

Strijd tegen kanker wordt voortgezet op nieuwe slagvelden

Op zoek naar nieuwe behandelopties

Henk Maassen

Kanker is beter te behandelen en de overlevingskansen zijn toegenomen. Toch vinden critici dat we de oorlog tegen ziekte nummer één aan het verliezen zijn. Veel nieuwe aangrijpingspunten om de woekergroei te bestrijden zijn nog niet klinisch inzetbaar.

Veertig jaar geleden stonden er twee mannen op de maan. Nog voor het eind van de jaren zestig, precies zoals president John F. Kennedy had beloofd. Toen president Richard Nixon op 23 december 1971 de National Cancer Act signeerde, verklaarde hij: *'The time has come in America when the same kind of concentrated effort that split the atom and took man to the moon should be turned toward conquering this dread disease.'*

Daar school ook een belofte in, zij het minder uitgesproken dan die van Kennedy. Nixons belofte is nog niet waargemaakt: kanker is nog altijd niet uitgebannen. 'Ondanks enorme investeringen in onderzoek, diagnose en behandeling', zo schreef Richard Horton, hoofdredacteur van The Lancet, vorig jaar, 'overlijdt een op de twee mannen en een op de drie vrouwen aan kanker. En als kanker eenmaal is uitgezaaid, dan zijn de

kansen om de ziekte te stoppen met bestraling of chemotherapie voor iets meer dan een korte periode zeer klein. Wie bij zijn gezonde verstand is, zegt: de oorlog tegen kanker hebben we verloren.' (6 maart 2008, New York Review of Books)

Substitutie

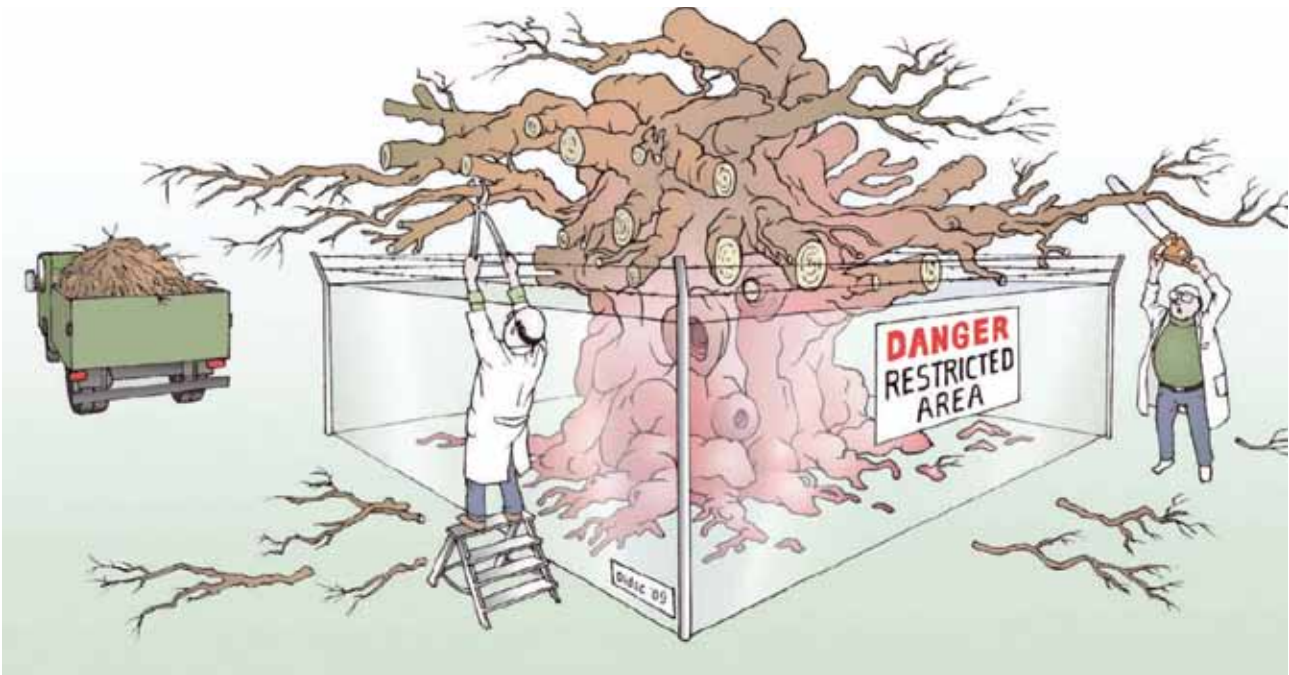
Maar is zoveel fatalisme gerechtvaardigd? Het succes van de cardiovasculaire geneeskunde speelt de pessimisten mogelijk parten. Minder

