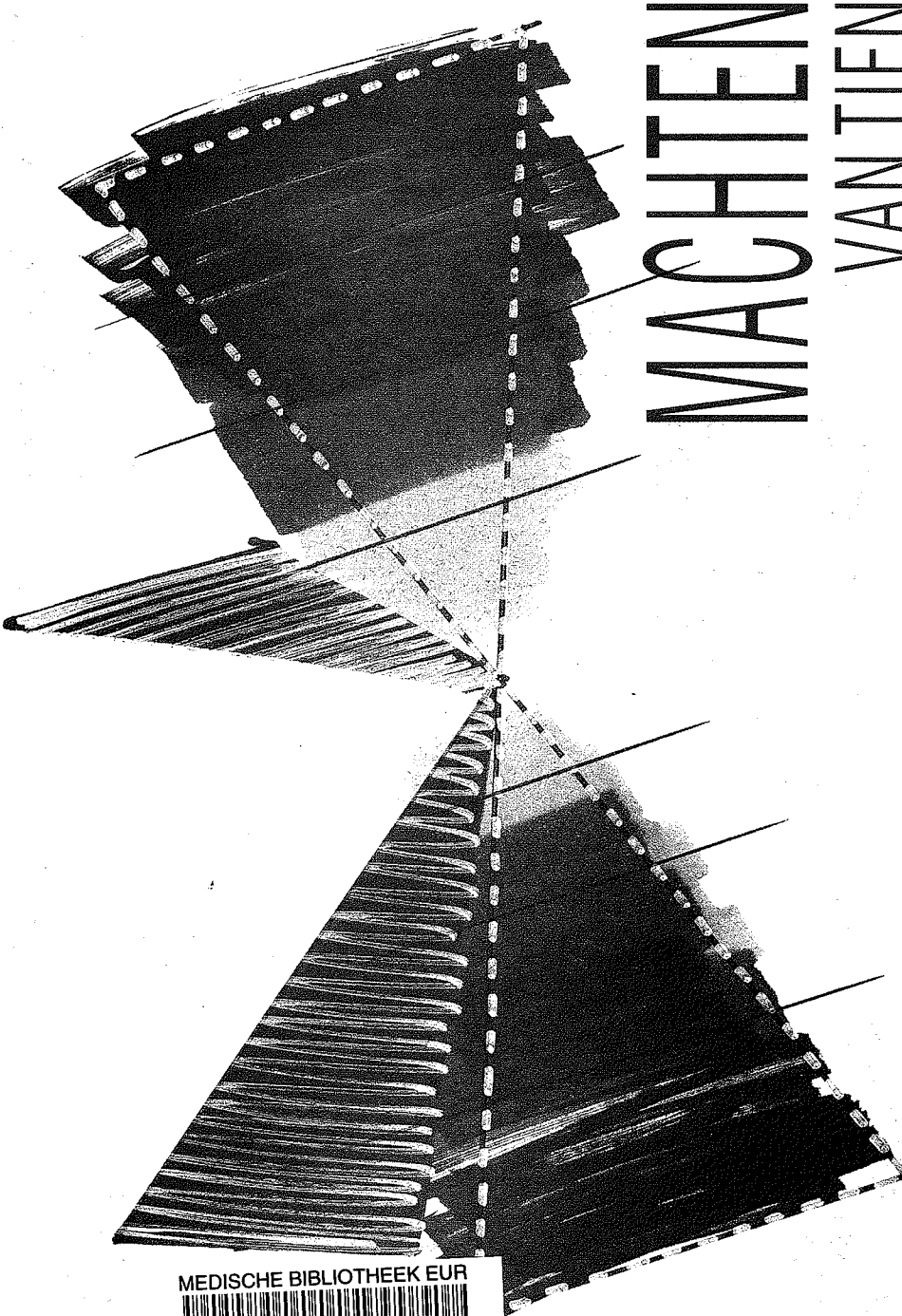
MACHTEN VAN TIEN

Dr. A. Hagenbeek

MACHTEN VAN TIEN



MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR
019600 0025 4973

Dr. A. Hagenbeek

~~Rede 1994-008 ex 2~~
Rede EUR/1994-012

MACHTEN VAN TIEN

Rede uitgesproken bij de aanvaarding

van het ambt van bijzonder hoogleraar

in de Klinische en Experimentele Hemato-Oncologie

aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

op vrijdag 18 maart 1994

door Dr. A. Hagenbeek

Mijnheer de Rector Magnificus,

Leden van het Bestuur van het Integraal Kankercentrum Rotterdam en leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel,

Zeer geachte toehoorders,

Wat betreft de hemato-oncologie zijn de afgelopen 25 jaar te kenschetsen als een periode van baanbrekende ontwikkelingen, zowel op diagnostisch als therapeutisch gebied. Toen ik in 1966 als eerstejaars student aantrad bij de in dat jaar gevestigde Medische Faculteit in Rotterdam bestonden er voor de meeste kwaadaardige nieuwvormingen van beenmerg en lymfeklieren geen reële therapeutische opties. Nu, anno 1994, kan een groeiend aantal patienten kans op genezing in het vooruitzicht worden gesteld, zij het langs een - vaak - lange weg van intensieve behandelingen. Het genezingspercentage van patienten met leukemie varieert van 20 tot 50%, afhankelijk van de toegepaste behandelingsmodaliteit; bij patienten met lymfklierkanker (de ziekte van Hodgkin of het non-Hodgkin lymfoom) geneest 50 - 90%, afhankelijk van het subtype en het stadium waarin de ziekte zich presenteert. Toch zijn er ook aandoeningen, zoals de ziekte van Kahler en de lymfomen van lage kwaadaardigheidsgraad waar wel remissies kunnen worden bereikt maar (nog) geen curaties.

