

# Behandeling op maat: de ene patiënt is de andere niet

Winald Gerritsen

Lichaamsgewicht, geslacht en leeftijd. Nog niet zo lang geleden waren dat eigenlijk de enige ‘maten’ die een rol konden spelen bij het behandelen van kanker, maar inmiddels zijn geheel op maat gesneden behandelingen bezig de gebruikelijke standaardmethoden en -middelen te verdringen. *Customized* en *tailer made treatments* noemen ze het in de Angelsaksische landen, waar de trend begonnen is. Tot voor kort was het goeddeels een kwestie van afwachten hoe een patiënt reageerde op bijvoorbeeld bestraling, chemotherapie of andere medicijnen. Behandeling was een confectiepak, en als dat niet goed paste of beviel, werd er een ander uit de rek gehaald, als het tenminste niet al te laat was.

Tegenwoordig is er veel meer dat specifiek op een patiënt toegesneden kan worden. Behandelingen worden maatwerk. De grote verandering in de richting van steeds verdergaande individualisering komt vooral voort uit de geweldige vooruitgang van moleculaire kennis en diagnostiek. Nu al kan daarmee beter worden voorspeld hoe de kankercellen zullen reageren op de vele middelen die het arsenaal bevat, en ook hoe het lichaam van een individuele patiënt met die geneesmiddelen omgaat. Voor die patiënt betekent dat vaker dat er direct een werkzame behandeling wordt ingesteld. Een groot voordeel, want de kansen dat een standaardbehandeling nutteloos is, zijn aanzienlijk. Maatschappelijk is het ook van belang: op deze manier worden geen kosten gemaakt voor behandelingen die geen effect hebben.

Overigens moet het begrip ‘behandeling op maat’ niet worden verward met de ook nieuwe ontwikkeling van *targeted drugs*, in het Nederlands vaak ‘pillen op maat’ genoemd. Daarbij gaat het niet om de maat van de patiënt, maar van de ziekte. Het zijn middelen die het doelwit – de kankercel – selectiever kunnen aanpakken. Om te voorspellen of een bepaalde patiënt daar baat bij zal hebben, moet hem of haar tevoren de maat worden genomen.

## Wat past deze patiënt het best?

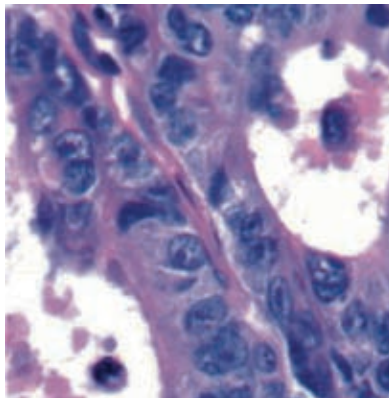
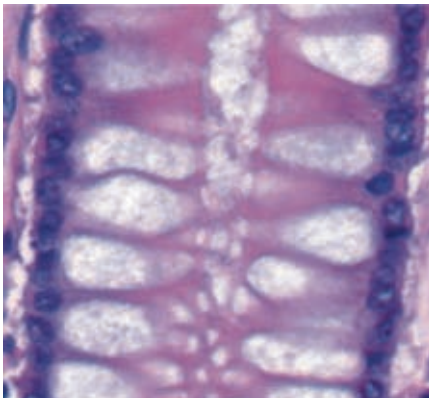
Hoe meer hoe beter, zoveel als de patiënt maar verdragen kan. Dat is de grove samenvatting van eigenlijk alle kankertherapieën tot voor kort. Voor de zekerheid zoveel mogelijk wegsnijden, zoveel mogelijk bestralen en zoveel mogelijk chemo toedienen. Niet dat er helemaal geen rekening werd gehouden met de individuele patiënt. De chirurgische aanpak werd natuurlijk van oudsher al enigszins aan de conditie van de patiënt aangepast. Maar de locatie en eventuele verdere uitbreiding van de tumor waren de bepalende factoren. Klieren in de buurt werden standaard verwijderd. Daarin

*Dr. W.R. Gerritsen is internist-oncoloog. Hij promoveerde in 1989 op beenmerg-transplantaties, en was onder meer verbonden aan het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York en het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam. Sinds 2005 is hij directeur van het VUmc Cancer Center Amsterdam.*