mensen sterven aan hart- en vaatziekten, en dus meer aan kanker, dé ziekte van de verouderende mens. Er is domweg sprake van substitutie. Jan Willem Coebergh, hoogleraar Kanker-surveillance en verbonden aan het Integraal Kankercentrum Zuid en aan het Erasmus MC, acht het niet onmogelijk. Coebergh: 'Maar belangrijker nog: kankersterftecijfers reageren minder snel op "gezond gedrag". Als iedereen stopt met roken, zie je de sterfte door hart- en vaatziekten binnen een jaar dalen. Bij kanker zie je pas effecten na tientallen jaren.' Met een subsidie van het KWF inventariseert Coebergh aan de hand van registratiegegevens de trends in de overleving voor verschillende kankersoorten. 'In het algemeen', zegt hij, 'is de overleving sterk verbeterd. In de jaren vijftig bedroeg de vijfjaarsoverleving 25 procent, nu is die 50 tot 60 procent. Je kunt zeggen: die patiënten zijn echt genezen.' Om dat nog overtuigender in beeld te krijgen bepleit hij voor veel kankersoorten een tienjaarscriterium voor overleving.

IJskast

De sterfte aan kanker gecorrigeerd voor leeftijd is bij vrouwen in de EU over de gehele linie gedaald, alleen de mortaliteit door longkanker en andere met roken verband houdende kankers neemt bij hen toe. En hoewel de incidentie van borstkanker is gestegen, daalt de sterfte. De statistieken van nu weerspiegelen de behandeling van vijf tot tien jaar geleden. De daling van de sterftecurve is nog maar aan het begin, die gaat nog door.

De daling van de sterftecurve is nog maar aan het begin



beeld: Nature

Ook de sterfte door dikkedarmkanker bij mannen en vrouwen daalt, mogelijk dankzij vroege diagnostiek en adjuvante behandeling. Coebergh: 'Zelfs bij prostaatkanker is een sterftedaling van 20 procent bereikt. Tegelijk zien we een stijging van de incidentie. Ik denk dat de *prostate awareness* niet alleen onder de mannelijke bevolking is toegenomen, maar juist ook bij de beroepsgroepen die zich met de behandeling bezighouden. Misschien vooral door een zekere rivaliteit tussen urologen en radiotherapeuten. De laatsten zijn daardoor

meer maatwerk gaan leveren. Daar komen de verbeterde hormoonbehandelingen dan nog eens bij.'

Zonder meer spectaculair is de afname van de incidentie van maagkanker, in de jaren vijftig nog verreweg de meest voorkomende kankersoort. 'Mogelijk speelt hier de geringere infectiedruk van *Helicobacter pylori* een verklarende rol: we leven in kleinere gezinnen, kleinere klassen, ruimere huizen, met meer sociale hygiëne. Een gewaagde, maar aanneemelijke verklaring is de massale introductie van de ijskast. Die zorgt al decennia voor vers voedsel, groenten en fruit en minder zout.' Ondertussen stijgt, waarschijnlijk door obesitas, de incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus. Die neemt 5 tot 7 procent per jaar toe. Bij mannen is het aantal gevallen de laatste vijftien jaar gestegen van 4,5 per 100.000 tot 11 per 100.000. 'Daar draagt, hoe ironisch, de steeds grotere ijskast ook aan bij', mijmert Coebergh.

