

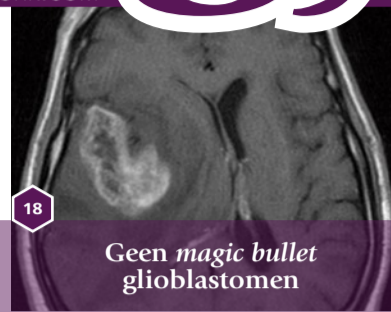
05 Internationale Galenusprijs 2008



09 Adjuvante behandeling coloncarcinoom



11 Afscheid van een grootmeester



18 Geen magic bullet glioblastomen



22 haematologynews

05 Extrapulmonaal kleincellig carcinoom

08 CAIRO

13 Image guided surgery

19 Gerichte behandeling NSCLC

23 Agenda

06 Kanker en grieprik

10 Tumorerelateerde cellen

17 Jonge vrouwen met borstkanker

21 Behandeling prostaatcancer

Editorial

Toekomstperspectieven

In de afgelopen dertig jaar heeft de oncologische zorg voor kankerpatiënten in Nederland absoluut een vogelvlucht genomen. Prof. dr. Bob Pinedo meldde het al in zijn afscheidsrede aan het VU medisch centrum eind november. Dertig jaar geleden kon hij niets doen voor patiënten die chirurgisch waren uitbehandeld. Dergelijke patiënten waren simpelweg aan hun lot overgeleverd. Tegenwoordig liggen de toekomstperspectieven anders.

Diagnostisch onderzoek naar genetische afwijkingen en fenotypische karakteristieken van tumoren geven meer en *tailor made* behandel mogelijkheden. Het is een grote stap voorwaarts dat je nu in kaart kunt brengen hoe bepaalde patiënten reageren op bepaalde middelen, voordat je daadwerkelijk het middel geeft.

Binnen de behandeling hebben

chemo-, immuno-, radio-, en gentherapie en combinaties van deze behandelvormen intussen een aanzienlijke plaats verworven. Door goed georganiseerd onderzoek op en tussen de verschillende oncologische centra is het mogelijk om de zorg te optimaliseren voor iedere patiënt. De oncologisch specialist ziet dat met deze nieuwe innovatieve middelen meer moet worden gekeken naar bijwerkingen. Om de patiënt een optimale behandeling te geven, zal de specialist dus steeds meer keuzes moeten maken. Het oncologisch specialisme wordt daardoor steeds breder. Wij hopen dat we met de komende nummers van ONI een bijdrage kunnen leveren aan die actuele parate kennis.

L.M. Bonapart

'Over tien jaar zou kanker een chronische ziekte moeten zijn'

Welk kankermedicijn kan men het beste toepassen voor welke patiënt? Dat is de rode draad door het onderzoek van de komende jaren, zegt hoogleraar Geneeskundige Oncologie prof. dr. Henk M.W. Verheul. Hij volgt Bob Pinedo op, die bijna dertig jaar hoofd was van de afdeling Medische Oncologie van het VU medisch centrum. 'De vraag hoe je beter kunt voorspellen hoe een patiënt op een bepaald medicijn zal reageren, zal de komende jaren centraal staan, zowel in het laboratorium als in onze kliniek.'

Henk Verheul won in 2001 de jaarlijkse Galenusprijs van CMPMedica voor talentvolle jonge onderzoekers, voor zijn onderzoek naar de rol van trombocyten in de angiogenese bij tumoren. Op 17 december sprak Verheul zijn oratie uit als hoogleraar Geneeskundige Oncologie aan de VU onder de titel "Alles stroomt".

In hoeverre gaat er nu door het aantreden van Henk Verheul een nieuwe wind waaien op de afdeling Medische Oncologie van het VU medisch centrum? 'Dat valt erg mee hoor', weert de hoogleraar lachend af. 'Ik ben zelf door Bob Pinedo opgeleid en heb altijd veel contact met hem gehouden. Wij zitten op dezelfde lijn. Wel zal onze koers de komende jaren meer gericht zijn op het beter selecteren van patiëntengroepen voor specifieke behandelingen. De huidige stand van de wetenschap biedt nu kansen die we vijf of tien jaar geleden nog niet hadden.'

