

~~79951 Rede 019~~  
Rede Euk 1994: 002

## INTERNE ONCOLOGIE:

*Steeds minder van hetzelfde*

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van bijzonder hoogleraar in de  
Interne Oncologie aan de Faculteit der Geneeskunde en  
Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit  
te Rotterdam vanwege de Stichting Academisch Ziekenhuis  
Rotterdam op 11 februari 1994

door

G. Stoter

Medische Bibliotheek

Mijnheer de Rector, Dames en Heren,

### **Inleiding**

De klassieke behandeling van kanker bevat 3 modaliteiten, te weten chirurgie, radiotherapie en medicamenteuze behandeling.

Als voorbeeld kan borstkanker dienen. De primaire tumor vormt zich in de borstklier en de uitzaaiingen gaan vooral naar de lymfeklieren in de oksel, alsmede via de bloedvaten naar andere organen zoals de botten, longen en lever.

Indien er bij onderzoek geen aanwijzingen zijn voor uitzaaiingen buiten het gebied van de regionale lymfeklieren is de behandeling van keuze een operatieve verwijdering van de primaire tumor en de okselklieren. Afhankelijk van de uitbreiding van de ziekte vindt bestraling plaats.

Indien er aanwijzingen zijn voor uitzaaiingen op afstand, bijvoorbeeld in de botten, dan is er sprake van een algemeen lichamelijke ziekte en moet medicamenteuze behandeling uitkomst bieden, omdat plaatselijke therapie met operatie en bestraling geen genezing of levensverlenging meer kan bieden.

De medicamenteuze behandeling van kanker behoort tot het vakgebied van de interne oncologie, een subspecialisme van de interne geneeskunde, dat in ons land ook wel wordt aangeduid als geneeskundige oncologie of medische oncologie.

De eerste medicamenteuze behandelingsvormen bestonden uit cytostatica en hormonen. Deze behandelingen werden reeds tientallen jaren toegepast voordat de huidige inzichten in de tumorbiologie werden bereikt. Het therapeutische arsenaal van de internist-oncoloog is lange tijd gedomineerd door cytostatica.

In deze voordracht zal ik een overzicht geven van de huidige ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van kanker, waarbij naast de traditionele chemotherapie plaats is ontstaan voor rationeel onderbouwde hormonale therapie, celdifferentiatetherapie, immunotherapie en tenslotte genterapie.

## Omvang van het kankerprobleem

Kanker vormt een omvangrijk probleem doordat jaarlijks grote aantallen mensen door de ziekte worden getroffen. In Nederland is kanker de tweede meest voorkomende doodsoorzaak na hart- en vaatziekten.

In 1987 publiceerde de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg het rapport "Kanker in Nederland" met onder andere voorspellingen betreffende het aantal te verwachten nieuwe kankerpatiënten per jaar in de periode van 1985-2000 en de te verwachten aantallen in leven zijnde kankerpatiënten per jaar in dezelfde periode (incidentie en prevalentie).

De somberste verwachting van de Stuurgroep wordt gaandeweg werkelijkheid. Was het aantal nieuwe kankerpatiënten in 1985 nog 45.000, in 2000 zal de incidentie gestegen zijn tot 70.000. In dezelfde periode neemt de prevalentie toe van 200.000 naar 350.000 (tabel 1).

Tabel 1. Incidentie en prevalentie van kanker

Jaar	Incidentie	Prevalentie
1980	45.000	200.000
1990	57.000	250.000
2000	70.000	350.000

STG 1987; modificatie 1993

De belangrijkste oorzaak van de stijgende incidentie wordt gevormd door de absolute en relatieve toename van het aantal bejaarden in de Nederlandse samenleving ("vergrijzing en ontgroening") en de daling van de sterfte aan hart- en vaatziekten als gevolg van een gezondere leefwijze. De stijging van de prevalentie wordt uiteraard verklaard door de stijgende incidentie, maar daarnaast ook door verbeteringen in de diagnostiek en behandeling van kanker.

## Vermijdbaarheid

Er is de afgelopen jaren veel gezegd en geschreven over de kwalijke invloeden van milieuverontreiniging en slechte voedingsgewoonten als oorzaken van het ontstaan van kanker. Uit onderzoek blijkt echter dat het roken van sigaretten de grootste schadelijke factor is. Het vermijden van tabaksrook zou de sterfte aan kanker met 30% doen verminderen. Dit betreft niet alleen een afname van het aantal longkankerpatiënten, maar ook een daling in het voorkomen van kwaadaardige gezwellen in het gebied van hoofd en hals, de slokdarm en de urinewegen (tabel 2).

Tabel 2. Vermijdbaarheid van kanker

Preventieve maatregel: Het vermijden van	Vermijdbare kankersterfte %	Overeenkomstig aantal overledenen in Nederland
Tabaksrook	30	10.000
Alcohol	3	1.000
Vetzucht	2	700
Infecties bij geslachtsverkeer	1	350
Overbodig hormoongebruik en röntgendiagnostiek	1	350
Overmatige blootstelling aan zonlicht	1	350
Blootstelling aan bekende kankerverwekkende stoffen in: - beroepssituaties	1	350
- voedsel, drinkwater, lucht	1	350

STG 1987

## Vroege opsporing

Kwaadaardige gezwellen ontstaan door de exponentiële vermenigvuldiging van één kankercel (2, 4, 8, 16, 32 etcetera). Men neemt aan dat een patiënt aan kanker overlijdt na 40 verdubbelingen, overeenkomend met 1000 miljard tumorcellen ofwel een tumorgewicht van ongeveer 1 kg. Na 30 verdubbelingen zijn er ongeveer een miljard ( $10^9$ ) kankercellen. Deze vormen een gezwel met een doorsnede van slechts 1 cm en een gewicht van 1 gram. Dit is meestal het vroegste tijdstip waarop een gezwel (tumor) wordt ontdekt door bevoeling of door röntgenonderzoek. Anders gezegd hebben kwaadaardige gezwellen, zelfs bij tijdige ontdekking, reeds driekwart van hun ontwikkelingsduur achter de rug. Dit werpt een somber licht op de mogelijkheden van vroege opsporing. Alleen voor baarmoederhalskanker en borstkanker is aangetoond dat opsporingsprogramma's de sterfte aan deze tumoren verminderen (tabel 3).