Het bereiken van een "remissie", dat wil zeggen de ziekte is niet meer zichtbaar met conventionele cytologische of beeldvormende technieken, is de eerste onvoorwaardelijke stap welke gezet moet worden op de weg die uiteindelijk tot genezing leidt. Dit wordt in de hemato-oncologie bereikt met chemotherapie, in geval van beperkte presentaties van lymfklierkanker met radiotherapie of met combinaties van beide. De reductie in het totaal aantal maligne cellen bedraagt op dat moment ten minste 2 machten van 10 (of: een factor 100), maar is in exacte quantitatieve termen onbekend in de individuele patient. We betreden dan het gebied van onzichtbare ziekte, een "black box" waarin zich nog een onbekend aantal kwaadaardige cellen bevindt. Om dit onzichtbare gebied te benoemen introduceerden wij het begrip "minimal residual disease" (MRD), het relatief lage

aantal kwaadaardige cellen dat de remissie-inductie behandeling overleefde en door zich te vermenigvuldigen aanleiding kan geven tot het terugkeren van zichtbare ziekte: het recidief. Op grond van bovenstaande is duidelijk dat veel experimenteel en klinisch onderzoek in de hemato-oncologie zich vandaag concentreert op detectie en behandeling van MRD.

Onderzoek in het gebied van MRD voltrekt zich langs "machten van tien". Het celdodend effect van cytostatica ("fractional cell kill hypothesis", gepostuleerd door Skipper, 1) oftewel de overlevende fractie maligne cellen wordt uitgedrukt als een exponent van tien (bijvoorbeeld 1 log cel kill is gelijk aan een overlevende fractie van 10^{-1}, of: 1 op de 10 cellen overleeft). Naast het getal is in de wetenschap het visuele, het beeld een onmisbaar element om tot verhelderend inzicht te komen. Staat u mij in dit verband toe "machten van tien" in een breder perspectief te plaatsen en u daartoe mee te nemen op reis.

De reis

"Where the telescope ends, the microscope begins. Which of the two has the grander view ?"

Zes orden van groten (machten van tien) beslaan het gebied waarmee de mens vertrouwd is. Geen gebouw of boom overschrijdt de kilometerschaal (10^3 meter) en het kleinste met het blote oog zichtbare voorwerp zoals het oog van een naald is minimaal 1 millimeter (10^{-3} meter). In hun boek "Powers of ten" nemen Philip en Phylis Morrison, respectievelijk fysicus aan het Massachusetts Institute of Technology en docente "arts and science", ons mee op reis, vanuit het allergrootste naar het allerkleinste dat we kennen (2). De reis route omspant meer dan 40 machten van tien en begint in het verre, lege heelal op een afstand van 10^{25} meter (1 miljard lichtjaar) van de aarde. Langs een rechte lijn zoomen we met elk volgend visueel beeld steeds een factor 10 in op de aarde. Elke foto bevat tevens alle andere die nog zullen volgen. Op een afstand van 10^{22} meter (1 miljoen lichtjaar) komt de Melkweg, ons eigen sterrenstelsel, in beeld. Nog 6 machten van tien dichterbij valt temidden van duizenden sterren één opvallend heldere ster op, de zon (10^{16} meter; 1 lichtjaar). Op 10^8 meter (100.000 kilometer) wordt de aarde zichtbaar. De reis voert verder naar de stad Chicago (10^5 meter) en vervolgens naar een man, die in de zon ligt te slapen op een grasveld aan een jachthaven, op 10^1 meter boven de aarde duidelijk zichtbaar. Via de huid van zijn hand wordt de reis voortgezet naar het inwendige van het lichaam en op 10^{-5} meter (10 micrometer) ontmoeten we in een haarvaatje een witte bloedcel. De spiraalvormige DNA strengen in de kern van deze cel zijn bij 10^{-7} meter te zien en tenslotte wordt ingezoomd op een van de bouwstenen van het DNA, het koolstof atoom, zichtbaar bij 10^{-9} meter. En dan bij 10^{-11} meter, wanneer we ons bevinden tussen de twee binnenste elektronen van het koolstofatoom, leidt de wolk elektrische lading die zich daar bevindt tot een beeld dat volstrekt identiek is aan dat van het verre heelal. Fascinerend om te zien hoe macro- en microcosmos exacte gelijkenis vertonen, geordend naar dezelfde wetmatige principes. "Wij in het heelal, een heelal in ons", zo vatte de Nederlander Kees Boeke, destijds docent aan de Werkplaats Kindergemeen-

schap in Bilthoven, op wiens gelijknamige kinderboek de Morrisons hun reisverslag baseerden, deze ontdekking samen (3).

We gaan nu 6 machten van tien terug en concentreren ons op de witte bloedcel, die de hoofdrol speelt bij de ziekte leukemie.

Minimal residual disease

Ter illustratie van de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van *detectie* en *behandeling* van MRD neem ik acute myeloide leukemie als voorbeeld. Deze ziekte ontstaat in het beenmerg. Een vroege voorlopercel, voorbestemd om uit te rijpen tot witte bloedcel, verliest zijn vermogen tot uitrijping en begint zich ongelimiteerd te delen. Na verloop van tijd is het totale beenmerg doorwoekerd met nakomelingen van deze ontaarde leukemie cel. De diagnose wordt door het microscoop op een beenmerguitstrijkje gesteld. Het gevolg van deze ongecontroleerde groei is dat er nauwelijks ruimte overblijft voor de normale bloedcelproductie. De patient met leukemie presenteert zich dan ook met klachten welke worden veroorzaakt door een ernstig gebrek aan normale rijpe bloedcellen, dat wil zeggen moe en bleek ten gevolge van een gebrek aan rode bloedcellen, steeds terugkerende infecties door te weinig witte bloedcellen en spontane bloedingen bij een tekort aan bloedplaatjes. Er is sprake van een levensbedreigende situatie en snelle behandeling is noodzakelijk.

Met de huidige chemotherapie schema's, gebruikmakend van een combinatie van cytostatica, is het mogelijk om bij 75% van de patienten een "complete remissie" te bereiken. Het beenmerguitstrijkje laat geen afwijkingen meer zien. Maar in de individuele patient kunnen zich nog wel degelijk leukemie cellen schuil houden temidden van een overmaat aan normale beenmergcellen. Het zijn er echter te weinig om met het lichtmicroscoop te ontdekken. We treden het gebied van MRD binnen.