Bij het VUmc houden vijf verschillende onderzoeksgroepen zich elk op hun eigen manier bezig met de vraag hoe je beter kunt voorspellen hoe een patiënt op een bepaald medicijn zal reageren. Men onderzoekt niet alleen individuele medicijnen, maar ook combinatiebehandelingen, zowel combinaties met meer klassieke chemotherapie als combinaties van

verschillende nieuwe middelen. Interacties tussen medicijnen, en de vraag in hoeverre ze elkaar versterken of juist verzwakken, horen tot het terrein van de farmacologiegroep. Verheul: 'Soms neemt het effect van een behandeling op de lange duur af. Dat kan aan de farmacokinetiek liggen: misschien wordt het medicijn in het lichaam van de patiënt steeds sneller gemetaboliseerd en daardoor steeds minder actief. Maar het kan ook een kwestie zijn van toenemende tumorresistentie.'

Angiogenese

Onderzocht wordt of men resistentie in modelsystemen kan induceren. Vooral resistentie tegen angiogeneseremmers wordt nog slecht begrepen. 'Bloedvaten bijvoorbeeld zijn in principe genetisch stabiel', zegt Verheul. 'Daar verwacht je niet zo snel resistentie. Mogelijk spelen hier effecten mee in ondersteunende cellen die de tumorgroei stimuleren. Of misschien pompt de tumorcel het medicijn sneller uit.'

Het Amsterdamse onderzoek naar specifieke angiogeneseremmers krijgt de komende jaren een flinke impuls doordat de onderzoeksgroep van prof. dr. Arjan Griffioen vanuit Maastricht begin 2009 naar het VUmc verhuist. Griffioen wordt groepsleider



Prof. dr. Henk M.W. Verheul (VU)

angiogeneseonderzoek. Verheul: 'Bob Pinedo, heeft zich altijd sterk gemaakt voor een intensieve samenwerking tussen het laboratorium en de kliniek. Meer contact met de klinische praktijk is voor de groep van Griffioen een belangrijke reden om zich bij onze afdeling aan te sluiten.'

Essentiële genen

Veel aandacht gaat ook uit naar betere medicijnen om het immuunsysteem te activeren, zowel tumorcelvaccinaties als specifieke antilichamen die tumorcellen herkennen en dan het immuunsysteem tot grotere activiteit aanzetten. Daarnaast onderzoekt het VUmc in hoeverre men een

lees verder op pagina 4

Oncologiedagen 2008 voor Nederland en Vlaanderen

Medisch specialisten uit Nederland en Vlaanderen die betrokken zijn bij de behandeling van kanker komen bijeen.

Ook dit jaar vonden de Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen plaats in Hotel en Congressentrum Papendal te Arnhem op 9 en 10 oktober. Er werd onder andere aandacht besteed aan de elk jaar terugkerende 'kernonderwerpen' mammacarcinoom en tumoren van de tractus digestivus.

lees verder op pagina 3

> Vervolg van pagina 1

'Over tien jaar zou kanker een chronische ziekte moeten zijn'

tumor kan diagnosticeren aan de hand van eiwitprofielen, dan wel zijn respons kan vervolgen. In het brede eiwitspectrum zoekt men specifieke eiwitten die daarvoor een voorspellende waarde hebben. De *functional oncogenomics* groep onderzoekt of men een tumor zijn tumorigeniteit kan laten verliezen door bepaalde genen in een cel uit te schakelen.

Als men weet welke genen essentieel zijn voor de groei van een tumorcel, kan men specifiekere medicijnen ontwerpen. Inmiddels is een *genome wide screen* mogelijk: men kan elk afzonderlijk gen specifiek uitschakelen, en zo bepalen welk gen of welke gencombinaties bepalend zijn voor de celgroei en de tumorigeniteit. Belangrijk is ook dat men nieuwe medicijnen beter kan testen, om te zien of ze inderdaad op essentiële genfuncties aangrijpen. En je kunt zien of zo'n medicijn zijn effectiviteit verliest als je dat gen uitschakelt - met andere woorden: of je dan tumorresistentie krijgt. 'Dergelijk onderzoek wordt van grote relevantie voor de kliniek', verwacht Verheul.

Patiënt- en therapieselectie

Meer inzicht in drug-druginteractie en in de werkzaamheid van angiogeneseremmers is hard nodig. Verheul: 'Om de patiëntselectie te maken, gaan we bij patiënten precies kijken wat er nu in de tumor op signaleringsniveau en signaaltransductie-niveau verandert als we een specifieke remmer geven. Inmiddels kunnen we verschillende technieken inzetten om de respons aan de therapie te correleren. Dat gebeurt door nauwe interactie tussen het lab en de kliniek. Sommige nieuwe, reeds geregistreerde medicijnen, die we nu aan alle patiënten geven, zullen we straks specifiekere kunnen geven aan een geselecteerde groep patiënten die er baat bij heeft. De groep patiënten die er geen baat bij heeft, hoeft je dan niet te belasten met een zinloze behandeling.'

