



Canon van de oncologie

53 historische vensters
van de oncologie



*Dr. V.J. de Ru
Prof. dr. P.J. van Diest
Prof. dr. L.H.J. Looijenga
Prof. dr. C.J.H. van de Velde
Prof. dr. D.J.Th. Wagener*

53

Canon van de oncologie



Afbeelding op de cover: Japke Visser-Hiemstra (1953), 'Symboliek van een roos'. Print en collage + acryl 102 x 63 cm.
Uit het boek 'Kanker in Beeld 2003', uitgegeven door Stichting Kanker in Beeld. Deze stichting bevordert bij kankerpatiënten en hun naasten psychosociale zorg bij de emotionele verwerking van kanker, met name door creatieve expressie.
Voor meer informatie: www.kankerinbeeld.nl.

53

Canon van de oncologie

Redactie:

Dr. Vera J. de Ru

Prof. dr. Paul J. van Diest

Prof. dr. Leendert H.J. Looijenga

Prof. dr. Cock J.H. van de Velde

Prof. dr. D.J. Theo Wagener

Dit boek is mede tot stand gekomen dankzij de grote
inspanningen van diverse welwillende auteurs.

Inhoud

Voorwoord	6
01 Kanker: een moderne ziekte zo oud als de mensheid	8
02 De hellenistische en Romeinse periode	10
03 Vesalius in perspectief	12
04 Van lymfeklierdissectie naar schildwachtklier	14
05 Borstkanker	16
06 Klein, kleiner, kleinst	18
07 Godinot, categorale ziekenhuizen en psychosociale zorg	20
08 Rudolf Virchow, grondlegger van de klinische pathologie	22
09 Stadiëring van kanker	24
10 Het begin van het epidemiologische onderzoek naar leefgewoonten en kanker	26
11 Mijlpalen in het epidemiologische onderzoek van de afgelopen 60 jaar	28
12 Metastasering	32
13 Colton, Morton en Lister; anesthesie en antisepsis	34
14 Billroth en de abdominale chirurgie	36
15 Reconstructieve chirurgie	38
16 Röntgen en Holthusen: röntgenfoto's en uitwendige bestraling	40
17 Charles Huggins: orchidectomie bij prostaatkanker	42
18 George Thomas Beatson: ovariëctomie bij borstkanker	44
19 Westermarck, Coley, Cavaliere en hyperthermie	46
20 Becquerel, Curie en Cleaves: op weg naar inwendige bestraling	48
21 Coolidge en radiotherapie	50
22 Fotodynamische therapie: van Raab naar Dougherty en verder	52
23 Alkylerende cytostatica	54
24 Het Cyclotron: een deeltjesversneller als werkpaard voor diagnostiek en therapie	56
25 Waarom Gray, Sievert en Becquerel?	58
26 Antimetabolieten, een revolutionaire ontdekking	60
27 'Immunosurveillance' en Immunotherapie van kanker	62

28	Combinatiechemotherapie, is meer beter?	64
29	Multimodaliteitstherapie; van mono- naar multidisciplinaire behandeling	66
30	Menselijk genoom ontcijferd	68
31	Oncogenen	70
32	De ontwikkeling van het Cobalt-60-bestralingsapparaat	72
33	Gold en Freedman, pioniers van tumormarkers	74
34	Cisplatine	76
35	Een kijk naar binnen; duizend jaar opereren in vogelvlucht	78
36	Immuunhistochemie	80
37	Hounsfield, Damadian en de verbeterde diagnostiek door de CT- en MRI-scan	82
38	Screenen	84
39	Allogene beenmergtransplantatie	86
40	Eric van 't Hooft en 'remote controlled afterloading' (brachytherapie)	88
41	De PET-scan	90
42	Taxol® of de lange en kronkelige weg van lab naar patiënt	92
43	Aspiratiecytologie	94
44	De abdominoperineale rectumresectie	96
45	Modelsystemen in de radiotherapie	98
46	HER2, een formidabel eiwit buiten spel gezet	100
47	Stamcellen in vogelvlucht	102
48	Van eminence-based naar evidence-based: de rol van epidemiologie en statistiek in de oncologie	104
49	Conformatietherapie	106
50	Angiogenese	108
51	BRCA-genen, DNA-reparatie en erfelijke aanleg voor kanker	110
52	Van chemotherapie naar doelwittherapie	112
53	Genexpressie-arrays	114
	Auteurslijst	116
	Literatuurlijst/bronvermelding	119
	Index van namen	128
	Colofon	132

