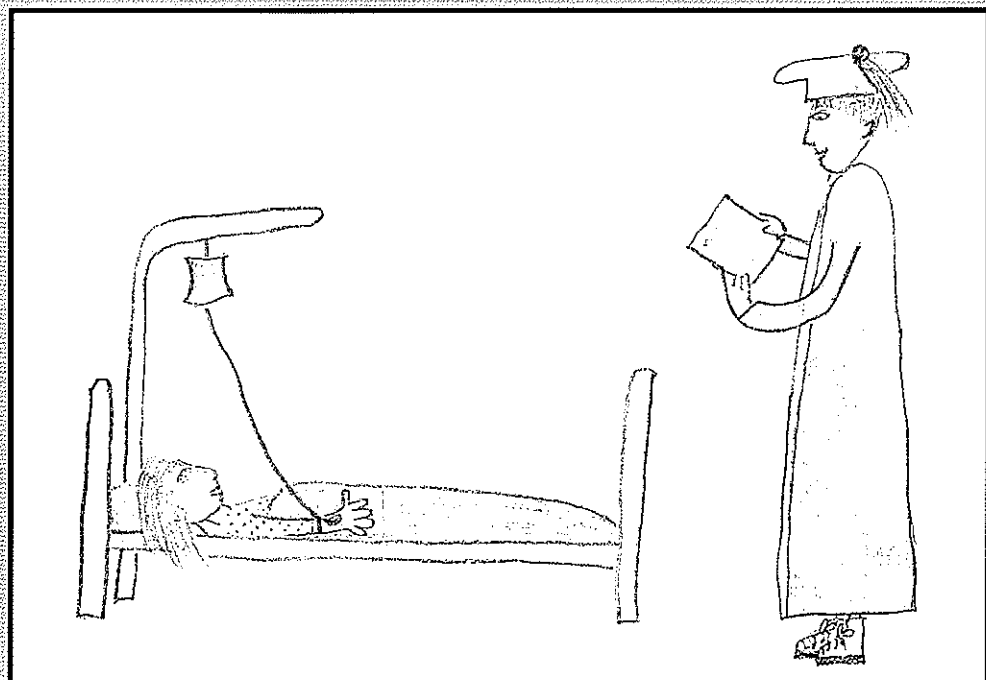


# KWAAD BLOED



*Van jonge mensen,  
de dingen, die voorbijgaan ...*

**Rob Pieters**

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0633

*Erasmus*  
ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

# **KWAAD BLOED**

*Van jonge mensen, de dingen, die voorbijgaan ...*

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de  
Kinderoncologie vanwege de Vereniging Trustfonds, aan de Faculteit der  
Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de  
Erasmus Universiteit te Rotterdam  
op vrijdag 20 april 2001 door

Rob Pieters



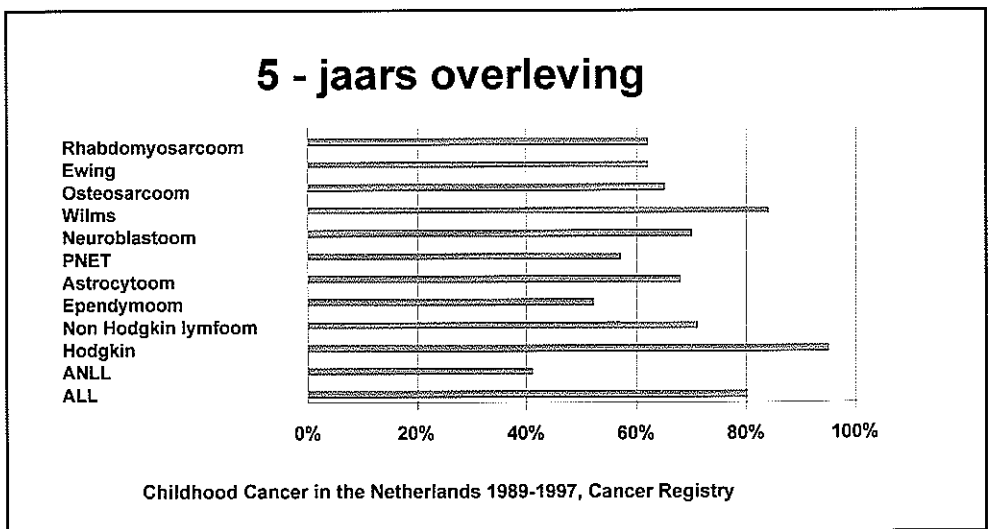
Mijnheer de Rector Magnificus, zeer geachte toehoorders,

In 1906 verscheen van de hand van Louis Couperus het boek "Van oude mensen, de dingen die voorbijgaan ...". De vraag is of het nu, bijna een volle eeuw later, gerechtvaardigd is om een boek te schrijven over kinderen met leukemie of bloedkanker met als titel "Van jonge mensen, de dingen, die voorbijgaan ...". Ik hoop in deze rede uit de doeken te doen of en zo ja met welke nuances, zo'n boek geschreven zou kunnen worden.

Bij de voorbereiding van de rede stuitte ik zoals vele andere redenaars, op het probleem van het gemengde publiek. Je wilt familie en vrienden niet opzadelen met onnodige vaktermen en aan de andere kant wil je naar collega's een aura van hooggeleerdheid uitstralen. Ik werd uit onverwachte hoek geholpen door de welkomstbrief van de Rector Magnificus met daarin wat er zo al van een hoogleraar aan de Erasmus Universiteit verwacht werd. De rector schrijft daarin letterlijk: "de Universiteit verwacht van u dat u binnen niet al te lange tijd een oratie houdt voor een breed publiek. Wees dus niet al te specialistisch; men weet heus wel dat u de beste bent". Ik wilde u allen vriendelijk danken voor dit compliment; overigens bleek het tijdens het schrijven eenvoudig om mijn rede niet te specialistisch te maken. Het is altijd goed als je zelf begrijpt wat je zegt.

### Verbeterde overlevingskansen

Waar de kans op genezing van een kind met leukemie in de eerste helft van de 20<sup>e</sup> eeuw nihil was, is deze sinds 1960 geleidelijk maar aanzienlijk gestegen.

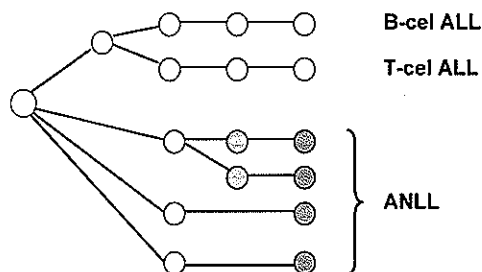


De tabel geeft een overzicht van de genezingspercentages bij de verschillende vormen van kanker bij kinderen in Nederland. U ziet dat bij acute lymfatische leukemie (afgekort als ALL), de meest voorkomende vorm van kanker op de kinderleeftijd, het genezingspercentage 80% is. Bij de op de kinderleeftijd veel zeldzamere vorm van acute niet-lymfatische leukemie (afgekort als ANLL) ligt dit percentage lager. Het feit dat leukemie een ongeneeslijke ziekte was, behoort gelukkig voor veel jonge mensen tot de dingen die voorbij zijn gegaan. Dit geldt echter niet voor alle kinderen met leukemie en zeker niet voor alle kinderen met kanker. Nog altijd is kanker na verkeersongevallen de belangrijkste doodsoorzaak op de kinderleeftijd. En dus kunnen we slechts in beperkte mate tevreden zijn over de toegenomen genezingskansen.

