

VRIENDEN van het NKI/AvL

Informatie 020 - 512 2850 of www.nki.nl

Over het NKI/AvL

Het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI/AvL) is het enige instituut in Nederland dat zich uitsluitend bezighoudt met kanker. Sinds 1913 werkt het NKI/AvL aan het bestrijden van kanker door middel van patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs. Er werken ongeveer 1.700 mensen. Het NKI/AvL diagnosticeert en behandelt patiënten uit heel Nederland. Per jaar worden zo'n 5.000 mensen opgenomen en bezoeken ongeveer 98.000 mensen de polikliniek. Naast onderzoek naar het ontstaan van kanker doet het NKI/AvL veel klinisch onderzoek naar verbetering van bestaande behandelingen en de werking van nieuwe therapieën.

Wilt u ons helpen?

Het NKI/AvL zet zich elke dag in voor topkwaliteit in patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek. Maar behalve expertise en inzet is daarvoor ook geld nodig. U kunt ons werk steunen door lid te worden van de Vereniging Vrienden van Het Nederlands Kanker Instituut. Lid worden kan al vanaf € 11,- per jaar; een hogere contributie is uiteraard welkom. Het lidmaatschap staat open voor iedereen die de behandeling van kankerpatiënten en het wetenschappelijk kankeronderzoek in het NKI/AvL een warm hart toedraagt. Leden ontvangen het kwartaalblad *Antoni's Berichten*. Bent u geïnteresseerd? Belt u ons dan: (020) 512 28 50 of stuurt u ons de ingevulde antwoordkaart per post of per fax. U kunt uw gegevens ook e-mailen naar: berichten@nki.nl.

Leden werven leden

Leden van de Vereniging Het NKI kennen ons goed. Daarom helpen ze ons vaak met het werven van een nieuw lid: een

vriend of vriendin, een familielid of de bureu. Misschien wilt u ook iemand in uw omgeving interesseren voor het lidmaatschap. Of kunt u uw hobbyclub of (sport)vereniging eens wijzen op ons werk. U kunt daarvoor deze *Antoni's Berichten* (met antwoordkaart) gebruiken.

Schenking

U kunt het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis ook steunen met een schenking, legaat of erfstelling. Een schenking is mogelijk door een overschrijving te doen naar onze bankrekening (ABN/AMRO nr. 548711046) of Postbankrekening nr. 529000) ten name van het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam. Het NKI/AvL is erkend als een instelling met een algemeen nut en uw schenking komt daarom in aanmerking voor een bijzonder, verlaagd belastingtarief. Bij een schenking aan een goed doel is een bedrag van maximaal € 3.877 per twee jaar vrijgesteld van schenkingsrecht. Is het bedrag hoger, dan is het NKI/AvL elf procent schenkingsrecht verschuldigd. Uitzondering hierop zijn giften voor wetenschappelijk onderzoek: hiervoor kan de Vereniging Het NKI vrijstelling van schenkingsrecht aanvragen. Als het bedrag van uw schenking tussen de een en tien procent van uw onzuivere inkomen bedraagt, kunt u de schenking als aftrekbare gift in mindering brengen op uw belastbare inkomen.

Legaat en erfstelling

In uw testament kunt u vastleggen dat u een bedrag wilt nalaten aan het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis. U kent dan de Vereniging Het NKI een legaat toe of benoemt het NKI/AvL tot (mede-)erfgenaam. Bij een legaat geldt voor het NKI/AvL een vrijgesteld bedrag van € 7.755. Is het legaat groter dan dat bedrag, dan is over het geheel elf procent successierecht verschuldigd. Uw notaris of accountant kan u informeren over de vorm waarin u uw geld wilt besteden aan ons werk. In 2001 ontving het instituut bijna € 7 miljoen uit erfstellingen en legaten. Mocht u ons hierover nog iets willen vragen, dan kunt u contact met ons opnemen (tel. 020-512 2233, fax 020-512 2994).

Colofon

Antoni's Berichten
Uitgave van het
NKI/AvL

Redactie
afdeling PR &
Voorlichting,
Plesmanlaan 121,
1066 CX Amsterdam,
T (020) 512 2999,
F (020) 669 1449,
E berichten@nki.nl,
I www.nki.nl.

Fotografie
Audiovisueel
Centrum NKI/AvL
KopArt, Amstelveen

**Realisatie
en ontwerp**
KopArt, Amstelveen

Berichten

Kwartaaluitgave NKI/AvL Nummer 2 - zomer 2003

DNA 50 jaar bekend

Dichterbij de kern van kanker

	4
Verhuizing in september	3
Eiwitten: een nieuw diagnosemiddel?	6
Reportage Algemeen Klinisch Laboratorium	8
Onderzoek naar betere behandeling blaaskanker	10
Tamoxifentherapie toegelicht	11

NKI/AvL



Antwoordkaart

Word ook vriend van het NKI/AvL

Noteert u mij als lid van de Vereniging Het NKI:

Voorletters, naam

Adres

Postcode, plaats

Datum

Handtekening

Antwoordkaart sturen naar:

Het NKI/AvL, afd. PR & Voorlichting, Antwoordsnummer 3524, 1000 TE Amsterdam (postzegel niet nodig).

Of, nog sneller, fax ons: (020) 669 14 49 of stuur een e-mail met uw gegevens naar: berichten@nki.nl



Het is niet overal malaise ...

Nederland lijkt in een diepe crisis gedompeld. We zijn te duur, niet innovatief en sukkelen achter andere landen zoals de Verenigde Staten en Groot-Brittannië aan. We investeren al jaren te weinig in onderzoek en onderwijs en het aantal studenten

dat in een bètavak is geïnteresseerd blijft maar afnemen. Dat is allemaal waar, het is allemaal verklaarbaar en er is dan ook alle reden voor maatregelen die, naar het zich helaas laat aanzien, redelijk halfslachtig gaan uitvallen.

Maar het is niet allemaal kommer en kwel. Er wordt nog steeds uitstekend onderzoek gedaan, dat internationaal tot de top behoort. In deze komkommertijd, waarin de politici en met hen vele anderen, hun beslommeringen achter zich laten heb ik nog wel iets positiefs te melden.

Een aantal studies, uitgevoerd in of gecoördineerd door medewerkers van het NKI/AvL en recent gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften, illustreren dat dit geen loze bewering is. Deze studies hebben gemeen dat ze belangrijke invloed kunnen hebben op de behandeling van specifieke groepen kankerpatiënten. Zo laat een grote nationale studie, gecoördineerd door medisch oncoloog prof. dr. Sjoerd Rodenhuis, zien dat hogedosis-chemotherapie voor een deel van de borstkankerpatiënten met uitzaaiingen naar de lymfeklieren een aanzienlijke verbetering van overleving bewerkstelligt. Een studie, gecoördineerd door epidemioloog prof. dr. Floor van Leeuwen, toont aan dat de behandeling van patiënten met de ziekte van Hodgkin met bestraling de kans op het later krijgen van borstkanker vergroot en dat daarom opnieuw bekeken moet worden welke behandeling (chemotherapie mét of zonder radiotherapie) het lange-termijnrisico voor patiënten het meest beperkt. Dit onderzoek sluit naadloos aan bij een Europese studie, gecoördineerd door radiotherapeut Berthe Aleman van het NKI/AvL. Deze studie liet zien dat radiotherapie niet nodig is bij patiënten met een vergevorderd stadium van de ziekte van Hodgkin, wanneer met chemotherapie een complete remissie is bereikt.

Ten slotte, onze nieuwe kliniek nadert zijn voltooiing volgens schema, zonder massale kostenoverschrijdingen. Over enkele maanden kunnen de patiënten die in het NKI/AvL worden behandeld, profiteren van dit uiterst functionele gebouw met zijn ruime en rustgevende uitstraling. Een echte opsteker.