Voorwoord

In het boek waarvoor Julian Barnes onlangs de Man Booker Prize heeft gekregen, *The Sense of an Ending*, citeert hij een paar keer iemand die beweert dat geschiedenis het verhaal is, dat ontstaat op het punt waar onvolledige herinneringen en ontoereikende documentatie samenkomen. Herinneringen zijn altijd onvolledig en documentatie is nooit toereikend, en beide zijn onderhevig aan de invloed van de huidige cultuur en tijdgeest. Daarom is het voor een redactie van een canon, welke dan ook, bijna onmogelijk om in ieders opinie volledig te zijn. Daar komt bij een canon van de oncologie nog een extra moeilijkheid bij, omdat, sinds mensen en dieren bestaan, kanker voorkomt en er over deze aandoening is gerapporteerd.

Om tot een keuze van onderwerpen te komen stelden wij daarom als redactie een lijst op met 50 suggesties voor de vensters en vroegen om commentaar via de 28 aangesloten verenigingen en werkgroepen van de Nederlandse Vereniging voor Oncologie (NVVO). Daarnaast brachten we onze eigen expertise in (chirurgie, radiotherapie, medische oncologie, pathologie en medische celbiologie). Toch ondervonden ook wij dat, vrij naar Elschot, 'tussen droom en daad wetten in de weg staan (denk onder andere aan de tijd(sdruk) en praktische bezwaren' (ondermeer de gekozen vormgeving). Wij kwamen tenslotte tot een kaleidoscopische verzameling van onderwerpen. Het boek begint met de beschrijving van de behandeling van kanker in het verleden en van de theorieën over de oorzaak van de aandoening. Tussen deze verhalen door wordt aandacht besteed aan de toeneming van kennis op het gebied van de anatomie. De ontwikkeling van de chirurgische oncologie komt vervolgens aan de orde. Dit wordt gevolgd door de bespreking van de ontdekking van de röntgenstraling en de vooruitgang die daarna op het gebied van de radiotherapie werd geboekt. Erin verweven werden vensters over beeldvormende technieken en de mogelijkheden van cytologisch en histologisch onderzoek. Aandacht wordt besteed aan de hormonale therapie en de moeizame periode van het ontstaan van de immunotherapie en die van de chemotherapie. Er wordt ingegaan op de wijze waarop het oncogen werd ontdekt en de daarop gebaseerde doelwittherapie.

Wat zult u mogelijk missen? Verbanden tussen de vensters in de vorm van visies over groei, bloei en verval van regionale chemotherapie, maar ook over kwaliteit van kankerzorg in relatie tot volume en uitkomst van zowel hoog- als laagrisicochirurgie; en de realiteit van behandeling op maat. Ook bleek geen ruimte meer gevonden te kunnen worden voor een venster over de geschiedenis en de importantie voor de kankerzorg van het Koningin Wilhelmina