Waardoor zijn de genezingskansen gestegen? In de eerste plaats doordat een aantal effectieve geneesmiddelen ter beschikking kwam en vervolgens doordat deze middelen in steeds succesvollere, zwaardere combinaties toegepast werden. De vooruitgang gaat echter met steeds kleinere stappen en we staan momenteel voor de uitdaging om de therapie te verbeteren voor die kinderen die het moeilijkst te genezen zijn maar ook om de bijwerkingen van therapie te verminderen.

### Leukemie: vele soorten

Normale bloedcellen worden in het beenmerg gemaakt vanuit een stamcel. Per dag worden hier meer dan 1 miljard bloedcellen aangemaakt die uitrijpen tot vele verschillende bloedcellen met ieder hun eigen functie. Als cellen zich ongecontroleerd vermenigvuldigen in een onrijp stadium spreken we van leukemie. In ieder normaal rijpingsstadium kan zich op die manier als het ware een eigen leukemietype ontwikkelen. Acute leukemie wordt ingedeeld in acute lymfatische leukemie (ALL) en acute niet-lymfatische leukemie (ANLL). ALL wordt verder opgedeeld naar T- en B-cel oorsprong. De genezingskans hangt af van het type leukemie. ALL van B-cel oorsprong is bijvoorbeeld beter te behandelen dan T-cel ALL en ANLL.



Naast het type leukemie zijn er ook nog andere factoren die de kans op genezing beïnvloeden zoals de hoeveelheid leukemiecellen bij diagnose, de leeftijd van de patiënt en chromosoomafwijkingen in de leukemiecellen. Zo zijn de vooruitzichten voor kinderen tussen de 1 en 10 jaar met ALL het meest gunstig. Zuigelingen (kinderen jonger dan 1 jaar) hebben een relatief lage genezingskans. Boven de 10 jaar neemt de genezingskans geleidelijk af met de leeftijd. Volwassenen hebben tenslotte weer minder kans om te genezen dan oudere kinderen.

## Chromosomen

Alles wat er in onze lichaamscellen gebeurt wordt bestuurd vanuit de chromosomen. Het DNA van onze chromosomen bevat vele genen die onder andere bepalen wanneer een cel moet delen en wanneer deze moet stoppen met delen. Hoe regelen die genen dat? Van het DNA worden via het zogenaamde RNA uiteindelijk eiwitten afgelezen. Onze genen vormen zo de code voor de eiwitten die het feitelijke werk doen in de cel.

Bij de overgrote meerderheid van de kinderen met leukemie worden afwijkingen gevonden in de genen die de celdeling regelen. In het kinder-TV-programma Klokhuis heb ik onlangs nog uitgelegd dat de chromosomen stuk gaan op de plek waar de stopknop zit zodat die cellen maar blijven doorgaan met delen en er dus kanker ontstaat. Zo'n chromosoomafwijking kan dus leiden tot het ontstaan van leukemie. Omdat onbekend is waardoor deze afwijkingen precies ontstaan, tasten we omtrent de oorzaak van leukemie nog steeds in het duister. Het is van belang te weten dat deze chromosoomafwijkingen uitsluitend aanwezig zijn in de kankercellen en niet in de andere lichaamscellen zoals bijvoorbeeld geslachtscellen. Daarom zijn deze chromosoomafwijkingen in de regel dus niet overerfbaar.

Er bestaan veel verschillende chromosoomafwijkingen en het soort chromosoomafwijking is van invloed op de overlevingskans van een kind met leukemie. Een voorbeeld is de situatie waarbij stukjes van chromosoom 9 en 22 afbreken en van plaats verwisselen. Dit wordt een translocatie (9;22) of ook wel Philadelphia chromosoom genoemd naar de plaats van ontdekking. Kinderen met een Philadelphia chromosoom in hun leukemiecellen hebben een slechte prognose en krijgen daarom na chemotherapie nog een extra zware behandeling middels beenmergtransplantatie. Ook zijn er chromosoomafwijkingen die met een goede genezingskans samen gaan. Voor deze kinderen gaan de laatste jaren stemmen op om de therapie in intensiteit te verminderen.

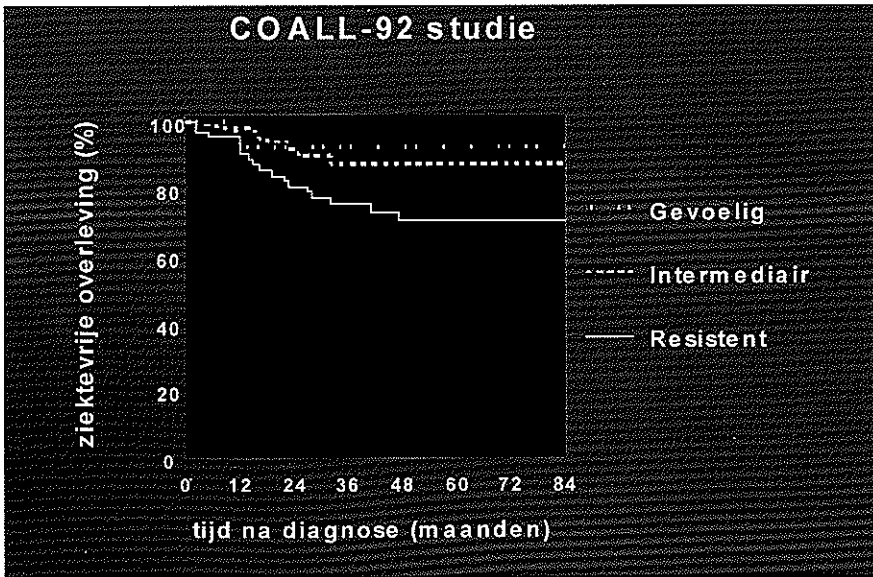
Er is dus behoefte aan therapie op maat voor ieder type leukemie. Belangrijk hierbij is hoe de relatie ligt tussen het type leukemie en de gevoeligheid voor chemotherapie.