Het ontwikkelen van methodes om het *detectie* niveau van MRD te verlagen heeft belangrijke implicaties. Het zal de hematoloog in staat stellen het

resultaat van een behandeling uit te drukken in quantitatieve termen (met hoeveel machten van tien is de leukemie cel populatie gereduceerd ? Of: wat is de "log leukemie cel kill "?) en biedt vervolgens een houvast om te bepalen welke patient verdere behandeling behoeft en welke niet. Leukemie cellen welke ongevoelig zijn geworden voor de cytostatica ("drug resistance") en dwars door de therapie heen groeien zullen vroeger worden ontdekt. Er zullen nieuwe prognostische factoren beschikbaar komen. Bijvoorbeeld: bestaat er een kritische drempel wat betreft het aantal residuele leukemie cellen waarboven patienten niet genezen kunnen worden met hoge doses chemo-radiotherapie gevolgd door beenmergtransplantatie ? Kennis hieromtrent zou kunnen voorkomen dat patienten tevergeefs zware risicovolle behandelingen ondergaan.

Tenslotte resteert de noodzaak om, zelfs wanneer lage detectie niveaus worden bereikt, nieuwe *behandelings*strategieën te ontwikkelen om MRD te elimineren. Bij de hedendaagse leukemie behandeling is het recidief immers het belangrijkste probleem.

Omdat velerlei - invasief - onderzoek in de patient met leukemie slechts beperkt haalbaar is werd in de afgelopen jaren in onze Werkgroep Leukemie van het voormalig Radiobiologisch Instituut TNO te Rijswijk uitgebreid onderzoek verricht in een realistisch diermodel voor menselijke acute myeloide leukemie, dat toevalligerwijs ter beschikking kwam (4,5). Het doel van dier-experimenteel onderzoek in dit kader is tweeledig: enerzijds wordt getracht nieuwe concepten wat betreft diagnostiek en behandeling te ontwikkelen in het rattemodel (BNML) en vervolgens snel in de kliniek te introduceren, anderzijds stelt het de onderzoeker in staat ingewikkelde klinische problemen te vertalen naar hanteerbare laboratorium modellen.

Detectie van MRD

In het *BNML model* werden vanaf de zeventiger jaren methoden ontwikkeld om in de rat zeer kleine aantallen leukemie cellen te detecteren, gebruik makend van specifieke kenmerken die de leukemiecel van normale

beenmergcellen onderscheiden (6). Was het tot dan slechts mogelijk 5 leukemie cellen per 100 normale beenmergcellen te detecteren, met de meest gevoelige technieken (monoclonale antilichamen gericht tegen antigenen op het celoppervlak; gemodificeerde milt kolonie bepalingen; dosis-overleving experimenten en tenslotte genetische markering van leukemie cellen door introductie van een indicator gen) bleek het uiteindelijk mogelijk 1 leukemie cel temidden van 10^9 normale cellen te ontdekken. Tevens werd duidelijk dat MRD zeer heterogeen over het totale beenmergcompartiment is verdeeld (7). Kleine kolonies leukemie cellen resteren hier en daar in de mergholte na chemotherapie. Het patroon van teruggroei en - vervolgens - uitzaaiing toont sterke overeenkomsten met dat van solide tumoren. Mathematisch modelleren in dit gebied van onzichtbare ziekte heeft veel informatie opgeleverd over het biologisch gedrag van MRD met consequenties voor het optimaliseren van de behandeling.

Wat betreft *humane* acute leukemie zijn de mogelijkheden tot het verlagen van de detectiegrens meer beperkt dan in het rattemodel. De methode van flow karyotypering werd verder ontwikkeld. Hiermee kunnen duizenden chromosomen per seconde worden geanalyseerd, op zoek naar afwijkende leukemie-geassocieerde chromosomen (8). Een nadeel van deze aanpak is dat leukemiecellen in deling dienen te zijn om chromosomen te kunnen isoleren en onderzoeken. Dit is niet nodig met zogenaamde fluorescente in situ hybridisatie (FISH) met chromosoom specifieke DNA probes. Met deze "interfase cytogenetica" kunnen chromosoom afwijkingen in niet delende cellen worden aangetoond. In combinatie met flowcytometrie kan op deze wijze 1 leukemie cel per 10.000 normale cellen worden gedetecteerd. De meest gevoelige detectie methoden tot op heden maken echter gebruik van een combinatie van immunologische merkers of van het aantonen van afwijkingen op DNA/RNA niveau kenmerkend voor de leukemie cel (polymerase ketting reactie) en leiden bij bepaalde typen leukemie tot detectiegrenzen van 1 op 10^5 tot 1 op 10^6. In dit verband werd de term "moleculaire complete remissie" geïntroduceerd. Uit een simpele berekening blijkt dat op deze wijze de "black box" van MRD wordt gereduceerd van 10^{10} tot 10^6 - 10^7 leukemie cellen.

Bij dit alles dienen we ons overigens wel te realiseren dat dit quantitatieve inzicht in MRD in het algemeen gebaseerd is op onderzoek aan een enkel beenmergaspiraat, waarmee slechts 0.0001% van het totale beenmerg voor onderzoek beschikbaar komt. Een "naald in de hooiberg" fenomeen, waarbij tevens de positie van de naald van belang is gezien de eerder genoemde heterogene verdeling van MRD over het totale beenmergcompartiment. Enige bescheidenheid is dan ook op zijn plaats bij het getalsmatig in kaart brengen van MRD. Met name wanneer het om zeer lage aantallen gaat getuigt een ruwe schatting van meer realiteitszin dan een exact getal.

Behandeling van MRD

Het handhaven van een "complete remissie" of - met andere woorden - het uitroeien van MRD blijft de belangrijkste uitdaging voor de hemato-oncoloog bij de behandeling van acute leukemie. Die voortgaande strijd wordt op diverse fronten gevoerd met als rode draad experimenteel onderzoek in het laboratorium gericht op toepassing in de kliniek. Twee benaderingswijzen kunnen worden onderscheiden. *Enerzijds* massale hoge doses behandeling, welke niet onderscheidt tussen leukemie en normaal merg. Gepoogd wordt de laatste rest leukemie op te ruimen, maar tevens wordt hiermee het normale beenmerg onherstelbaar vernietigd. Deze behandeling kan alleen worden toegepast als er van buiten af een nieuw bloedvormend apparaat kan worden toegediend, de beenmergtransplantatie. De primitieve stamcellen die zich in een dergelijk transplantaat bevinden staan garant voor de uitgroei van alle typen bloedcellen. *Anderzijds* een genuanceerde benadering, waarbij wordt getracht methoden van behandeling te ontwikkelen welke specifiek de leukemiecellen aanpakken en waarbij de normale beenmergcellen zoveel mogelijk worden gespaard. Van beide strategieën volgen hieronder enkele voorbeelden, deels reeds klinisch toegepast, deels nog in de laboratoriumfase.

