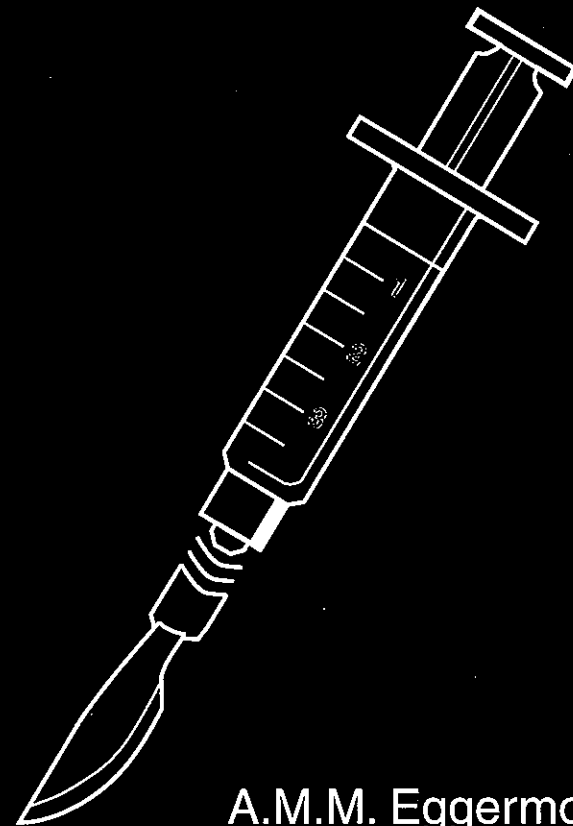


op het snijpunt



A.M.M. Eggermont

Ezopus

DIENST AAN DE
KANKERBESTRIJDING
www.kankerbestrijding.nl

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1391

Rede Eukh 1999: 007

OP HET SNIJPUNT

Rede

Uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Experimentele Chirurgische Oncologie, vanwege de Nederlandse Kankerbestrijding - Stichting Koningin Wilhelmina Fonds, bij de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit Rotterdam te Rotterdam, op donderdag 17 juni 1999

Door

Alexander Maximiliaan Marie Eggermont

Mijnheer de Rector, Dames en Heren,

Inleiding

De behandeling van kanker steunt op 3 behandelingsvormen: chirurgie, radiotherapie en medicamenteuze behandeling. Anno bijna 2000 speelt chirurgie hierbij nog steeds de hoofdrol. Van alle patiënten met kanker wordt ongeveer 50% genezen dankzij een chirurgische ingreep. Dankzij radiotherapie en/of medicamenteuze therapie geneest 5-10% van de kankerpatiënten.

Chirurgische Oncologie

Laten we eerst enkele algemene ontwikkelingen in de chirurgische oncologie in ogenschouw nemen:.

Chirurgie is een behandelingsvorm waarbij middels een lokale procedure een lokaal probleem, bijvoorbeeld de primaire tumor, kan worden weggenomen. In bijna de helft van de patiënten brengt chirurgie alléén geen genezing omdat de primaire tumor zich reeds heeft uitgezaaid, waarvoor algemene medicamenteuze therapie is aangewezen. Slechts bij enkele tumoren, zoals borstkanker en dikkedarmkanker is aangetoond dat, na verwijdering van de primaire tumor, aanvullende medicamenteuze therapie het percentage genezen patiënten kan verbeteren. Blijkbaar betreft het hier patiënten met een minimale hoeveelheid microscopisch kleine uitzaaiingen of te wel micrometastasen, die bereikt worden met de aanvullende chemotherapie of hormonale therapie. Voor de meeste tumoren is dit helaas niet het geval.

Behalve de curatieve rol die de chirurgie kan spelen is er in de chirurgische oncologie veelal sprake van een belangrijke palliative rol. Hierbij wordt in een situatie waarbij geen genezing middels chirurgie meer mogelijk is, een chirurgische ingreep uitgevoerd om een tumor die ernstige klachten geeft of binnenkort zal geven te verwijderen om de kwaliteit van leven te behouden of herstellen.

Multidisciplinair

Bij de behandeling van patiënten met kanker is in toenemende mate vanaf het eerste moment méér dan één discipline betrokken. De chirurg-oncoloog dient derhalve bij de benadering van de kankerpatiënt altijd de bijdrage van de radiotherapie en medische

oncologie te overwegen en multidisciplinair te denken. Dit geldt zowel t.a.v. het bereiken van optimale lokale tumorcontrole, waarvoor aanvullende radiotherapie kan zijn aangewezen, als t.a.v. het probleem van mogelijke micrometastasen waarvoor medicijnen noodzakelijk zijn. Deze situatie vereist multidisciplinaire kennis. De chirurg-oncoloog dient de mogelijkheden en beperkingen van de diagnostiek, chirurgie, radiotherapie en medicamenteuze therapie te kennen, en veelal met de andere disciplines te overleggen voor het opstellen van een behandelingsplan om de patiënt weloverwogen behandelingsopties voor te stellen. Multidisciplinaire overlegstructuren, ook wel tumorwerkgroepen genoemd, waarin chirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen, pathologen, radiodiagnosten en klinische-geneticaspecialisten participeren, dienen ertoe om per tumortype (bijvoorbeeld mammacarcinoom, slokdarmcarcinoom, sarcoom, melanoom) of per regio van tumorlocalisatie (hoofd-hals gebied, thorax, bekken) het opstellen van een behandelingsplan te optimaliseren. Bovendien hebben deze besprekingen een belangrijk continu medisch bijscholingsaspect omdat de verschillende disciplines elkaar informeren over nieuwe ontwikkelingen binnen hun vakgebied. Dit bevordert weer het tot stand komen van nieuwe multidisciplinaire behandelingsmethoden.

Meer dan chirurgie alleen

De chirurg-oncoloog is dus méér dan chirurg alleen. Hij dient multidisciplinair geschoold te zijn en te blijven. Als gevolg van de snel toenemende inzichten in de biologie van kwaadaardige tumoren, de ontwikkeling van nieuwe soorten geneesmiddelen die in hun werkingsmechanisme belangrijk verschillen van de klassieke cytostatische en hormonale therapeutica, als gevolg van de opkomst van de immunotherapie waarbij het afweersysteem wordt gemanipuleerd en de gentherapie waarbij het biologisch gedrag van tumoren kan worden veranderd, alsmede als gevolg van de explosieve toename in kennis betreffende genetisch bepaalde invloeden bij kanker, is er sprake van een snel toenemende complexiteit in de behandeling van kanker. De chirurg-oncoloog die werkzaam is in een academisch of categoriaal centrum zal aan deze toenemende complexiteit alléén het hoofd kunnen bieden door zich meer en meer als superspecialist op een steeds kleiner deelgebied medisch-praktisch te manifesteren. Chirurgisch-technische complexiteit is een belangrijk aspect bij de superspecialisatie in slokdarm-, lever-, pancreas- en bekkenchirurgie, sterk toenemende complexiteit van zorgmanagement van de ziekte staat meer op de voorgrond bij

superspecialisatie in mamma-, sarcoma- en melanomachirurgie. Ook hier geldt echter dat de kwaliteit van chirurgie verbetert naarmate men méér van minder doet.