## **Chemotherapie resistentie**

Eind jaren tachtig heb ik in de VU te Amsterdam samen met de analisten Loekie Huismans en Anne Loonen een laboratorium test ontwikkeld waarmee de gevoeligheid van leukemiecellen voor cytostatica, antikanker medicijnen, bij patiënten gemeten kan worden. Het bleek dat resistentie samenhangt met het type leukemie en met de leeftijd. Leukemiecellen van bijvoorbeeld zuigelingen en van kinderen met een T-cel leukemie zijn minder gevoelig oftewel relatief resistent zijn voor chemotherapie. Aansluitend aan de ontwikkeling van deze test gaf mijn promotor Anjo Veerman mij alle ruimte om een onderzoekslijn met betrekking tot chemotherapie resistentie op te zetten. De Nederlandse Kanker Bestrijding financierde een aantal vervolgprojecten waardoor ik in de VU een aantal artsen en biologen kon begeleiden binnen deze lijn. Zo stelden Gertjan Kaspers en Monique den Boer vast dat de bij diagnose in het laboratorium gemeten gevoeligheid voor 3 belangrijke cytostatica, prednison, asparaginase en vincristine, tot op zekere hoogte kan voorspellen welke kinderen de leukemie terug krijgen en welke niet. Edwin Klumper vond dat bij het terugkeren van de ziekte (recidief leukemie), de leukemiecellen voor een aantal medicijnen resistent was. Den Boer verdiepte zich verder in een van de oorzaken van resistentie, zogenaamde multidrug resistentie waarover straks meer. Marianne Rots onderzocht mechanismen van resistentie voor methotrexaat. Dit belangrijke medicijn bleek in bijvoorbeeld T-cel ALL minder goed omgezet te worden in zijn actieve vorm. Dit ondersteunde het idee dat kinderen met dit type leukemie meer methotrexaat nodig hebben dan anderen.

## **Wisselwerking tussen onderzoek en behandeling**

Er bestaat een continue wisselwerking tussen behandeling en wetenschappelijk onderzoek oftewel tussen kliniek en laboratorium. Een goed voorbeeld is het onderzoek van den Boer in samenwerking met de Duitse COALL groep. Kinderen werden zoals gebruikelijk op grond van leeftijd, leukemietype en aantal leukemiecellen ingedeeld in een zogenaamde laag- en hoog risico groep en kregen vervolgens respectievelijk een milde of zware behandeling. Wij vonden echter dat kinderen uit de laag risico groep helemaal niet zo'n goede prognose hadden indien hun leukemiecellen in het laboratorium resistent waren voor chemotherapie. Bij een derde van hen kwam de leukemie terug hetgeen u ziet in de onderste curve. Ook vonden we dat kinderen met gevoelige cellen meer dan 90% genezingskans hadden, in zowel laag- als hoog risico groep, weergegeven in de bovenste curve. Momenteel wordt in het huidige behandelschema van de COALL groep de therapie aangepast op basis van de in ons laboratorium gemeten gevoeligheid. Dit betekent therapie



vermindering in geval van gevoelige leukemiecellen en therapie verzwaring bij resistente cellen. Kortom: een meer op maat toegesneden therapie. Aan het behandelingschema is weer nieuw laboratoriumonderzoek vastgeknoopt naar oorzaken van chemotherapie resistentie. Een nooit ophoudende wisselwerking tussen behandeling en onderzoek dus.

De doelstelling van het Kinder Oncologisch Centrum Rotterdam is alle kinderen met kanker te genezen met een zo goed mogelijke kwaliteit van leven. Dat kan naar mijn mening uitsluitend bereikt worden door goed wetenschappelijk onderzoek. Alvorens in te gaan op het onderzoek waar we ons in Rotterdam in de komende jaren mee bezig zullen houden zal ik eerst ingaan op twee belangrijke zaken: genen en geprogrammeerde celdood.

#### Is meten weten?

Door alle berichten in de media kan het niet aan u voorbij zijn gegaan dat het zogenaamde humane genoom project heeft geresulteerd in een beschrijving van vrijwel het gehele menselijke DNA. Dit biedt ongekende mogelijkheden voor het onderzoek naar welke genen van belang zijn bij kinderen met kanker. Tegelijkertijd is het zaak om onze beperkingen te kennen. Meten is weten wordt vaak gesteld door artsen en wetenschappers. Dames en heren, dit is absolute onzin. Meten is namelijk niets meer dan eenvoudig beschrijven van wat we waarnemen en zegt niet of we ook begrijpen wat we meten. Wetenschapsfilosofie neemt geen prominente plaats in in de



medische opleiding, wellicht omdat het een bedreigend inzicht geeft in de beperkingen van onze waarneming. Waarnemen en meten is subjectief en afhankelijk van onze vooroordelen en onze voorkennis. Zelfs objectief waarnemen door computers leidt niet tot objectieve kennis. De computer of elk ander meetinstrument wordt door mensen geprogrammeerd waarbij aangegeven wordt hoe en binnen welke grenzen gemeten wordt. Daarnaast moeten de metingen vroeg of laat geïnterpreteerd worden anders leidt het niet tot kennis. De fenomenologie heeft reeds duidelijk gemaakt dat wat een waarnemer beschrijft nooit onafhankelijk is van de waarnemer zelf. Ik werd me dat weer eens bewust toen ik onlangs op een verjaardagsfeestje met iemand in gesprek kwam die hoorde dat ik professor was geworden. "Dan ben jij dus slim en kun je vast het volgende vraagstuk oplossen in 10 seconden". Hij gaf me de volgende getallenrij en vroeg me welk getal hier niet in thuis hoorde en waarom.

