

Geneeskunde

Nieuwe kans voor een borstkankerbehandeling

Dat doen we nooit meer, zeiden oncologen collectief over een beloftevolle maar loodzware borstkankerbehandeling toen onderzoeksdata verzonnen bleken. Maar een Amsterdamse specialist bleef geloven dat een groep patiënten er baat bij kan hebben.

Door **Ellen de Visser**

Het was een jonge vrouw van 30 jaar, moeder van twee kleine kinderen, die oncoloog Sabine Linn inspireerde om terug te gaan in de tijd. Linn, borstkankerspecialist in het Antoni van Leeuwenhoek, kreeg de vrouw twee jaar geleden op haar spreekuur en ze wist vrij snel dat haar prognose beroerd was. De ziekte was agressief en had zich al uitgezaaid naar meerdere okselklieren. Met de standaardchemotherapie zou ze slechts 40 procent kans hebben om na vijf jaar nog te leven. 'Hebben jullie niet iets anders?', vroeg de vrouw, 'iets wat mij meer kansen biedt?'

Ja, zo'n behandeling was er, wist Linn: een extreem hoge dosis chemo, gecombineerd met een stamceltransplantatie. Maar die combinatie, 25 jaar geleden nog een succesnummer, was inmiddels zo omstreden dat artsen er niet meer mee aan durfden te komen. De behandeling was inderijd veel te snel door oncologen omarmd: duizenden vrouwen ondergingen de loodzware chemo, terwijl later bleek dat er helemaal geen bewijs voor bestond.

En dan was er ook nog eens fraude gepleegd met het onderzoek. Over de geschiedenis van de beruchte kankerbehandeling was een boek geschreven, met een titel die weinig aan de verbeelding overliet: *False Hope*. 'Geen enkele behandeling in de medische geschiedenis had een start als een meteoriet en daarna zo'n vernederende val', schrijven de auteurs.

En toch had Linn, hoogleraar translationele oncologie, de behandeling nooit afgeschreven. Er moest een subgroep van patiënten zijn, meende ze, die er wel baat bij kon hebben. En daar, in de

VERGELIJKING

De onderzoekers in het Antoni van Leeuwenhoek willen de hoge dosis chemo plus transplantatie vergelijken met 'de standaardbehandeling van morgen'. Anders bestaat de kans dat de resultaten over een paar jaar, als de studie is afgerond, alweer zijn achterhaald. Daarom krijgen vrouwen in de controlegroep niet alleen een lage dosis chemo maar ook Olaparib, een nieuw, beloftevol medicijn. Het ziekenhuis coördineert twee onderzoeken: de Subito-studie voor hoog risico (stadium III) borstkanker met dna-litteken en de Oligo-studie voor uitgezaaide (stadium IV) borstkanker met dna-litteken.

spreekkamer, tegenover haar wanhopige patiënt, besloot ze om dat te gaan uitzoeken.

'Back to the future', noemt ze het zelf. Het onderzoek dat het antwoord moet leveren is onlangs begonnen: Nederlandse, Franse en Duitse ziekenhuizen werken daarvoor samen met het Antoni van Leeuwenhoek. Oncologen uit de hele wereld kijken mee, weet Linn. Toen bewijs voor de behandeling uitbleef en het doek viel, werden de artsen die erin hadden geloofd weggezet als goedgelovig en overenthousiast. Bewijst Amsterdam straks dat ze toch een beetje gelijk hadden?

Een medisch spektakel in vijf scènes:

Meer is beter

In het kweekbakje werkt het en hoe! Borstkankercellen leggen daar massaal het loodje als ze met een torenhoge dosis chemo worden bestookt. Meer is beter, concluderen de Amerikaanse oncologen die halverwege de jaren tachtig op zoek zijn naar nieuwe kankerbehandelingen. Behalve dat er bij de mens een serieus obstakel bestaat: chemomiddelen doden niet alleen de tumor, maar ook de stamcellen in het beenmerg en leggen zo het complete afweersysteem plat. Dat leidt tot een wisse dood.

De artsen bedenken een list: als de vrouwen voor de behandeling gezond beenmerg afstaan, kan dat na afloop worden teruggeplaatst. Zo kunnen de oncologen de

► chemodosis opvoeren tot een extreme hoogte, wel vijf keer hoger dan gebruikelijk.