Natuurlijk heeft het NKI/AvL ook 'de brief' van het ministerie VWS gekregen met de aankondiging dat onze researchsubsidie voor volgend jaar onzeker is. Wij vertrouwen er echter op dat het NKI/AvL in staat zal worden gesteld om zijn vooraanstaande rol op het gebied van kankeronderzoek te behouden. Een daar is nu eenmaal een adequate financiering voor nodig. Bijdrage aan de kenniseconomie, precies.....

Ton Berns,
directeur wetenschapsbeleid

Verhuiskalender

- 12 september:** verhuizing polikliniek, dagverpleging, Onderzoek- en BehandelCentrum en bloedafname. Gedurende deze verhuisdag blijft alleen de bloedafname open.
- 15 september:** de nieuwe centrale receptiebalie is open voor bezoekers van poliklinieken en voor diagnostiek afdelingen
- 15 september:** verhuizing voorlichtingscentrum
- 16 september:** verhuizing afdelingen fysiotherapie en diëtetiek en de Dienst Begeleiding en Ondersteuning
- 17 september:** verhuizing afdeling creatieve therapie
- 19, 20 september:** verhuizing verpleegetages
- 22 september:** openstelling nieuwe hoofdingang

Geestelijk verzorger Pieter Kousemaker overleden

In de nacht van 16 op 17 juni is dominee Pieter Kousemaker thuis overleden. Hij is 56 jaar geworden. Pieter Kousemaker werkte twintig jaar als geestelijk verzorger in het NKI/AvL. De eerste helft daarvan vervulde hij zijn functie in opdracht van de Nederlands Hervormde Kerk. In 1994 trad hij in dienst van het NKI/AvL. Door zijn zwakker wordende gezondheid was hij



de laatste jaren soms langdurig afwezig. Dat heeft hem er echter niet van weerhouden op bevolgen en betrokken wijze zijn functie en leven inhoud te geven. Zijn collega's van de Dienst Begeleiding en Ondersteuning: "Met veel patiënten en hun naasten heeft Pieter contact gehad, intensief en soms langdurig. Met zijn taakopvatting en dienstbaarheid heeft hij betekenis gehad voor velen. Hij is zich daarvan bewust geweest, hij heeft veel gegeven en daarmee ook veel ontvangen. De contacten die hij aanging waren intens en van een bijzondere persoonlijke betrokkenheid."

Verhuizing naar **nieuwbouw** in september

Na jaren van voorbereiding en bouwactiviteiten in het zover.

Maandag 22 september 2003 opent het Nederlands Kanker

Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis de deuren van

een nieuw ziekenhuisgebouw, dat voldoet aan de eisen van de

moderne tijd. De verhuizing vindt plaats tussen 12 en 21

september. Op zaterdag 20 september worden alle opgenomen

patiënten naar het nieuwe ziekenhuis overgebracht.

Veel afdelingen en onderdelen van het ziekenhuis verhuizen naar een plek in het nieuwe ziekenhuis: de verpleegafdelingen, de polikliniek, de dagverpleging, het Onderzoek en BehandelCentrum, de bloedafname, de Dienst Begeleiding en Ondersteuning, het voorlichtingscentrum, fysiotherapie, diëtetiek, creatieve therapie, het medisch archief en de wetenschappelijke administratie.

Maar niet alle afdelingen verhuizen. Nucleaire geneeskunde, pathologie en radiologie blijven op hun oude plek. Ook blijven de locaties waar CT-scans en/of MRI-scans worden gemaakt, ongewijzigd. Omdat de hoofdingang



zich vanaf 22 september in de nieuwbouw bevindt, verandert wel de route naar deze locaties.

Meer informatie over de verhuizing vindt u een aantal weken voor de verhuizing in de speciale uitgave 'Verhuisbericht'. Opgenomen patiënten ontvangen kort voor de verhuizing een brief met voor hen specifieke informatie. Bovendien zal bij de centrale receptiebalie en andere balies in de nieuwbouw vanaf 22 september een plattegrond verkrijgbaar zijn van alle afdelingen en de (nieuwe) routes naar hun locaties.

Opening uitbreiding radiotherapie

Burgemeester Job Cohen en europarlementariër Wim van Velzen verrichtten donderdag 10 april jongstleden de openingshandeling van de uitbreiding van de afdeling Radiotherapie van het NKI/AvL. Door de uitbreiding met drie geavanceerde bestralingstoestellen, is het NKI/AvL het eerste instituut in Nederland dat een forse bijdrage levert aan de verkleining van de wachtlijsten voor radiotherapie. Tijdens de opening werd ook de ingebruikname van de nieuwe *cone beam CT lineaire versneller* gevierd. Deze versneller is een combinatie van een zogenaamde lineaire elektronenversneller en een CT-scan, waarmee tijdens de bestraling driedimensionale opnames van een patiënt kunnen worden gemaakt. De CT-scan maakt het mogelijk de tumoren nauwkeurig te lokaliseren tijdens de bestraling. Hierdoor kan een hoge bestralingsdosis worden toegediend en zeer gericht worden bestraald. Het eerste toestel is half april in gebruik genomen.





Dichterbij de kern van kanker

In 1953 ontzutselden Francis Crick en James Watson een van de grootste geheimen aan het leven: de structuur van het DNA. Vijftig jaar later is DNA ook het sleutelbegrip bij kanker. Dáár ligt de wortel van het probleem en dáár liggen ook de kansen om therapieën te verbeteren, vertelt prof. dr. Piet Borst. Volgens de voormalig wetenschappelijk directeur van het NKI/AvL, die de hele periode meemaakte en die nog altijd zijn bijdragen levert aan het onderzoek, zijn wetenschappers in een halve eeuw gekomen van 'bijna niets weten' tot 'heel veel weten'. "Daarom kunnen mensen zoals ik er moeilijk mee ophouden."

Mochten er talkshows hebben bestaan in 1953, dan is de kans klein dat Watson en Crick tot de gasten hadden behoord. Het bleef behoorlijk stil na hun publicatie van de DNA-molecuulstructuur in april 1953. Piet Borst (1934), destijds student geneeskunde, vernam er helemaal niets van. "In de biochemiecolleges, die oersaai waren, kwam de DNA-structuur niet aan bod. Nu is het een mijlpaal. Maar toen die werd neergezet, waren er maar heel weinig mensen die het belang ervan voor het medisch-biologisch onderzoek inzagen." De belangrijkste verdienste van het model was volgens Borst dat het verklaarde hoe van één DNA-molecuul twee identieke dochtermoleculen gemaakt kunnen worden. "Het is een mijlpaal, maar er is meer aan opgehangen dan er echt uit is voortgekomen. De ruimtelijke structuur heeft niet veel méér licht geworpen op de vraag hoe de erfelijke informatie in het DNA gecodeerd zit en hoe wij de eiwitten maken die verantwoordelijk zijn voor alle reacties in onze cellen. Die informatie was al min of meer bekend en is later steeds preciezer uitgewerkt."

Rare theorie

Borst leerde de molecuulstructuur van het DNA pas in de jaren zestig kennen. Maar in het kankeronderzoek, waar hij in 1958 als promovendus was toegetreden, speelde DNA geen enkele rol van betekenis. "Men had er geen flauw idee van hoe de typische eigenschappen van de kankercel verklaard moesten worden. De meest aangehangen theorieën op dat gebied, waren totaál fout, kunnen we nu zeggen.

We dwaalden rond in de mist."

Zijn eigen promotieonderzoek richtte zich op de energieproductie in cellen. "De Duitse Nobelprijswinnaar Otto Warburg dacht dat kanker ontstond doordat de energieproductie ontregeld was. Ik heb laten zien dat zijn theorie totaál onjuist was." En dan de theorie van Van Potter. "Hij dacht dat kankercellen zich misdroegen omdat ze te veel eiwitten aanmaakten. Daardoor zouden ze gedwongen zijn om te delen. En omdat ze gedwongen werden om te delen ontstond een gezwel, dat ook ging uitzaaien enzovoorts. Een héle rare theorie. Maar heel populair destijds."