3	<b>7</b>	13	19	31
---	----------	----	----	----

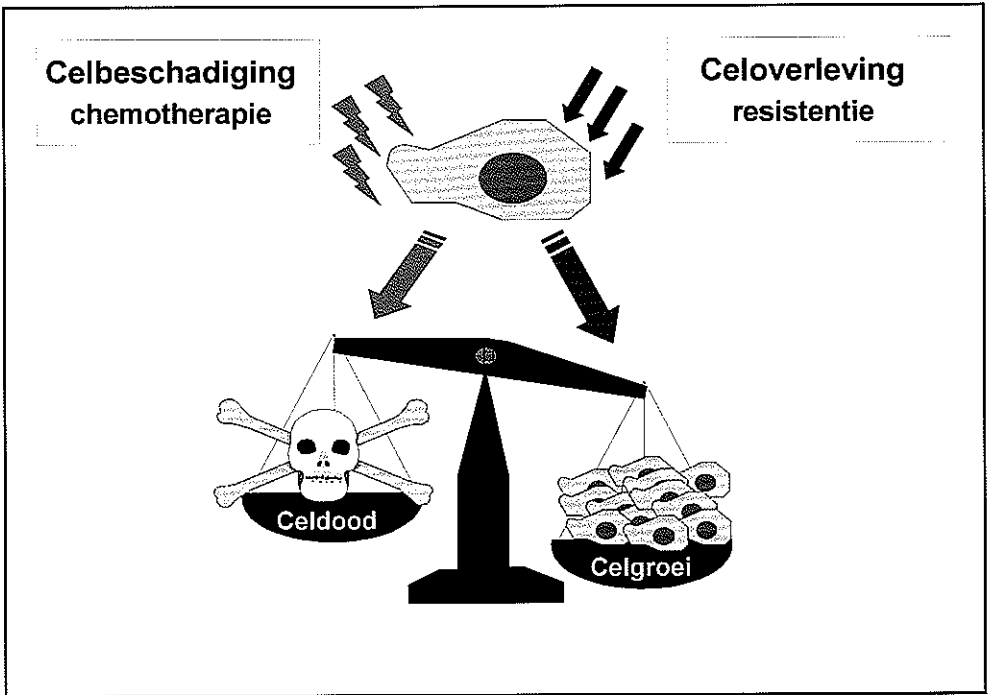
Een eenvoudig te beschrijven en te meten getallenreeks dus. Vergelijk het met de volgorde van het DNA met de opdracht te bepalen welk gen afwijkend is en hoe en waarom. De 10 seconden zijn inmiddels om en ik heb uw ogen langs de getallen zien glijden. Deze onderzoekergeest is de eerste eigenschap die nodig is om een probleem op te lossen. De tweede eigenschap is creatief denken. U zou kunnen kiezen voor het getal 3 want dat is als enige grijs; of het getal 7 want dat staat als enige dik gedrukt; of 13 omdat dat scheef staat. Mensen die wel eens een IQ test hebben gedaan zien dat het 19 moet zijn omdat dat niet in de optelreeks past. Ik koos dus voor dit getal en was er van overtuigd dat het goed was. Mijn gesprekspartner gaf me echter het enige juiste antwoord: 31. Waarom 31 vroeg ik? Zijn antwoord: 31 is het enige wat met bami is, de rest is met nasi.

### **Goddelijke kennis**

U ziet: beschrijven en meten is geen weten. Om de ware betekenis van bijvoorbeeld genen te verkrijgen dienen we naast te beschrijven ook creatief te zijn en een soort van goddelijke kennis na te streven. We weten namelijk niet waarom onze genen zijn zoals ze zijn en wat voor functie ze hebben. Betekent dit dat het humane genoom project waardeloos is? Nee, integendeel: het is extreem belangrijk onderzoek maar het vormt slechts een basis voor onderzoek wat in de komende jaren verricht moet worden naar de betekenis van genen. Betekent dit dat we op God moeten vertrouwen?

Ik respecteer uiteraard ieders mening in dit opzicht maar ik ben het eens met hoe de Nederlandse popgroep De Dijk het verwoordt in het lied getiteld "de Zevende Hemel": "de waarheid komt van binnen uit en niet van boven". Wel kunnen we onze genen beschouwen als door een God geschapen. Voor een werkelijk begrip van onze genen dienen we dus de hemel te ontdekken. Degenen die het boek van Mulisch "de ontdekking van de hemel" gelezen hebben, zullen het dan wellicht met me eens zijn: het begin loopt lekker vlot, vervolgens is het boek dik en bevat het vele maar uiterst interessante zij- en dwaalsporen en uiteindelijk is er een prachtig eind. Als de parallel naar het DNA-onderzoek getrokken wordt denk ik dat we met het humane genoom project net bij het vlotte begin zijn, ben ik er van overtuigd dat het dikke maar boeiende dwaalspoor nu komt en hoop ik dat het eind klopt.

### Geprogrammeerde celdood



Sinds een jaar of 10 is het concept van geprogrammeerde celdood oftewel apoptose in opkomst gekomen. Iedere lichaamscel heeft een programma in zich wat bepaalt wanneer een cel moet delen en wanneer de cel ten gronde moet gaan. Dit is een bijzonder nuttig proces. Denk maar aan het dichtgroeien van een wond maar ook aan de gevolgen wanneer een beenmergcel zich ongecontroleerd blijft delen. Apoptose is

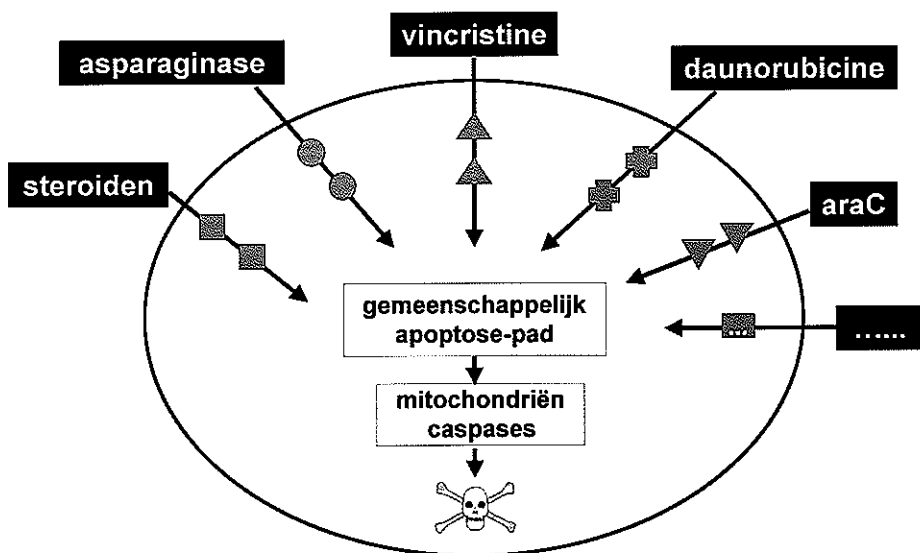
een proces wat onder controle staat van vele verschillende genen die samen het proces van celdgroei en celdood in evenwicht houden. Het zal u niet verbazen dat er bij kanker bij kinderen iets mis is in de balans van genen die deze controle hebben. Het zal u ook niet verbazen dat wij vermoeden dat verschillen in de reactie op chemotherapie te maken hebben met verschillen in deze genen.

### **Laboratorium onderzoek in Rotterdam**

Het onderzoeksprogramma van het research laboratorium kinderoncologie in Rotterdam is getiteld "moleculaire determinanten van therapie respons en overleving bij kinderen met kanker". We zoeken hierin een antwoord op de volgende vragen: welke genen spelen een rol bij het ontstaan van kanker? Welke genen bepalen de reactie op chemotherapie en dus de overlevingskansen. Hoe precies werken oude en nieuwe cytostatica, hoe leiden deze tot apoptose, geprogrammeerde celdood. Als dit niet effectief gebeurt, welke genen en eiwitten zijn daar dan verantwoordelijk voor? Een team van biologen, arts-onderzoekers en analisten werkt onder leiding van de biologen Monique den Boer en Jules Meijerink aan deze vragen.