Het eerste grote onderzoek, van de Amerikaanse arts William Peters, brengt geweldige resultaten: van de 85 jonge vrouwen met uitgezaaide borstkanker die hij heeft behandeld, zijn na vijf jaar nog twee keer zoveel patiënten in leven als in een controlegroep van vrouwen die een standaardchemokuur hebben gekregen. Het leidt in de Verenigde Staten tot een run op de behandeling. Patiënten, gedreven door angst en hoop, voeren op grote schaal rechtszaken tegen zorgverzekeraars om de behandeling te vergoeden. Sjoerd Rodenhuis, voormalig medisch directeur van het Antoni van Leeuwenhoek, herinnert zich de gekte overzee: 'Die behandeling kostte daar al snel een ton, het was een goudmijn. Artsen en ziekenhuizen verdienen er veel geld mee. Overal verzezen transplantatiecentra.'

In ruim tien jaar tijd krijgen meer dan 30 duizend Amerikaanse vrouwen een hoge dosis chemo en een stamceltransplantatie. Ze worden doodziek, liggen weken in een steriele ziekenhuiskamer, hebben last van vreselijke bijwerkingen. Nederlandse oncologen zijn terughoudender. Vrouwen kunnen de behandeling hier alleen krijgen als onderdeel van wetenschappelijk onderzoek. Samen met negen andere ziekenhuizen slaagt Rodenhuis erin om 885 patiënten te werven waarmee hij het grootste onderzoek kan gaan doen dat ooit naar de behandeling is uitgevoerd.

Pas later wordt duidelijk dat de eerste onderzoeksresultaten misleidend zijn geweest: oncoloog Peters heeft gebruik gemaakt van een zogeheten historische controlegroep, patiënten 'op papier', afkomstig uit eerdere studies, die het, omdat ze al lang geleden zijn behandeld, een stuk slechter hebben gedaan. Daardoor zijn de verschillen met de behandelgroep groter. Het mag allemaal, want de oncoloog is aan het pionieren, maar de resultaten zijn niet wat ze lijken. Maar dat is niets vergeleken met de klap die een paar jaar later zal volgen.

Fraude

De zaal in het Georgia World Congress Center in Atlanta is zo groot als een voetbalveld en toch moeten er nog extra videoverbindingen komen, zo overweldigend is de belangstelling voor de presentatie van de nieuwe studies naar de beloftevolle kankerbehandeling. Het is mei 1999 en twintigduizend oncologen uit de hele wereld zijn bij elkaar op het jaarlijkse wereldcongres. Eindelijk zal duidelijk worden of er voor de behandeling bewijs bestaat.

De eerste vier studies brengen de zaal in mineur: Amerikaanse en Europese onderzoekers kunnen geen enkel voordeel aantonen.



Sjoerd Rodenhuis deed het grootste onderzoek tot nog toe naar de behandeling.

“
Sinds de fraudezaak was het politiek incorrect om te zeggen dat een hoge dosis chemo misschien kon helpen

Maar dan komt de Zuid-Afrikaanse arts Werner Bezwoda het podium op en presenteert een overdonderend positief resultaat. Van de vrouwen die hij een hoge dosis chemo heeft gegeven, blijken er na vijf jaar drie keer zoveel in leven als in de groep die de standaardbehandeling heeft gekregen.

De uitkomsten wijken zó af dat Amerikaanse oncologen argwaan krijgen. Ze dringen bij Bezwoda aan op een controle. Pas na tussenkomst van de Zuid-Afrikaanse minister van Volksgezondheid stemt hij toe. Wetenschappers vliegen naar Johannesburg waar ze dagenlang formulieren doorspitten. Er blijkt van alles mis. Een week later bekent Bezwoda dat hij data heeft verzonnen. Toestemmingsformulieren van de vrouwen ontbreken, de vraag is of zijn patiënten wel hebben bestaan. Hij wordt ontslagen, zijn studies worden teruggetrokken.