**vraag 6:** Wat is een DNA-chip?

is nu een ingrijpende verandering gekomen. Vroeger was het afzetten van de borst (mastectomie) en het weghalen van alle lymfeklieren in de oksel (okseluitruiming) de standaardbehandeling voor borstkanker. Nu er veel meer kleinere tumoren worden ontdekt, kan behandeling op maat plaatsvinden. Inmiddels wordt er veel vaker een lumpectomie uitgevoerd, een zogeheten borstsparende operatie, en doet men uitsluitend een okseluitruiming als de schildwachtklier, die als eerste de kankercellen opvangt die via lymfevaten uitzaaien, inderdaad kankercellen bevat. Datzelfde principe wordt nu ook bij de operatieve behandeling van meer en meer andere soorten tumoren toegepast. De dosis radiotherapie wordt normaal gesproken alleen beperkt door de schade aan de normale weefsels. Die kan goed worden berekend. Soms moet de behandeling worden aangepast aan een bijzondere eigenschap van de patiënt. De groeizones van de botten van kinderen zijn bijvoorbeeld extra stralingsgevoelig, en sommige zeldzame erfelijke ziekten brengen een verhoogde gevoeligheid voor stralingschade van alle weefsels met zich mee.

Ook bij chemotherapie komt een verschuiving op gang van zo zwaar mogelijke standaardbehandelingen naar maatwerk. Tot voor kort kreeg iedereen met uitgezaaide borstkanker eenzelfde combinatie van celdodende middelen. Gevolg: soms wordt aan honderd vrouwen chemotherapie gegeven om er niet meer dan vijf te genezen. Maar



Normale dikke darm en dikkedarmkanker onder de microscoop. Het verschil zit zowel in het uiterlijk als in de rangschikking van cellen. Nadat geconstateerd is dat het om kwaadaardig weefsel gaat, kan de patholoog door kleuringen extra informatie verkrijgen, bijvoorbeeld over de aanwezigheid van bepaalde receptoren.

nieuwe testen zijn en worden ontwikkeld waarmee tevoren kan worden vastgesteld wie baat zullen hebben bij een bepaald middel. Dat hangt ten dele af van de specifieke eigenschappen van de tumor, en ten dele van bijzondere eigenschappen van de patiënt. Zo breken sommige patiënten een middel langzamer af. Zij kunnen dus beter een lagere dosis krijgen terwijl het voor anderen precies omgekeerd ligt. Door genetische testen of enzymbepalingen kan dat onderscheid soms al van tevoren worden gemaakt.

### De moleculaire maat

Ook op moleculair niveau groeit het aantal mogelijkheden voor veel specifiekere behandelingen. Een patholoog-anatoom kan met behulp van kleuringen extra

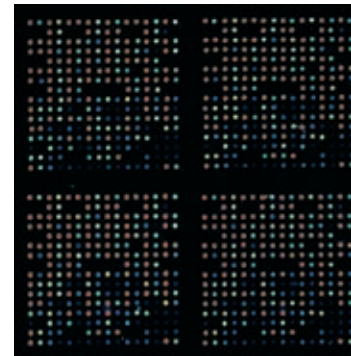
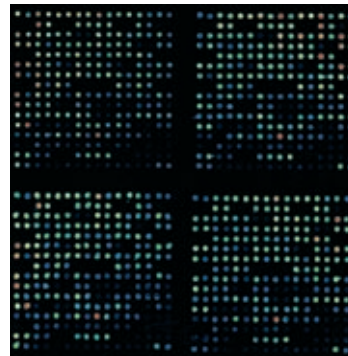
informatie verkrijgen over kwaadaardig weefsel: bijvoorbeeld of er op borstkankercellen bindingsplaatsen voor de vrouwelijke hormonen aanwezig zijn. Alleen dan komen zulke patiënten in aanmerking voor anti-hormonale therapie.

Nieuwer zijn de zogeheten monoklonale antistoffen die aangrijpen op groeifactoren, de eiwitten die ofwel de tumorcellen zelf of hun bloedvaten aanzetten tot delen. Ook hier wordt maatbehandeling mogelijk, door de tumoren met receptoren voor die groeistoffen op te sporen. Zo is de hoeveelheid Her2/Neu-eiwitten op kankercellen een belangrijk gegeven. Dat is namelijk een receptor voor de groeifactor EGF: Epidermal Growth Factor. Bij een kwart van de borstkankers is er sprake van een overexpressie van Her2/Neu, en dat geeft slechtere vooruitzichten. Patiënten krijgen eerder uitzaaiingen en overlijden vroeger. Tegen deze receptor is een antistof gemaakt, op de markt onder de naam Herceptin, die de receptor blokkeert. De groeifactor kan dan niet meer binden aan de kanker cel en dus het groeisignaal niet meer doorgeven. In tachtig procent van de gevallen – waarbij dus sprake is van een verhoogde hoeveelheid Her2/Neu – geeft Herceptin goede resultaten.