Metastasering

Critici die de strijd tegen kanker verloren achten, zeggen dat de voornaamste oorzaak daarvan de kloof tussen *bench and bedside* is. Het is een lied dat de laatste jaren in diverse toonaarden is gezongen. In publieks- én vakbladen, door prominente onderzoekers, artsen en patiënten. Diermodellen zouden onjuist zijn, het accent van het onderzoek zou te veel liggen



Jan Willem Coebergh: 'In de jaren vijftig bedroeg de vijfjaarsoverleving 25 procent, nu is die 50 tot 60 procent.'

beeld: Coebergh

op wat zich binnen de tumorcellen afspeelt en te weinig op hun omgeving, er zou te weinig aandacht zijn voor metastasering en de opzet van de trials zou beter moeten. En vooral: onderzoekers zouden veel meer hun krachten moeten bundelen in plaats van in competitie te werken.

Sjoerd Rodenhuis, hoogleraar medische oncologie aan het Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam, vindt de laatste suggestie 'een dom idee'. 'Competitie is juist heel goed. En argwaan ook. Het is goed dat onderzoekers elkaars proeven overdoen. Zo komt het altijd uit als er iets niet klopt.'



Een uitgebreide versie van deze tabel staat op www.medischcontact.nl bij dit artikel.

Incidentie, overleving en sterfte

	mannen	jaarlijks %	vrouwen	jaarlijks %
afname incidentie	larynx	-2,3	maag	-2,7
	maag	-3,5	galblaas	-6,7
	galblaas	-6,0	cervix	-1,9
	pancreas	-0,7	eierstok	-2,3
	long	-2,7		
verbeterde overleving (5-jaars)	keel	0,4	colon	0,2
	colon	0,4	rectum	0,4
	rectum	0,4	borst	0,7
	melanoom	0,6	eierstok	0,5
	prostaat	1,5	thyroïd	0,4
	testis	0,2	hodgkin	0,3
	non-hodgkin	0,8	non-hodgkin	0,6
	leukemie	0,8	leukemie	0,7
	galblaas*	1,0	galblaas*	1,0
	pancreas*	0,4	pancreas*	0,4
afname mortaliteit	larynx	-2,1	maag	-3,2
	maag	-4,4	colorectaal	-1,0
	colorectaal	-0,6	galblaas	-6,3
	galblaas	-4,9	borst	-1,7
	pancreas	-0,6	cervix	-0,7
	long	-2,8	uterus	-3,1
	prostaat	-1,3	eierstok	-2,0
	testis	-2,1	thyroïd	-2,1
	leukemie	-1,1	hodgkin	-4,5
			leukemie	-0,8

Verbeteringen in kankerincidentie, overleving en sterfte in Nederland in de laatste 15-20 jaar

* verbeterde eenjaarsoverleving; mannen en vrouwen zijn samengenomen

De kritiek op de research pareert hij graag. 'We kunnen nu muizenproeven doen waarvan de uitkomsten wel relevant zijn voor mensen', zegt hij. 'Dat kon tien jaar geleden nog niet. Soms slaagden we erin een menselijke tumor in te spuiten bij een muis. Dan had je een zogenaamde xenograft. De muis werd behandeld en als de xenograft kleiner werd meende men over een goed diermodel te beschikken. Maar intussen leek die tumor op geen enkele manier meer op de tumor die je bij patiënten aantreft. De muis had bovendien een heel andere biotransformatie van de medicamenten dan een mens. Nu zijn we in staat hetzelfde te doen bij muizen die niet, zoals voorheen, immuogecompromitteerd zijn. Door kleine moleculaire veranderingen kunnen we nu spontane tumoren opwekken met metastaseringspatronen die lijken op wat we bij de mens zien, dus met dezelfde heterogeniteit. De ene tumor blijkt veel gevoeliger voor een middel dan de andere. Dat zie je ook in de kliniek. Maar in hoeverre kennis ontleend aan deze experimenten in de kliniek toepasbaar is, is nog niet duidelijk. Dat vergt misschien nog wel tien jaar onderzoek.'