Superspecialisatie

Voor de chirurg in de grote academische centra betekent dit superspecialisatie tot slechts één orgaan en/of één aandoening. De oesophagus-maag chirurg, de leverchirurg, de colorectale chirurg, de mammachirurg of beter nog de mammoloog, de melanomoloog, de sarcomoloog. Deze ontwikkeling veronderstelt echter tevens een wetenschappelijke instelling en actieve participatie in onderzoek op het deelgebied. Onderzoek dat moet leiden tot nieuwe behandelingsmethoden en nieuwe interacties met andere disciplines.

Op het Snijpunt

Nieuwe ideeën ontspruiten op het snijpunt van twee werelden, op het snijpunt van verschillende disciplines met een eigen benadering, inzicht, ervaring, en met verschillende wetenschappelijke traditie en geaardheid. Vernieuwingen komen zelden uit een monodisciplinaire discussie omdat men wordt gehinderd door de beperkingen inherent aan de eigen discipline. Op het snijpunt moet men alsmat verdoeven om ook de experimentele chirurgische oncologie haar rol te laten spelen in de vooruitgang van de behandeling van kanker.

Voorbeelden van vooruitgang in de behandeling van kanker die ontstond op het snijpunt van twee of drie disciplines zijn er te over. De chirurgen Veronesi in Italië en Fisher in de Verenigde Staten waren tezamen met de medisch oncologen van hun instellingen de pioniers in de ontwikkeling van de adjuvante chemotherapie en hormonale therapie bij het mammacarcinoom. Dezelfde Veronesi ontwikkelde samen met de radiotherapeuten de borstsparende behandeling van het mammacarcinoom. De Franse oncoloog Jacquillat speelde een sleutelrol bij de ontwikkeling van inductiechemotherapie en het verder terugdringen van het aantal mamma-amputaties.

De perfectie van de schildwachtklier procedure is het product van de interactie tussen chirurg en nucleair geneeskundige. Een ontwikkeling waartoe de groep van de hooggeleerde Sybren Meyer in Amsterdam zo prominent heeft bijgedragen. Voor de mammachirurgie betekent dit alles een belangrijke afname van het aantal borstamputaties en het op termijn

verdwijnen van het okselklier-toilet als stagiëringsprocedure. Dit is een belangrijk algemeen thema in de vooruitgang binnen de chirurgische oncologie: behoud van effectiviteit bij sterk verminderde morbiditeit dankzij een multidisciplinaire benadering.

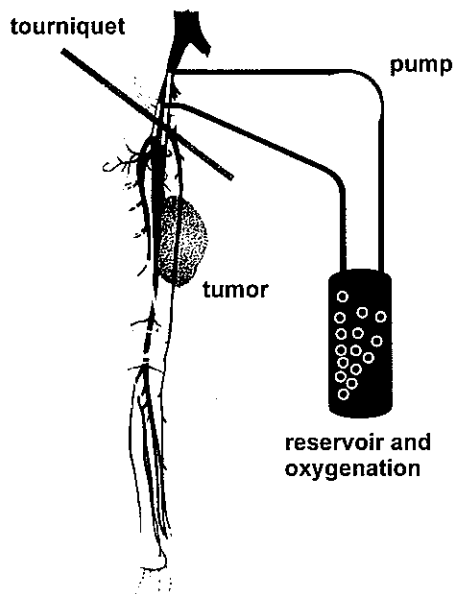
Het TNF-Perfusie Program

Aan zo'n nieuwe ontwikkeling heb ik de afgelopen 8 jaar mogen bijdragen en op enkele aspecten wil ik hier ingaan. Het betreft de toepassing van het cytokine Tumor Necrose Factor-alpha in de geïsoleerde ledemaatsperfusie (of te wel extremitateisperfusie) bij patiënten met meerdere of grote niet te verwijderen tumoren in arm of been.

Tumor Necrose Factor-alpha (TNF) is een stof die in het lichaam kan worden gemaakt door met name de witte bloedlichaampjes. Het heeft allerlei biologische effecten op het afweersysteem, op ontstekings- en groeiproessen en op cardiovasculaire regulatiemechanismen. Tumor Necrose Factor dankt zijn naam aan de eigenschap dat het acute haemorrhagische necrose, dat is snel bloederig weefselversterf, van tumoren kan bewerkstelligen bij muizen en ratten. De systemische toediening van TNF in de kliniek bleek echter bij patiënten bij lage doseringen al zo'n ernstige toxiciteit te geven dat het dosisniveau, nodig voor anti-tumor activiteit, nooit werd bereikt. Daarvoor zouden waarschijnlijk 5-10 maal hogere concentraties nodig zijn geweest. TNF bleek praktisch niet toepasbaar en werd na 5 jaar klinisch onderzoek in het begin van de jaren 90 als geneesmiddel tegen kanker afgeschreven en niet meer geproduceerd. Echter net in die tijd paste Prof. Ferdy Lejeune in het Kankercentrum Institut Jules Bordet in Brussel voor het eerst hoge doses TNF toe in combinatie met het cytostaticum melphalan middels een geïsoleerde extremitateisperfusie, en dat voornamelijk bij patiënten met uitzaaiingen van melanoma (moedervlekkanker) in arm of been.

Deze figuur toont de situatie bij groot sarcoom (een tumor die uitgaat van spier of vetweefsel, bindweefsel of zenuwweefsel), waarbij amputatie dreigt en toont tevens het systeem van een geïsoleerde extremitateisperfusie.

De geïsoleerde perfusie van ledematen is een methode waarbij arm of been wordt geïsoleerd door katheters in de hoofdslagader en hoofdadere van de extremitateit in te brengen en deze op een hart-longmachine aan te sluiten. Door vervolgens met een elastische knelband (tourniquet) huid en spierweefsel van arm of been ter hoogte van de oksel of lies



de comprimeren kan men met de hart-longmachine de extremiteit perfunderen, volledig geïsoleerd van de rest van het lichaam. Dit maakt het mogelijk om zeer hoge doses cytostatica and andere middelen, zoals TNF, aan het perfusaat toe te voegen en de tumor of tumoren in de extremiteit bloot te stellen aan concentraties 25-100 maal hoger dan mogelijk is via intraveneuze toediening. Lejeune zag de voor TNF typische acute anti-tumor effecten nu bij patiënten.