Fonds (KWF-kankerbestrijding) en de NFK (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties); de differentiatie binnen de snijdende vakken en voor elke vereniging en werkgroep van de NVvO een eigen venster, zoals voor de oncologieverpleegkundigen, de in ondermeer lymfoedeembehandeling gespecialiseerde fysiotherapeuten, de ziekenhuisapothekers en de diëtisten. Maar ook voor de ontwikkeling van samenwerking in de kankerzorg binnen en buiten Europa (EORTC, ECCO, ESTRO, ASTRO enzovoort) en voor zeer recente ontwikkelingen, zoals de niet-invasieve behandelingstechnieken [radiofrequente ablatie (RFA), *high-intensity focused ultrasound* (HIFU), *laser-induced thermo therapy* (LITT)] kon geen plaats meer gevonden worden. Voor deze laatste groep geldt trouwens ook dat zij zich nog dienen te bewijzen en dat over vijftig jaar weer teruggezien en geconcludeerd moet worden welke waarde zij voor de oncologie hebben gehad.

Kortom, deze *Canon van de oncologie* blijft een tijdsdocument, onderhevig aan de huidige inzichten en met onvermijdelijke verdichtingen in de tijdslijn rond de periode waarin wij leven. Toch zijn we enorm trots op het resultaat wat hier voor u ligt. Op de eerste plaats dankzij een verscheidenheid aan zeer welwillende auteurs, allemaal experts op hun terrein. Voor hen nogmaals onze dank voor hun inspanningen. Het boek kwam mede tot stand door de zeer plezierige samenwerking met onze uitgever Hans Groen en de onuitputtelijke inzet van ondermeer Marjolijn Bontje van dchg. Onze grootste wens zou zijn dat er over vijftig jaar niet meer teruggekeken zou hoeven worden, omdat de ziekte kanker is uitgeroeid. Helaas is dat niet erg realistisch, maar vormt deze canon hopelijk een basis waaraan weer verder gewerkt kan worden om van kanker op z'n minst een chronische in plaats van dodelijke ziekte te maken.

De redactie wenst u veel leesplezier toe.

Dr. Vera J. de Ru, voorzitter NVvO en oud-voorzitter Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
 Prof. dr. Paul J. van Diest, namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, UMC, Utrecht
 Prof. dr. Leendert H.J. Looijenga, namens de Nederlandse Vereniging voor Celbiologie, Erasmus MC, Rotterdam
 Prof. dr. Cock J.H. van de Velde, namens de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, LUMC, Leiden
 Prof. dr. D.J. Theo Wagener, emeritus hoogleraar Medische Oncologie, UMC St Radboud, Nijmegen

01

Kanker: een moderne ziekte zo oud als de mensheid



Egyptische papyrus.

Kanker is een ziekte van de moderne mens. Althans, zo zou je dat op het eerste gezicht denken. In Nederland is er in de afgelopen tien jaar sprake van een forse toename van het aantal mensen met de diagnose kanker en sinds 2008 is het doodsoorzaak nummer één. De toename van overgewicht en alcoholgebruik en de afname van beweging – kenmerkend voor de moderne mens – zijn hier mede debet aan. Dit betekent echter niet dat kanker alleen een ziekte is van deze moderne mens. De oudste overgeleverde oncologische beschrijvingen dateren uit 1800-1600 v.C. Ze werden opgetekend in Egypte op papyrus. Papyrus is een vroege vorm van papier dat wordt gemaakt van de stengels van de papyrusplant. De soms wel meterslange teksten werden bewaard als boekrol. Pas later werd het gebruikelijk om vellen van de rollen te snijden en samen te voegen tot een codex, de vroege vorm van het moderne boek.

De oudste bekende Egyptische papyrus waarin een tumor wordt beschreven is de Kahoun papyrus (ca.1800 v.C.). Het is een bundeling van teksten met een grote variëteit aan onderwerpen, zoals wiskundige verhandelingen, hymnen, lijsten van festivals, en een beschrijving van gynaecologische aandoeningen. De tekst van deze gynaecologische Kahoun papyrus is verdeeld in 34 secties. Iedere sectie beschrijft een specifiek

probleem – inclusief diagnose en behandeling – en een van deze secties betreft het uteruscarcinoom. Daarvan zou sprake zijn, als bij een vrouw de baarmoeder opspeelt en ze een geur uitscheidt van verbrand vlees. De behandeling is niet-chirurgisch: alles wat de vrouw ruikt als verbrand vlees, moet worden uitgerookt. Over de prognose wordt wijselijk gezwegen.