Genetische opmaak

De laatste tien jaar is duidelijk geworden dat de activiteit van kankercellen niet alleen genetisch worden aangestuurd, maar ook onder invloed staat van signalen die van buiten komen, zoals immuuncellen en ontstekingscellen. Kankercellen beschikken over receptoren die stresshormonen uit het bloed opnemen en gebruiken om de angiogenese te bevorderen. Deze zogeheten *micro-environment* zou minstens zo cruciaal zijn als de genetische opmaak van de kankercel, vooral ook bij het tijdig de kop indrukken van metastasering.

Rodenhuis daarover: 'Metastasering is een moeilijk onderwerp en *micro-environment* is nog moeilijker. Om de laatste tumorcel dood te maken, daarbij speelt de *micro-environment* zeker een rol. Hoewel ik denk dat dit toch vooral een tumorintrinsic proces is. We hebben op het gebied van de *micro-environment* (of tumor-stroma-interactie) nog niet zoveel bereikt, behalve angiogeneseremming. Voor het enige tijd onder controle houden van uitgezaaide tumoren lijkt angiogeneseremming effectief. En dan niet alleen het veel besproken middel bevacizumab (Avastin), maar ook een aantal kleine moleculen, zoals tyrosinekinaseremmers. Daar doen we hier veel fase-1- en fase-2-onderzoek naar. De resultaten daarvan zijn toch wel indrukwekkend. Patiënten krijgen er niet zelden vele maanden in goede conditie bij. Maar van cura-

Sjoerd Rodenhuis: 'Vergeet niet: we hoeven geen natuurwetten meer te ontdekken om het probleem beheersbaar te maken. In die zin is kanker niet zo complex.'

beeld: De Beeldredactie



tie is geen sprake. De eerste grote onderzoeken bij patiënten met geopereerde dikkedarmkanker zijn wat dat betreft ook negatief.'

'Domme dokters'

Toch is er veel winst geboekt, volgens Rodenhuis. Hij wijst erop dat de vijfjaarsoverleving van kanker in de jaren tachtig met 0,5 procent per jaar toenam. Daarbij speelt *lead time bias* uiteraard een rol: eerder diagnosticeren betekent langere overleving.

Sinds de jaren negentig neemt de overleving toe met 1 procent per jaar.

'En dat komt niet alleen maar door *lead time bias*', verklaart hij. 'De verbe-

terde behandeling speelt ook een rol. Het beste argument daarvoor is de borstkankerbehandeling. Nadat de tumor chirurgisch is verwijderd en door bestraling de sprieterige groei in de omgeving ook is verdwenen, is de patiënte macroscopisch tumorvrij, zoals dat vaak wordt genoemd. Een deel van de patiënten krijgt na vele jaren toch uitzaaiingen en gaat daaraan dood. Dat deze patiënten nu hogere overlevingskansen hebben, is niet alleen het werk van chirurgen en radiotherapeuten. Die laten terecht niet na om iedereen ervan te overtuigen dat zij de belangrijkste kankerbehandelaars zijn. Dat zijn ze ook, maar de verbetering van de overleving komt nu door de vooruitgang van de moderne adjuvante medicamenteuze therapie. De behandeling van uitgezaaide solide tumoren met chemotherapie leidde in de jaren zeventig en tachtig weliswaar tot verkleining van tumoren, maar patiënten genazen niet. Chemotherapie, dat was het niet, hoorde je wel. Een te nihilistische houding: gelukkig waren er ook nog "domme dokters" die patiënten met een grote recidiefkans adjuvant gingen

behandelen. En dat bleek voor sommigen het ei van Columbus. Het werkt voor borstkanker, net als hormoontherapie, iets minder voor dikkedarmkanker, het werkt voor prostaatkanker met hormonen, en voor longkanker werkt het een klein beetje.'