De terugslag is enorm. Jarenlang hebben vrouwen met uitgezaaide borstkanker te horen gekregen dat deze behandeling hun

leven kan redden en nu blijkt dat allemaal niet waar. 'Er ontstond een atmosfeer waarin de schuld bij de artsen werd gelegd', vertelt Rodenhuis. 'De oncologen gaven toe dat ze een enorme fout hadden gemaakt', zegt Sabine Linn. 'Ze hadden zich laten misleiden door verkeerd onderzoek. Ze zeiden: deze behandeling geven we nooit meer.'

Gelijk van Oxford

Er is één oncoloog die zich niet laat ontmoedigen. Als Sjoerd Rodenhuis in 2003 in *The New England Journal of Medicine* het grootste onderzoek publiceert dat ooit naar de behandeling is gedaan, trekt hij de voorzichtige conclusie dat een kleine groep patiënten toch baat heeft bij de behandeling. Tot nu toe hebben onderzoekers de resultaten van alle patiënten op een hoop geveegd, maar met de opmars van genetisch onderzoek wordt duidelijk dat de gemiddelde kankerpatiënt niet bestaat. De ene kanker is de andere niet, het ziet ernaar uit dat tumorcellen met bepaalde kenmerken wel goed op de zware behandeling reageren. Maar ja, verzucht hij: 'Sinds de fraudezaak was het politiek incorrect om te zeggen dat een hoge dosis chemo misschien kon helpen.'

Drie jaar later lijkt Rodenhuis, tamelijk onverwacht, alsnog gelijk te krijgen. Met tweehonderd collega's uit de hele wereld is hij afgereisd naar de universiteit van Oxford, voor een bijeenkomst met de befaamde hoogleraar medische statistiek sir Richard Peto. Peto verzamelt alle gecodeerde data uit kankeronderzoek, zonder morren beschikbaar gesteld door de beste wetenschappers, en beschikt inmiddels over cijfers van honderdduizenden patiënten. 'Hij heeft zoveel gegevens', zegt Rodenhuis, 'dat hij de resultaten bij subgroepen kan analyseren. De kans op toeval is daarbij zo klein dat je bijna denkt in de deeltjesfysica te werken, in plaats van in de geneeskunde.'

Eens in de vijf jaar presenteert

Peto een overzicht en zo zit Rodenhuis, na een gezamenlijk diner in de Harry Potter-eetzaal, de volgende ochtend achter in een volle collegezaal. Waar de Britse statisticus op een groot scherm opmerkelijke cijfers tevoorschijn haalt. Het verschil is klein, 8 procent, maar toch: het komt erop neer dat bij vrouwen met een heel sombere prognose (uitzaaiingen naar meerdere okselklieren) de zware kankerbehandeling een op de twaalf sterfgevallen kan voorkomen. Rodenhuis herinnert zich nog precies wat Peto zegt: 'Toch opmerkelijk dat zo'n eenvoudig concept zo'n significant resultaat geeft.'

Op de voorste rij springen zijn Amerikaanse collega's op. Dit nieuws mag niet naar buiten, roepen ze: 'Dan komt de hele discussie weer op gang, dan gaan die idioten weer transplanteren.' Staat de informatie al op papier?, vragen ze in lichte paniek. Dat blijkt het geval: samenvattingen van alle cijfers liggen, zoals altijd, klaar in de koffiekamer. Rodenhuis beseft dat die zullen verdwijnen, rent naar de koffiekamer en steekt een exemplaar in zijn jaszak. Terug in Amsterdam besluiten de artsen daar om verder onderzoek te gaan doen.

IV Wie zijn het wel?

Het zijn de befaamde BRCA-genen die de Amsterdamse onderzoekers naar de oplossing van het mysterie leiden. De erfelijke borstkankergenen, ontdekt in de jaren negentig, bevatten de code voor de aanmaak van reparatie-eiwitten die alledaagse breuken in het dna herstellen. Bij een defect BRCA-gen bestaat de kans dat het reparatiewerk gaat haperen, er permanente schade ontstaat en de gezonde cel in een kankercel verandert.

Maar die kankercel mist dan uiteraard ook die dagelijkse reparateur. De chemomiddelen in de zware kankerbehandeling blijken zich precies op die achilleshiel te richten. Ze veroorzaken heel veel breuken in het dna van de kankercel. Alleen in de cellen zonder reparatieploeg slaat de behandeling aan.