Tabel 3. Vroege opsporing van kanker

Kankertype	Onderzoeks- methode	Bevolkings- onderzoek
Borst	Rö-foto zelfonderzoek	beperkt
Baarmoederhals	uitstrijkje	ja
Baarmoederlichaam	curettage	neen
Long	Rö-foto	neen
Slokdarm	Rö-foto endoscopie	
Maag	Rö-foto endoscopie	neen
Dikke darm	bloedontlasting Rö-foto	neen
Endeldarm	endoscopie	neen
Alvleesklier	-	neen
Eierstok	-	neen
Prostaat	rectaal onderzoek	neen
Zaadbal	palpatie	neen

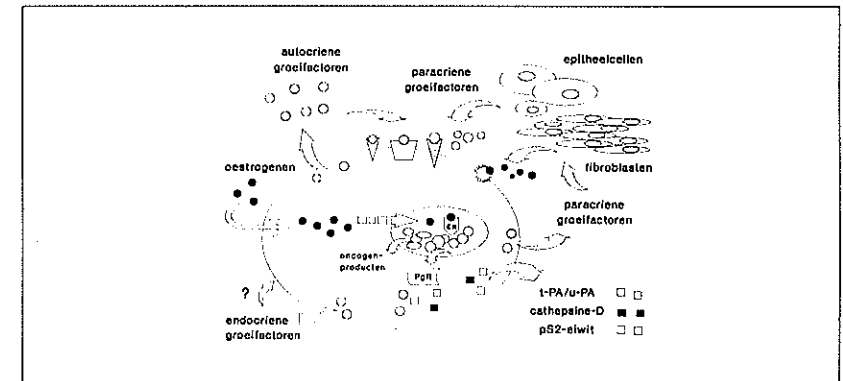
STG 1987

### Ontstaanswijze, groei en uitzaaiing

In het lichaam vindt een voortdurend proces plaats van vernieuwing en afsterven van cellen. Deze gebeurtenissen worden geregeld door genetische factoren in het DNA in de celkern. Deze regulerende genen bepalen zowel de levensduur van een cel (geprogrammeerde celdood; apoptose) als de groei en vermenigvuldiging van cellen.

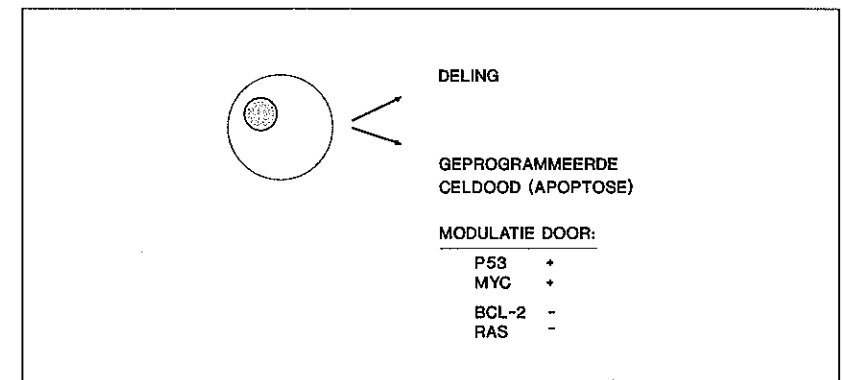
Onder normale omstandigheden vermenigvuldigen cellen zich naar behoefte. Bijvoorbeeld bij een wonddefect wordt het gat opgevuld tot aan de randen en tot het oppervlak waar normaal gesproken de huid ligt. Zodra de nieuwe cellen in aanraking komen met reeds aanwezige cellen wordt hun verdere vermenigvuldiging gestopt (contact-inhibitie). In het algemeen bevatten cellen receptoren (antennes), die substanties kunnen binden welke een groeistimulerende of een groeiremmende werking hebben. Voorbeelden van groeistimulerende factoren zijn: epidermale groeifactor (EGF), bloedplaatjes groeifactor (PDGF) en een insuline-achtige groeifactor (IGF). Een voorbeeld van een groeiremmende factor is de  $\beta$ -keten van een transformatiefactor (TGF- $\beta$ ). Onder invloed van groeifactoren worden genen geactiveerd, die op hun beurt verantwoordelijk zijn voor de productie van eiwitten en de stimulatie van andere genen, die verder leiden tot deling en vermenigvuldiging van de cel.

Kanker ontstaat door een reeks van veranderingen (mutaties) in het genetisch materiaal van een cel. Gemuteerde genen kunnen functioneren als kankerverwekkende genen (oncogenen). Oncogenen zijn niet meer gevoelig voor stopsignalen en blijven voortdurend eiwitproducten afscheiden, waaronder groeifactoren waarmee de kankercellen zichzelf (autocrien) stimuleren tot vermenigvuldiging (figuur 1).