De twee andere, meest bekende Egyptische papyri zijn de Edwin Smith en de Ebers papyri (ca.1600 v.C.). Beide papyri werden in de tweede helft van de 19e eeuw in Egypte, door respectievelijk Edwin Smith en George Ebers, gekocht. De informatie gaat terug op teksten uit ca. 2600 v.C. Imhotep, vizier van farao Djoser (2655-2600 v.C.) en tevens architect en hogepriester, wordt wel gezien als de oorspronkelijke auteur van de teksten in de Edwin Smith papyrus. Waarschijnlijker is echter dat verschillende auteurs in achtereenvolgende periodes eraan hebben gewerkt.

In de Edwin Smith papyrus worden vooral wonden en traumata beschreven, beginnend bij het hoofd en vervolgens verder naar beneden, maar ook tumoren van de borst. Niet alleen staat er bij elke casus een (chirurgisch) behandeladvies, er staat ook een prognose in drie categorieën: behandelbaar, onduidelijk, niet behandelbaar, categorieën die in onze tijd nog alleszins



Papyrusplant.

bruikbaar zijn. Voor tumoren wordt aanbevolen om hete olie aan, of verhitte metalen elementen (vuurboor) in te brengen. Dat laatste kan wellicht worden beschouwd als het vroege voorstadium van radiofrequente ablatie, die tegenwoordig regelmatig wordt toegepast. In de casus van de patiënt met multipiele, harde, niet-fluctuerende zwellingen op de borst, is het advies echter duidelijk: er is geen behandeling.

Over het algemeen worden in de Edwin Smith papyrus geen magische behandelingen voorgesteld. Dit is wel het geval in de Ebers papyrus. Deze meer dan twintig

meter lange papyrus bevat allerlei spreuken en bezweringen om ziekteveroorzakende demonen te verdrijven. Maar daarnaast zijn er praktische, nog altijd actuele, adviezen te vinden, bijvoorbeeld om een rode, warme zwelling te incideren en een vaste massa te excideren. Ook de Ebers papyrus is helder als het gaat om prognose: is er sprake van borstkanker met aantasting van de lymfeklieren, dan kan de chirurg niets anders meer doen dan de patiënt zeggen dat de dood eraan komt en haar een laxeremiddel voorschrijven.



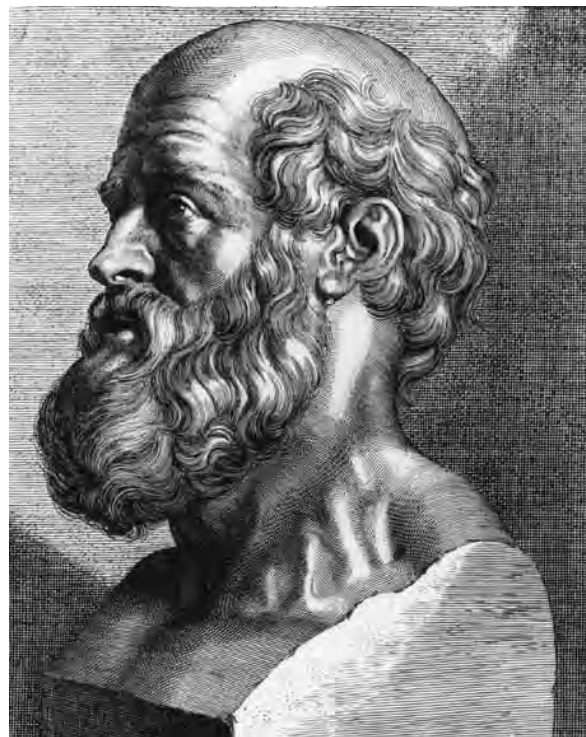
Ebers papyrus.