Verheul vermoedt dat de tumoren bij patiënten veel heterogener zijn dan gedacht. 'We weten nog te weinig van de tumorbiologie om patiëntgroepen goed te kunnen indelen en ze specifiekere medicijnen te kunnen

geven. Wij karakteriseren patiëntgroepen nu nog naar waar de tumoren vandaan komen. We onderscheiden bijvoorbeeld borst- en darmkankerpatiënten. Maar de herkomst van de tumoren is misschien van minder belang dan hun biologische activiteit. Tumoren vertonen heel veel subtiele verschillen in biologische activiteit met betrekking tot bijvoorbeeld cel-signalering en mate van angiogenese. Een tumor kan bijvoorbeeld meer of minder groeifactoren voor bloedvaten aanmaken, ongeacht uit welk orgaan hij komt. Daarop zouden we de medicijnen moeten richten.'

In een tumorcel zijn veel verschillende signaleringscascades. Het gaat erom uit te vinden welke combinatie van signaleringscascades per tumorcel nu het belangrijkste is, en daartegen dan het juiste medicijn te kiezen. Verheul: 'Er zijn zo'n 3.000 tumoremers in ontwikkeling, telkens volgens een net iets ander principe. Farmaceuten raken zo langzamerhand zelf ook het overzicht kwijt. In grote studies krijgt elke patiënt in de groep hetzelfde middel, omdat die middelen statistisch gezien de gemiddelde overlevingskans in de groep als geheel verhogen, maar vaak hebben veel individuele patiënten in zo'n groep geen baat bij dat specifieke middel.'

In het afgelopen jaar is bijvoorbeeld duidelijk geworden dat twee antilichamen tegen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) bij de helft van de darmkankerpatiënten niet werken,

'Het wordt steeds moeilijker om voor de enorme hoeveelheid nieuwe specifieke geneesmiddelen een goede plaatsbepaling te maken'

omdat deze mensen een mutatie hebben in een *downstream* kinase, een GTPase. Mensen met deze mutatie hoeft je dit medicijn dus niet te geven. Nu hopen we te kunnen aantonen dat een net iets ander medicijn bij deze groep patiënten wel werkt. Dat is het begin van de selectie van therapieën', zegt Verheul. 'Zo'n aanpak zal de komende vijf jaar een enorme vlucht nemen. We hebben nu zoveel



(VU)

medicijnen en targets om aan te grijpen, dat we wel zullen moeten selecteren, om te voorkomen dat we mensen voor niets behandelen.'

Begeleiding patiënten

Een ander speerpunt is het beter begeleiden van patiënten in het laatste stadium van hun ziekte, waarin zich steeds meer complicaties en bijwerkingen van de behandelingen voordoen, zoals misselijkheid, hoofdpijn

en andere pijnen. Verheul: 'Het VUmc is één van de vier palliatieve expertisecentra in Nederland. We hebben een aantal bedden voor patiënten die een symptoomgerichte behandeling krijgen. We onderzoeken hoe we deze symptomen al in een vroeg stadium beter kunnen bestrijden. Hiernaar is te weinig *evidence based managing* onderzoek gedaan. We weten nu bijvoorbeeld dat meer bewegen tijdens

de chemotherapie de kwaliteit van leven bevordert. Aan onze afdeling is ook een medisch psycholoog verbonden.'

Traditioneel is de expertise van het VUmc vooral gericht op mamma-, prostaat- en gastro-enterologische carcinomen, KNO- en neuro-oncologie. 'De komende vijf jaar zal dat onderscheid minder belangrijk worden', voorspelt Verheul. 'Het gaat niet zozeer om de afkomst van de tumor, maar vooral om zijn biologische karakteristieken. Ik hoop dat we over tien jaar iedere kankerpatiënt in leven kunnen houden. Daarvoor zijn medicijnen nodig die langdurig goed verdragen worden. Belangrijk is ook dat farmaceuten nieuwe kandidaat-medicijnen niet te snel aan de kant schuiven als ze in de grote groep niet effectief zijn. Want ook als ze maar bij een kleine groep patiënten werken kunnen ze wel degelijk waardevol zijn.'

M. de Boo