Massale aanval

Met hoge doses chemo-radiotherapie gevolgd door beenmergtransplantatie (BMT) kunnen zoals uit studies in het BNML rattemodel is gebleken, maximaal 10^8 - 10^{10} leukemie cellen worden vernietigd (8-10 log cel kill). Als deze bevindingen ook gelden voor de mens, dan is dit soms afdoende, soms niet. Leukemie recidief is nog altijd een van de belangrijkste doodsoorzaken na BMT. Als donor voor een BMT zal in eerste instantie in de kring van broers en zusters gezocht worden naar iemand met dezelfde witte bloedgroep als de patient. Als een dergelijke donor beschikbaar is (25% kans) kan worden overgegaan tot *allogene* BMT. Meestal is er in het gezin geen bijpassende donor te vinden en kan worden uitgeweken naar *autologe* BMT. De patient is zijn eigen donor en er wordt van hem/haar een beenmergtransplantaat afgenomen in de fase van complete remissie, dat wil zeggen wanneer er een minimale hoeveelheid leukemiecellen in het merg resteert. Recent is het ook mogelijk gebleken stamcellen te verzamelen uit het bloed na mobilisatie uit het beenmerg met behulp van groeifactoren. Na het oogsten worden de stamcellen bij zeer lage temperatuur bewaard en later - kort nadat de patient is behandeld met hoge doses chemo- en radiotherapie - wordt het transplantaat ontdooid en via de bloedbaan als infuus toegediend. De stamcellen verlaten de bloedbaan, nestelen zich in de mergholtes en beginnen met de productie van nakomelingen.

Als *allogene* BMT na het bereiken van een complete remissie bij acute myeloide leukemie wordt toegepast, wordt bij de helft van de patienten genezing verkregen. De andere helft redt het niet, enerzijds omdat de leukemie ondanks de hoge doses behandeling toch weer de kop opsteekt, anderzijds omdat er in de kwetsbare fase van gebrek aan afweer kort na de BMT ernstige infecties kunnen optreden soms in combinatie met afstotingsproblemen welke onverenigbaar zijn met het leven. Na *autologe* BMT is de kans op genezing iets lager (40%). De belangrijkste reden van falen is hier het leukemie recidief. Ondanks deze resterende problemen is uit verschillende klinische studies gebleken dat BMT de kansen voor de leukemie patient duidelijk heeft verbeterd in vergelijking met chemotherapie kuren alleen. Een belangrijke stap vooruit dus.

Om BMT voor meer patienten toegankelijk te maken wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van niet geheel bijpassende familieleden of van vrijwillige, onverwante beenmergdonoren. Met name het aantal onverwante donor transplantaties neemt de laatste jaren sterk toe. In een wereldwijd computerbestand liggen de witte bloedgroepen opgeslagen van meer dan 1 miljoen vrijwilligers. Aangesloten BMT centra kunnen hierop een beroep doen. Geschikt donormerg wordt uit Europa of de Verenigde Staten binnengevlogen om kort na binnenkomst aan de inmiddels voorbehandelde patient te worden toegediend. De voorlopige resultaten - ook in Nederland - zijn bemoedigend.

Wanneer bij meer patienten na BMT een recidief van de oorspronkelijke leukemie voorkomen zou kunnen worden, zouden de resultaten verder kunnen verbeteren. Ook hier ligt een uitdaging voor verder preklinisch onderzoek.

Na *allogene* BMT treedt de zogenaamde "omgekeerde afstotingsreactie" op waarbij afweercellen (lymfocyten) uit het donormerg verschillende weefsels van de ontvanger, die als "vreemd" wordt herkend, aanvallen. Waargenomen werd dat patienten met een dergelijke afstotingsreactie minder kans hebben op het ontwikkelen van een leukemie recidief na transplantatie. Blijkbaar richten de donor afweercellen zich ook tegen de laatste restjes leukemie in de ontvanger. Allogene BMT kan dan ook worden opgevat als een vorm van immunotherapie. Dit verklaart ten dele waarom er na allogene BMT minder recidieven optreden dan na autologe BMT, waar het "eigen" getransplanteerde merg de ontvanger niet als "vreemd" herkent. Als, in een poging om de soms levensbedreigende omgekeerde afstotingsreactie te voorkomen, de afweercellen uit het donormerg worden verwijderd, gaat bij sommige typen leukemie het recidiefpercentage na BMT omhoog. Het ene probleem is nagenoeg opgelost (minder afstotingsproblematiek), het andere staat onverwachts voor de deur (leukemie recidief). In het BNML model in de rat is nu aangetoond dat met een kritische hoeveelheid afweercellen in het transplantaat een sterk transplantaat-tegen-leukemie effect kan worden verkregen (2-3 log

leukemie cel kill) zonder dat deze omgekeerde afstotingsreactie tot ernstige problemen leidt.
Leukemie recidief na *autologe* BMT is afkomstig van leukemie cellen in de patient die de hoge doses behandeling hebben overleefd, van leukemie cellen die zich in het transplantaat verbergen of uit beide bronnen. Dat overgebleven leukemie in de patient de belangrijkste oorzaak is werd enerzijds duidelijk uit de waarneming dat na *isologe* BMT (eeneiige tweeling als donor = "autoloog" merg zonder leukemie cellen) de recidief kans even groot is als na autologe BMT, anderzijds uit berekeningen uitgevoerd in het BNML model (9). Recent werd echter aangetoond dat een laag percentage van de leukemie cellen ten tijde van het recidief afkomstig is van het autologe mergtransplantaat. De cellen van het transplantaat waren - voor infusie - voorzien van een genetische merker en deze merker werd bij het later optredende recidief teruggevonden in enkele leukemie cellen in het beenmerg van de patient (10). In het BNML model werd 10 jaar geleden een effectieve methode ontwikkeld om leukemie cellen uit het autologe mergtransplantaat te verwijderen. Met het cytostaticum 4-hydroperoxycyclophosphamide bleek het mogelijk transplantaten welke tot 1% leukemie cellen bevatten volledig te "schonen" met behoud van voldoende normale stamcellen om na de transplantatie een nieuw bloedvormend systeem te vestigen (11). In dit kader stond de BNML model voor klinische toepassing. Het "schonen" van transplantaten zal echter pas dan van belang worden als er meer efficiënte methoden van behandeling van de patient zelf beschikbaar komen.