Figuur 1. Oestrogeen-gestimuleerde processen in borskankercellen

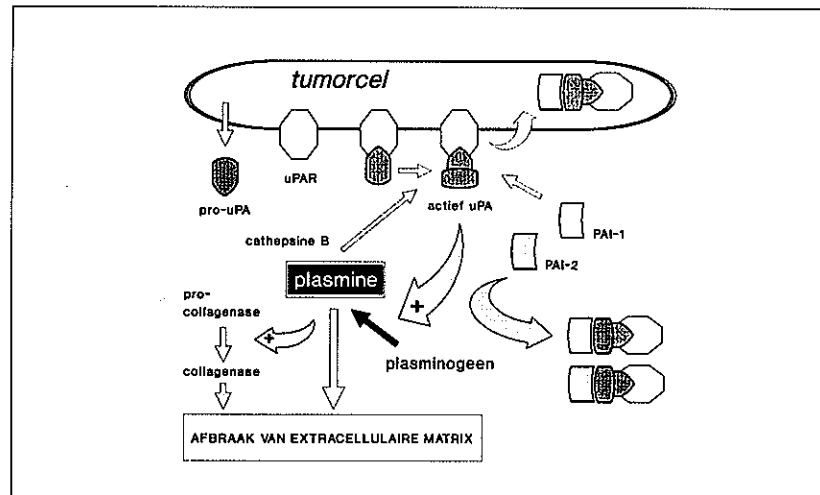
Ook omgevende lichaamscellen kunnen worden aangezet tot groeifactorproductie, waarmee de kankercellen verder worden gestimuleerd (paracrien). Tevens wordt door oncogene transformatie de geprogrammeerde celdood uitgeschakeld en kiest de cel voor een verhoogde delingsfrequentie (figuur 2).



Figuur 2. Genetische factoren en de celcyclus

Natuurlijke genen die een stimulerende rol spelen bij het proces van de geprogrammeerde celdood zijn p53 en myc. Genen met een remmende werking op de apoptose zijn het oncogen bcl-2 en het gemuteerde p53 gen. Uit ons eigen onderzoek is kortgeleden gebleken dat ook het oncogen ras de apoptose onderdrukt. De afdeling interne oncologie heeft dit jaar een onderzoeksproject van de NKB verworven om verder onderzoek te verrichten naar het werkingsmechanisme van p53 en de beïnvloedbaarheid daarvan.

Kankercellen produceren niet alleen groeifactoren, maar ook eiwitproducten met een weefseloplossend vermogen, zodat kankercellen zich een weg door het lichaam kunnen banen, waardoor zij in staat zijn tot invasieve groei en uitzaaiingen. Schematisch staan deze processen weergegeven in figuur 1 en 3. Een belangrijke rol in dit geheel wordt gespeeld door het plasminogeen-activatie-systeem (u-PA, t-PA), waardoor uiteindelijk plasmine wordt gevormd dat de steunweefsels rond cellen (extracellulaire matrix) afbreekt (figuur 3).



Figuur 3. Afbraak van de extracellulaire matrix

Kankercellen zijn door hun gewijzigde genetische repertoire ook in staat tot het afscheiden van biologische factoren die de vorming van nieuwe bloedvaten regelen. Door bloedvatnieuwvorming voorziet het gezwel zich van zuurstof en voeding. Dit geldt zowel voor de primaire tumor als voor de uitzaaiingen.

Samenvattend worden kwaadaardige gezwellen gekenmerkt door het vermogen om op invasieve wijze te groeien met vernieling van de omgevende weefsels en organen. Daarnaast vormen zij uitzaaiingen via weefselspletten, lymfenvaten en bloedvaten, waardoor in de nabije omgeving (locoregionaal) en op afstand nieuwe gezwellen (metastasen) ontstaan, die uiteindelijk dodelijk zijn voor het gestel.

## Interne Oncologie

### Chemotherapie

De geschiedenis van de chemotherapie begon met een ongeluk in de 2e wereldoorlog, toen in de haven van Napels een scheepsontploffing plaats vond. Het schip was geladen met het gifgas stikstofmosterd. De getroffen zeelieden vertoonden schrompeling van lymfeklieren en verdwijning van lymfecellen (lymfocyten) uit bloed en beenmerg. Hierdoor kwamen men op het idee om met dit soort middelen lymfeklierkanker te gaan behandelen. In 1946 publiceerde Goodman de eerste successen.

Al spoedig bleek echter dat de behandelde tumoren opnieuw begonnen uit te groeien. Er was met andere woorden sprake van resistentie van tumorcellen. Resistentie kan van meet af aan bestaan bij een deel van de tumorpopulatie (primaire resistentie), of kan enige tijd na de blootstelling van de tumor aan het cytostaticum ontstaan (verworven resistentie).

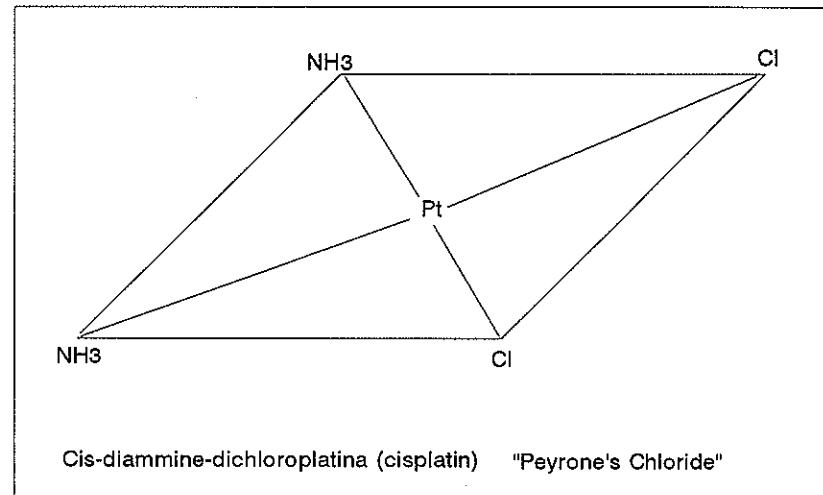
Om het probleem van resistentie op te lossen ging men behandelingen ontwikkelen met combinaties van cytostatica uit klassen met verschillende werkingsmechanismen. In hoog tempo werden cytostatica uit diverse klassen (tabel 4) ontwikkeld en gecombineerd. In 1964 rapporteerde de Vita dat de ziekte van Hodgkin, een type lymfeklierkanker, kan worden genezen met een combinatie van 4 cytostatica, waaronder stikstofmosterd (mitoxine).