Tumortype

Ook de opzet van trials in het kankeronderzoek zou niet deugen. Onderzoekers zouden vooral veelbelovende medicijnen testen op de ziekste patiënten, bij wie ze altijd wel een uitkomst vinden (zoals verkleining van de tumor), maar ze genezen patiënten zelden of nooit. Rodenhuis erkent het probleem. Hij voegt daaraan toe: 'Gedreven door regels van de FDA (Food and Drug Administration, *red.*) en de kosten die ze maken, willen farmaceuten zo snel mogelijk registratie van een medicament. Als ze bijvoorbeeld een middel beschikbaar stellen aan onderzoekers om naar therapeutische doelen te kijken die niet met die registratie te maken hebben, dan kan dat problemen geven die het registratietraject verlengen. Dat kost ze tientallen miljoenen euro's extra.'

Hard nodig zijn modelsystemen waarin de (adjuvante) werking van middelen op een gespecificeerd type tumor zo goed voorspelbaar zijn dat de uitkomsten extrapoleerbaar zijn naar de patiënt. Zulke modelsystemen zijn er nu, maar het bewijs dat ze ook echt praktisch voorspellend zijn voor de humane situatie is nog niet geleverd. Toch is Rodenhuis optimistisch. 'Over tien jaar zeggen we niet meer: we behandelen long- of borstkanker, maar we behandelen een tumor met drie ten onrechte geactiveerde *pathways* en twee ten onrechte uitgeschakelde *pathways*. In welk orgaan de tumor is ontstaan, vinden we dan minder interessant. Wat we willen weten is welke combinatie van medicamenten precies aansluit bij dat type tumor. Daar hoeven we dan geen grote, dure trials meer voor te doen.'

Genoom

Rodenhuis vat de stand van zaken samen: 'Kanker is immens complex. De tumorcel die uiteindelijk leidt tot uitzaaiingen waaraan de patiënt overlijdt, ontleent een belangrijk deel van zijn karakteristieken aan toeval en evolutionaire druk door bijvoorbeeld medicamenten en operaties. Daardoor zijn veel tumortypes geweldig heterogeen, zeker de veel voorkomende. Dat leidt ook tot verschillende gevoeligheid voor de medicamenten die we hebben. Bovendien kan daartegen gemakkelijk resistentie ontstaan. Idealiter zou je van elke

'Veel tumorsoorten zijn geweldig heterogeen'

SAMENVATTING

- De overlevingskansen zijn voor veel vormen van kanker verbeterd.
- Critici vinden dat het onderzoek te veel is gericht op onjuiste diermodellen en op processen binnen tumoren. Metastaseren zou veel meer aandacht moeten krijgen.
- Er is veelbelovend onderzoek naar de *micro-environment*: stoffen uit de omgeving van kankercellen die angiogenese bevorderen.
- Vooruitgang is ook dat de ziekte in veel gevallen vroeger kan worden opgespoord.
- Tumorsoorten zijn bijzonder heterogeen. Door de variabiliteit te onderzoeken en de eigenschappen van een individuele tumor te ontrafelen, komt *personalised medicine* binnen bereik.
- Onderzoek naar *pathways* die de tumor-groei remmen of juist stimuleren, maakt nieuwe behandelopties mogelijk.

individuele tumor het genoom moeten sequensen, de eigenschappen van de *micro-environment* in kaart moeten brengen, je wil weten welke activerende mutaties in allerlei kinasen zitten, welke DNA reparatiemechanismen niet meer effectief zijn, enzovoort.'

Een onnoemelijk ingewikkelde taak. 'Ja', beaamt Rodenhuis, 'maar er is licht aan het eind van de tunnel. De technologie om dit te doen, bestaat reeds. Het is alleen vreselijk veel werk en niet praktisch om dat voor een individuele tumor uit te voeren. Het op één na beste is om voor grote, belangrijke tumorgroepen uit te zoeken welk type variabiliteit het meest voorkomt. Daar wordt echt grote vooruitgang geboekt. Er is nu al een proliferatie van allerlei moleculen die op de signaaltransductie aangrijpen. *Personalized medicine* gaat een grote vlucht nemen. *High throughput*-systemen waarmee je een volledig genoom kunt sequensen, een volledig mRNA expressiepatroon kunt vaststellen, waarmee je van alle kinasen in een individuele cel kunt zeggen welke geactiveerd zijn en welke niet – die komen er. In de verwijderde primaire tumor bekijk je welke defecten er zitten en op grond daarvan maak je een plan voor de adjuvante behandeling.'