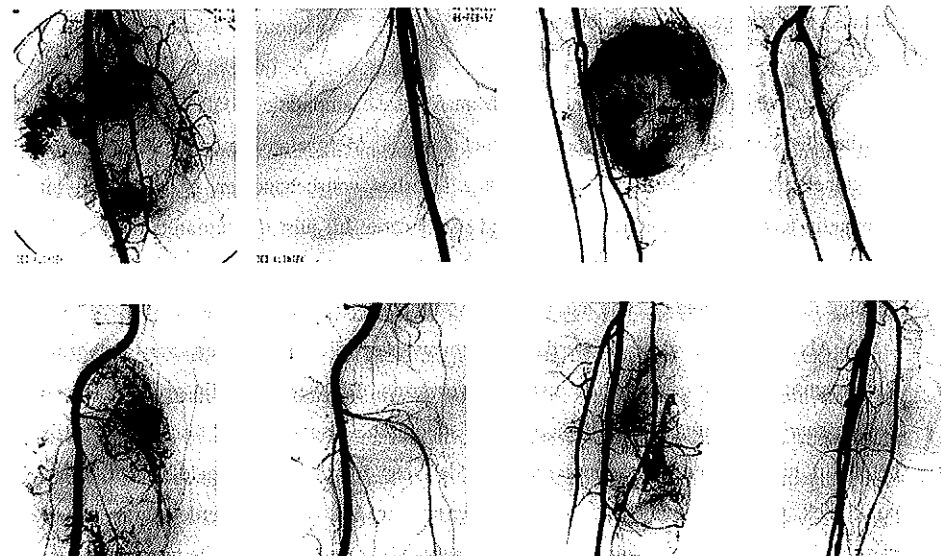
Ruim 8 jaar geleden werden in maart 1991 de eerste TNF-perfusies buiten Brussel gedaan in de Daniel den Hoed Kliniek en korte tijd daarna ook in

Groningen door de hooggeleerde Schraffordt Koops. Een jaar later sloot ook de hooggeleerde Kroon van het Antonie van Leeuwenhoekhuis zich bij het onderzoek aan en zo was de kerngroep voor de ontwikkeling van de toepassing van TNF-perfusies compleet. Een kerngroep van bevriende chirurgen die de procedures op identieke wijze uitvoerden en met veel plezier een project ter hand namen dat vele jaren zou duren.

Dankzij het zeer hoge aanbod in de Daniel den Hoed Kliniek van patiënten met extremiteit-bedreigende grote wekedelen sarcomen en een jeugdig enthousiasme was het mij gegund om op het gebied van de wekedelen sarcomen het voortouw te nemen en het TNF-perfusieprogramma te coördineren en met een aantal buitenlandse centra uit te breiden om een dossier op te bouwen dat uiteindelijk tot de registratie van TNF zou leiden.

De behandeling van wekedelen sarcomen met een geïsoleerde extremitateisperfusie met TNF en melphalan is gericht op het voorkómen van een amputatie van arm of been door het lokaal ver voortgeschreden sarcoom, dat normaliter alleen kan worden behandeld middels een amputatie of een resectie met ernstig functieverlies, nu bloot te stellen aan zeer hoge concentraties TNF + melphalan. De perfusie moet leiden tot een massale destructie van het tumorvaatbed en verstref van tumorweefsel en tot het slinken van de tumor, zodat

deze 2-3 maanden later wel chirurgisch verwijderd kan worden met behoud van de extremiteit en de functie van de extremiteit. Dit effect is te danken aan het feit dat, in tegenstelling tot het normale vaatstelsel, het tumorvaatbed in hoge mate gevoelig is voor TNF en te gronde gaat na blootstelling aan hoge concentraties TNF. Dit wordt fraai geïllustreerd door bloedvatfoto's voor de perfusie met fotos na de perfusie te vergelijken:



Dit effect van TNF in combinatie met Melphalan kan tot acute en volledige necrose, soms met vervloeiing van het tumorweefsel leiden, Dia's van deze patiënte met een sarcoom in het bovenbeen, normaliter alleen te behandelen met een amputatie, tonen acuut versterf met vervloeiing van tumorweefsel na een TNF-perfusie. De volledig necrotische tumorrest was 3 maanden later met een eenvoudige operatie te verwijderen. De patiënte behoefde geen aanvullende bestraling op het operatiegebied te ondergaan. In plaats van een amputatie te ondergaan behield de patiënte een normaal been met een normale functie.

De combinatie van TNF en Melphalan toont de kracht van het concept om beide componenten van een tumor, de tumorcelcomponent en de vaatbedcomponent aan te vallen.

Deze dubbele aanpak kan tevens resistentie voor chemotherapie overwinnen en het is zeer opmerkelijk dat chemotherapie-resistente tumoren reageren ondanks multipele voorbehandelingen: Om dit te illustreren deze casus: Deze scan toont bij een Italiaanse jonge vrouw de aanwezigheid van meerdere sarcomen in haar bovenbeen, allen recidief tumoren na een 8 operaties, bestralingen en chemotherapie. Een amputatie door het heupgewricht was voorgesteld. Zij onderging in Rotterdam een perfusie met TNF en melphalan en de scan 6 weken na de perfusie toont volledige necrose van de tumoren, ondanks alle voorgaande behandelingen.

Behalve bij het voorkómen van een anatomische amputatie (zoals bij de getoonde voorbeelden) kan de extremitetsperfusie met TNF + Melphalan tumoren die marginaal resectabel zijn ten koste van belangrijk functieverlies voorbehandelen en reduceren tot eenvoudig te reseceren tumoren met behoud van functie: bij juist die tumoren waarvan de chirurg zegt "die krijg ik er nog net uit" is veel winst te behalen middels een perfusie gevolgd door een kleine resectie met behoud van functie.

Als voorbeeld deze Rotterdamse Kraanwerker die vanuit een van de grote Rotterdamse ziekenhuizen naar de ons werd verwezen. Dit werd tot mijn grote genoegen gedaan *zonder* voorafgaand incisiebiopt. De histologische diagnose werd vervolgens, zoals het hoort niet via een incisiebiopt maar middels een trucut "dikke naald" biopt op de polikliniek gesteld. Patiënt had een grote vaste aan het bot gefixeerde tumor in de vierkoppige bovenbeenspier (de Quadriceps) waarvan hier de MRI-scan. De tumor bleek op de MRI middels een quadricepsresectie marginaal resectabel waarbij bestraling op een zeer groot gebied tot 70 Gy zou hebben moeten volgen. Resectie van de vierkoppige bovenbeenspier zou tot ernstig functieverlies hebben geleid en tot het verlies van zijn baan als kraandrijver. Een perfusie met TNF en Melphalan deed de tumor van 25x15 cm slinken tot 3x2 cm. Een beperkte operatie liet de quadricepspier vrijwel geheel intact en toonde aan dat er geen vitaal tumorweefsel meer aanwezig was zodat er ook geen nabestraling hoefde plaats te vinden. Twee maanden na de resectie was de patiënt met een volledig normale beenfunctie weer aan het werk.