Tabel 4. Klassificatie van cytostatica

Klasse	Voorbeeld
Alkylerende middelen	Endoxan
Antimetabolieten	Methotrexaat
Planten alkaloiden	Vincristine
Antibiotica	Adriamycine
Zware metalen	Cisplatin

Een tweede vooruitgang werd 10 jaar later geboekt, eveneens door een toevallige bevinding, gevolgd door proefondervindelijk onderzoek bij de mens. Het betrof de genezing van uitgezaaide zaadbal-kanker met cisplatin. Reeds in 1845 werd cis-diammine-dichloro-plati-

na (cisplatin) gesynthetiseerd, bekend als "Peyrone's chloride" (figuur 4). Pas 120 jaar later - in 1965 - werd bij toeval in het laboratorium bij proeven met dikke darm bacteriën vastgesteld dat dit middel een cytostaticum is. Proeven bij kankerpatienten werden na korte tijd door de Amerikaanse gezondheidsautoriteiten stopgezet omdat dit zware metaal de nierfunctie verwoestte. Het tij keerde toen Higby in 1971 publiceerde dat deze bijwerking vrijwel kan worden vermeden door in het platina in-fuus een ruime hoeveelheid vocht en een plasmiddel toe te dienen, waardoor de nieren worden beschermd.



Figuur 4. Cisplatin ("Peyrone's chloride")

In 1976 publiceerde Einhorn dat uitgezaaide zaadbalkanker kan worden genezen met cisplatin. Aangezien dit een ziekte is van jonge mannen tussen de 20 en 40 jaar, maakte dit nieuws grote indruk, hoewel de ziekte zelf betrekkelijk zeldzaam is met een incidentie van 6 per 100.000 mannen.

Hoewel het bemoedigend is dat enkele vormen van uitgezaaide kanker kunnen worden genezen met chemotherapie, moet worden vastgesteld dat veel voorkomende tumoren zoals uitgezaaide longkanker, dikke darmkanker en borstkanker meestal niet kunnen worden genezen.

Toch is er bij de behandeling van borstkanker en dikke darmkanker vooruitgang geboekt, maar dan door chemotherapie toe te passen in vroege stadia van de ziekte, bij patienten die een verhoogd risico hebben om micrometastasen te herbergen.

Bij borstkankerpatienten met okselklieruitzaaiingen bestaat een hoog risico van micrometastasen op afstand. Adjuvante therapie met cytostatica of hormonen vermindert hun overlijdensrisico met 25%.

Een vergelijkbaar resultaat kan worden geboekt bij patienten met dikke darm kanker, die na de operatie worden behandeld met injecties van het cytostaticum 5-fluorouracil in combinatie met tabletten bestaande uit levamisol. Levamisol is een antiworm-middel, waarvan niet bekend is hoe het tegen kanker werkt. Met deze aanvullende behandeling vermindert het overlijdensrisico met 30% (tabel 5).

Tabel 5. Adjuvante therapie resultaten

Tumor	Medicatie	Vermindering Overlijdensrisico
Borst	Tamoxifen of Cytostatica	25%
Dikke darm	5-Fluorouracil + Levamisol	30%

Ons eigen onderzoek richt zich ook op een nog vroegere toepassing van adjuvante chemotherapie, reeds vóór de chirurgische verwijdering van de primaire tumor (neo-adjuvante therapie). Behalve dat hiermee de micrometastasen nog eerder worden aangevallen, schept deze aanpak ook de mogelijkheid om prognostische uitspraken te doen op grond van de respons van de primaire tumor.

Het chemotherapeutisch onderzoek van de afdeling interne oncologie richt zich verder op de toepassing van nieuwe cytostatica. In de afgelopen jaren is een aantal stoffen getest, waarvan sommige veelbelovend zijn (tabel 6).

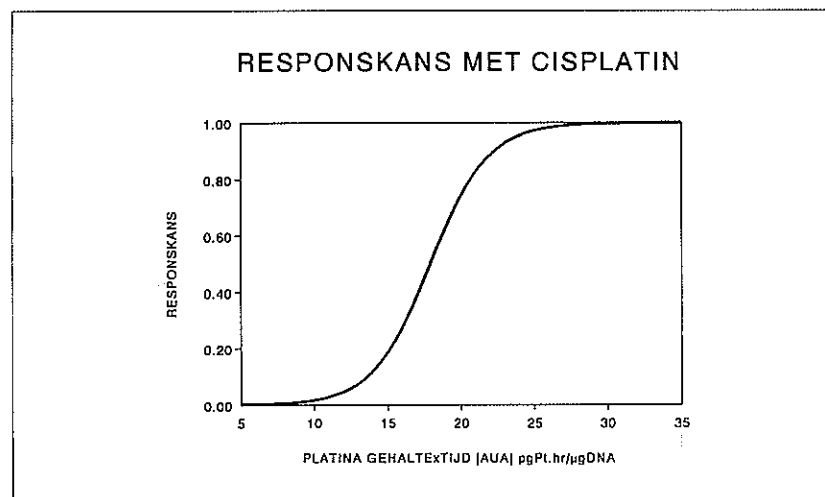
Tabel 6. Nieuwe cytostatica

Klasse	Voorbeeld
Alkylerende middelen	Dabis maleaat
Antimetaboliëten	Tomudex
Antibiotica	Rodorbicine
Planten alkaloiden	Taxol; Taxotere
Topo-isomerase I remmers	Topotecan; CPT-11; GI-147211

Voor de taxanen (taxol en taxotere) en de topo-isomerase remmers genieten onze aandacht vanwege de nieuwe mogelijkheden die zij bieden om de vermenigvuldiging van het DNA te remmen. De toepas-

sing van deze middelen wordt bij ons begeleid door farmacologisch onderzoek, zodat de toedieningsschema's geoptimaliseerd kunnen worden.