Gerichte actie

Het is de droom van iedere kanker behandelaar therapeutische strategieën te ontwikkelen waarmee selectief de kwaadaardige cellen worden vernietigd en de normale cellen worden gespaard. Een dergelijke behandeling zou de patient van veel nadelige bijwerkingen vrijwaren en zou arts en verpleegkundige meer tijd verschaffen om aan andere facetten van de patientenzorg aandacht te geven dan aan het opvangen van complicaties waaraan thans een groot deel van de tijd wordt besteed.

Terug naar de laboratorium tafel

Relevante diermodellen lenen zich bij uitstek om nieuwe therapie concepten te ontwikkelen met als doel: toepassing bij de patient met leukemie.

Immunotherapie van leukemie staat weer volop in de belangstelling. Allogene BMT werd reeds als voorbeeld genoemd. In het BNML model bleek reeds jaren geleden dat leukemie cellen welke chemotherapie of BMT overleven met één enkele injectie BCG (de entstof waarmee tegen tuberculose wordt gevaccineerd en welke een sterke aspecifieke afweerreactie op gang brengt) konden worden vernietigd. Het aantal leukemie cellen aanwezig ten tijde van immunotherapie is kritisch. In het geval van BCG werd alleen genezing bereikt als er niet meer dan 1000 leukemiecellen aanwezig waren. Door de ernstige bijwerkingen werd afgezien van klinische toepassing. De afgelopen jaren zijn er talrijke regel eiwitten/groeifactoren geïsoleerd (cytokines) welke o.a. het afweermechanisme in het lichaam op diverse aangrijpingspunten kunnen stimuleren. Een bekend voorbeeld is Interleukine-2 (IL-2). Dit cytokine activeert lymfocyten (afweercellen) en bleek in de BNML na allogene BMT in staat om de transplantaat-tegen-leukemie reactie te versterken zonder dat tegelijkertijd de omgekeerde afstotingsreactie tot ernstige problemen leidde. Dit concept dient nu in de kliniek te worden getoetst.

Gentherapie van leukemie komt stap voor stap binnen handbereik. In onze eigen researchgroep wordt aan twee projecten gewerkt. Beide hebben te maken met de immunologische afweer tegen leukemie.

Het eerste project (in samenwerking met de groep van Valerio, Introgene, Rijswijk) betreft de introductie van *"suicide genen"* in de afweercellen (lymfocyten) die zich bevinden in een allogeen beenmergtransplantaat. Het thymidine kinase gen, afkomstig van het Herpes simplex virus, is hiervan een voorbeeld. De lymfocyt waarin dit gen in het DNA is ingebouwd gaat het enzym thymidine kinase produceren en draagt daardoor zijn eigen tijdbom mee, want zodra een dergelijke cel in contact komt met het antivirale middel ganciclovir pleegt hij ter plekke zelfmoord. Het idee is nu

om met dergelijk genetisch gemodificeerde lymfocyten in het beenmergtransplantaat in de ontvanger een maximale transplantaat-tegen-leukemie reactie te laten ontwikkelen tot het moment dat de ongewenste verschijnselen van de omgekeerde afstotingsreactie te ernstige vormen aannemen. Op dat moment wordt ganciclovir toegediend en komt de afstotingsreactie abrupt tot stilstand, doordat de afweercellen massaal tot zelfmoord overgaan. In hoeverre dit principe toepasbaar zal zijn moet blijken. Het laboratoriumonderzoek is in volle gang.

Het tweede project betreft *vaccinatie* met genetisch gemodificeerde leukemie cellen waarin genen zijn ingebracht welke coderen voor allerhande cytokines. Na vaccinatie wordt plaatselijk een ontstekingsreactie op gang gebracht door de productie van cytokines waartoe de leukemie cellen zijn geprogrammeerd. Deze reactie richt zich tegen de gevaccineerde leukemie zelf en vervolgens vertrekken de cellen, die op deze wijze specifieke afweer hebben opgebouwd tegen leukemie, naar andere plekken in het lichaam om elders resterende leukemie cellen uit te schakelen. In het BNML model werden recent de eerste aanwijzingen verkregen dat deze aanpak werkt. Door vaccinatie met leukemie gaat leukemie op de terugtocht.

In een ander Rijswijk-Rotterdam project (Valerio, Sonneveld/AZR) worden *resistentie genen* in normale beenmergstamcellen geïntroduceerd waardoor deze ongevoelig worden voor cytostatica. Deze "multidrug resistance" genen zorgen ervoor dat er een pomp in werking treedt welke de cytostatica kort na hun entree in de cel snel weer naar buiten pompt voordat ze hun schadelijke werking kunnen uitoefenen. Door op deze wijze normaal beenmerg te beschermen kunnen cytostatica vaker en in hogere doses worden toegediend met als mogelijk resultaat een effectievere behandeling. De eerste klinische studie bij patienten met lymfklierkanker gaat binnenkort van start.