Dat specifieke reparatiedefect blijkt soms ook voor te komen in borstkankercellen van vrouwen zonder BRCA-mutatie. Hoe die groep te traceren? Wetenschappers van het AVL ontwikkelen een test waarmee ze kunnen achterhalen of er in de cellen van de vrouwen een dna-litteken zit. Zo'n litteken wijst op een slechte reparateur.

Ze keren terug naar de oude Nederlandse studie, waaraan 885 borstkankerpatiënten hebben meegedaan, en nemen een steekproef van 249 vrouwen. Ze onderzoeken hun borstkankercellen, die bewaard zijn gebleven. Het resultaat is indrukwekkend: in de groep zonder litteken is er geen verschil tussen de hoge en de lage dosis



Sabine Linn nam het initiatief voor nieuw onderzoek naar de borstkankerbehandeling.

“**Het gaat vaak om jonge vrouwen met een agressieve vorm van kanker. Begrijp je ons enthousiasme over de resultaten?**”

chemo. Maar in de groep met dna-litteken hebben de vrouwen die een hoge dosis chemo hebben gekregen een zeven keer lagere kans om binnen acht jaar te overlijden. 'Het gaat vaak om jonge vrouwen met een agressieve vorm van kanker', zegt Linn. 'Begrijp je ons enthousiasme?'

The New England Journal of Medicine, een van de beste vakbladen ter wereld, wijst publicatie van de studie af met als reactie: 'Die behandeling hadden we toch afgeschreven?' Het duurt vier jaar voordat de resultaten in 2014 verschijnen in het blad *Breast Cancer Research*. 'Niemand gelooft het', herinnert Linn zich. Totdat twee Duitse onderzoeksgroepen interesse tonen: ze laten tumorweefsel uit eerdere studies in Amsterdam onderzoeken op de aanwezigheid van een litteken. De resultaten zijn net zo goed. Die bevestiging geeft de laatste zet: vijftien jaar nadat fraude de behandeling van de kaart heeft geveegd, durft Linn het aan om aan het ultieme onderzoek te beginnen.

V Zoek naar deelnemers

Nu de deelnemers nog. Het agressieve subtype borstkanker is zeldzaam, in Nederland komt het jaarlijks maar bij 120 vrouwen voor. Daarom heeft Linn samenwerking gezocht met Franse en Duitse ziekenhuizen. Tot nu hebben zich twintig Nederlandse vrouwen gemeld, nog geen kwart van het aantal dat ze nodig heeft. Ze gaat nu zelf op zoek, met behulp van het landelijke registratiesysteem van pathologen. Zodra ze daarin een uitslag ziet binnenkomen die wijst op dat ene subtype, neemt ze contact op met de patholoog en vraagt of de oncoloog kan worden ingelicht. 'Artsen behandelen zoveel patiënten, ze kunnen niet bijhouden welke studies er allemaal lopen.'

De helft van de patiënten krijgt, na loting, de hoge dosis chemo met een stamceltransplantatie, de andere helft de standaardbehandeling. Hoewel voor het oogsten van de stamcellen geen pijnlijke puncties meer nodig zijn, omdat ze uit het bloed kunnen worden gehaald, blijft de behandeling zwaar, erkent Linn. 'De hoge dosis chemo maakt vrouwen erg ziek, ze worden moe, misselijk, lopen infecties op. Dat is allemaal niet fijn.' Daarom heeft het onderzoeksteam de lat hoog gelegd. De behandeling mag alleen terugkeren als de winst ervan groot is: van elke twee tot drie patiënten moet er een dankzij de hoge dosis chemo blijven leven.

Rodenhuis, inmiddels met pensioen, kijkt van afstand toe hoe Linn zijn werk voortzet en hoopt dat zij het bewijs zal vinden dat hij nooit heeft kunnen bemachtigen. 'Stel dat we echt een verschil vinden, wat zal dan het Amerikaanse standpunt zijn?', vraagt hij zich af. 'Durven de artsen het daar dan nog een keer aan?'

De jonge moeder die twee jaar geleden tegenover Sabine Linn in de spreekkamer zat, kon begin dit jaar nog meedoen aan de nieuwe studie. Ze kwam in de groep van de standaardbehandeling terecht. Ze is onlangs overleden. 'Dat verdrietige verhaal', zegt Linn, 'heeft me geïnspireerd om door te zetten.'