Hij erkent dat het 'misschien naïeve hoop is'. 'Maar vergeet niet: we hoeven geen natuurwetten meer te ontdekken om het probleem beheersbaar te maken. In die zin is kanker niet zo complex. Er zijn wel heel veel factoren te controleren, reden waarom we hele goeie informatica met bijbehorende hardware moeten hebben.'

Controversiële punten

De gewraakte kloof tussen *bench and bedside* zit hem intussen mogelijk ook in iets anders, denkt Rodenhuis: 'Verbeteringen in de behandeling van kanker hebben te veel tijd nodig om tot de kliniek door te dringen.' Het IKA (Integraal Kankercentrum Amsterdam) heeft daar onderzoek naar gedaan. Sinds 1988 bijvoorbeeld is bekend dat het grootste effect van adjuvante chemotherapie wordt


bereikt bij vrouwen met borstkanker onder 55 jaar met positieve okselklieren. Rodenhuis: 'Die moeten dus allemaal chemotherapie krijgen, en een hormoonbehandeling als ze een receptorpositieve tumor hebben. Maar het IKA-onderzoek leert dat in 1995-1997 – men heeft dan dus zeven jaar de tijd gehad om deze

kennis te laten bezinken – ongeveer 40 procent van deze patiënten die chemotherapie toch niet heeft ontvangen. Ik weet ook wel dat niet alle patiënten chemotherapie kunnen krijgen: vanwege comorbiditeit, of omdat ze simpelweg weigeren. Maar ergens in de buurt van 70 tot 80 procent moet je wel kunnen uitkomen. Voor dikkedarmkanker zie je eenzelfde beeld. Sinds 1995 weten we dat patiënten met stadium III chemotherapie moeten krijgen. Ook hier blijven sommige ziekenhuizen ver achter bij de toepassing van de recentste inzichten.' Richtlijnen helpen onvoldoende, meent Rodenhuis. Hij loopt naar zijn boekenkast en pakt de Richtlijn Mammacarcinoom. 'Die heeft 324 bladzijden', constateert hij afgemeten. 'Terwijl de controversiële punten die je met elkaar moet oplossen waarschijnlijk maar vijf pagina's beslaan. De rest gaat over arbitraire zaken. Maar daarover moet wel zeer langdurig worden vergaderd. En het up-to-date houden van de richtlijn is een megaklus.'

Expertise

Als remedie bepleit Rodenhuis de vorming van centra voor kankerbehandeling binnen de muren van bepaalde ziekenhuizen, waar niet orgaanspecialistisch maar multidisciplinair wordt gewerkt. Dokters kunnen dan op elkaars expertise leunen en volgens de meest recente inzichten te werk gaan. 'Maar helaas organiseren de meeste ziekenhuizen de zorg nog niet op die manier.'

Epidemioloog Jan Willem Coebergh kijkt anders tegen de kwestie aan. Het helpt volgens hem zeker om vroegtijdig te laten zien dat er variatie tussen ziekenhuizen bestaat om zo de discussie los te maken. 'Maar', zegt hij, 'in de vroege fases van innovaties – die vaak tientallen jaren beslaan – is er behalve 'dom' ook slim conservatisme: vele vernieuwingen vallen qua effect wel mee en de neveneffecten kunnen na enige tijd gaan overheersen.'

Hij wijst er bovendien op dat er steeds meer regionale samenwerkingsverbanden groeien waarin afspraken zijn gemaakt over taakverdeling, met name voor gecompliceerde ingrepen die veel nazorg op de intensive care behoeven, zoals oesofagus- en pancreaschirurgie. 'Die afspraken lijken tot betere resultaten te leiden.' 

Helaas organiseren de meeste ziekenhuizen de zorg nog niet multidisciplinair