Na 8 jaar werk en, nadat de gegevens door twee onafhankelijke commissies waren beoordeeld, was ook de Europese Commissie voor Registratie van Geneesmiddelen

overtuigd dat op grond van de gegevens bij 196 patiënten, 196 patiënten die normaliter uitsluitend een amputatie of functionele amputatie zouden hebben ondergaan, bij 140 patiënten (dat is 71%) een amputatie was voorkómen dankzij een perfusie met TNF + melphalan. Op grond van deze gegevens werd TNF geregistreerd in Europa.

Het eerste anti-angiogenetische geneesmiddel is geregistreerd dankzij de inspanningen van een groep chirurg-oncologen. En dat laatste is een aardige bijzonderheid.

Beleid bij Wekedelen Sarcomen

Betreffende het beleid bij de behandeling van wekedelen sarcomen trek ik devolgende conclusies:

Met deze nieuwe behandelingsmogelijkheid is het nieuwe adagio: amputeer niet alvorens de mogelijkheid van een perfusie te hebben onderzocht. Resekeer niet een sarcoom "dat er nog net wel is uit te halen", maar laat patiënt beoordelen in een sarcomacentrum. Omdat het wekedelen sarcoom een zo zeldzame tumor is dat er van een adequate learning curve in de perifere praktijk geen sprake kán zijn, niet voor de chirurg, niet voor de patholoog-anatoom, niet voor de radiodiagnost, dient een patiënt met een wekedelen-sarcoom altijd naar een sarcomacentrum te worden verwezen. Het is de kunst om van een wekedelensarcoom af te blijven en het zonder poging tot histologische diagnostiek meteen in te sturen. Incisiebioptieën zijn niet meer van deze tijd. Ze leiden in en hoog percentage tot wondcomplicaties en vertraging in het behandeltraject, ze zijn vaak verkeerd uitgevoerd met soms desastreuze gevolgen op langere termijn tot en met volstrekt onnodige amputaties met ook juridische consequenties. In een sarcomacentrum kan de patholoog-anatoom in > 90% van de gevallen een beleidsbepalende uitspraak doen op cytologie + dikkenaald biopt, en wordt nog maar zelden een incisiebiopt uitgevoerd. Het advies mag derhalve niet meer luiden: "neem eerst maar een goed biopt", maar moet eenduidig luiden: " stuur de patiënt in naar een sarcomacentrum ".

De uitkomst van het klinisch TNF-perfusie project is belangrijk om meerdere redenen:

- De synergie tussen TNF en chemotherapie is zo indrukwekkend dat nader onderzoek naar de werkingsmechanismen noodzakelijk is om toepassingen van TNF in een andere setting mogelijk te maken.

- De geïsoleerde extremitetsperfusie kan model staan voor orgaanperfusies van lever en long en de toepasbaarheid van TNF in die situaties.
- Andere methoden om TNF in tumoren te concentreren dienen te worden onderzocht om synergie met chemotherapie te bereiken.

Maar de belangrijkste verworvenheid is dat TNF als geregistreerd geneesmiddel nu beschikbaar blijft voor verder onderzoek en misschien na vele jaren op meerdere manieren effectief zal kunnen worden toegepast op grond van kennis die we nu nog niet hebben.

Ontwikkeling van (TNF-)perfusie proefdiermodellen

Sinds 1993 wordt in het laboratorium voor experimentele chirurgische oncologie, het "LECO", aan deze opdrachten gewerkt met behulp van gelden van de Nederlandse Kankerbestrijding en andere stichtingen zoals de Vanderes Stichting, het Erasmus Trust Fund en de Erasmus Stichting Heelkundig Kankeronderzoek. Dit onderzoek wordt onder meer uitgevoerd in samenwerking met de hooggeleerde Ruiters, hoofd van de afdeling pathologie van de Universiteit van Nijmegen. In 1998 verdedigden de eerste twee promovendi hun TNF-proefschrift. Een heel kandidaten stel staat inmiddels te trappelen voor de poort. Enkele belangrijke bevindingen moet ik hier melden om te illustreren dat het onderzoek onze inzichten heeft veranderd en verdiept, met directe consequenties voor het opstellen en verbeteren van een klinisch programma.

In de door ons ontwikkelde perfusiemodellen in de rat van extremiteit, maar ook van de lever, hebben wij onder meer de volgende waarnemingen gedaan:

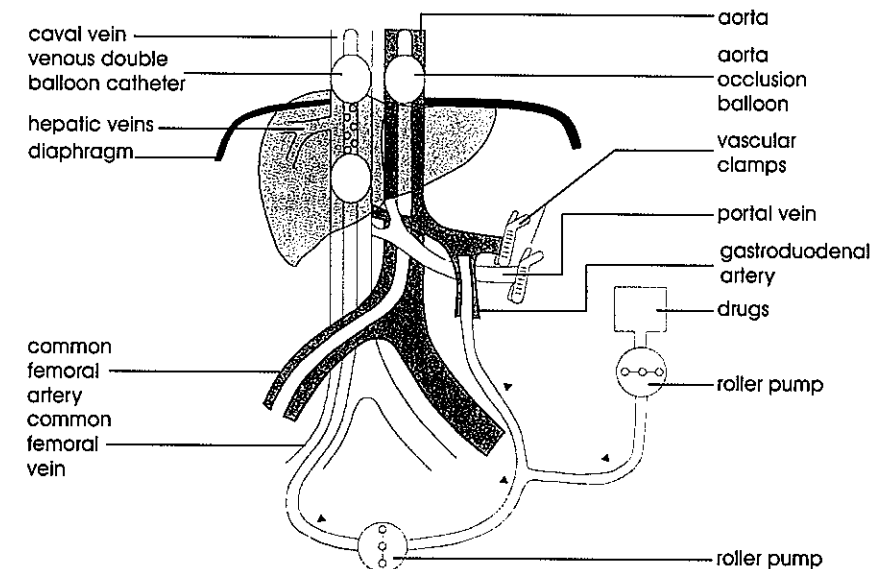
- Alleen perfusie met de combinatie van TNF + melphalan geeft een goede reponse: Een perfusie met TNF of melphalan alléén heeft nauwelijks effect.
- De hoge concentratie TNF in het perfusaat is noodzakelijk voor het synergisme tussen TNF en melphalan al kan de dosering TNF wel enigszins worden gereduceerd.
- Het belangrijkste effect van TNF bij een perfusie is waarschijnlijk het vroege effect op het tumorvaatbed dat leidt tot een 4-6 maal hogere opname van cytostatica in de tumor, voordat het vaatbed te gronde gaat. Dit is iets wat in the kliniek niet kan worden onderzocht. Maar het verklaart de waarneming in zowel preklinische

modellen als in de kliniek dat zowel TNF als chemotherapie beide cruciaal zijn voor het anti-tumor effect.