Als voorbeeld van het ontwikkelen van een *"magic bullet"* tegen leukemie geldt het groeifactor-toxine fusie eiwit project. Leukemie cellen dragen op hun celoppervlak specifieke structuren (receptoren) waaraan groeifactoren binden om vervolgens de cel tot deling of uitrijping aan te zetten. In sa-

menwerking met het National Cancer Institute in Bethesda, Verenigde Staten, zijn nu fusie eiwitten ontwikkeld waarin zowel een groeifactor als een celdodend gif zijn ingebouwd. Een leukemie cel met een groeifactor receptor die ontbreekt op een normale stamcel kan op deze wijze selectief worden geëlimineerd. Het groeifactorgedeelte van het fusie eiwit hecht zich aan de leukemie cel, het gifgedeelte dringt vervolgens de cel binnen en is dodelijk. Het principe doet denken aan de wolf in schaapskleren. Dit concept wordt momenteel in diermodellen uitgetest.

Tenslotte is er recent een - mogelijk - *nieuw cytostaticum* tegen leukemie in beeld gekomen: Acetyldinaline. Dit medicijn, dat als capsule wordt toegediend, werd oorspronkelijk ontwikkeld als anti-epilepticum. Bij preklinisch toxicologisch onderzoek werd duidelijk dat het echter enigszins remmend werkt op de bloedcelproductie: cytostatische activiteit. Vervolgens bleek het na een 5-daagse kuur een sterke werking tegen leukemie cellen uit te oefenen in het BNML model (8 log cel kill) en nauwelijks schadelijk te zijn voor de normale beenmergstamcellen (minder dan 1 log cel kill; 12). Een identieke log leukemie cel kill dus als na hoge doses chemoradiotherapie met als essentieel verschil dat er veel minder bijverschijnselen zijn en nabehandeling met beenmergtransplantatie niet nodig is. Over dit opvallende selectieve werkingsmechanisme is tot op heden weinig bekend. Gegeven de indrukwekkende therapeutische index van Acetyldinaline lag het voor de hand dit nieuwe middel te introduceren in de leukemiekliniek. Een fase I studie bij patienten met acute leukemie, voor wie geen andere behandeling meer mogelijk is, is recent in onze kliniek geïnitieerd.

Samenvattend zijn er veel nieuwe pijlen op de boog van de hematoloog. Slechts enkele werden hierboven omschreven. Welke uiteindelijk de roos zullen treffen is onvoorspelbaar. Het is en blijft echter een uiterst boeiende expeditie van fundamenteel onderzoek, via toegepast onderzoek in preklinische modellen op weg naar toepassing bij de patient.

Van cel terug naar mens

Zo gaan we dan op de terugreis langs 5 machten van tien: van cel naar mens. De mens die van de ene op de andere dag wordt geconfronteerd met een levensbedreigende ziekte. Plotseling "patient". Ina de Munnik, bij wie acute leukemie werd vastgesteld, beschrijft in haar recent verschenen dagboek het eerste uur nadat de hematoloog haar de diagnose had meegedeeld. "Toen de familie weg was, zaten George en ik nog een hele tijd bij elkaar. Teveel lamgeslagen om ook nog maar veel te zeggen. Onze hele wereld lag aan diggelen. We konden de situatie beslist nog niet overzien. Aan een toekomst samen durfden we niet meer te denken. Ik voelde mijn keel samenknijpen van pure doodsangst. Hierin is een mens zo verschrikkelijk alleen. Ongeloof en wanhoop streden met elkaar. Hoe moest het nu verder ? Hoe kwamen we hier in vredesnaam doorheen ?"

Het is goed om bij deze gelegenheid stil te staan bij wat het voor een patient moet betekenen: de diagnose en de daaropvolgende intensieve behandelingen. De lichamelijke pijn, de misselijkheid, kaalheid en koorts, minder plezier in vrijen en voor jonge mensen vaak de zekerheid van blijvende onvruchtbaarheid. De psychische problematiek zich uitend in angst en onzekerheid. "Zal ik er over een jaar nog zijn ? Zal ik mijn kinderen zien opgroeien ?" De sociale veranderingen in de kleiner wordende wereld.
Verschuivingen in de vriendenkring. "Mensen lopen een straatje voor me om", of "er zit iemand anders achter mijn bureau". Het verlies aan toekomstperspectief. Maar ook de spirituele vragen: "Waarom ik ? Wat heb ik verkeerd gedaan ? Waar is mijn houvast nu zoveel zekerheden zijn weggevallen ?".

Wat altijd weer diepe indruk op mij maakt is, hoe temidden van deze turbulentie bij mensen stap voor stap de drang naar voren komt om te willen vechten voor het leven.

Dan komt de periode van behandeling, waarbij de patient en zijn/haar naasten een zware weg hebben te gaan. Behandelingen met vaak ernstige

bijwerkingen. Het leven tussen hoop en vrees. Zal de kuur aanslaan ? Zal er een donor gevonden worden ? Elke patient zal met zijn naasten een eigen manier moeten vinden om deze weg te gaan. Van ons als professionals verwachten zij in de eerste plaats deskundigheid, heldere informatie en mee betrokken worden in de besluitvorming, maar ook respect voor hun autonomie, medemenselijkheid en betrokkenheid. De patient is volwaardig lid van het behandelteam. De psycholoog Larry LeShan formuleert het als volgt: "De patient is lid van een team van twee mensen. De *arts* die zegt: "Ik weet wat er te weten is over uw ziekte, de mogelijkheden en beperkingen van de behandeling, de bijwerkingen, enz. Ik ben een expert. U, als de *patient*, bent topexpert op het gebied van wat u wilt met uw ziekte, met uw leven. En daar zijn we dan: twee experts die samen een team vormen".

Het is mijn overtuiging dat naast chemotherapie, transfusies, antibiotica en groeifactoren de "human factor" van groot belang is. Echter de invloed hiervan op het welbevinden van de patient laat zich niet zo gemakkelijk in het laboratorium onderzoeken. Wij dienen te blijven zoeken naar het juiste evenwicht tussen hoogwaardige medische technologie en menselijke zorg. Wat dit betreft zijn we naar mijn gevoel in ons ziekenhuis een eind op de goede weg. De Stichting Maia vatte recent een aantal criteria samen om tot een optimaal zorgmodel te komen. Een plek waar de best beschikbare medische zorg wordt geboden in een sfeer van comfort, warmte en persoonlijke aandacht (13). Essentieel daarbij zijn waarheid en hoop. Ook als blijkt dat de patient niet meer genezen kan worden en de tijd aanbreekt dat "zijn" belangrijker wordt dan "doen". Als er geen dagen meer aan het leven zijn toe te voegen, komt het er op aan leven aan de dagen toe te voegen. Er ligt geen recept klaar voor de juiste begeleiding in deze fase. We staan voor het dilemma: Wat vertel ik de patient ? Wat wil hij horen ? Wat kan hij aan ? Twycross, een autoriteit op het gebied van de palliatieve geneeskunde, schrijft over "waarheid": "Truth is a powerful therapeutic agent. It is necessary to develop a proper understanding of its clinical pharmacology and to learn about appropriate doses and optimal timing" (14). Wanneer de hoop op genezing vervliegt, zijn wij dan in staat de patient hoop te bie-

den op een ziekbed zonder pijn, hoop op niet in de steek gelaten te worden, hoop op nog van betekenis te kunnen zijn ?