Er bestaan overigens meer EGF-receptoren, waartegen ook anti-stoffen gemaakt worden, zoals Cetuximab, dat vooral goede resultaten geeft bij darmkanker in combinatie met chemotherapie. Dan bestaat er ook een door kankercellen geproduceerde groeifactor die de vorming van bloedvaten in en rondom de tumor bevordert.

Die stof wordt VEGF ('vascular endothelial growth factor') genoemd, en ook daar is een antilichaam (Avastin) tegen ontwikkeld. Dat bleek matig succesvol als het middel alleen werd toegediend, maar het werkt buitengewoon goed in combinatie met chemotherapie bij dikke darmkanker, borstkanker, en longkanker. De verklaring is dat de bloedvaten ook beter doorlaatbaar worden voor de celdodende middelen. Nieuwe bloedvaten heb je ook nodig bij wondgenezing. Vandaar dat het middel niet gebruikt kan worden rond een operatie. Tegenwoordig kan de behandeling van borstkanker dus bepaald worden op basis van een heel rijtje gegevens: informatie over leeftijd, grootte van de tumor, mate van kwaadaardigheid, bindingsplaatsen van vrouwelijke hormonen en de aanwezigheid van onder meer de groeifactorreceptor Her2/Neu.

Nog een stap verder is gebruik maken van het DNA-profiel of eiwitprofiel van de borstkanker. Met de in opkomst zijnde techniek van de zogeheten micro-array-analyse, of DNA-chip, kan van duizenden genen tegelijk bekeken worden of ze wel of niet tot expressie komen. Dr. Laura van 't Veer van het Nederlands Kanker Instituut heeft daarmee aangetoond dat het mogelijk is te voorspellen welke vrouwen baat zouden hebben bij aanvullende chemotherapie na de operatie. En in Rotterdam heeft de groep van de hematoloog prof.dr. Bob Löwenberg een moleculaire chip ontwikkeld die het mogelijk maakt om binnen een groep van leukemiepatiënten met schijnbaar dezelfde vorm van bloedkanker toch onderscheid te maken tussen degenen die heel goed op standaardchemotherapie reageren en patiënten die er onvoldoende baat bij hebben. Die laatsten kunnen dus beter direct met een beenmergtransplantatie worden behandeld.



Met micro-array-analyse, ook wel een DNA-chip genoemd, kan snel van heel veel genen tegelijk bepaald worden welke in cellen tot expressie komen. Zo kunnen specifieke eigenschappen van tumoren worden gevonden.

*Bron: Dik van Leenen, Microarray Faciliteit UMC Utrecht*

De ontwikkeling van dergelijke chips kent overigens een aantal stappen. Na de ontwikkeling van de test wordt onderzoek gedaan op opgeslagen materiaal van patiënten die al een behandeling hebben ondergaan (retrospectief onderzoek), en vervolgens worden de effecten gemeten bij een groep patiënten die wel nog een behandeling moet ondergaan (prospectief onderzoek). Als de resultaten van dat prospectief onderzoek die uit het retrospectieve onderzoek bevestigen, dan wordt het een standaard test. Aangezien er bij dit soort onderzoek materiaal en overlevingstijden verzameld moet worden van duizenden patiënten, kan het vijf tot tien jaar duren voordat een nieuwe test bij alle kankerpatiënten wordt toegepast. Dat vraagt van de onderzoekers en beleidsmakers dat langetermijnvisies worden ontwikkeld; vooruitgang zal alleen worden geboekt indien er samengewerkt wordt – noodzakelijk vanwege de grote aantallen – en men bereid is om na te denken hoe over tien jaar de kankerpatiënten geholpen kunnen worden met nieuwe diagnostiek.

Naast deze benadering op basis van genomics, zal in de toekomst steeds meer gebruik gemaakt worden van proteomics, een techniek waarmee het mogelijk is om uit de tienduizenden eiwitten in het bloed precies die te identificeren die informatie geven over het gedrag van de kankercellen en de reacties van de patiënt op de aanwezigheid van de tumor en op de geneesmiddelen.