Toepassing van TNF in het geïsoleerde leverperfusie model

Hetzelfde fenomeen dat TNF en Melphalan elkaars werking versterken is aangetoond bij de behandeling van levermetastasen middels een geïsoleerde leverperfusie in de rat. Daarom hebben wij vervolgens een program in varkens opgezet. Gecomplieerd was deze chirurgische leverperfusie met 3 pompen en twee circuits echter wel. Toch toonden wij aan in het varken dat een geïsoleerde leverperfusie met TNF en Melphalan lekkagevrij en veilig kan worden uitgevoerd. (12) In de daaruit voortkomende fase I studie in de kliniek echter stuiten wij op twee hoofdproblemen: (a) De chirurgie was te uitgebreid en de procedure niet herhaalbaar; (b) Onder deze omstandigheden was de TNF-gerelateerde levertoxiciteit al snel dosis-limiterend.

Dit deed ons besluiten pas weer met het leverperfusieconcept naar de patiënt terug te gaan als wij een geïsoleerde leverperfusiemethode hadden ontwikkeld die weinig invasief is en meer dan eenmaal kan worden uitgevoerd. Wij hebben vervolgens in het varken deze balloncathetermethode ontwikkeld die een geïsoleerde leverperfusie mogelijk maakt via in de liesvaten ingebrachte katheters. Het schema ziet U hier.

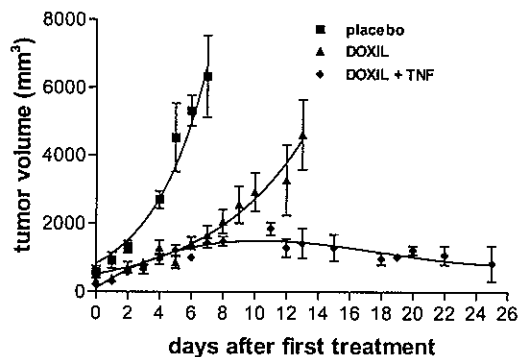


Voor een hypoxische geïsoleerde balloncatheterperfusie van de lever is slechts 1 pompje nodig. In een samenwerkingsproject met de hooggeleerde de Bruin aan de Universiteit te Leuven is aangetoond dat wij met deze methode zeer hoge concentraties cytostatica en TNF in de lever bereiken (12). In samenwerking met radioloog collega Oudkerk is inmiddels een fase I-II studie in de kliniek van start gegaan met deze methode.

De rol van de chirurg zal afnemen en zal worden ingenomen door de interventieradioloog in de toekomst. Op het snijpunt van twee disciplines ligt de vooruitgang.

Krijgt systemische behandeling met TNF een tweede kans?

Binnen de TNF-onderzoekslijn hebben wij de systemische behandeling met TNF weer tot onderwerp van onze studies gemaakt. Nu echter met een totaal nieuwe invalshoek, ons ingegeven door de waarneming dat TNF de interstitiële druk van tumoren verlaagd en de vaatdoorlaatbaarheid en daaraan gekoppeld de opname van cytostatica in de tumor enorm verhoogd. Lage doses TNF hebben zo'n effect al op de opname in de tumor van zogenaamde stealth liposomen, een soort van met chemotherapie geladen vetbolletjes. Zo hebben wij nu voor het eerst langdurige controle van tumorgroei na systemische toediening van TNF, in lage in de kliniek toepasbare dosering, in combinatie met doxorubicine bevattende liposomen. Dit is op deze dia weergegeven door de paarse lijn die duidt op langdurige tumor die alleen wordt verkegen door normaal TNF toe te dienen in combinatie met doxorubicine bevattende "stealth" liposomen.



Op grond van deze waarnemingen ligt nu, als volgende stap, een fase I-II studie met lage doses TNF in combinatie met Stealth Liposomen voor de hand. Zo'n studie zou dan overigens uiteraard tezamen met en binnen de daarop toegesneden

infrastructuur van de afdeling medische oncologie plaats dienen te vinden.

Ik zou daarbij de volgende algemene kanttekening willen plaatsen. Alle systemische therapieprotocollen in de solide tumoroncologie in het fase I-II traject dienen onafhankelijk vanuit welk specialisme zij ook mogen zijn ontwikkeld, plaats te vinden op de fase I-II unit van de medische oncologie. Niet alleen bij de afdelingsartsen, maar vooral ook bij de verpleegkundigen van andere afdelingen ontbreekt de know-how en vooral ook de routine om dit soort studies kwalitatief goed en conform de regels van good clinical practice te laten verlopen. Ieder zijn vak.

Ik heb getracht u te schilderen hoe in slechts enkele jaren een interactief preklinisch-klinisch chirurgisch program is ontstaan waar de fase I-II studies in de kliniek zijn ontworpen aan de hand van waarnemingen in de preklinische tumormodellen en waar in preklinische tumormodellen weer op nieuwe vragen vanuit de kliniek kan worden gereageerd.

De perfusiemodellen voor de ontwikkeling van andere behandelingsmodaliteiten zoals gentherapie:

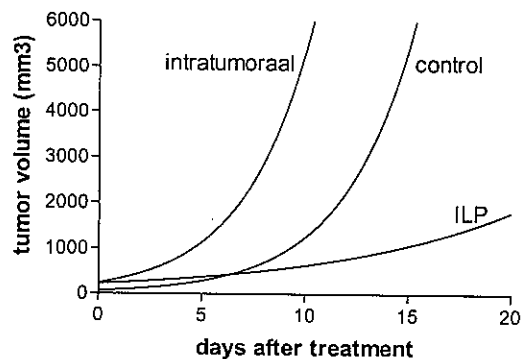
Deze chirurgische modelsystemen lenen zich uitstekend voor onderzoek met allerlei nieuwe geneesmiddelen, zoals vasoactieve drugs, nieuwe klein-moleculaire cytostatica met een systemisch ongunstig toxiciteitsprofiel en gentherapie met adenovirale-vectorsystemen.