Ook sommige reeds langer bestaande cytostatica, zoals cisplatin, worden opnieuw beproefd. Uit ons farmacologisch onderzoek is gebleken dat de mate van binding van cisplatin aan het DNA van witte bloedlichaampjes een grote voorspellende waarde heeft voor de kans op een gunstig behandelingsresultaat (figuur 5). Deze bevinding opent de mogelijkheid tot geïndividualiseerde therapie, aangezien de benodigde binding afhankelijk is van de hoeveelheid cisplatin die aan een bepaalde patient wordt toegediend. Het is gebruikelijk om de dosis cisplatin te berekenen op basis van lengte en gewicht van de patient. De zo berekende dosis wordt dan bij iedere kuur herhaald. Nu is het mogelijk om tijdens de eerste kuur de cisplatin-DNA binding te meten. Indien dit gehalte laag is, kan bij de volgende kuren de dosis cisplatin zodanig worden verhoogd dat de benodigde binding wordt bereikt en de responskans stijgt.



Figuur 5. Responskans in relatie tot het platina gehalte x tijd in de witte bloedlichaampjes

### Hormonale therapie

Een rationele ontwikkeling van de medicamenteuze behandeling van kanker is lange tijd gehinderd door gebrek aan inzicht in specifieke biologische eigenschappen, waarin kankercellen zich onderscheiden van normale lichaamscellen. Biologische verschillen, zoals hiervoor

beschreven, kunnen immers bij uitstek gelegenheid bieden voor een selectieve behandeling, waarbij kankercellen worden gedood en normale lichaamscellen worden gespaard.

Hormonale therapie maakt van oudsher gebruik van biologische verschillen tussen normale lichaamscellen en kankercellen. Reeds in 1941 publiceerden Huggins en Hodges de resultaten van castratie bij mannen met prostaatkanker. Prostaatkankercellen hebben voor hun groei de stimulatie van het geslachtshormoon testosteron nodig. Door castratie wordt de productiebron van testosteron verwijderd. Het gevolg is dat de prostaatkankercellen gaan schrompelen en afsterven.

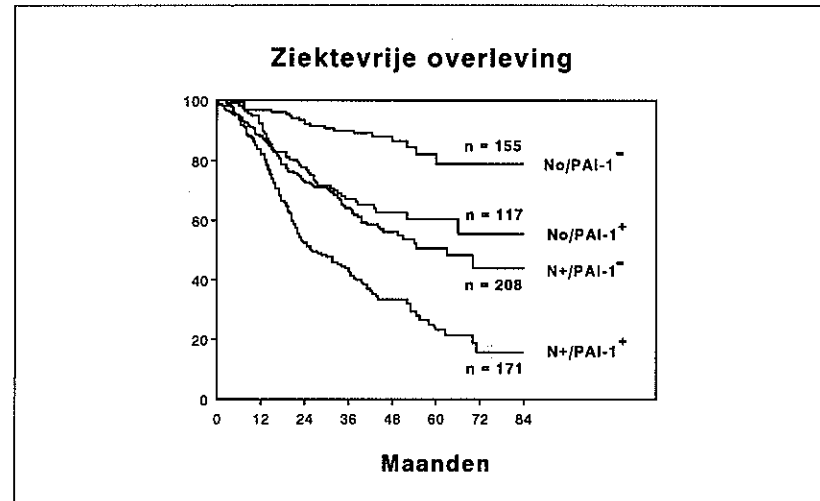
Vergelijkbare resultaten kunnen worden bereikt bij borstkanker. De eierstokken van de vrouw produceren bronsthormonen (oestrogenen) die onder andere de borstklieren stimuleren tot groei en functie. Ongeveer 70% van de borstkankergezwellen bezit oestrogeenreceptoren (ER) (figuur 1). Door toevoer van oestrogenen worden deze receptoren gestimuleerd, waardoor de productie van groeifactoren wordt bevorderd. De groeifactoren zijn op hun beurt betrokken bij processen, waarbij onbelemmerde vermenigvuldiging, invasieve groei en uitzaaiing het gevolg kunnen zijn. Castratie - het chirurgisch wegnemen van de eierstokken - neemt de oestrogeenproductie vrijwel weg, waardoor de kankercellen wegwijnen. Castratie bij de vrouw werd reeds in 1896 voor het eerst uitgevoerd; niet op grond van kennis van het werkingsmechanisme, maar gebaseerd op waarnemingen uit de veeteelt.

Een meer verfijnde manier om deze groeistimulatieprocessen te onderbreken bestaat uit blokkade of uitputting van de geslachtshormoonbindende receptoren. Dergelijke middelen zijn in de afgelopen jaren ook ontwikkeld. Zo kan borstkanker worden behandeld met het oestrogeen-receptor blokkerende medicament tamoxifen. Dit middel wordt in tabletvorm ingenomen en wordt zeer goed verdragen.

De aanwezigheid van receptoren en de mate van aanwezigheid (expressie) is van voorspellend (prognostisch) belang. De bepaling van de functionele expressie van hormoonreceptoren, groeifactorreceptoren en oncogenen helpt bij het karakteriseren van de ziekte, het voorspellen van het ziektebeloop en bij het bepalen van de therapiekeuze. Zo zijn borstkankercellen die expressie tonen van het oncogen HER-2/neu minder gevoelig voor hormonale therapie, maar gevoeliger voor chemotherapie.

Ons eigen onderzoek richt zich op de rol van groeifactoren en hun receptoren, oncogenen, onderdrukkende regulatiegenen (suppressor genen) en de wisselwerking van deze componenten in het tumorbiologisch concert. De laatste tijd richt het onderzoek zich vooral op het matrixafbraaksysteem, dat gereguleerd wordt door plasminogeenactivatoren (u-PA en t-PA), de receptor voor uPA (u-PAR), alsmede de rem-

mers (PAI-1 en PAI-2) van plasminogeenactivatoren. Bij een groep van ruim 600 vrouwen met borstkanker hebben wij aangetoond dat de aanwezigheid van u-PA en PAI-1 gepaard gaat met een aanmerkelijk slechtere overlevingskans, zowel bij vrouwen zonder als met okselklieruitzaaiingen. Voor PAI-1 is de ziektevrije overleving weergegeven in figuur 6.