Gelukkig is bij veel patienten wel genezing mogelijk. Als de behandelingen zijn aangeslagen en de kans op genezing groeit, dan volgt de weg terug naar huis, het weer inpassen in het dagelijks leven, de maatschappij. Als Hanneke de Wit na een verblijf van 6 weken in het ziekenhuis vanwege een beenmergtransplantatie het ziekenhuis verlaat schrijft zij in haar dagboek: " Rianne duwde één van de zware deuren open en liet mij als eerste erdoor naar buiten gaan. De geluiden van buiten overspoelden me. Ik ademde heel diep en snoof de frisse buitenlucht op. Er ging een tinteling door heel mijn lichaam. Daar stond ik dan op de stoep voor de Dr. Daniel den Hoed Kliniek. Ik leef, ik ben er nog, ik adem. Het liefst had ik heel hard willen schreeuwen: Hé, hallo, hier ben ik dan eindelijk, wereld! Kijk, hier ben ik! Maar de wereld zei niets terug; het verkeer raasde gewoon door over de Groene Hilledijk, alsof er in die tussentijd helemaal niets gebeurd was. De auto's, de mensen op hun fiets, op weg naar hun werk of naar huis of misschien naar de groenteboer, een ieder met zijn eigen doel, zijn eigen weg. De wereld buiten was gewoon doorgegaan" (15).

Met deze indringende ervaringen achter de rug zal het altijd anders zijn. Hoe gaat het verder ? Er is een toenemende aandacht bij de zorgverleners voor de kwaliteit van leven van de patient tijdens en na de behandeling, hetgeen tot uiting komt in een groeiend aantal studies op dit gebied. Naast de overlevingscurves van evident belang.

Gentherapie en empathie, het één en het ander, samen topzorg.

Samen aan het werk

Ruim een jaar geleden, in januari 1993, werd een belangrijke mijlpaal bereikt in de ontwikkeling van het hemato-oncologisch laboratorium onderzoek in Rotterdam. Verhuiswagens reden af en aan met het doel het onderzoek te bundelen op de 13e etage van het laboratoriumgebouw van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Zo kwamen de researchgroepen van Löwenberg (Dr. Daniel den Hoed Kliniek), Ploemacher, Sonneveld, Wagemaker (EUR) en onze eigen groep (TNO Rijswijk) "onder één dak". Het Instituut voor Hematologie kreeg hiermee gestalte. Kruisbestuiving heeft inmiddels geleid tot diverse gezamenlijke projecten, waarin de expertise beschikbaar in de verschillende groepen elkaar naadloos aanvult. De groeiende interactie zal ongetwijfeld leiden tot een stroomversnelling van nieuwe ontwikkelingen. De samenwerking met Introgene in Rijswijk (Valerio) op het gebied van gentherapie is daarbij belangrijk. Maar ook de contacten met aanpalende afdelingen in de Faculteit zoals het Instituut voor Celbiologie en Genetica (Hagemeijer) en het Instituut voor Immunologie (van Dongen) stimuleren tot nieuwe ideeën. Sinds kort maakt het Instituut voor Hematologie deel uit van de Onderzoekschool i.o. Pathofysiologie van Groei en Differentiatie. De zaak is in beweging. Er is een wijds toekomstperspectief.

Op het gebied van patientenzorg is er sinds 1 maart 1990 sprake van één afdeling Hematologie, nog slechts gescheiden door de rivier die tussen de Dr. Daniel den Hoed Kliniek en het Academisch Ziekenhuis stroomt. Ook hier is een toenemende samenwerking op het gebied van klinisch onderzoek. Een spoedige realisatie van één dak boven beider hoofd is dringend gewenst, ingebed in de nieuw te bouwen entiteit op het complex Hoboken met behoud van "korte lijnen". Het zal de zorg voor onze patienten ten goede komen. Het rapport van de Commissie Stuyt over "Toponcologie in Nederland" in november vorig jaar uitgebracht aan de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, geeft hieraan krachtige steun (16).

Regionaal vormen de hematologen van de afdeling het consulenten netwerk dat zich uitstrekt over Rijnmond, West Brabant en Zeeland en werd

geïnitieerd door het Integraal Kankercentrum Rotterdam. Met de collega's in de ziekenhuizen aldaar wordt gezamenlijk gewerkt aan optimale diagnostiek en behandeling van iedere individuele patient.

Nationaal en internationaal, respectievelijk in Nederlands HOVON en Europees EORTC verband, is er sprake van een toenemend aantal klinische studies bij patienten met hematologische maligniteiten. Op deze wijze worden belangrijke stappen gezet op de weg naar betere behandeling. Een ontwikkeling waarin Rotterdammers een belangrijke rol spelen. De tijd staat mij helaas niet toe hier nu dieper op in te gaan.

Tot slot

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen dank ik voor mijn benoeming. Het vertrouwen dat u hiermee in mij hebt gesteld zal ik waarmaken voor zover dat in mijn vermogen ligt. Met name ben ik u, Hooggeleerde Kerrebijn en Zeergeleerde Stam, erkentelijk voor uw persoonlijke betrokkenheid bij de overgang van onze research groep van TNO naar de EUR.

