenis, heeft zijn leven te danken aan cisplatine.



Teelbalkanker

Lymfocyten die kankercellen opruimen aan het werk. Dit is een microscopische afbeelding van een vorm van teelbalkanker, een zogenoemd seminoom. De wanden van de tumorcellen zijn rood gekleurd. Een deel van de tumorcellen ligt in een zaadbuisje, de meeste liggen daarbuiten. Rechts onder in het beeld is een groot aantal lymfocyten te zien (zwarte puntjes), die de tumorcellen opzoeken en kapot maken. Bron: © W. Oosterhuis

Hoge resoluties en moleculaire informatie: kanker in beeld

Lange tijd had je eigenlijk alleen gewone röntgenfoto's wanneer je bij iemand naar binnen wilde kijken. Nu is er een heel scala aan 'beeldvormende technieken'. Zo beschikt de radioloog ook over een CT- en een MR-scanner, waarvan de eerste met röntgenstralen werkt en de tweede gebaseerd is op magnetisme. In de nucleaire geneeskunde worden met gebruikmaking van radioactieve stoffen afbeeldingen gemaakt met gamma-, SPECT- en PET-camera's. Röntgenfoto's zijn nog steeds de normale techniek in het

bevolkingsonderzoek voor borstkanker. Maar bij jonge vrouwen van wie de borsten nog veel klierweefsel bevatten, geven MR-scans een veel betere afbeelding van de tumor.

CT-scans zijn weer bij uitstek geschikt om te beoordelen hoever een tumor is doorgroeid in zijn omgeving, en om uitzaaiingen op te sporen in lymfeklieren en organen zoals de lever en de longen.

Aan de hand van MR-scans zijn vooral tumoren in de hersenen en armen en benen goed te beoordelen. Met verschillende

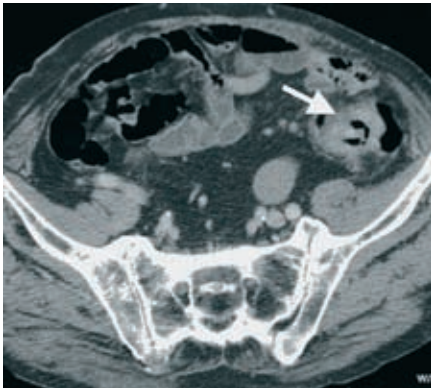
instellingen van het apparaat kan afwisselend de anatomie van de organen scherp in beeld worden gebracht, of juist de tumor. MR-scanners, maar vooral met moderne, snelle CT-scanners kunnen verbluffend gedetailleerde driedimensionale afbeeldingen maken. Een tumor kan dan van alle kanten en ook in relatie met de aangrenzende organen worden bekeken.

Gammacamera's worden vooral gebruikt om te zoeken naar uitzaaiingen in het skelet. Radioactieve stoffen zijn ook te gebruiken voor onderzoek naar bepaalde soorten kanker. Zo kan schildklierkanker worden aangetoond met radioactief jodium, omdat de schildklier jodium opneemt. De mogelijkheden om verschillende soorten kanker te herkennen met radioactief gemerkte moleculen groeien gestaag. Daarbij wordt gebruik gemaakt van moleculen die normaal in het lichaam voorkomen,

en van specifieke antistoffen zoals die ook worden toegepast in de pathologie.

PET-scans hebben het grote voordeel dat ze kunnen laten zien of tumorweefsel vitaal is of dood. Ze kunnen snel nadat een behandeling is gestart zichtbaar maken of de therapie aanslaat. Een nadeel is dat ze een minder scherp beeld geven van de tumor en zijn omgeving.

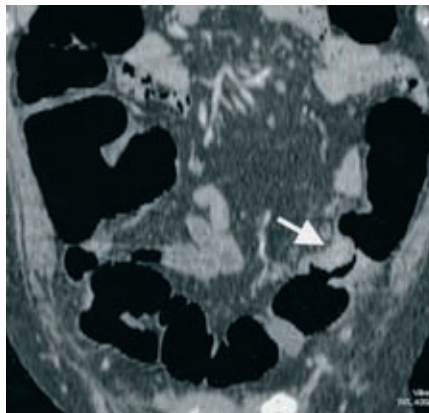
Technieken kunnen ook gecombineerd worden. De hoge resolutie van een CT-scan en het inzicht in de vitaliteit van een tumor van de PET-scan geven de radioloog moleculaire informatie over een tumor, bijvoorbeeld hoe het met de zuurstofvoorziening is gesteld. Dit nieuwe terrein wordt zeer intensief geëxploreerd met nieuwe merkstoffen en nieuwe soorten camera's die een heel hoge resolutie hebben, zelfs tot op microscopisch detail.



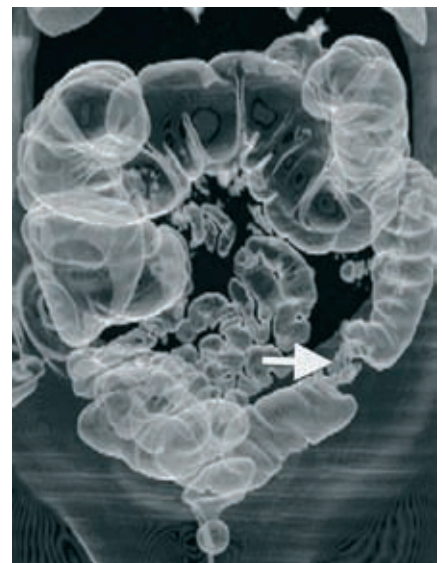
A

Gewone CT-scans (afbeelding **A** en **B**) laten een vernauwing in de dikke darm zien die wijst op kanker. In de 3D-reconstructie is het hele gebied van de vernauwing te overzien (afbeelding **C**).

Bron: Michael M. Maher, MD, Mannudeep K. Kalra, MD, Dushyant V. Sahani, MD, James J. Perumpillichira, MD, Stephania Rizzo, MD, Sanjay Saini, MD, Peter R. Mueller, MD Techniques, Clinical Applications and Limitations of 3D Reconstruction in CT of the Abdomen, Korean J Radiol 2004;5(1):55-67



B



C