Figuur 6. Ziektevrije overleving

No = okselklieruitzaaiingen afwezig  
 N+ = okselklieruitzaaiingen aanwezig  
 PAI-1<sup>-</sup> = inhibitor afwezig  
 PAI-1<sup>+</sup> = inhibitor aanwezig

### Celdifferentiatie therapie

De celrijping (differentiatie) wordt eveneens genetisch bepaald. Sommige categorieën van biologische moleculen kunnen via receptor-systemen invloed uitoefenen op het differentiatieproces. Zo is uit experimenten met kankercellen gebleken dat interferonen en vitamines van invloed kunnen zijn op de transformatie van kwaadaardig naar goed-aardig. Uit onderzoek bij de mens is naar voren gekomen dat de combinatie van interferon en retinoid (een vitamine A verwante) tot gunstige behandelingsresultaten kan leiden bij een zeldzame vorm van leukemie, alsmede bij baarmoederhalskanker en huidkanker.

Celdifferentiatie-middelen zullen waarschijnlijk een belangrijke rol gaan spelen bij de preventie van kanker bij risicogroepen en bij de be-

handeling van micrometastasen. Zo is aannemelijk gemaakt dat retinoid het ontstaan van tweede tumoren in het gebied van hoofd, hals en long doet dalen bij patiënten die zijn behandeld voor een eerste tumor in het hoofd-hals gebied. Tevens lijkt de combinatie van retinoid met tamoxifen bij de behandeling van uitzaaiingen van borstkanker werkzaamere dan tamoxifen alleen.

De huidige bekende celdifferentiatie-middelen in engere zin zoals de interferonen, de retinoiden en de vitamine D analoga zullen vrijwel zeker een toenemende rol gaan spelen bij de behandeling van kanker, vooral in combinatie met medicamenten uit de categorieën chemotherapie en hormonale therapie. In de bredere zin van het woord kan celdifferentiatie therapie ook worden bedreven met immunologische antistoffen tegen oncogene receptoren. Een voorbeeld hiervan is antistoftherapie tegen het voornoemde HER-2/neu.

Ons eigen onderzoek op dit gebied is pas begonnen en betreft de toepassing van een derde-generatie retinoid (arotinoid) in combinatie met chemotherapie bij de behandeling van longkankerpatiënten.

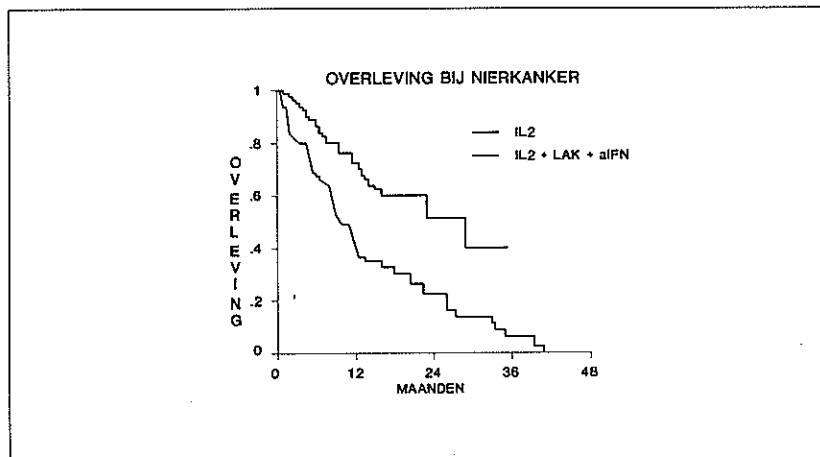
### Immuuncellen en substanties

Sinds 1985 zijn doornieuwe biotechnische ontwikkelingen "hormonen" ter beschikking gekomen die in staat zijn om de menselijke immuuncellen te activeren. De immuuncellen bestaan uit bepaalde types witte bloedlichaampjes, waaronder T- en B-lymfocyten, "killer" en "natural killer" en specifieke cytotoxische lymfocyten. De immunologische "hormonen" zijn biomoleculen die door de immuuncellen worden geproduceerd en waarmee zij onderling communiceren, vandaar de naam interleukines.

Er zijn momenteel 13 verschillende interleukines geïdentificeerd. Interleukine-2 is voorlopig de belangrijkste bij de behandeling van kanker. Dit middel is evenals -interferon op ruime schaal voor klinische toepassing beschikbaar als gevolg van industriële productie met behulp van genetische recombinatie-technologie.

Interleukine-2 heeft een sterk activerende werking op lymfocyten. Wanneer lymfocyten uit het bloed worden verzameld en met interleukine-2 worden gekweekt, ontstaan geactiveerde lymfocyten (LAK) die op niet-selectieve wijze tumorcellen kunnen doden. Bij de mens blijken nierkanker en melanoom het meest gevoelig voor deze vorm van immunotherapie. Dit is een vooruitgang omdat deze ziekten geheel resistent zijn tegen chemotherapie en hormonale therapie. Zelf hebben wij bij nierkanker een vorm van immunotherapie ontwikkeld bestaande uit interleukine-2, -interferon en geactiveerde lymfocyten (LAK). Hiermee bereikt 40% van de gemetastaseerde patiënten een respons en is de gemiddelde overleving verbeterd van voorheen 8 maanden tot thans 28 maanden.