Kippenkanker

De mist begon volgens hem pas op te lossen eind jaren zestig, begin jaren zeventig, toen kankeronderzoekers het DNA in het vizier kregen. "Vooral onderzoek met tumorvirussen gaf de doorslag in ons begrip van wat kanker eigenlijk is. Een virus is een klein pakketje genetische informatie dat gebruik moet maken van een gastheer cel om zichzelf te vermenigvuldigen. Bij dieren, met name kippen, kan kanker ontstaan door virussen: dat was al bekend vanaf het begin van de 20e eeuw. Maar omdat kanker bij mensen niet besmettelijk is, betekende dat weinig voor het reguliere kankeronderzoek."

Totdat een aantal Amerikaanse onderzoekers wilde weten welke genetische informatie zulke tumorvirussen precies in het DNA van een geïnfecteerde cel binnensmoken. Borst: "Het virale genetisch materiaal bleek in staat om de normale regulering van de celdeling en het celgedrag te verstoren." Dat leidde tot het inzicht dat kanker een DNA-ziekte is. "Kanker ontstaat door een beschadiging, een verandering van functie van bepaalde genen in ons DNA die betrokken zijn bij de regulatie van de celdeling en het celgedrag", doceert Borst. "Dat kan allerlei oorzaken hebben: kosmische straling, zonlicht, chemische stoffen, bepaalde virussen, maar ook foutjes die ontstaan bij het kopiëren van DNA bij de celdeling."

Echte doorbraak

Een aantal technische doorbraken hielp het moderne kankeronderzoek echt in het zadel, vult hij aan. "De eerste doorbraak was de mogelijkheid om de bouwstenen van het DNA, de baseparen, snel en precies te bepalen. Dat konden we in 1970 nog niet. In de daaropvolgende jaren zijn methoden ontwikkeld die in het laatste decennium steeds verder verfijnd en versneld zijn, zodat het nu allemaal geautomatiseerd en in een gigantisch tempo gebeurt."

De recombinant-DNA techniek was de tweede revolutie. "Die maakte het plotseling mogelijk om één stukje uit het menselijk DNA, zeg één gen, te lichten en te koppelen aan een stukje bacterieel DNA, waardoor het vermeerderd werd. Daardoor konden we in plaats van een verzameling van 30.000 genen en een hele hoop ander DNA ertussen, overgaan tot de bestudering van één gen. Dat kon je leggen naast een vergelijkbaar gen uit een kankercel. Het was iets wat bijna niemand zag aankomen, ik ook niet. Het was er plotseling - een echte doorbraak."

Wonderbaarlijk

Piet Borst verwondert zich nog altijd over de vele mechanismen die ons lichaam heeft om ontsporingen in het DNA te onderscheppen.

James Watson (l.) en Francis Crick voor hun DNA-molecuulmodel. In 1962 ontvingen zij, samen met Maurice Wilson, de Nobelprijs voor hun ontdekking. (Foto: Fotostock/Barrington Brown/Science Photo Library)

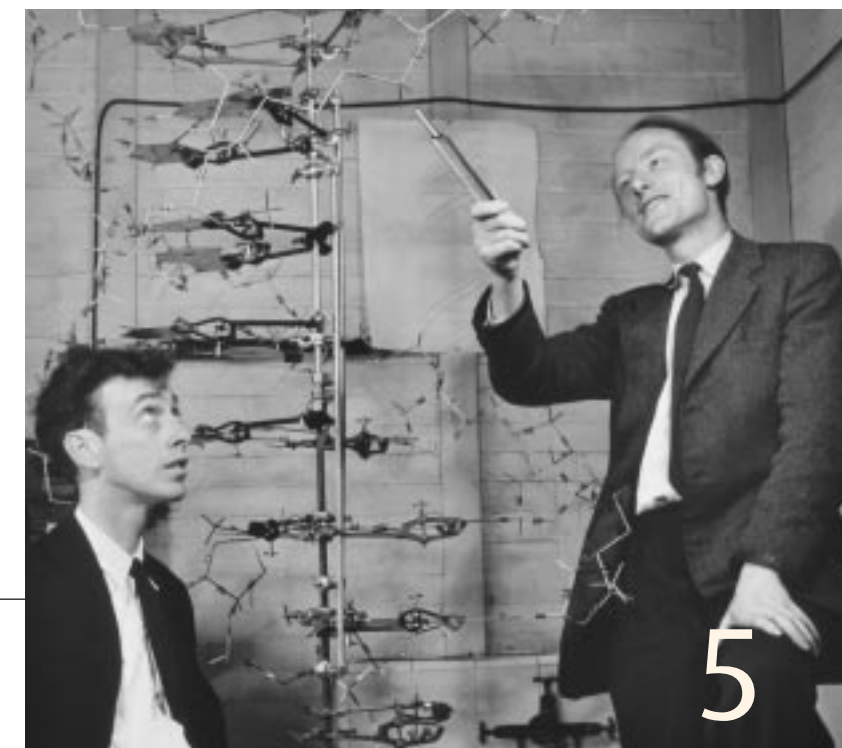
DNA, genen en eiwitten

DNA-strengen zitten opgerold in pakketjes (chromosomen) in de celkernen. Elke lichaamscel bevat het volledige DNA. Een geactiveerd gen (een 'stukje' van de DNA-keten) geeft het signaal voor de aanmaak van een specifiek eiwit. Bijvoorbeeld een eiwit dat de cel laat delen. Of een eiwit dat de deling stopzet. Of een eiwit dat je ogen blauw kleurt. Een normale cel activeert precies die genen die op een bepaald moment nodig zijn.

"Eén abnormaal gen is niet voldoende om een cel om te zetten in een kankercel. En twee ook niet! In het algemeen zijn er zo'n vijf tot zeven afwijkingen nodig voordat een cel zich kan gaan gedragen als een kankercel. We hebben gigantisch veel genen die alleen tot taak hebben om te zorgen dat cellen niet ontsporen. We hebben ook heel veel genen die ervoor zorgen dat de cel, als er toch van alles misgaat, zichzelf om zeep helpt: een soort programma daarvoor ligt klaar. Wonderbaarlijk! Een kankercel moet dat programma dan ook afschakelen om te kunnen overleven. We zijn dus aan alle kanten beschermd. Daarom zijn er mensen die een leven lang sigaretten roken en niet dood gaan aan kanker. Hoe is het mogelijk, als je weet wat een DNA-beschadiging dát met zich meebrengt! Er zijn heel veel controlelagen om te voorkomen dat wij kanker krijgen."

Nieuwe geneesmiddelen

Helaas zijn die beschermingsmechanismen niet onfeilbaar: één op drie mensen krijgt in zijn leven kanker. Maar Borst verwacht dat de verworven inzichten vruchten gaan afwerpen voor beter toegespitste behandeling. "De kern van het probleem is: welke genen zijn beschadigd? Dat bepaalt het gedrag van de kankercel. In de toekomst hopen we van elk gezwel te kunnen vaststellen (vervolg op pagina 7)



DNA-structuur vijftig jaar bekend

'Vliegende Eiwitten': een nieuw diagnosemiddel?

Nieuw apparaat NKI/AvL maakt gevoelige eiwitdetectie mogelijk

Het idee dat mensen met kanker andere eiwitten in het bloed afgeven dan mensen zonder kanker bestaat al langer. Een gevoelige bepalingmethode om dit te kunnen aantonen was echter nog niet voorhanden. Een nieuw apparaat in de gezamenlijke apotheek van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en het Slotervaartziekenhuis, maakt dit onderzoek nu wel mogelijk.

Apotheker prof. dr. Jos Beijnen geeft een toelichting.