### **Medicijnen op maat**

De oplossing voor het bekende probleem met chemotherapie dat ook gezonde cellen schade oplopen, is nog niet in zicht. De winst van de afgelopen jaren is geweest dat nieuwe celdodende medicijnen beschikbaar zijn gekomen die makkelijker kunnen worden toegediend, waardoor patiënten veelal poliklinisch kunnen worden behandeld. Echter, chemotherapie zal altijd gepaard gaan met bijwerkingen omdat het 'gif' ook bij normale cellen terecht komt. Het is dus zaak te zorgen dat patiënten geen chemokuren die niets opleveren hoeven te ondergaan. Dat is niet zo eenvoudig. Meestal krijgen patiënten een combinatie van drie middelen toegediend, maar of die cocktail de juiste is, kan de kankerspecialist pas na twee kuren vaststellen. Een oplossing zou kunnen komen uit de aanleg van een patiënt. Sommige van die medicijnen worden namelijk met behulp van enzymen omgezet in het lichaam tot werkzame stoffen. En de activiteit van de enzymen is erfelijk bepaald; sommige mensen hebben een heel actief enzym, bij anderen valt juist geen activiteit te bespeuren.

De combinatie van erfelijke informatie en geneesmiddelen wordt 'farmacogenomics' genoemd, en de visie voor de toekomst is dat we met behulp van DNA-onderzoek kunnen gaan bepalen welke geneesmiddelen het beste geschikt zijn voor iedere individuele patiënt.

### **Gentherapie**

Zo'n tien jaar geleden werd gehoopt dat gentherapie de oplossing zou zijn voor het probleem kanker. We weten bijvoorbeeld dat het p53, het bekendste tumorsuppressor-gen, een belangrijke rol speelt bij celdeling en overleving. Raakt een cel beschadigd door straling dan wordt dat p53-gen bij de volgende celdeling geactiveerd, met als

gevolg dat de cel sterft. Bij de meeste kankercellen functioneert het p53-gen helemaal niet of niet goed. Vandaar dat ze makkelijk kunnen delen, ondanks alle genetische afwijkingen die kankercellen ook hebben (teveel DNA of afwijkend DNA). De gedachte was dat er met behulp van gentherapie een normaal p53-gen kon worden ingebracht, en dat het biologisch gedrag van de kanker zou veranderen.

Inmiddels is duidelijk dat deze vorm van gentherapie zeer waarschijnlijk goed werkt. In China is het middel 'Gendicine' geregistreerd, bedoeld voor patiënten met hoofd/halskanker. Het wordt rechtstreeks in de tumor ingespoten. De kans bestaat dat het weldra ook in Amerika kan worden toegepast. Aanvullende analyses hebben aangetoond dat patiënten met hoofd/halskanker vooral profiteerden van de behandeling als hun p53-gen niet functioneerde.

De afgelopen jaren is intussen wel duidelijk geworden dat de ontwikkeling van een universele therapie voor alle kankerpatiënten verleden tijd is. De belangrijkste doorbraken van de laatste tijd waren specifiek gericht op een bepaald molecuul. Naast de al genoemde middelen Herceptin en Avastin, zijn dat 'Gleevec' dat gericht is tegen een tyrosine kinase-receptor bij Chronische Myeloïde Leukemie, en 'Rituximab', een antistof gericht tegen CD20 dat aanwezig is op de cellen van sommige vormen van lymfklierkanker. Commercieel blijkt het ook aantrekkelijk om dit soort doelgerichte therapieën te ontwikkelen, want de omzet van dit soort middelen bedraagt tussen de een en twee miljard euro.



© F. Hoffmann-La Roche Ltd



**antwoord 6:** Een DNA-chip kan worden gebruikt om na te gaan welke genen in een bepaalde tumor actief zijn. Aan het DNA zelf is dat niet te zien maar wel aan het RNA dat van de genen die 'aan staan' wordt overgeschreven en vervolgens de aanmaak van bijbehorende specifieke eiwitten codeert. De chip is een plaatje van glas of nylon, waarop DNA-monsters van honderden tot duizenden verschillende bekende genen in kleine stipjes zijn aangebracht. In het geval van de toepassingen bij kanker zijn dat genen die bij kanker een rol zouden kunnen spelen. Uit de te onderzoeken kankercellen wordt het RNA geïsoleerd en gekoppeld aan een fluorescerende kleurstof. Daarna wordt het met de DNA chip in contact gebracht en binden de RNA strengjes zich aan het overeenkomstige stukje DNA. De stipjes die aankleuren geven de genen aan die tot expressie kwamen in de kankercellen. Met deze expressiepatronen is het mogelijk de typering van tumoren te verfijnen en hun gevoeligheid voor specifieke behandelingen in te schatten.