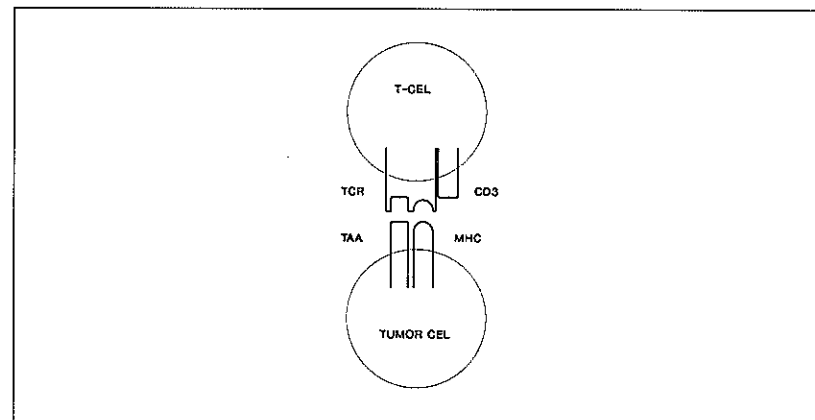




Figuur 7. Overleving bij nierkanker

Het voordeel van de "LAK-cellen" is dat zij verschillende soorten tumorcellen kunnen doden. Dit voordeel wordt overschaduwd door het gebrek aan tumorspecifieke opsporing. Dat wil zeggen dat de "LAK-cellen" slechts op passieve en toevallige wijze met kankercellen in aanraking komen, hoofdzakelijk in de bloedbaan en niet in de lichaamsweefsels.

Een meer effectieve behandeling van kanker kan bestaan uit het gebruik van cytotoxische T-lymfocyten. Deze immuuncellen zijn krachtiger in hun dodende werking dan "natural killer" lymfocyten en komen in veel grotere aantallen voor in de bloedbaan en ook in de lichaamsweefsels. Een probleem bij de toepassing van deze cytotoxische lymfocyten is echter de specifieke herkenning, waarvoor een lichaamsvreemd antigen in combinatie met een bloedgroep antigen (MHC antigen) op de tumorcel nodig is.

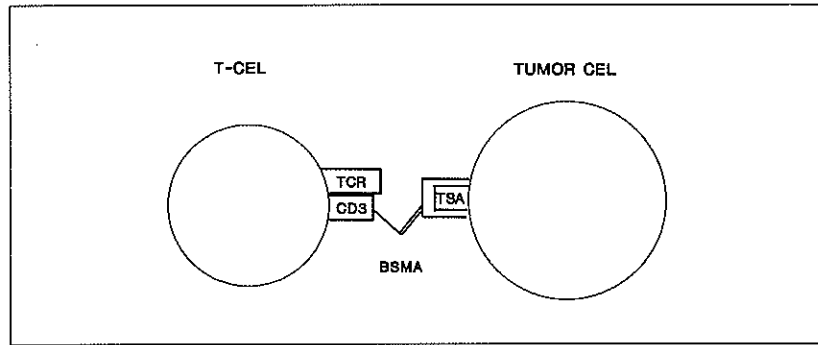


Figuur 8. Specifieke herkenning door een T-lymfocyt

- TCR = T-cel receptor
- CD3 = activatie-antigen
- TSA = tumor selectief antigen
- MHC = bloedgroep antigen ("major histocompatibility complex")

De T-cel receptor en de antigene structuren moeten passen als de sleutel in een slot omdat anders geen herkenning en activatie tot stand komt. Hoewel de meeste tumorcellen wel tumorselectieve antigenen aan hun oppervlakte hebben, ontbreken vaak de benodigde bloedgroepantigenen, zodat de T-lymfocyten de tumorcel niet als lichaamsvreemd herkennen en derhalve de tumorcel niet aanvallen.

Door biotechnische ontwikkelingen is het nu mogelijk om dit probleem te omzeilen met behulp van zogenaamde bispecifieke antistoffen. De bispecifieke antistof brengt een koppeling tot stand tussen het tumorselectieve antigen op de kankercel en een activatie-molecuul aan de oppervlakte van de T-lymfocyt.



Figuur 9. Binding en activatie door bispesifieke antistof

TCR = T-cel receptor  
 CD3 = activatie antigen  
 TSA = tumor selectief antigen  
 BSMA = bispesifieke monoclonale antistof

Op deze wijze wordt de cytotoxische T-lymfocyt verankerd aan de tumorcel, waarna de lymfocyt tot actie overgaat en met giftige stoffen de tumorcel doodt.

In ons eigen onderzoek wordt dit principe momenteel toegepast bij patiënten met eierstokkanker met uitzaaiingen in de buikholte. Het gaat daarbij om vergevorderde stadia van de ziekte, welke niet meer gevoelig is voor chemotherapie. Uit dit onderzoek blijkt dat bij 45% van de patiënten regressie van de tumorknobbels in de buikholte optreedt, bij 20% zelfs volledig, ook na nauwkeurig microscopisch onderzoek van de operatief verkregen biopten.

Door de klinische toepassing van bispesifieke antistoffen kan in principe ieder type kanker worden behandeld, mits daartegen een stabiele bispesifieke antistof kan worden vervaardigd.

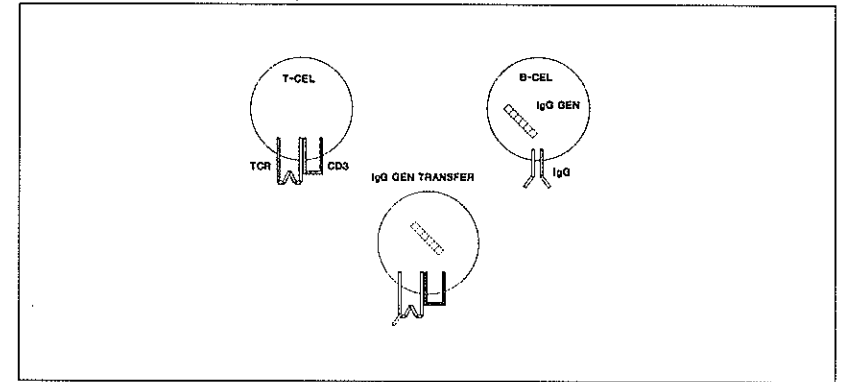
Er is ook nog een andere manier om T-lymfocyten te voorzien van tumorspecifieke herkenning. Deze berust op genetische modificatie.