Gentherapie

Wij hebben onze perfusiemodellen ook ingezet bij de ontwikkeling van gentherapie met adenovirus-constructen. Ook hier blijkt weer dat de chirurgische oncologie een uitgangspunt kan creëren om tot effectieve studiemodellen te komen waarbij de transendotheliale transfectie kan worden bestudeerd en een aantal haalbaarheidsvragen t.a.v. het gebruik van adenovirale-vectorsystemen voor gentherapie kan worden beantwoord.

In een samenwerkingsproject met de firma Introgene hebben we de uitvoerbaarheid en effectiviteit van een geïsoleerde extremitateisperfusie met een adenovirusIL3-gen construct in het sarcomamodel in de rat bestudeerd. Essentiële uitkomsten van dit project waren dat gentherapie middels een geïsoleerde perfusie leidde tot een hoog selectieve transfectie van de tumor en er vrijwel geen transfectie elders in het lichaam plaats vond. Bovendien was een behandeling ineffectief bij intraveneuze, intraarteriële of intratumorale toediening en

uitsluitend effectief was bij het toepassen van een geïsoleerde perfusie. Bij een geïsoleerde perfusie vond transendotheliale transfectie van tumorcellen plaats alsmede transfectie van het endotheel van de tumorvasculatuur waarbij dit alles resulteerde in een langdurige inhibitie van tumorgroei.



Deze gegevens rechtvaardigen naar ons oordeel een fase I studie in patiënten met multipole huidmetastasen van een melanoma, waarbij sequentiële stansbiopten een schat aan gegevens zouden kunnen opleveren aangaande het mechanisme van de eventuele

tumorregressie, zoals dat destijds de inzichten in het werkingsmechanisme van TNF heeft vergroot. Ook bij de ontwikkeling van gentherapie staat weer voorop een poging om laboratorium en kliniek tot elkaars spiegelbeeld te laten zijn.

MELANOMA

Op het Melanoom van de huid moet ik verder ingaan omdat dit de aandoening is waaraan ik de meeste tijd besteed. Het melanoom is een kwaadaardige aandoening van de pigmenthoudende melanocyten in de huid. Risicobepalend is het huidtype van de persoon, de mate van blootstelling aan zonlicht met name tijdens de kinderjaren, en het aantal moedervlekken. Het is dankzij onze cultuur van zonnebaden, ons huidtype en de economische welgesteldheid met bijpassend vakantiegedrag, geworden tot de kanker met de snels stijgende incidentie gedurende de afgelopen 30 jaar. Ieder 5 jaar verdubbelt de incidentie. Met bijna 2000 nieuwe gevallen per jaar in Nederland en meer dan 400 sterfgevallen per jaar bij een relatief jonge populatie met een gemiddelde leeftijd van nog geen 50 jaar een belangrijke tumor.

Het onderzoek op melanoomgebied is geconcentreerd binnen programma's van de Europese Melanoma Werkgroep : de EORTC-Melanoma Cooperative Group waarvan ik het voorrecht heb voorzitter te zijn. De EORTC of te wel European Organization for Research and Treatment of Cancer, is de grootste oncologische-clinische trial organisatie in Europa.

In 1998 participeerde bijna 8000 nieuwe patiënten in EORTC studies. Mijn functie als algemeen secretaris van deze organisatie geeft aan dat ook hier ik van mening ben dat alleen op het snijpunt, nu van Europese samenwerkingverbanden, vooruitgang geboekt kan worden.

Het melanoma-program in Rotterdam strekt zich momenteel uit van epidemiologisch onderzoek dankzij een samenwerkingsverband met Jan Willem Coebergh van de afdeling epidemiologie en biostatistiek aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, tot fase III trials waaraan in principe al onze patiënten deelnemen met stadium II, III en IV melanomen. Daarnaast worden nog fase I en II trials uitgevoerd betreffende de ontwikkeling van vaccinatie-therapie bij het melanoma in samenwerking met de hooggeleerde Thierry Boon van het Ludwig Institute for Cancer Research in Brussel.

Al het klinisch onderzoek is in een gezamenlijk chirurgisch-medisch oncologisch program ingebed. Zo'n totaal program is een voorbeeld van hoe goed er op het snijpunt kan worden gewerkt. Vrijwel iedere melanoma patiënt wordt in dit programma behandeld in studieverband. Naar mijn mening zou dit obligaats moeten zij voor alle behandelingen in de chirurgische oncologie in een oncologisch centrum.

Er valt zoveel te verbeteren, er zijn zoveel vraagstellingen, dat er van een standaard therapie alleen sprake kan zijn in de zin van "nu tijdelijk geldende standaardtherapie" waarmee een nieuwe behandeling wordt vergeleken. Er dient een continuüm te zijn in de programmatische aanpak om voortdurend te werken aan vernieuwingen in ons therapeutisch arsenaal. Aan de research taakstelling van een academisch centrum dient men te voldoen, niet af en toe en een beetje, maar continue en volledig.

De verplichting tot het uitvoeren van research gaat overigens hand in hand met de verplichting tot die van het geven van onderwijs. Het naar behoren uitvoeren van beide taken rechtvaardigt het bestaan van de academische centra en de extra gelden de maatschappij eraan verleend.

De medisch studenten zou ik willen oproepen om een voldoende lange periode in hun curriculum in te bouwen om te participeren in wetenschappelijk onderzoek. Kom naar het laboratorium of neem deel aan andere onderzoekprogramma's en test hypothesen en ontdek hoe moeilijk het is te bewijzen dat nieuwe middelen, nieuwe methoden tot significante anti-tumor activiteit leiden. Scherp uw geest en kritische instelling, uw zult het in toenemende mate nodig hebben om rationeel overeind te blijven in de geneeskunde en bij het beoordelen van echte en pseudo-ontwikkelingen in de toekomst.

"BEWIJZEN GRAAG"

"Bewijzen Graag", onder deze kop juichte de hooggeleerde Piet Borst, directeur van het Nederlands Kanker Instituut en een van Nederlands meest prominente wetenschappelijk onderzoekers, het vonnis toe dat over een medisch specialist werd uitgesproken die een alternatief geneeskundig dieet propageert als zijnde effectief bij de behandeling van kanker. Het vonnis gaf aan dat: "Iedereen die middelen aanprijst waarvan niet met wetenschappelijke methoden is vastgesteld dat ze werken, mag je een kwakzalver noemen".

Het is verheugend en opmerkelijk dat magistraten doorzien dat een charismatische dokter die maar iets verzint geen serieuze geneeskunde bedrijft. Tegelijkertijd is het verontrustend dat niet iedere medicus dit doorziet, laat staan dat men dit van de leek mag verwachten.