Is kanker een ziekte van de moderne, westerse mens? Ja, wel als je het hebt over de toenemende incidentie en prevalentie en over nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling. Maar zoals de papyri laten zien, is het ook een ziekte die welhaast zo oud lijkt als de mensheid zelf. En sommige principes van behandeling en begeleiding zijn na al die eeuwen nog altijd actueel.

De hellenistische en Romeinse periode

De wortels van de moderne geneeskunde zijn gelegen in het oude Griekenland. De meest bekende arts van die tijd was Hippocrates (460-377 v.C.). Afkomstig van een familie van geneesheren, leerde hij van zijn vader de eerste kneepjes van het vak. Hij doceerde geneeskunde aan de beroemde School van Kos. Belangrijk was dat hij de geneeskunde losmaakte van godsdienst en bijgeloof, en dat hij daarmee de basis legde voor een natuurwetenschappelijke benadering, gebaseerd op systematische en nauwgezette waarnemingen. In veel van zijn boeken schreef hij uitgebreid over tumoren, waaruit blijkt dat hij veel patiënten met kanker verzorgde. Hij beschreef letsels van de huid en de borst, en maakte een classificatie hiervan. Tumor wordt in het Grieks *oncos* genoemd. Hiervan is de medische term oncologie afgeleid. Hij bedacht de term *carcinos* voor een niet-ulcererende kanker en *carcinoma* om een ulcererende tumor aan te duiden. Daarbij maakte hij als eerste onderscheid tussen benigne (goedaardige) en maligne (kwaadaardige) tumoren. Met benigne duidde hij waarschijnlijk zowel de zwellingen op basis van ontstekingen aan, als de zwellingen optredend bij goedaardige tumoren.

Hippocrates veronderstelde dat het lichaam was opgebouwd uit vier essentiële sappen: bloed gevormd in het hart, flegma/slijm afkomstig uit de hersenen, zwarte gal afkomstig uit de milt en gele gal uit de lever. Volgens hem werd men ziek als het evenwicht tussen de



Hippocrates van Kos.

verschillende vloeistoffen verstoord was. Hippocrates meende dat tumoren te wijten waren aan een teveel van zwarte gal in bepaalde delen van het lichaam.

Na de ondergang van het hellenistische Griekse rijk, werd de ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis van de geneeskunde overgenomen door Rome. Daar

leefde Aurelius Cornelius Celsus (ca. 30 v.Christus-38 n.C.). Hij was zeer breed georiënteerd, en schreef verhandelingen over onder andere landbouw, de rechtelijke macht, militaire wetenschappen en geneeskunde. Acht boeken van zijn hand over de geneeskunde, met als titel *De Medicina*, zijn bewaard gebleven. Deze werken waren sterk beïnvloed door zijn Griekse en Egyptische kijk op de geneeskunde. Hij beschreef als eerste het fenomeen van de metastasering: de eerste graad genaamd *cacoethes* in het Grieks wordt gevolgd door een carcinoma zonder verzwering en daarna met verzwering. Hij dacht dat alleen de *cacoethes* door excisie behandeld konden worden en raadde af om meer gevorderde letsels te behandelen. Hij beschreef oedeem ten gevolge van druk van de tumor op omliggend weefsel en beschouwde de reactie van het lymfesysteem als nevensymptoom van kanker.