De SELDI-TOF-MS (*Surface Enhanced Laser Desorption Time-Of-Flight Massspectrometrie*), is een recent in de Verenigde Staten ontwikkelde, zeer gevoelige techniek waarmee eiwitten in lage concentraties in serum van patiënten kunnen worden opgespoord. Het nieuwe apparaat biedt veelbelovende verwachtingen voor de diagnose en behandeling van kanker. In de apotheek van het NKI/AvL en het Slotervaart ziekenhuis, is een onderzoek hiernaar gestart. Jos Beijnen, hoofd van de apotheek: "Eerst gaan we met de SELDI-TOF-MS onderzoeken of wij verschillen kunnen aantonen in eiwitprofielen tussen mensen met en zonder borst- en ovariumkanker, twee

veelvoorkomende kankersoorten. Ook zullen we nagaan of we op basis van een eiwitprofiel kunnen voorspellen of een patiënt wel of geen baat zal hebben bij chemotherapie. En wat we natuurlijk ook willen weten is: wat zijn nu precies die eiwitten die je bij patiënten aantreft, wat zijn hun functies en waar komen ze vandaan?" De kennis die met dit type onderzoek wordt vergaard kan hopelijk op termijn worden aangewend voor diagnostische doeleinden. Jos Beijnen: "Het zou fantastisch zijn als we op basis van het eiwitprofiel in een druppeltje bloed in een vroegtijdig stadium kunnen vaststellen of iemand wel of niet een tumor heeft of dat we kunnen voorspellen of een patiënt wel of geen baat zal hebben bij een behandeling met chemotherapie!"

Onderzoek

Het onderzoek gebeurt in nauwe samenwerking met twee afdelingen binnen het NKI/AvL: klinische chemie (dr. Hans Bonfrèr en Tiny Korse) en medische oncologie (prof.dr. Jan Schellens). De afdeling klinische chemie van het NKI/AvL beschikt over een grote 'serabank' waarin serum van patiënten die in de afgelopen jaren verzameld is, opgeslagen ligt. Beijnen: "Door het opgeslagen materiaal te gaan analyseren van patiënten waarvan we nu weten dat de chemotherapie wel of niet gewerkt heeft, kunnen we onderzoeken of we dat al hadden kunnen voorspellen op grond van het eiwitprofiel in het serum voor aanvang van de behandeling. Dergelijke (prospectieve) studies staan ook gepland voor toekomstige patiënten." Inmiddels is promovendus Marie-Christine Gast aangesteld om de juiste condities te onderzoeken waarin de verschillen tussen de eiwitprofielen van patiënten en gezonde mensen kunnen worden aangetoond.

Beijnen: "Dit is geen sinecure en vereist zorgvuldig analytisch werken. Immers, bloed kan wel honderdduizenden verschillende eiwitten bevatten, sommige in heel hoge concentraties, andere in heel lage concentraties. Het wordt de kunst om de relevante eiwitten uit het serum op te pikken. De eiwitprofielen zijn vaak complex. Dit vergt ook veel van de software van het apparaat en verdere gegevensverwerking. Het is een heel jong vak en er moet nog veel ontwikkeld worden."

Belangrijke stap

Doordat het vak nog zo jong is, zal het nog wel een aantal jaren duren voordat deze techniek een plaats heeft veroverd binnen de diagnostiek en bij de klinische behandeling van de kankerpatiënt. Maar met de investering die het NKI/AvL heeft gedaan in de SELDI-TOF-MS is een eerste belangrijke stap gezet.

Massaspectrometrie in de apotheek van het NKI/AvL en Slotervaart

Massaspectrometrie is een heel gevoelige techniek waarmee stoffen worden gedetecteerd op basis van hun gewicht (massa-ladingsverhouding). De apotheek van het NKI/AvL en Slotervaart heeft inmiddels een jarenlange ervaring opgebouwd met massaspectrometrie. De techniek wordt gebruikt om bijvoorbeeld bij fase I-onderzoek inzicht te krijgen in hoe nieuwe cytostatica (antikankergeneesmiddelen) worden afgebroken in het lichaam van patiënten en hoe ze worden uitgescheiden. De apotheek beschikt over vijf massaspectrometers en dit jaar kan hopelijk ook de uitbreiding naar een zesde systeem worden gerealiseerd. Naast de nieuwe SELDI-TOF-MS die eiwitten detecteert, worden met drie andere apparaten voornamelijk geneesmiddelen in plasma/urine van patiënten gemeten. Het vijfde systeem, de onlangs aangeschafte ultragevoelige ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer), is speciaal bedoeld voor de bepaling van metalen, zoals platina gebonden aan DNA en afkomstig uit de cytostatica cisplatine, carboplatine en oxaliplatine.

Hoe werkt de eiwit-massaspectrometer?

Prof. dr. Jos Beijnen: "Voor de eiwitmeting door de 'eiwit-massaspectrometer' SELDI-TOF-MS wordt gebruik gemaakt van eiwit-chips. Dat zijn aluminiumplaatjes met acht kleine inkepingen, waarop een coating is aangebracht. Op iedere positie wordt een monster (van patiënt 1, 2, 3 etc) aangebracht. Tien microliter serum (1/5 deel van een druppel) is doorgaans voldoende. Door de coating worden de te analyseren eiwitten 'vastgehouden' waarbij vervolgens de rest van het serum wordt weggespoeld. De eiwitchip wordt daarna in de massaspectrometer geplaatst. In de vacuümbuis in het apparaat wordt de chip 'beschoten' door een laser. Daardoor raken de eiwitten los en gaan ze 'vliegen'. In een elektrisch veld bewegen zij zich dan van de chip naar een detector. De tijd dat het eiwit erover doet om van de chip naar de detector te vliegen, de time-of-flight (TOF), is evenredig aan de massa. Afhankelijk van de zwaarte van het molecuul duurt de vlucht dus korter of langer. Door het verschil in tijd kunnen de eiwitten onderling herkend worden en ontstaat het eiwitprofiel."

welke genen veranderd zijn. Hopelijk leren we dan ook de beste behandeling voor die patiënt te voorspellen. Dat begint te komen. Er zijn inmiddels technieken, microarrays en DNA-chips, om grote hoeveelheden genen te analyseren in een klein tumormonster dat we voor aanvang van de therapie bij de patiënt kunnen afnemen. De hoop is dat we met die steeds verfijnder kennis ook verfijnder therapie kunnen toepassen." Eén toepassing is het vooraf bepalen of een tumor van een patiënt gevoelig is voor chemotherapie. Want chemotherapie heeft niet bij alle patiënten het gewenste effect. "Dat is heel vervelend, want als je geen baat hebt van chemotherapie, dan krijg je tóch de bijwerkingen. Of je er baat van hebt of niet, hangt af van de genen die 'aan' of 'uit' geschakeld staan in de kankercel. Dát kunnen we steeds beter bepalen. Ik denk dat we met een jaar of vijf daardoor patiënten een hoop niet-werkzame therapieën kunnen besparen."

Bovendien verwacht Borst dat de farmaceutische industrie geneesmiddelen zal ontwikkelen die, in tegenstelling tot huidige chemotherapie, alleen cellen met een afwijkend element in het DNA aanpakken. "Middelen die een blok zetten op de ontregelde genen." Glivec, een middel voor mensen met twee vrij zeldzame vormen van kanker, is het eerste dat op die manier werkt. Het blokkeert de werking van een beschadigd gen dat cellen voortdurend aanzet tot deling. De ontwikkeling ervan duurde tien jaar. "Ik denk dat de komende tientallen jaren steeds meer doelgerichte chemotherapie beschikbaar zal komen, met ook steeds meer combinaties. Want als je zeven ontregelde genen in de kankercel kunt blokkeren, dan zal dat beter werken dan wanneer je er maar een of twee blokkeert. Mensen met uitgezaaide kanker zullen daarmee beter behandeld kunnen worden. Wellicht ook dat sommige vormen van niet-uitgezaaide kanker beter te behandelen zijn met chemotherapie. Wie weet komen we ooit op een punt dat bepaalde vormen van kanker helemaal met chemotherapie kunnen worden behandeld. Dat ligt nog ver weg... maar we kunnen, juist omdat we zo veel méér weten dan vijftig jaar geleden, nu beter zien waar het naar toe gaat."