Om deze specialist en enkele andere alternatieve geneeskundigen uit te nodigen op de grote kanker-voorlichtingsdag in de RAI moet dan ook worden betreurd omdat het door de leek wordt opgevat als een legitimatie van de alternatieve geneeskunde en het evidence-based medicine en geneeskunde zonder evidence voor de leek op hetzelfde niveau plaatst.

Borst dient geprezen te worden voor de wijze waarop hij het "frapper toujours" op geestige en heldere wijze uitvoert en niet toegeeft aan de algemene slapete om de alternatieve geneeskunde in toenemende mate te gedogen.

Verontrustender nog is dat deze houding "alternatieve geneeskunde is ook geneeskunde" inmiddels is doorgedrongen tot de leerboeken van de middelbare schooljeugd in Nederland. Onder de titel "tiernemleiding" stelt Borst de inhoud van twee leerboeken aan de kaak die inzicht moeten geven in natuurkunde, scheikunde en biologie en hun interactie zoals in de geneeskunde. De leerboeken blijken niet in staat de reguliere

geneeskunde, gebaseerd op aangetoonde werkzaamheid van de medicijnen, duidelijk af te zetten van de op geloof gebaseerde alternatieve geneeskunde en primitieve oerwoud-geneeskunde. Het beeld ontstaat dat het hier om gelijkwaardige disciplines gaat. Eigenlijk is alles zo 'n beetje geneeskunde. Tiernemleiding is een eufemisme, dunkt mij.

Het is niet te hopen dat dit de opmaat is voor een revival van de *intellectuele nivelleringspolitiek* van de jaren zeventig toen de beta-fakulteiten ernstige, zoniet onherstelbare schade opliepen in Nederland.

Bewijzen graag, het had een aardige "alternatieve" titel van deze rede kunnen zijn.

Bewijs en Gebrek aan Implementatie in de Reguliere Geneeskunde

Problematisch is dat het medisch corps maar moeilijk met bewijzen van activiteit weet om te gaan omdat het schort aan onderscheidend vermogen t.a.v. de kracht en geldigheid van de methodologie die aan de claim van effectiviteit ten grondslag ligt. Het bewijs dat een medicijn beter is geen behandeling of behandeling met een ander medicijn wordt doorgaans geleverd middels grote klinische onderzoeken (fase-III trials) waarbij een gecomputeriseerde lotingprocedure bepaalt of je als patiënt behandeling A of B krijgt. Deze trials vormen vaak het sluitstuk op de ontwikkeling van een nieuw medicijn en het sterkste bewijs van activiteit en klinische relevantie om tot registratie over te gaan.

Toch worden resultaten van dit soort onderzoek vaak niet aanvaard en de consequenties niet geïmplementeerd omdat het resultaat "de medici" niet bevalt. Allerlei studies van inferieure methodologie worden uit de kast gehaald om te "rechtvaardigen" dat men gewoon blijft doen wat men het liefste (ook soms om financiële redenen) al deed.

Met meer dan 2000 al dan niet wetenschappelijke tijdschriften, die iedere maand weer vol moeten lukt het wel " studies met andere conclusies" op te dissin. De medische literatuur heeft wat dat betreft met de bijbel gemeen dat er altijd wel steun is te vinden voor het standpunt dat je toch al had.

Verbazingwekkender is dat ziektekostenverzekeraars en regulerende commissies in de gezondheidszorg deze situatie veelal laten voortbestaan.

Zo wordt nog steeds voor veel " behandelingen zonder enig bewezen nut" gewoon betaald. Meer discipline, het volgen van een rangorde in zwaarte van bewijsvoering uit

klinisch onderzoek, zal moeten leiden tot een betere en effectievere besteding van onze gelden.

Onderzoeksgelden

Effectiever is het geld te investeren in wetenschappelijk onderzoek. Met de revolutie die de moleculaire biologie teweeg heeft gebracht betekent dit dat de investeringen in toenemende mate naar projecten gaan die, zeker in de ogen van de leek, alsmear verder afstaan van klinische toepasbaarheid op afzienbare termijn. Toch zal het bepalen van de aangrijpingspunten op moleculair niveau de behandeling van kanker pas wezenlijk kunnen verbeteren en zullen de oplossingen moeten komen uit het basaal wetenschappelijk onderzoek.

Bij de toekenning van de NKB gelden staat deze ontwikkeling ieder jaar op enigszins gespannen voet met de vertaalbaarheid naar de geldgever en met de wens van de klinici om het klinisch wetenschappelijk onderzoek voldoende te steunen. Het NKB steunt klinisch onderzoek via vaste paden zoals structurele steun voor participatie in CKVO-goedgekeurde trials en EORTC-trials. Maar er zijn ook voorbeelden van gemiste kansen. Zoals bredere steun voor de nationale D1-D2 maagresectie trial en de Totale Mesorectumresectie trial. Trials waarover met bewondering wereldwijd wordt gesproken en die niet alleen de klinisch relevante vraag stellen, maar bovendien via de standaardisatie van chirurgie en de histopathologische evaluatie van de resectiepreparaten een kwaliteitsverhogend aspect hebben. Het onderzoek naar prognostische factoren ingebed in een zulke unieke klinische studies had meer steun verdiend dan de subsidie verleend voor het datamanagement.

Maar laten we wel zijn en zeker wanneer we de situatie elders bezien dan kunnen wij met bewondering spreken over de professionele structuur van het NKB en in het bijzonder van het bureau Research Coördinatie.

Het feit dat het NKB-bestuur op advies van de wetenschappelijke raad tot het instellen van een Leerstoel Experimentele Chirurgische Oncologie in Nederland overging geeft aan deze leerstoel het cachet dat in overeenstemming is met het belang van het vakgebied.

Recente Veranderingen

Maagresecties voor een zweer in maag of twaalfvingerige darm en de ouderwetse ultraradicale borstamputaties met medeneming van de grote borstspier waren nog mutilerende standaardingrepen die de dagelijkse chirurgische praxis beheersten toen ik met mijn medische studie begon. Nieuw was toen de opvatting dat de maagzweer een psychosomatische aandoening was en met veel nadruk werd ons in speciale colleges uitgelegd hoe een bepaald karakter van de patiënt en de invloed van stress uiteindelijk een maagzweer opleverde. Onderzoek in de jaren 80 toonde aan dat de maagzweer bleek te berusten op een infectie met een bacterie: de *heliobacter pylori* die medicamenteus wordt behandeld. De maagchirurgie is zogoed als verdwenen en ook die dikke boeken over de karakterstructuur van de maagpatiënt.