### Genetische modificatie en genterapie

Door toepassing van DNA recombinatie technieken is het mogelijk geworden om genetische eigenschappen van cellen en organismen te veranderen. Eén van de eerste voorbeelden betrof insuline-productie door dikkedarm bacteriën, die voorzien waren van het gen dat voor de productie van insuline codeert.

Met betrekking tot de immunotherapie is het mogelijk om genen die voor tumorselectieve antistoffen coderen te isoleren uit B-lymfocy-

ten en te transfacteren in T-lymfocyten, waardoor de tumorselectieve antistof wordt ingebouwd in de T-cel receptor. Hierdoor krijgt de lymfocyt specifieke herkenning en kan tot doelgerichte aanval op de tumorcel overgaan.



Figuur 10. Chimere IgG-Tcel receptor

Naar verwachting zal immunotherapie met genetisch gemodificeerde T-lymfocyten op afzienbare termijn in het eigen klinisch onderzoek worden opgenomen.

Andere vormen van immunotherapie door genetische modificatie betreffen de transfectie van immuuncellen met genen, die coderen voor de productie van immuunsubstanties die ter plaatse van de tumorcellen worden geproduceerd en tumorcellen kunnen (doen) doden, zoals interleukine-2 en tumor necrose (versterf) factor.

Ook kunnen genen in kankercellen worden gebracht, zodat deze cellen interleukines gaan afscheiden. Deze gemodificeerde tumorcellen kunnen als vaccin onderhuids worden ingespoten bij kankerpatiënten, waarna het afweersysteem immuniteit ontwikkelt.

Tot slot is de afdeling interne oncologie betrokken bij een programma, waarbij een chemotherapie resistentie-gen in voorloper bloedcellen van het beenmerg wordt gebracht. De bedoeling is de bloedlichaampjes resistent te maken tegen chemotherapie, zodat kankerpatiënten met intensieve chemotherapie kunnen worden behandeld ter bestrijding van de tumor, zonder dat het beenmerg onherstelbaar wordt beschadigd. Het eigen onderzoek op dit terrein richt zich in eerste instantie op geïntensiverde chemotherapie van borstkanker.

## Perspectief en organisatie

In de loop van deze eeuw heeft een verschuiving plaats gevonden van traditionele behandelingsvormen, die grotendeels waren gebaseerd op "trial and error", naar biotherapien die voortkomen uit nieuwe biologische inzichten en technieken (tabel 7). Deze stellen ons in staat om op logische wijze nieuwe behandelingen te ontwikkelen. De verscheidenheid in het karakter van tumoren en tumorcellen maakt het onwaarschijnlijk dat er één simpele behandelingsmethode van kanker naar voren zal komen. Het is veel meer aannemelijk dat er een verdere diversificatie van therapieën zal ontstaan, rekening houdend met de specifieke eigenschappen van een gegeven tumor en de individuele patiënt: steeds minder van hetzelfde.

Tabel 7. "Steeds minder van hetzelfde".

Behandelingsvorm	Intrede
Chirurgie	1900
Radiotherapie	
Chemotherapie	1940
Hormonale therapie	
Celdifferentiatie therapie	1980
Immunotherapie	
Gentherapie	2000

Het behoort tot de taak van de internist-oncoloog om op doelmatige wijze met dit gevarieerde behandelingsarsenaal om te gaan ten behoeve van een optimale behandeling van de patiënt met kanker.

Dit houdt in dat binnen het vakgebied een verscheidenheid aan kennis en kunde beschikbaar moet zijn, onder andere op het gebied van de farmacologie, biochemie, moleculaire biologie, endocrinologie en immunologie.

Uit de aard van de verschillende therapeutische modaliteiten binnen de interne oncologie vloeit ook voort dat de samenwerking met specialisten uit andere vakgebieden onontbeerlijk is.

De afdeling interne oncologie bevindt zich op 2 locaties, in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt (AZR) en in de Daniel den Hoed Kliniek (DdHK). De afdeling vormt functioneel en organisatorisch één ge-

heel sinds 1991. De eenwording kwam tot stand in het kader van het fusieproces dat tussen beide ziekenhuizen gaande is. De afdeling beheerst 22 medische specialisten, 11 wetenschappelijke onderzoekers, 18 personen uit de categorie analytisch personeel, en 16 personen uit de categorie administratief personeel; samen 67 mensen die in totaal 60 voltijdse arbeidsplaatsen bezetten.

De oncologische patiëntenzorg van de afdeling interne oncologie is primair gericht op de bevolking in het gebied van het Integraal Kankercentrum Rotterdam (IKR), welke ongeveer 2,5 miljoen mensen bevat. De omvang van onze patiëntenzorg is samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Patiëntenzorg DdHK/AZR 1993

Categorie	Aantal
Polikliniekbezoeken totaal	18.500
Nieuwe patiënten	1.400
Nieuw in klinisch-wetenschappelijk onderzoek	650
Ziekenhuisopnames	3.500
Verpleegdagen	23.500

Wetenschappelijke publicaties: 100

Mijn aanstelling als afdelingshoofd vond plaats in december 1991 en mijn benoeming tot bijzonder hoogleraar met de leeropdracht interne oncologie in april 1992. Hiervoor ben ik de besturen van de Stichting Academisch Ziekenhuis, de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Erasmus Universiteit erkentelijk.

De faculteit heeft de oprichting van het instituut interne oncologie goedgekeurd en is voornemens in 1994 tot oprichting over te gaan. Hiermee zal de academisering van de afdeling interne oncologie DdHK/AZR voltooid worden. We zijn op weg naar een nieuw begin.

Ik heb gezegd.