De DNA-structuur: double helix

DNA bestaat uit twee stevige om elkaar gedraaide strengen met dwarsverbindingen. De dwarsverbindingen bestaan elk uit twee basen. Er zijn totaal vier basen: adenine (A), guanine (G), thymine (T) en cytosine (C). In de dwarsverbindingen combineert A altijd met T en C altijd met G. Bij de celdeling splitst de streng in tweeën. Enzymen in de cel lezen de genetische informatie van elke streng af. Als er op de matrijsstreng een A staat, dan zoekt het enzym er een T bij en maakt deze vast aan de groeiende keten. Er vormen zich nu twee dubbele strengen: een voor de oude cel, en een voor de nieuwe.



Doktersassistente Edith Visser, laborant Christiaan Meeues, hoofd bloedafname Els Platte en laborante Addy Baan leunen over een bloedafname-kar die meegaat op de prikronde op de afdelingen.

Algemeen Klinisch Laboratorium: Bijenkorf vol mensen en machines

Bedrijvigheid alom op het algemeen klinisch laboratorium (AKL). "Maandag is meestal een drukke dag, want dan willen de artsen weer nieuwe gegevens hebben over hun patiënten", zegt doktersassistente Edith Visser. Ze maakt de kar in orde, waarmee zij en analist Christiaan Meeues vandaag naar de vijfde etage gaan om bloed af te nemen bij elf patiënten. Deppers, alcohol, naalden, buisjes, de juiste computer-uitdraai en de bijbehorende etiketten met barcodes. Alles aanwezig? Op naar de lift. Dat de analist meegaat met bloedprikken op de verpleegafdeling is regel in het lab. Zo komt degene die achter de labtafel staat ook in contact met de persoon van wie het bloed wordt geanalyseerd. Patiënten kunnen zo geen nummers worden. "Het vergroot de betrokkenheid en de zorgvuldigheid," meent hoofdanalist René Gleym.

Bloedglucose

Christiaan vraagt -volgens protocol- de patiënt naar zijn geboortedatum, nadat hij heeft vastgesteld dat de naam in ieder geval klopt. Christiaan

krijgt niet meteen antwoord: om zijn geboortedatum te kunnen zeggen, moet de man een vinger leggen op de tracheostoma waarmee hij ademt. Edith treft ook een situatie die de vijfde etage kenmerkt: zij moet een patiënt prikken die fotodynamische therapie heeft ondergaan. De kamer is verduisterd, omdat de patiënt na injectie van de lichtgevoeligmakende stof nauwelijks in aanraking mag komen met licht. Alleen een zwak, afgedekt lampje mag even aan als Edith de ader moet opzoeken en aanprikken. Dat lukt: als ze de kamer uitkomt, zijn de buisjes gevuld. Een paar nuchtere bloedglucosebepalingen die artsen hebben aangevraagd, vallen in het water. De patiënten in kwestie zijn al aan hun ontbijt begonnen. Hun bloedglucosewaarden zijn niet meer zoals ze waren vóór de eerste happen, tegen de tijd dat Edith en Christiaan komen prikken.

Cito!

Edith kent een van de patiënten inmiddels goed. Ze lachen allebei als ze

zijn naam en geboortedatum nagaan. 'Nog steeds ongewijzigd', zegt de man, die behulpzaam het blauwe bekkentje, met de daarop vastgeklepte gele naaldenbeker, voor Edith vasthoudt. Om zijn linkerarm schuift Edith de groene elastische band, waardoor de ader mooi volloopt. Zodra de naald erin zit, maakt Edith de band weer los. De eerste buis vult zich, bij de tweede hapert de diepdonkerrode stroom even. Aanleiding voor een veelgemaakt grapje. "Bloed op? Jullie komen ook zo vaak prikken..." In de lange gang, bij de bloedafname op de eerste etage, zit al een aantal patiënten te wachten. Ze komen van de polikliniek of krijgen chemotherapie in dagbehandeling. Daaraan voorafgaand moet eerst worden bekeken of de bloedwaarden in orde zijn. De buisjes van deze patiënten worden met de kreet 'Cito!' het lab binnengebracht en meteen verwerkt. Binnen een uur kan de arts de uitslag in de computer opzoeken. Over computers gesproken. Bijna onvoorstelbaar dat dit laboratorium ooit zonder heeft gefunctioneerd. Toch lukte dat, weet laborante Addy Baan, die al 26 jaar in het AKL werkt. "Ze maken het werk wel gemakkelijker, maar ze maken ons gelukkig niet overbodig. Toen ik hier kwam was dit een heel klein laboratoriumpje met de patiëntgegevens in een kaartenbak."

Eigen bloedbank

Bij iedere patiënt die gepland ter operatie gaat, wordt van tevoren tweemaal een bloedgroepbepaling en een antistoffenscreening gedaan. Die laatste is drie maanden geldig, tenzij de patiënt in de tussentijd donorbloed heeft gekregen. Dan moet drie dagen na de transfusie de antistoffenscreening opnieuw. Addy: "Wij kunnen in ons lab alleen bepalen of er irregulaire antistoffen in het bloed zitten. Als dat zo is, gaat het bloed naar de Bloedbank Noord-West, waar ze kunnen bepalen welke antistoffen dat zijn. Zo kunnen we het bloed nauwkeurig typeren. Dat heeft als voordeel dat je gevaarlijke transfusiereacties kunt voorkomen, die optreden als het donorbloed een antigeen bevat, waartegen de patiënt al antistoffen heeft. Die zouden dan hevig in de aanval gaan en het donorbloed afbreken." Bij alle operaties (gepland of spoed) is het contact tussen het AKL en de OK intensief. Bij elke geplande operatie wordt van tevoren passend donorbloed voor de patiënten in kwestie klaargelegd in de bloedbankkoelkast. Als meer bloed vloeit dan is voorzien, belt de OK het lab, waarvan iemand het donorbloed (of het plasma of de bloedplaatjes) direct uit de eigen voorraad komt brengen. Bij spoedoperaties verloopt tussen aanvraag en aflevering uiteraard veel minder tijd, waarin ook een bloedgroepbepaling en antistoffenscreening met spoed moeten plaatsvinden. Dat vereist een continue staat van paraatheid van de bloedbank in het lab. Ook tussen de Intensive Care en het AKL is steeds nauw overleg. De toestand van IC-patiënten is labiel, waardoor transfusies en bloedanalyses vaak nodig zijn.

Barcodes

Intussen zijn op de gang bij de bloedafname alle stoelen bezet. Patiënten komen, voor ze plaatsnemen, eerst hun formulier afgeven bij hoofd bloedafname, Els Platte, die het verwerkt in de computer. Daarna produceert de Zebraprinter voor de bloedbuizen de stickers met barcodes en de naamlabels. De barcodes zijn bestemd voor de infrarode 'ogen' van de bloedanalyserende computers. Op het lab werkt Christiaan met een haematologie-apparaat, waarmee alle afwijkingen van het normale bloedbeeld kunnen worden opgespoord. Als de arts bijvoorbeeld leuko's diff. heeft aangevraagd, gaat dit apparaat na in welke percentages de verschillende witte bloedcellen in het plasma voorkomen.

Stamcellen

Het AKL draagt ook zorg voor leukaferese, waarvoor een aantal analisten speciaal is getraind. Addy is een van hen. Bij leukaferese worden stamcellen geoogst bij patiënten die een hoge-dosis chemokuur zullen ondergaan. Na de kuur krijgen ze hun eigen stamcellen terug, opdat hun beenmerg (dat als bijwerking van de kuur wordt lamgelegd) zich snel kan herstellen. Geen beenmerg betekent immers: geen immuunsysteem en dat is levensgevaarlijk.

Bij leukaferese sluit de analist de patiënt via een katheter in de liesader aan op een apparaat, dat stamcellen uit het bloed kan filtreren. Dat betekent dat de analist minstens een dagdeel met de patiënt in een kamertje zit. Want die moet er continu blijven. De katheter kan verstopt raken, de patiënt kan onwel worden van het middel dat meedruppelt om stolling te voorkomen, de analist moet de kleur bewaken van het laagje waaruit de stamcellen moeten worden opgezogen...