De meeste mammacarcinomen worden inmiddels borstsparend behandeld en het okselkliertoilet zal op korte termijn verdwijnen. Het is waarschijnlijk dat de mammachirurgie uiteindelijk zal bestaan in de meeste gevallen uit het verrichten van een tumorbiopsie, waarbij een karakterisering van de tumor op moleculair niveau de medicamenteuze behandeling zal bepalen.

Het is te hopen dat een actieve bijdrage van de experimentele chirurgische oncologie ertoe zal bijdragen dat zoals wij nu met verbazing omzien naar het aderalaten en piskijken van de middeleeuwen, zoals wij nu met verbazing kijken naar de geschiedenis van de maagchirurgie in de laatste 20 jaar, dat wij over twintig jaar in verbazing zullen omzien naar het medisch-chirurgisch handelen van nu bij een aantal oncologische aandoeningen.

Dankwoord

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het bestuur van de Nederlandse Kankerbestrijding – Koningin Wilhelmina Fonds dank ik voor de instelling van de Leerstoel in de Experimentele Chirurgische Oncologie in

Nederland, voor het onderstrepen hiermede van het belang dat aan dit vakgebied wordt toegekend.

Hooggeleerde Van de Velde. Beste Cock. Jij was de initiatiefnemer. Tijdens jouw zittingsperiode in de wetenschappelijke raad van de NKB heb jij het initiatief genomen tot het instellen van deze leerstoel. Dit was een goed initiatief. In vele opzichten ben jij het boegbeeld van de moderne chirurgische oncologie in Nederland, en dat met wereldwijde faam, in het bijzonder vanwege je grote klinische trials op het gebied van maag, colon en bortschanker. Met veel bewondering zie hoe je de New England Medical Journal en de Lancet tot je lijfblad hebt gemaakt. Met veel plezier heb ik de laatste 10 jaar met je samengewerkt in aantal NKB-projecten die we samen met de hooggeleerde GertJan Fleuren en Peter Kuppen hebben uitgevoerd. Binnen het South West Cancer Center zullen we hopelijk nog menig project aangaan.

Hooggeleerde Jeekel. Beste Hans. Als mijn opleider in de chirurgie heb jij mij in 1985 de kans geboden een researchperiode aan de Surgery Branch van het National Cancer Institute in Bethesda door te brengen. Deze unieke periode was voor mij van besluitvormende betekenis met onder meer deze oratie als resultaat. Met momenteel een van mijn telgen actief in de Surgery Branch hoop ik een rol te kunnen spelen in het weer structureel maken van dit soort opleidingsverrijkende mogelijkheden voor de opleiding tot chirurg in Rotterdam.

In het bijzonder gaat mij dank uit naar Theo Wiggers, hoofd van de afdeling chirurgische oncologie, en naar mijn overige collega-chirurgen, Van Geel, van der Sijp en Menke-Pluijmers en in het verleden ook van Ooijen en “de altijd wat stille” Borel Rinkes. Ik ben jullie allen veel dank verschuldigd voor de collegialiteit en de mij geboden vrijheid om het onderzoeksprogramma op te zetten alsmede mijn talrijke EORTC-verplichtingen aan te gaan met de bijkomende frequente afwezigheid. Naast de klinische programma loopt er nu een uitgebreid laboratoriumprogramma, dat door Timo ten Hagen zeer efficiënt en wervend wordt gerund.

Hooggeleerde Stoter. Beste Gerrit. Met de titel “op het snijpunt” moet ik bij jou iets langer stilstaan, want snedigheid en messcherpe analyses is “des Stoteriaans” Sinds 1988 ben ik structureel betrokken bij de ontwikkeling van het immunotherapieprogramma in de Daniel den Hoed Kliniek. Sinds ik de EORTC-Melanoma Group leid heb je mij de vrijheid gegeven het melanomaprogramma in Rotterdam inhoudelijk te runnen met de onvolprezen loyale steun van oncoloog Wim Kruit. Jij begrijpt niet alleen precies hoe een succesvol programma tot stand komt, maar laat dit ook uitvoeren, waarbij niet altijd de medische oncologie de programmbepalende discipline hoeft te zijn. De interacties met de experimentele chirurgische oncologie hebben zich naast de immunotherapie uitgebreid tot participatie in de NKB-projecten met John Foekens en hooggeleerde Jan Klijn en dankzij het Josephine Nefkensgebouw tot onze gemeenschappelijke laboratorium besprekingen. Zij zullen het snijpunt in het brandpunt plaatsen.

Het verpleegkundig personeel van Operatie Kamers, IC en de Chirurgische afdeling en Polikliniek dank ik voor de buitengewone inzet voor de patiënt en de enthousiaste medewerking aan de onderzoeksprotocollen. Niet alleen de Nederlandse patiënten maar ook in het bijzonder de buitenlandse patiënten roemen uw inzet en de kwaliteit van de verzorging in de Daniel den Hoed Kliniek.

Spreken wij over buitengewone kwaliteit dan ontstijgen mijn Ouders, mijn vrouw Carola, en onze kinderen Rogier, Celeste en Eline alle categorieën. Dankbaarheid is hier van een totaal andere orde en binnen het bestek van deze oratie niet aan de orde.

Tot slot een woord over de patiënt met kanker. Er wordt vaak vreemd gekeken als het woord experimenteel valt. Het roept het beeld van proefkonijn op. In het laboratorium moge dit het geval zijn, in de kliniek ligt dit uiteraard anders. Na een eerlijke uiteenzetting van de opties en beperkingen van verschillende behandelingen en het vaak ontbreken van voldoende kennis welke behandeling beter is zijn patiënten in de regel bereid om een bijdrage te leveren aan een onderzoek dat moet leiden tot een antwoord op zo'n vraag.

Het willen bijdragen, het willen spelen van een actieve rol in een proces dat niet alleen hun eigen lot aangaat, in een scenario waarvoor zij vaak extra onderzoek moeten ondergaan, is een iets dat kankerpatiënten vaak op zich willen nemen.

Het is een taak die ze vaak graag vervullen en met toewijding. Het element " bij te willen dragen tot het algemeen nut " geeft de patiënt veelal een goed gevoel, maar bovenal dwingt het altijd veel bewondering en respect af.

Meerdere malen, als bij een patiënt na een TNF-perfusie het effect onvoldoende was of de tumor lokaal recidiveerde was de reactie van de patiënt niet alleen een van teleurstelling voor zijn of haar eigen situatie, maar werd er ook gezegd: " ik vind het ook zo jammer voor uw programma ".

In de oncologie is alles echt. En dus dames en heren staat de drijfveer als vanzelf gespannen en ben ik dankbaar met kankerpatiënten te mogen werken en samenwerken.

Ik heb gezegd.