### **Apoptose**

Amy Holleman bestudeert hoe de verschillende medicijnen die in de behandeling van leukemie gebruikt worden, de leukemiecellen aanzetten tot apoptose, iets waar merkwaardigerwijs zeer weinig van bekend is. De verschillende medicijnen hebben ieder hun specifieke aangrijpingspunt in de cel en dus kunnen ook de resistentiemechanismen per middel verschillen. Echter, de cel gaat uiteindelijk via een gemeenschappelijk pad van apoptose ten gronde. Het kan dus ook zijn dat er een algemene fout in het programma van celdood zit waardoor er een algemene resistentie voor chemotherapie ontstaat. Hiervoor hebben we aanwijzingen omdat er een zekere kruisresistentie blijkt te bestaan tussen verschillende cytostatica die geen verwantschap met elkaar hebben. Welke genen of eiwitten uit het apoptosepad hiervoor bij kinderen met leukemie verantwoordelijk zijn, zal de komende jaren duidelijk worden moeten worden in ons onderzoek.



## Asparaginase

Een probleem om te meten hoe kinderen in de praktijk op een bepaald medicijn reageren is dat er altijd combinatie chemotherapie wordt gegeven. Een oplossing hiervoor is om de behandeling te beginnen met 1 medicijn waarna er in de hierop volgende dagen gekeken kan worden wat er met dit medicijn in de leukemiecellen in het lichaam van een kind gebeurt. Dit heet een zogenaamde window studie. Daarna wordt gestart met de rest van de combinatie chemotherapie. Vorig jaar is Inge Appel gestart met een window onderzoek met het middel PEG-asparaginase. In het laboratorium hebben we gezien dat de verschillende typen leukemie met verschillende chromosomale afwijkingen sterk variëren in hun gevoeligheid voor dit medicijn. Of dit ook waar is in de praktijk zal uit dit window-onderzoek moeten blijken. Ook kijken we welke genen een rol spelen bij resistentie voor asparaginase door in de dagen na de toediening van dit middel bloed af te nemen bij de kinderen en vervolgens in de leukemiecellen de activiteit van deze genen te bestuderen.

## **Steroïden**

De waarschijnlijk belangrijkste medicijnen in de behandeling van ALL zijn de zogenaamde steroïden dexamethason en prednison. Veel van het in Rotterdam uitgevoerde onderzoek richt zich dan ook op deze middelen. Zoals gezegd onderzoekt Holleman hoe steroïden precies de leukemiecellen aanzetten tot apoptose. Wim Tissing richt zich op de zogenaamde steroïd receptor. Steroïden moeten in de leukemiecél eerst binden aan dit receptor-eiwit om hun werking uit te kunnen oefenen. Van het gen wat codeert voor deze receptor bestaan natuurlijk voorkomende variaties, polymorfismen genoemd. Uit onderzoek van de groep van Lamberts is gebleken dat dit polymorfisme de reactie op steroïden bij gezonde mensen kan bepalen. Wij onderzoeken nu of dit polymorfisme ook verantwoordelijk is voor de verschillen in prednison gevoeligheid van kinderen met leukemie. Dit kan van groot belang kan zijn omdat deze gevoeligheid essentieel is voor de genezingskans.

Bij de vorming van een eiwit vanuit een gen kunnen ook nog onderweg variaties ontstaan. In Amsterdam en Rotterdam wordt door Eric Haarman en Wim Tissing gekeken naar de betekenis van dergelijke varianten van de steroïd receptor voor kinderen met ALL. Ons lab werkt hierbij samen met de Hematologie groep van Sonneveld, de Endocrinologie groep van Lamberts en de Duitse BFM groep om dit zowel bij volwassenen als kinderen uit te zoeken.

## **Multidrug resistentie**

Verschillende mensen in onze groep houden zich bezig met eiwitten die cytostatica de cel uit kunnen pompen en zo de oorzaak kunnen zijn van resistentie voor verschillende medicijnen, zoals vincristine en daunorubicine, tegelijkertijd. Dit heet multidrug resistentie. Den Boer vond dat twee van deze eiwitten, P-glycoproteïne en MRP-1, bij kinderen met ALL niet van belang zijn; LRP speelde echter mogelijk wel een rol bij ANLL en bij ALL die meerdere malen terug kwam. In Amsterdam en Groningen bouwen Michel Zwaan en Sabine Plasschaert momenteel voort op dit onderzoek.

Marry van den Heuvel deed dit bij kinderen en volwassenen met ANLL in de groep van Sonneveld en Lowenberg. Zij vond dat de genezingskans lager was indien het p-glycoproteïne bij diagnose verhoogd aanwezig was op de leukemiecellen. Bij recidief van de ANLL bleek geen van de bekende eiwitten verhoogd te zijn. Wel bleek dit het geval voor een nieuw resistentie eiwit wat cytostatica de cel uit kan pompen, het zgn. BCRP. Dit speelt wellicht een belangrijke rol bij het terugkomen van de leukemie.

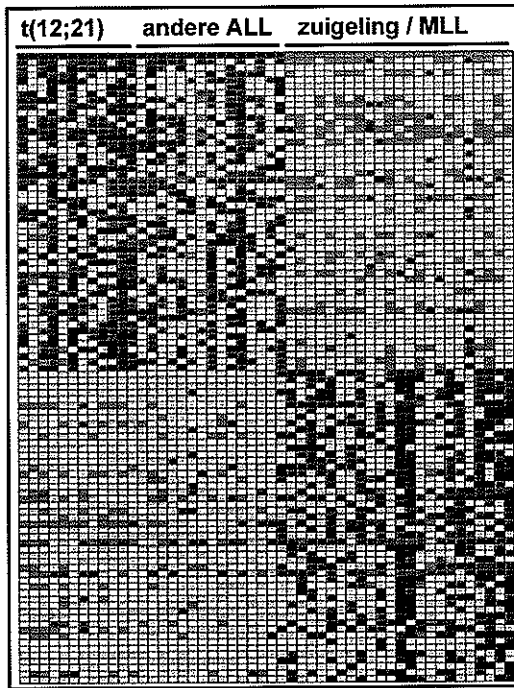
## **“Goede” genen**

Een chromosoomafwijking die samen gaat met een hoge genezingskans is de translocatie tussen chromosoom 12 en 21 die vrijwel uitsluitend bij kinderen voorkomt. Hoewel de genezingskans van kinderen met deze chromosoomafwijking in hun leukemiecellen boven de 90% lijkt te liggen, komt de leukemie toch regelmatig terug, soms zeer lang na het stoppen van de therapie. Wendy Stams is vorig jaar gestart aan een project om de genen op te sporen die het verschil maken tussen wel en niet genezen binnen deze groep van kinderen. Dit gaat in samenwerking met Rosalyn Slater en Berna Beverloo van de afdeling Tumor Genetica alhier en wat betreft micro-array onderzoek, waarover zo meer, in samenwerking met de groep uit Boston.