"Intensieve uren. Vaak beginnen patiënten spontaan over hun ziekteproces te praten. Ze zitten er bij de leukaferese nog middenin: het zwaarste deel van hun behandeling moet nog komen. Ik weet meestal wel van nature wat ik dan moet zeggen. Maar binnenkort hebben we een gesprek met een maatschappelijk werker van DBO, om ons steun te geven bij het omgaan met deze emotionele contacten."

Nachtrust

Om 13:30 uur arriveert de laborant(e) die avonddienst heeft. Deze blijft tot 22:00 uur en is daarna tot 8:15 uur de volgende dag oproepbaar. De oproepbare laborant(e) is meer nachtrust gegund, sinds de verpleegkundige WAN-hoofden op het lab hebben kunnen leren zelf het bloedgasapparaat te bedienen. "Handig apparaat," zegt Addy, "want behalve het bloedgas en de zuurtegraad bepaalt het ook het gehalte natrium, kalium, chloor, hemoglobine en geïoniseerd calcium. Dan weet de arts uit dat ene buisje bloed meteen een heleboel meer. Natuurlijk komen we in huis als het nodig is. Bij nachtelijke spoedoperaties zijn we er binnen 45 minuten." In het weekend is het lab minimaal bezet. Op zaterdag beginnen twee laboranten om 8:00 uur. Een gaat om 13:30 uur naar huis en blijft oproepbaar tot de volgende ochtend, de ander gaat om 15:30 uur naar huis. Zondag zijn ze allebei weer om 8:00 uur present, waarbij de rollen worden omgedraaid. Werk is er genoeg, in het weekend. Het bloed van de op vrijdag geopereerde patiënten wordt onder de loep genomen, evenals dat van de patiënten die maandag aan de beurt zijn en zich zondagavond melden op de verpleegafdelingen. Er worden zaken verwerkt en klaargelegd, aanvragen voldaan, uitslagen verwerkt, als het rustig is. Ook in deze bijenkorf is het nooit stil.



Betere behandeling

blaaskanker mogelijk door nieuwe techniek

Sinds april is de afdeling Radiotherapie een nieuw bestralingsapparaat (*de cone beam CT lineaire versneller*) rijker. Met het zeer geavanceerde apparaat, waarin een CT-scan is ingebouwd, is het mogelijk ook bewegende tumoren nauwkeurig te bestralen. Radiotherapeut Floris Pos onderzoekt nu hoe het apparaat kan worden ingezet bij het verbeteren van de behandeling van blaastumoren. Uiteindelijke doel is het introduceren van een blaassparende behandeling.

Floris Pos: "Het streven is een genezende behandeling die de kanker vernietigt én patiënten hun blaas laat houden."



Radiotherapeut Floris Pos werkt - samen met collega's in het NKI/AvL - aan een studie van mogelijkheden om bij blaaskanker het te bestralen gebied zoveel mogelijk te beperken tot het tumorgebied (in plaats van de hele blaas), met behulp van meerdere CT-scans en individuele marges.

Orgaansparende behandelingen

De behandeling bij een in de spierlaag groeiende, niet-uitgezaaide blaaskanker bestaat momenteel meestal uit het verwijderen van de gehele blaas met de aanleg van een kunstmatige blaas of een uitgang voor de urine, een urostoma. Hoewel de operatietechnieken en de stomazorg de laatste jaren sterk zijn verbeterd blijft een behandeling waarbij de eigen blaas wordt behouden de meest ideale oplossing. Floris Pos: "Ook de behandeling van blaaskanker volgt de tendens van de laatste decennia, waarin de aandacht voor orgaansparende behandelingen is toegenomen. Waar we heen willen, is een genezende behandeling die de kanker vernietigt én patiënten hun blaas laat houden. Net als bij de behandeling van bijvoorbeeld borstkanker kan de radiotherapie hierbij een centrale rol gaan spelen. Wel moet dan eerst de behandeltechniek verbeterd worden."

Doelgerichter

Kanker in de blaas is een lastig doelwit voor een bestraling. De blaas zwelt en krimpt op geleide van de hoeveelheid urine die de nieren erin lozen en die eruit wordt geplast. Bovendien varieert de plaats en vorm van de blaas in de met beweeglijke darmen gevulde onderbuik aanzienlijk. Dat is er de oorzaak van dat de positie waarop de tumor zich in het lichaam bevindt bij iedere bestraling behoorlijk verandert.

Om er zeker van te zijn dat de tumor ondanks die verplaatsingen wel adequaat wordt bestraald, en zich niet buiten de stralenbundel bevindt, wordt tot nu toe bij de bestraling van een blaastumor de gehele blaas met een ruim gebied eromheen bestraald. De kans op schade aan de blaasfunctie en omringend weefsel (toxiciteit) stelt daarbij een grens aan de dosis. Hogere stralingsdoses zouden meer effect hebben op de tumor, maar ook gezond weefsel vernietigen, met grote kans op blijvende beschadiging van (de functies van) de blaas en de darmen. Een techniek waarmee het te bestralen gebied verkleind wordt tot de blaastumor zelf, kan een verhoging van de bestralingsdosis en daarmee een verbetering van de behandeling mogelijk maken.

Cone beam CT lineaire versneller

Met de nieuwe *cone beam CT lineaire versneller* die de afdeling Radiotherapie van het NKI/AvL op 10 april in gebruik heeft genomen, is het mogelijk dergelijke 'bewegende tumoren', zoals blaastumoren nauwkeurig te lokaliseren. Dit apparaat combineert een lineaire versneller (= bestralingsapparaat) met een CT-scan, waarmee vlak voor of tijdens de bestraling driedimensionale beelden van de inwendige patiënt kunnen worden gemaakt. Door de positie en de omvang van de blaas en daarmee van de tumor kort van tevoren in beeld te brengen terwijl de patiënt in dezelfde positie ligt als bij de bestraling, is het mogelijk doelgerichter te bestralen.

In plaats van de hele blaas te bestralen - wat nu de standaard is - kan een radiotherapeut dan alleen het gebied bestralen waar de tumor zich bevindt. Floris Pos: "Op basis van meerdere CT-scans wordt de beweging van de blaastumor in kaart gebracht door middel van de techniek *Adaptive Margin Strategy*. Dat gebeurt bij iedere individuele patiënt die aan het onderzoek deelneemt. Vervolgens worden op grond van die gegevens op de computer doelgebieden voor de bestraling weergegeven. Zo'n doelgebied stelt het deel van de blaas voor waar de tumor zich zou moeten bevinden, rekening



houdend met alle bewegingsmogelijkheden van iemands individuele blaas. Het bepalen van een doelgebied met deze methode levert een zinvolle en veilige beperking op van het te bestralen gebied, zo is de gedachte."

Onderzoek

De eerste stap in het onderzoek rond de cone beam CT lineaire versneller en blaaskanker is om het bestralingsveld te verkleinen. De tweede stap wordt om de bestralingsdosis te verhogen zonder dat de kans op ernstige complicaties in de omgeving van de blaas toeneemt. Pos: "De ervaring met CT-gestuurde bestraling moet nog groeien: van de cone beam CT lineaire versneller zijn er nog maar vier ter wereld. Er zal nog veel onderzoek mee moeten worden gedaan, om optimale methodes te ontwikkelen voor selectieve bestraling van blaaskanker. Maar de introductie van een meer effectieve, blaassparende behandeling van blaastumoren, waarmee een groot deel van de mensen met blaastumoren behandeld kan worden, is met het nieuwe bestralingsapparaat al veel dichterbij."

Blaaskanker

De blaas is een holle spier die van binnen is bekleed met slijmvlies, het urotheel. Meer dan 90 procent van de gevallen van blaaskanker (zo'n 2250 diagnoses per jaar in Nederland) ontstaan uit het urotheel. Deze kan zich beperken tot het slijmvlies of doorgroeien (infiltreren) in de blaaspijs. Als dit het geval is, bestaat een in opzet genezende behandeling in principe uit het verwijderen van de blaas met naburige lymfeklieren. Als deze zware ingreep te riskant of te belastend is vanwege de conditie of de hoge leeftijd van een patiënt, is het advies met radiotherapie te behandelen.