Bestuur en Directie van het Integraal Kankercentrum Rotterdam, leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel: ik zal trachten er iets bijzonders van te maken. Hooggeleerde van Bekkum, leermeester van het eerste uur en gedurende vele TNO en IKR jaren een door mij zeer gewaardeerde kritische tegen- en medestander, u dank ik in het bijzonder. Uw filosofie om klinisch en experimenteel onderzoek bij elkaar te brengen komt onder andere tot uiting in de omschrijving van mijn leeropdracht.

Dames en Heren medewerkers van het Instituut voor Hematologie EUR en in het bijzonder collega's uit de voormalige TNO groep, het is een steeds weerkerende stimulans mezelf temidden van u te bevinden. De wetenschappelijke problemen waarvoor we met elkaar worden geplaatst zijn telkens uitdagend, verfrissend. Met name wil ik u, Anton Martens noemen en u danken voor uw loyaal partnership in onze gezamenlijke onderneming gedurende de afgelopen jaren.

Dames en Heren leden van de Directie, collegae en overige medewerkers van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek, het is mij een voorrecht temidden van u werkzaam te zijn. De sfeer in ons huis ervaar ik als een bijzondere. Dit moeten we behouden wat de toekomst ook moge brengen. Het komt heel direct (de zorg voor) onze patienten ten goede. De samenwerking met u, collegae-hematologen Löwenberg, - tot voor kort - Sizoo, van 't Veer, Cornelissen en de Greef, beleef ik als aanvullend en stimulerend. Het gevoel lid te zijn van een hecht team schenkt mij veel voldoening bij het dagelijkse werk. Ik zal me ervoor blijven inzetten mijn bijdrage hieraan te leveren. Ook zie ik uit naar verder toenemende interactie met onze collegae in het Academisch Ziekenhuis. Tegen onze verpleegkundigen, die letterlijk en figuurlijk naast onze patienten staan, zou ik willen zeggen: jullie zijn goud!

Hooggeleerde Löwenberg, de wijze waarop u kliniek en laboratorium leidt vind ik bewonderenswaardig. Ik prijs me gelukkig sinds vele jaren op dagbasis met u samen te werken, van mening te verschillen en toch altijd weer op één lijn te komen. "Gewoon" en "bijzonder" gaan goed samen.

Dames en Heren studenten en junior-hematologen, hopelijk heb ik u iets mee kunnen geven van de vele boeiende aspecten van de hemato-oncologie. Onze discussies zijn voor mij stimulerend. Ik hoop te kunnen bijdragen aan een groeiende interesse uwerzijds voor dit onderdeel van de geneeskunde.

Dank aan mijn ouders. Zonder u had ik, om velerlei redenen, deze rede vandaag niet kunnen uitspreken. Uw warme aandacht is een continue steun op de achtergrond.

Dank aan Bart en Thijs, voor jullie geduld en begrip voor een vader die het ook voor de eerste keer doet, met vallen en opstaan.

Dank aan jou, Annemiek, dat je er bent en hoe je er bent voor mij en straks voor ons. Samen dagelijks levend en werkend vanuit dezelfde bron van inspiratie is voor mij het meest dierbare.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. H.E. Skipper. Laboratory models: Some historical perspectives. Cancer Treatm. Rep. 1986, 70: 3-7.

2. Philip and Phylis Morrison. Powers of ten. W.H. Freeman and Company, New York, 1982.

3. K. Boeke. Wij in het heelal, een heelal in ons. J.H. Meulenhoff, Amsterdam, 1966.

4. A. Hagenbeek and D.W. van Bekkum, Editors, Proceedings of an international workshop on "Comparative evaluation of the L5222 and the BNML rat leukaemia models and their relevance for human acute leukaemia". Leukemia Research 1977, 1: 75-256.

5. A.C.M. Martens, D.W. van Bekkum and A. Hagenbeek. The BN acute myelocytic leukemia (BNML). A rat model for studying human acute myelocytic leukemia. Leukemia 1990, 4: 241-257.

6. A. Hagenbeek and A.C.M. Martens. Minimal residual disease in acute leukemia: Preclinical studies in a relevant rat model (BNML). In: Ballières "Clinical Haematology", vol. 4, no. 3, Chapter 3; Ed. S.J. Proctor. Baillière Tindall, W.B. Saunders Company, London, 1991, 609-635.

7. A.C.M. Martens, F.W. Schultz and A. Hagenbeek. Nonhomogeneous distribution of leukemia in the bone marrow during minimal residual disease. Blood 1987, 70: 1073-1078.

8. G.J.A. Arkesteijn, A.C.M. Martens and A. Hagenbeek. Bivariate flow karyotyping in human Philadelphia positive chronic myelocytic leukemia. Blood 1988, 72: 282-286.

9. F.W. Schultz, A.C.M. Martens and A. Hagenbeek. The contribution of residual leukemiccells in the graft to leukemia relapse after autologous bone marrow transplantation: Mathematical considerations. Leukemia 1989, 3: 530-536.

10. M.K. Brenner, D.R. Rill, R.C. Moen, R.A. Krance, J Mirro, W. Anderson and J.N. Ihle. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. The Lancet 1993, 341: 85-86.

11. A. Hagenbeek and A.C.M. Martens. Cell separation studies in autologous bone marrow transplantation for acute leukemia. In: "Recent advances in bone marrow transplantation", U.C.L.A. Symposia on Molecular and Cellular Biology, New Series, Volume 7, Ed. R.P. Gale, Alan R. Liss, Inc., New York (N.Y.) 1983, 717-735.

12. H.M. El-Beltagi, A.C.M. Martens, P. Lelieveld, E.A. Haroun and A. Hagenbeek. Acetyldinaline: A new oral cytostatic drug with impressive differential activity against leukemic cells and normal stem cells. Preclinical studies in a relevant rat model for human acute myelocytic leukemia. Cancer Research 1993, 53: 3008-3014.

13. Brochure Stichting Maia, januari 1994, Westersingel 21, 3014 GP Rotterdam

14. R.G. Twycross. Care of the terminally ill patient. Triangle 1992, 31: 1-7.

15. Hanneke de Wit. "Dag Nul". Stichting Colombine, 1990.

16. Advies van de Commissie Stuyt aan de Staatssecretaris van WVC inzake Toponcologie in Nederland, november 1993.