## **“Slechte” genen**

Zoals gezegd hebben zuigelingen met ALL een bijzonder slechte prognose. In 1998 rapporteerden wij dat de slechte genezingskans van zuigelingen met ALL, gerelateerd was aan resistentie voor o.a. prednison. Nicole Ramakers heeft deze bevinding onlangs nog bevestigd. Wellicht nog belangrijker was het feit dat we vaststelden dat de leukemiecellen van zuigelingen zeer gevoelig waren voor het medicijn araC. Dit heeft voor zuigelingen met ALL geleid tot een nieuw internationaal behandelingschema waar veel araC in zit. Hieraan doen alle belangrijke Europese landen en een aantal vooraanstaande Amerikaanse centra mee.

Zuigelingen hebben zeer vaak een afwijking in het zogenaamde MLL gen in hun leukemiecellen. Ronald Stam onderzoekt nu een mogelijk verband tussen afwijkingen in dit gen, resistentie voor prednison en andere middelen en ook de opvallende gevoeligheid voor araC. De landen die betrokken zijn bij het behandelingschema sturen hiervoor leukemiecellen van deze kinderen naar ons lab. In samenwerking met de groep van Golub en Armstrong onderzoeken we welke genen bij deze jonge kinderen nu precies de oorzaak zijn van de chemotherapie resistentie. Gebruik wordt gemaakt van micro-array technieken waarbij op microchips de expressie van meer dan 10.000 genen bekeken wordt. De groep uit Boston is pionier op dit gebied. De figuur laat een deel van de resultaten zien.



Op iedere horizontale rij staat 1 gen waarbij roze (donker-grijs) een hoge activiteit en blauw (lichtgrijs) een lage activiteit van het gen weergeeft. Iedere verticale kolom geeft 1 kind met ALL weer. U ziet dat bij zuigelingen met ALL andere genen actief zijn dan bij andere kinderen met ALL, zoals de gunstige translocatie t(12;21). De volgende spannende stap is de analyse welke genen verschillend zijn tussen zuigelingen die wel en niet gevoelig zijn voor cyto-statica.

Bij oudere kinderen met ALL heeft Jacques van Dongen aangetoond dat tijdens behandeling soms nog kleine aantallen leukemiecellen aantoonbaar zijn in het beenmerg. Deze zogenaamde minimale restziekte blijkt sterk te voorspellen welke kinderen alsnog de leukemie terug krijgen. Van resistentie liet ik u dit eerder in mijn rede al zien. In een gezamenlijk project bestuderen we nu of deze zaken ook opgaan voor zuigelingen met leukemie.

### **Nieuwe genen**

Recentelijk zijn een aantal subsidies verkregen om onderzoek te doen naar nieuwe genen bij kinderen met leukemie en lymfeklierkanker.

Jules Meijerink heeft een proefdiermodel ontwikkeld waarbij in muizen cellen geplaatst worden. Deze cellen hebben een afwijking in een gen wat betrokken is bij apoptose en de ontwikkeling van lymfeklierkanker oftewel lymfoom. Slechts een deel van deze muizen krijgt echter een lymfoom wat samen hangt met het ontstaan van extra chromosomale afwijkingen in de cellen. Uit de vergelijking tussen de muizen die wel en geen lymfoom krijgen hopen we nieuwe genen te karakteriseren die betrokken zijn bij het ontstaan van lymfeklierkanker.

Bij kinderen met leukemie of lymfoom die met de gangbare therapie vaak

niet te genezen zijn, zal het belang van een aantal genen die recentelijk ontdekt zijn, bestudeerd worden. Deze genen spelen een rol bij apoptose of bij herstel van DNA schade. Dit onderzoek richt zich op kinderen met een non-Hodgkin lymfoom, T-cel ALL en ALL met het Philadelphia chromosoom.

In de laatste jaren is duidelijk geworden dat genen uitgeschakeld kunnen staan door zogenaamde methylering. Een gemethyleerd gen kan niet afgelezen worden zodat het eiwit niet ontstaat en dus zijn werk niet kan doen. Max van Noesel onderzoekt bij kinderen met neuroblastoom het belang van methylering van genen, betrokken bij apoptose. Dit wordt uitgevoerd in de groep van Versteeg, Caron en Voute welke een vooraanstaande positie heeft op het gebied van genetisch onderzoek van neuroblastoom. Uiteraard wordt dit methylering onderzoek tevens toegepast in onze studies bij lymfoom en leukemie hetgeen naar verwachting nog veel belangrijk nieuws op zal leveren.

## **Gentherapie**

Het uitvoeren van gentherapie waarbij alle afwijkingen in genen succesvol gerepareerd worden in het lichaam van een kind met kanker is nog ver van ons ziekenhuisbed. Wel mogelijk zijn therapieën gericht op de gevolgen van een bepaalde gen afwijking. Een voorbeeld is het Philadelphia chromosoom. Door de verwisseling tussen stukjes van chromosoom 9 en 22 komen twee genen naast elkaar te liggen wat normaal niet het geval is. Hierdoor ontstaat een abnormaal eiwit wat de celdeling aanjaagt. Novartis ontwikkelde recentelijk een remmer van dit eiwit. Momenteel worden internationale behandelingschema's met dit medicijn voorbereid waarin de Stichting Nederlands Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) zal participeren. In de afgelopen maanden zijn in ons ziekenhuis een paar kinderen met dit middel behandeld met zeer veelbelovende resultaten. Dit soort behandelingen gericht op de gevolgen van een bepaalde gen afwijking, staan in de kinderschoenen en horen hopelijk niet tot de dingen die voor jonge kankerpatienten voorbijgaan maar tot de dingen die ingepast kunnen worden in de reguliere behandeling.



## **Van Genomics tot Proteomics**

Genen doen hun werk via de eiwitten waarvoor zij coderen. In het proces van gen tot eiwit kunnen variaties optreden waardoor hetzelfde gen tot verschillende eiwitten kan leiden en ook de hoeveelheid functioneel eiwit kan verschillen. Dit impliceert dat we na het genomics project ook behoefte hebben aan een proteomics programma (eiwit = protein). In Rotterdam is daarom recentelijk de aanzet gegeven tot een groot proteomics research programma. Ik ben er van overtuigd dat binnen 10 jaar proteomics een minstens net zo belangrijke rol zal spelen in het kankeronderzoek als nu het genomics onderzoek. Door ons laboratorium is in samenwerking met Theo Luiders en Peter Sillevius Smitt een start gemaakt met proteomics onderzoek om te analyseren welke eiwitten een rol spelen bij de voor kinderen met leukemie zo belangrijke steroïd resistentie en ook voor proteomics onderzoek bij kinderen met hersentumoren.

## **Klinisch onderzoek**

Klinisch onderzoek in het Kinderoncologisch Centrum Rotterdam betekent naast onderzoek naar effectiviteit van behandeling tevens onderzoek naar betere ondersteunende therapie en naar late effecten van ziekte en behandeling. Deze zijn in toenemende mate belangrijk geworden omdat veel kinderen tegenwoordig genezen van kanker en omdat de therapie steeds intensiever geworden is. In feite betreffen deze onderwerpen de kwaliteit van leven en overleven.