Aanvullende bestraling bij Hodgkinpatiënten niet altijd meer nodig

Of mensen die behandeld worden voor de uitgebreide vorm van de ziekte van Hodgkin wel of geen aanvullende bestraling nodig hebben, hangt af van de reactie op zes tot acht medicijnkuren. Dit blijkt uit een publicatie in *The New England Journal of Medicine* van 12 juni, van radiotherapeut-oncoloog Berthe Aleman van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI/AvL) en internist-hematoloog John Raemaekers van het Universitair Medisch Centrum St Radboud, namens de *EORTC Lymphoma Group*.

De ziekte van Hodgkin – een vorm van lymfeklierkanker – wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 350 mensen vastgesteld. De behandeling van mensen met de ziekte van Hodgkin is vrijwel altijd gericht op genezing. Veertig jaar geleden bestond de behandeling nog alleen uit bestraling (radiotherapie). Momenteel bestaat de behandeling meestal uit medicijnkuren (chemotherapie) met aanvullende bestraling. De resultaten van de behandeling met moderne chemotherapie en radiotherapie zijn in de laatste decennia sterk verbeterd. Verdere verbeteringen van de behandeling zijn gericht op het verminderen van het aantal (late) bijwerkingen, waaronder verminderde vruchtbaarheid en

schildklierfunctie, verhoogde kansen op hart- en vaatziekten en verhoogde kans op het krijgen van een ander type kwaadaardige ziekte.

Aanvullende bestraling

Uit de publicatie in *The New England Journal of Medicine* blijkt dat met een aanpassing van de huidige behandeling er grote kans bestaat op een vermindering van het aantal bijwerkingen. De publicatie is gebaseerd op een internationaal onderzoek van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group* onder 739 patiënten in 42 Europese ziekenhuizen. Studiecoördinatoren Berthe Aleman (NKI/AvL) en John Raemaekers

(UMC St Radboud in Nijmegen) concluderen namens de *EORTC Lymphoma Group* dat de belastende, aanvullende bestraling niet altijd meer nodig is. Patiënten bij wie de uitgebreide vorm van de ziekte van Hodgkin (stadium 3 of 4) al volledig verdwenen is na zes tot acht medicijnkuren (met MOPP ABV chemotherapie), hoeven geen aanvullende bestraling meer te ondergaan.

In de publicatie adviseren de onderzoekers aanvullende bestraling alleen nog toe te passen als na de chemotherapie nog steeds tekenen van activiteit van de ziekte worden gevonden.

Vermindering bijwerkingen

De onderzoekers verwachten dat op de lange duur (vijftien tot dertig jaar) zal blijken dat het achterwege laten van de aanvullende bestraling leidt tot minder bijwerkingen.

Vervroegde overgang ‘helpt’ risico borstkanker na bestraling voor ziekte van Hodgkin te verminderen

Vrouwen met de ziekte van Hodgkin die voor hun 40ste jaar een bestralingsbehandeling hebben gekregen, hebben een sterk verhoogde kans op borstkanker. Uit eerder onderzoek van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis bleek al dat ongeveer één op de zes vrouwen borstkanker krijgt in de periode tot 25 jaar na de bestraling. Uit nieuw onderzoek van prof. dr. Floor van Leeuwen van het NKI/AvL, blijkt dat dit risico kleiner is voor vrouwelijke overlevenden van de ziekte van Hodgkin, die vervroegd in de overgang komen. Op 2 juli werd het onderzoek gepubliceerd in *The Journal of the National Cancer Institute*.

De ziekte van Hodgkin – een vorm van lymfeklierkanker – wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 150 vrouwen vastgesteld. Prof. dr. Floor van Leeuwen en collega's uit het Erasmus MC-Daniel den Hoed, Leids Universitair Medisch Centrum en het Catharina-Ziekenhuis in Eindhoven hebben onderzoek gedaan naar bestralingsdosis, chemotherapie en het optreden van de menopauze (in relatie tot het risico op borstkanker) bij 225 vrouwen bij wie voor het 40ste levensjaar de ziekte van Hodgkin werd vastgesteld. Zij vergeleken deze factoren tussen 48 vrouwen bij wie vijf jaar of langer na

de diagnose van de ziekte van Hodgkin borstkanker was opgetreden en 175 vrouwen bij wie dat niet het geval was.

Vervroegde overgang

Uit het onderzoek blijkt dat bij patiënten die met zowel radiotherapie als chemotherapie werden behandeld, de kans op borstkanker 61 procent lager was dan voor patiënten die alleen bestraald werden. Volgens de onderzoekers heeft dit te maken met de vervroegde overgang, waar veel vrouwen mee te maken krijgen die met chemotherapie worden behan-

deld voor de ziekte van Hodgkin: vrouwen die voor hun 40ste in de overgang waren gekomen, hadden negentigprocent minder kans op borstkanker. Dit wordt door de onderzoekers als aanwijzing gezien dat eierstokhormonen een rol spelen bij het bevorderen van tumorgroei in de borsten. Uit het onderzoek wordt verder duidelijk dat patiënten die een relatief hoge dosis bestraling op de borst kregen een hoger risico op borstkanker hebben dan patiënten die een lagere dosis straling ontvingen. Dit betekent dat Hodgkinpatiënten die in recente jaren een lagere bestralingsdosis hebben gekregen, ook een minder sterk verhoogde kans op borstkanker hebben dan patiënten die in de jaren tachtig en negentig zijn behandeld.

Controleren

Gezien het verhoogde risico op borstkanker, worden vrouwen die voor hun 40ste jaar zijn bestraald vanwege de ziekte van Hodgkin geadviseerd regelmatig de borsten te laten controleren door de huisarts of een specialist.

Kans op terugkeer borstkanker minder groot na zeer hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie

Een zeer hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie leidt tot minder kans op terugkeer van borstkanker dan de huidige standaardbehandeling van borstkanker. Dit blijkt uit een groot Nederlands onderzoek onder 885 vrouwen, gecoördineerd door medisch oncologen prof. dr. Sjoerd Rodenhuis van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en prof. dr. Liesbeth de Vries van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Een publicatie over het onderzoek verscheen donderdag 3 juli in *The New England Journal of Medicine*.

Jaarlijks krijgen ongeveer 10.000 Nederlandse vrouwen borstkanker. Een deel van hen heeft bij diagnose uitzaaiingen naar de lymfeklieren in de oksel. Voor deze vrouwen is de kans op genezing groter als zij naast een operatie en bestraling ook nog worden behandeld met chemotherapie en/of hormonale behandeling om eventuele zeer kleine uitzaaiingen naar botten en organen, zoals lever en longen, te doden (adjuvante behandeling).

61 procent vrij van ziekte

Voor jongere patiënten met een hoog risico werd tot een aantal jaren geleden als adjuvante behandeling vaak ‘hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie’ toegepast. De intensieve behandelingen kunnen het beenmerg onherstelbaar beschadigen. De transplantatie is nodig om het beenmerg weer te laten herstellen. Met behulp van beenmergtransplantatie of met de modernere stamceltransplantatie is het mogelijk om een circa tienmaal hogere, en dus hopelijk effectievere dosering chemotherapie toe te dienen dan onder normale omstandigheden. De behandeling met hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie wordt echter minder vaak toegepast sinds bleek dat een Zuid-Afrikaans onderzoek, dat het nut van een hoge dosis chemotherapie leek te bewijzen, op wetenschappelijke fraude berustte.