Slijmvliesbeschadiging als gevolg van chemotherapie vormt voor kinderen een groot probleem met pijn, voedingsproblemen en een hoog infectierisico doordat de natuurlijke barrière tegen infecties uit het eigen maag-darm kanaal verdwenen is. Barbara de Koning zal met steun van Numico onderzoeken of toevoeging aan de voeding van de zogenaamde transforming growth factor beta het slijmvlies kan beschermen tegen cytostatica.

Verlaagde botdichtheid bij kinderen met leukemie als gevolg van ziekte en behandeling met dexamethason wordt reeds lang in Rotterdam bestudeerd. Recentelijk heeft Robert van Beek de estafette stok van dit onderzoek overgenomen van Inge van der Sluis. Hij zal in samenwerking met o.a. de Endocrinologie groep en prof Han Kemper onderzoeken of verlies van botdichtheid bij kinderen met leukemie te voorkomen is door zeer korte lichamelijke piekbelastingen. Daarnaast zal hij bij kinderen die onder behandeling zijn geweest in verband met de ziekte van Hodgkin kijken naar hormonale problemen als laat gevolg van chemotherapie. Dit gaat in samenwerking met het AMC/EKZ gezien het feit dat in onze ziekenhuizen kinderen

met een Hodgkin lymfoom uitsluitend met chemotherapie en niet met bestraling behandeld zijn.

Annelies Hartman onderzoekt het effect van preventieve fysiotherapie op motorische problemen die het gevolg zijn van vincristine toediening bij kinderen met leukemie. Zij kan hierbij voortbouwen op een Gronings onderzoek waarbij aangetoond werd dat deze motorische problemen niet altijd verdwijnen na het stoppen van de behandeling. Tevens analyseert zij in hoeverre deze motorische problemen aanwezig zijn bij kinderen die voor andere vormen van kanker behandeld zijn met vincristine.

Ouders geven vaak aan dat de voorbijgaande gedragsproblemen de belangrijkste bijwerking vormen van de 2 jaar lang met tussenpozen gegeven dexamethason bij kinderen met ALL. Deze variëren van depressie en slaapstoornissen tot onhandelbaar gedrag waar gezinnen ernstig onder kunnen lijden. Psychologe Ingeborg Ladders onderzoekt of vroegtijdige adviezen over hoe om te gaan met dit gedrag, de grootste problemen in het gezin kunnen voorkomen.

Om in de toekomst in een vroeg stadium kinderen te kunnen herkennen die in hevige mate bijwerkingen van medicatie krijgen wordt farmacogenetisch onderzoek gedaan. Bestudeerd wordt of polymorfismen van bepaalde genen de normale cellen van kinderen vatbaar maakt voor bijwerkingen. Dit gebeurt voor genen die betrokken zijn bij botnecrose en botdichtheidsproblemen als gevolg van dexamethason. Ron van Schaik en Auke Beishuizen analyseren polymorfismen in het enzymstelsel CYP450 wat betrokken is bij de omzetting van vele cytostatica.

## **Late effecten**

Vele bijwerkingen van de therapie behoren voor onze jonge patiënten tot de dingen die voorbijgaan. Helaas geldt dit niet altijd. Ernstige medische problemen als functiestoornissen van hersenen, nieren, hart en longen, orthopedische problemen en tweede vormen van kanker komen allen in lage frequenties voor, soms lang na het staken van de therapie. Tezamen kunnen deze problemen een belangrijke gezondheidsprobleem vormen naast de sociaal-maatschappelijke en psychologische problemen die je als ex-kankerpatiënt tegen kunt komen. In Rotterdam bestaat daarom sinds 1978 de follow-up polikliniek waar ex-patiënten vervolgd worden om late effecten van therapie en ziekte vast te stellen en deze ex-patiënten indien nodig te verwijzen naar de meest geschikte hulpverlener.

In Nederland is op initiatief van het AMC een landelijk samenwerkingsverband tot stand gekomen waarbij mensen die als kind kanker gehad hebben op uniforme wijze gecontroleerd zullen worden op deze late effecten. De late effecten poliklinieken dienen zo spoedig mogelijk door de ziektekostenverzekeraars vergoed

te worden aangezien vroegtijdige herkenning van deze gezondheidsproblemen belangrijk is voor zowel de patiënt zelf als voor het kind met kanker in de toekomst. Daarnaast behoort het eenvoudigweg tot de taken van een kinderoncologisch centrum en ook van de ziektekostenverzekeraars om de uitkomst van de behandeling van kinderen met kanker niet alleen af te meten aan overlevingspercentages maar ook aan de kwaliteit van leven.

## **Samenwerking**

In Nederland bestaat voor kinderen met leukemie en non-Hodgkin lymfoom een uitstekend samenwerkingsverband in de vorm van de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen. Voor de andere tumoren bestaat geen landelijk samenwerkingsverband zodat de kinderoncologische centra veelal op individuele basis deelnemen aan verschillende internationale behandelingschema's. De sectie Kinderoncologie/hematologie van de Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde bestaat maar heeft niet tot succesvolle initiatieven op dit terrein geleid hetgeen ik ten zeerste betreur. Mijns inziens is het volstrekt uit de tijd dat er in Nederland geen landelijk samenwerkingsverband bestaat wat tevens de behandeling van kinderen met solide tumoren organiseert en van waar uit eventueel geparticipeerd kan worden in internationale studies. Het overleg tussen de hoofden van de kinderoncologische- en beenmergtransplantatie centra dient hiervoor in de komende tijd een goed uitgewerkt voorstel te maken. Het zou een ernstige vergissing zijn indien wij in een dergelijke opzet niet zouden slagen. Laten we het niet verworden tot een van de dingen die voorbijgaan.

## **Conclusies**

Dames en heren, ik heb niet gesproken over onze regionale samenwerking, de rol van de oudervereniging, immunotherapie, beenmergtransplantaties en andere zaken die allemaal van groot belang zijn voor de kinderoncologie in de toekomst. Ook heb ik me grotendeels beperkt tot een bespreking over leukemie en lymfoom en heb ik niet gesproken over andere vormen van kinderkanker die uiteraard net zo belangrijk zijn. Ik heb getracht u duidelijk te maken dat verdere verbeteringen in behandeling voor kinderen met kanker tot stand kunnen komen door een continue wisselwerking tussen onderzoek en behandeling. Onderzoek dient hier gelezen te worden als moleculair-genetisch onderzoek naar factoren die van belang zijn voor het beloop van de ziekte en tevens als onderzoek naar betere ondersteunende zorg en late effecten van behandeling. Alleen dan kan misschien in de toekomst ooit gesproken worden van kanker bij kinderen als van jonge mensen, de dingen die voorbijgaan.

Voor wetenschappelijk onderzoek is niet in de laatste plaats de medewerking van kind en ouders noodzakelijk. Bijna altijd zijn zij bereid om hierin te participeren in het besef dat hun kind kan profiteren van dit onderzoek en ook vanuit het gevoel iets terug te willen doen voor de behandeling die hun kind krijgt. Wat in een vaak technisch verhaal als dit niet vergeten mag worden is dat onderzoek altijd het belang van kinderen met kanker moet dienen. De motivatie voor het uitvoeren van dit onderzoek komt voort uit de dagelijkse zorg voor kinderen met kanker. Ieder kind wat het niet redt leidt tot groot lijden voor ouders en familie en tot grote frustraties bij de betrokken artsen, verpleegkundigen en andere medewerkers. Ook als het goed gaat met een patiënt betekent dit niet dat dit zonder problemen gaat. Couperus schreef in zijn boek over de continue angst van de oude mensen voor het bekend worden van verzwegen zaken. Deze angst loopt als een rode draad door zijn boek. Bij ouders van kinderen met kanker en bij het kind zelf is er de continue angst dat er iets niet goed zal zijn, telkens weer bij iedere controle tijdens maar ook na de behandeling. Die angst hoort denk ik tot de dingen die nooit voorbijgaan. In de omgang met patiënt en ouders dient dit gegeven nooit uit het oog verloren te worden.

## Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders. Het is tijd voor een kort woord van dank waarbij ik hoop dat het geen kwaad bloed zal zetten dat ik niet iedereen persoonlijk kan bedanken voor de samenwerking in de afgelopen jaren.

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Bestuur van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen; de Vereniging Trustfonds voor het instellen van de leerstoel Kinderoncologie. Met plezier en trots zal ik de mij opgedragen taak met maximale inzet uitvoeren.

Hans Buller wil ik bedanken voor het feit dat hij me overgehaald heeft om naar het Sophia Kinder Ziekenhuis te komen. Al het moois wat hij me voorspiegelde, klopte. Het Sophia is een uniek academisch kinderziekenhuis, groot in alle opzichten. Vanaf de eerste keer dat we elkaar in Amsterdam spraken, hebben we altijd op non-sense basis overlegd. Het is een groot plezier om zo samen te werken.

Karel Hahlen dank ik voor de bijzonder plezierige wijze waarop we sinds mijn komst samenwerken. Slechts weinigen realiseren zich hoe vaak ik hem raadpleeg. Monique den Boer, Karin Kazemier en later ook Jules Meyerink hebben met hulp van Peter Hermans in twee jaar tijd vanuit het niets een research laboratorium kinderoncologie uit de grond gestampt met inmiddels een goed functionerende grote groep promovendi en analisten. Mieke Molendijk geeft op verfrissende wijze leiding aan het specieel hematologisch laboratorium. Ook ben ik gezegend met twee rechterhanden, Jacqueline Dito en Jeanine Arnolds, die bergen werk in goede deeltijd banen leiden.

De kinderoncologie groep is de laatste 2 jaar fors uitgebreid, zowel op klinisch als op research gebied. Dit zal de komende tijd zeker nog doorgaan. Ieder heeft zijn eigen taak maar dient hetzelfde doel. Ik wil alle medewerkers van de groep danken voor hun inzet hiervoor. Ik vraag jullie om begrip voor alle veranderingen en voor mijn ongeduld hierbij. Ook alle andere medewerkers van het Sophia dank ik voor de instelling om kinderen met kanker optimale zorg te verlenen. Van hen wil ik graag Peter de Laat in het bijzonder noemen.

Diverse stichtingen hebben bijgedragen aan de recente ontwikkelingen in ons centrum. Het bestuur van de Stichting KinderOncologisch Centrum Rotterdam heeft zich bijzonder ingespannen om de leerstoel kinderoncologie te vestigen en draagt continu bij aan de verbetering van de kinderoncologische groep. Daarnaast wil ik graag met name bedanken voor hun steun het Koningin Wilhelmina Fonds, de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek, Kroger Stichting, Stichting Quality of Life, Stichting KinderOncologie Rotterdam tot Steun en Stichting R2.

Aan Anjo Veerman heb ik een groot deel van mijn carrière te danken. Ik weet

nog dat ik als student op zijn vraag wat ik later wilde worden antwoordde: hoofd van een goede kinderoncologie groep. Hij heeft mij alle ruimte geboden om dit ook te worden. Onze samenwerking zet zich voort middels een aantal gezamenlijke onderzoeksprojecten. Peter Huygens, Tom Voute en Jaak Vossen en hun medewerkers dank ik voor de goede tijd en prima opleiding tijdens mijn fellowship. Tussen de kinderoncologische staf van het Sophia en van het Emma Kinderziekenhuis is een vruchtbaar samenwerkingsverband tot stand gekomen en met het Academisch Ziekenhuis Leiden bestaat een prima complementaire samenwerking. Ik ben er van overtuigd dat deze met Huib Caron en Maarten Egeler nog verder verstevigd zullen worden.

Ik heb vaker gezegd dat Rotterdam het Mekka is voor onderzoekers op het gebied van leukemie. Dagelijks geniet ik van de samenwerking met alle afdelingen die op dit terrein werkzaam zijn. Zeker genoemd dienen te worden de Hematologie van Bob Lowenberg, Immunologie van Jacques van Dongen en Genetica van Roslayn Slater. Er groeien al mooie dingen uit onze samenwerking en er zullen er nog vele volgen.

Mijn ouders en, omdat ik al vroeg bij hen over de vloer kwam, ook mijn schoonouders dank ik voor mijn onbekommerde jeugd, opvoeding en een groot deel van de wijsheid die ik nu bezit. Hun bijdrage aan deze dag is groot.

Lieve Marten en Eline, deze rede is gegaan over kinderen. De belangrijkste twee komen op het laatst. Elke dag is het weer racen om op tijd thuis te komen om te zien wie van jullie het eerst springt. Wat hebben we gelachen om mijn toga die jullie "echt dom" vonden staan. Eline maakte de mooie tekening voor mijn rede en Marten speelde prachtig piano. Waarom? Omdat ook jullie gek zijn op feestjes. Hou dat zo dan is je leven ook een feest. Ik ben waanzinnig trots op jullie.

Lieve Caroline, op 15-jarige leeftijd leerden we elkaar kennen. Jij was niet te veroveren, ik macho. Het kostte nogal wat moeite om dat te overbruggen, de zwaarste klus uit mijn leven. Sindsdien doen we alles samen en blijven de momenten dat we samen of met zijn vieren onderweg zijn, nog altijd de gelukkigste van ons leven. Naast je eigen baan regel je uiterst relaxed ons perfecte leven. Mensen moeten het me maar vergeven dat ik vaak over je opschep. Dankzij jou blijven we jonge mensen met dingen die nooit voorbijgaan.

Ik heb gezegd.

Literatuur referenties zijn bij de auteur verkrijgbaar

Van jonge mensen, de dingen, die voorbijgaan ...