Uit de huidige publicatie in *The New England Journal of Medicine* blijkt echter dat een behandeling van borstkankerpatiënten met hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie wel degelijk effectief is voor patiënten met een hoog risico op terugkeer van borstkanker: patiënten met tien of meer okselklieruitzaaiingen. Na de hoge dosis chemotherapie was vijf jaar na de behandeling 61 procent van de patiënten met tien of meer okselklieruitzaaiingen nog vrij van ziekte, na een standaardbehandeling was dit 51 procent. Aan het onderzoek deden 885 patiënten mee van tien Nederlandse ziekenhuizen: alle acht academische centra, het Medisch Spectrum Twente en het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

HER-2/neu negatieve borstkanker

Ook trekken de onderzoekers voorzichtig de conclusie dat de hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie voordelen biedt voor patiënten met tumoren die ‘HER-2/neu negatief’ zijn (ongeveer tachtig procent van de borstkankers). Uit dit onderzoek blijkt dat van de 620 patiënten met HER-2/neu negatieve borstkanker na vijf jaar nog zeventig procent van de patiënten die hoge dosis chemotherapie hadden ontvangen ziektevrij te zijn, tegen slechts 58 procent na een gewone behandeling. De onderzoekers raden aan om deze voor de praktijk zeer belangrijke bevinding verder te onderbouwen met vervolgonderzoek.



Hoe zit 't nu **precies** met tamoxifentherapie?

Het artikel over tamoxifenresistentie in de vorige uitgave van *Antoni's Berichten* heeft voor ongerustheid gezorgd bij een aantal van de vele borstkankerpatiënten die het middel gebruiken. In het artikel zijn de factoren onderbelicht gebleven, die de kans op terugkeer van hormoongevoelige borstkanker beïnvloeden.

Borstkankerspecialist Emiel Rutgers over tamoxifen in de praktijk.

Tamoxifen is een vorm van hormoontherapie. De stof tamoxifen blokkeert het ontstaan of remt de groei van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren, door te verhinderen dat het groeihormoon oestrogeen zich kan koppelen aan de (kanker)cel. Tamoxifen wordt daarom alleen gebruikt bij patiënten met een kwaadaardige tumor die oestrogeenreceptoren bevat.

Micro-uitzaaiingen

Tamoxifen kan om twee redenen worden voorgeschreven. Dat kan zijn om de groei van al in het lichaam aangetoonde metastasen af te remmen (palliatief). Of om de uitgroei tegen te gaan van mogelijk aanwezige micro-uitzaaiingen (preventief). Daarbij wordt ook bij een deel van de patiënten voorkomen dat er een nieuwe hormoongevoelige kanker ontstaat. Micro-uitzaaiingen zijn te klein (kleiner dan twee millimeter doorsnee) om ze in het

lichaam te kunnen opsporen met de huidige beeldvormende technieken, zoals echografie, computertomografie (CT), magnetic resonance imaging (MRI) of scintigrafie. Het is niet met zekerheid vast te stellen of die micro-uitzaaiingen er nu zijn of juist ontbreken. Toch wordt uit voorzorg aan veel patiënten tamoxifen voorgeschreven.

Prognose

"Op grond van een aantal factoren proberen we zo goed mogelijk de kans dat de ziekte terugkomt in te schatten," legt borstkankerspecialist Emiel Rutgers uit. "Zoals de grootte van de verwijderde tumor, de groeiwijze (of graad) van de tumor en het aantal oksellymfeklieren waarin uitzaaiingen zijn aangetroffen. Binnenkort kan ook aan de hand van het DNA-profiel van weefsel van de verwijderde tumor worden bekeken in hoeverre deze genetisch

'geprogrammeerd' was om zich uit te zaaien. Deze factoren bepalen in feite globaal iemands prognose. Hoe groter de tumor, hoe hoger de graad (= hoe verder gevorderd het ontsporingsstadium van de kankercellen) en hoe meer oksellymfeklieren uitzaaiingen bevatten, des te slechter de vooruitzichten."

Risico

"Het blijft desalniettemin ondoenlijk om voor één individu precies te voorspellen hoe de kansen zijn, met of zonder tamoxifen. Het middel verkleint - bij correct preventief gebruik - het risico op het weer ontstaan van hormoongevoelige borstkanker en de uitgroei van nog niet ontdekte uitzaaiingen van de oorspronkelijke verwijderde tumor. Natuurlijk is er statistiek, maar individuele patiënten zijn daar onmogelijk in te passen. Heel algemeen kun je van tamoxifen zeggen dat het zo'n 40 procent van het risico afhaalt dat de ziekte terugkomt. Maar ook dat is een weinig concrete uitspraak. Omdat je - zelfs op basis van de genoemde prognostische factoren - nooit exact weet hoe groot iemands individuele risico is op terugkeer van de ziekte."

Creatieve therapie: emoties vormgeven en voelen

"Aan een patiënt voorstellen om eens naar creatieve therapie te komen, roept meestal een van twee uiterste reacties op. De ene groep denkt dat het veel te kunstzinnig voor ze is, de andere heeft het idee dat het veel te fröbelig is," vertelt Margriet Gordijn.

Zij is sinds driekwart jaar hoofd van de afdeling Creatieve Therapie. Misschien kan het misverstand hier ophouden te bestaan. Creatieve therapie in het NKI/AvL is echt voor iedereen. Voor wie kunstzinnige vaardigheden heeft op hoog niveau én voor wie nog nooit iets creatiefs heeft gedaan. En voor klinische en poliklinische patiënten. Het kan ook aan de naam liggen, denkt Margriet. "Therapie is hier in het NKI/AvL een beladen woord. Patiënten hebben chemotherapie, radiotherapie, fysiotherapie... ze hebben al zoveel therapie. Ik spreek daarom liever van creatieve activiteitenbegeleiding, want dat is het meestal ook. Even iets heel anders doen dan ziek zijn, patiënt zijn. Iets scheppen, vormgeven. Dat geeft mensen vaak weer even wat greep op hun door kanker veranderde leven."

Het wordt pas echt creatieve therapie na een intake door Margriet zelf of na verwijzing van de Dienst Begeleiding en Ondersteuning. "Een patiënt komt dan op indicatie en krijgt individuele begeleiding en opdrachten. Vaak gaat het dan om emoties die in de strijd om te overleven in de knel zijn gekomen. Het accepteren van een veranderd lichaam na noodzakelijke, maar mutilerende chirurgie, bijvoorbeeld. De behandeling van kanker wordt vaak verstandelijk benaderd. Er wordt gesproken in overlevings- en slagingspercentages, sparende operaties, mee- of tegenvallende chemokuren. Terwijl iemand denkt blij te moeten zijn met een 'gunstige' soort kanker, slaan de emoties intussen een heel andere weg in. Bewust of onbewust onderdrukte emoties gedragen zich net als een onder water gehouden kurk. Je kunt ze onderdrukken maar dat kost enorm veel energie en die kurk wil toch naar de oppervlakte." Creatief actief zijn ervaren veel patiënten die Margriets afdeling bezoeken hoe dan ook als heilzaam, omdat het ze afleidt van het ziek zijn en het ziekenhuis. De werkruimte is kleurig en heeft een plezierige, ontspannen sfeer. Patiënten kunnen hun gevoel leggen in vele materialen, zoals porselein, textiel, klei, papier en glas. Met snel onder de knie te krijgen technieken is al gauw een indrukwekkend effect te bereiken, zoals bijvoorbeeld met zijdeschilderen, of encaustic, waaraan vetkrijt en een strijkbout te pas komen. Het geeft een verrassend resultaat. "In de nieuwbouw willen we de nieuwe creatieve ruimte openen met een expositie van werkstukken, waarin een link met kanker is te zien. Sommige stukken zijn heel troostend, andere juist verhelderend. Voor patiënten is hun werk letterlijk gestolde emotie. 'Dat ik me toen zo



voelde...'; zeggen ze als ze het terugzien. Ze realiseren zich hoe ze in de tussentijd zijn gegroeid. Groei begint bij het erkennen en voelen van je verdriet, boosheid, wanhoop, machteloosheid. Creatieve therapie is een prima hulpmiddel, waarbij ook nog plaats is voor humor."

Van 18 september tot en met 14 oktober 2003 vindt in de Oude Kerk in Amsterdam de tentoonstelling *Kanker in Beeld plaats*. Meer informatie vindt u op www.kankerinbeeld.nl