Galenus, geboren in 130 n.C. in Pergamon in Klein-Azië, studeerde in Alexandrië, waar hij onder invloed kwam van befaamde anatomen. Daar leerde hij ook veel over de heilzame werking van planten en mineralen. Nadat zijn kwaliteiten keizer Marcus Aurelius ter ore kwamen, werd hij naar Rome gehaald, waar hij werd benoemd tot zijn lijfarts. Galenus was de sterke voorvechter van de humorale theorie van Hippocrates. Hij gebruikte ook het woord kanker, afgeleid van het Latijnse woord *cancer*, dat krab betekent. Hij voerde bovendien het woord

sarcoma in (het Griekse *sarcos* betekent vlees) voor een op doorsnee vleesachtige tumor. Zijn behandeling bestond uit purgeren om de verharde gal op te lossen. Hij geloofde ook in het behandelen van ziekten met tegenstellingen. Dus als een patiënt een kou had, gaf Galenus hem iets heets, zoals peper. Door zijn grote faam bleef de humorale theorie de medische wetenschap gedurende zestien eeuwen beheersen. Er wordt wel verondersteld dat de medische vooruitgang na Galenus tot het eind van de middeleeuwen werd afgeremd omdat het christendom, jodendom en de islam obducties zouden hebben verboden, met ook beperking van de praktijk van chirurgen. Latere studies toonden aan dat deze veronderstelling niet juist was.

De meest serieuze aanval op de zwartegalthetheorie werd gedaan door de Parijse chirurg Henri François le Dran (1685-1770). In een verhandeling gepubliceerd in 1757, verwierp hij de humorale doctrine ten gunste van de theorie dat kanker in een vroeg stadium een lokale afwijking is. Le Dran kwam op zijn ideeën op basis van eigen waarnemingen in de obductiezaal. Hij beschreef verder dat verspreiding van borstkanker plaatsvindt via de lymfebanen naar de regionale klieren en dat de ziekte neigt tot recidiveren.



Aurelius Cornelius Celsus.

Vesalius in perspectief



Portret van Vesalius.



Gedetailleerde weergave van de bloedvatvoorziening van nieren en teelballen.

In de late middeleeuwen werd de klassieke anatomie, zoals deze was beschreven door Galenus (ca. 130-201 n.C.), zonder kritiek gedoceerd. Wel had de oorspronkelijke inhoud in de loop der eeuwen via Spanje invloeden ondergaan van Arabische geleerden. De geloofsleer verzette zich tegen de ontwikkeling van de wetenschap en dus ook tegen onderzoek naar anatomie en fysiologie. Bij wijze van uitzondering vond aan een enkele universiteit op systematische wijze onderzoek plaats. In dit verband wordt de universiteit van Montpellier genoemd, waar eens per twee jaar een stoffelijk overschot werd ontleed en de lijkschouwing werd becommentarieerd door een arts die verbonden was aan deze instelling. Het is van belang te beseffen, dat in dit tijdperk Europa werd geteisterd door de pest, de Zwarte Dood. Het kerkelijk verbod op medisch wetenschappelijk onderzoek hield de geneeskunde in de sfeer van magie enerzijds en empirie anderzijds. Hierdoor werd een rationele aanpak van de epidemie belemmerd.

Universiteiten in Zuid-Europa, zoals Bologna, Padua en Montpellier, kenden een Medische Faculteit, waar men de graad van doctor, wat letterlijk leermeester betekent, kon behalen. Karel de Grote (768-814) had ingesteld dat scholen aan kloosters en kathedralen werden verbonden. In de leergang van deze onderwijsinstellingen was er in beginsel plaats voor het onderwijs in de geneeskunde, dat evenwel niet tot de *artes liberales*, de

vrije kunsten die een welopgevoed man sierden, behoort. In de samenleving echter werd de empirische geneeskunde gedoceerd aan meisjes uit gegoede families. Men verwachtte dat deze goed opgeleide, jonge vrouwen hun leven als non in een kloostergemeenschap zouden doorbrengen. De inhoud van dit onderwijs was vooral gericht op de leniging van de acute nood en het verlenen van eerste hulp.

In de loop van de 15e eeuw kwam de ontwikkeling van de studie van de anatomie in Italië op gang. Bologna en Florence waren de centra. In Bologna gaf de wetenschapper Giovanni di Concoreggi (1438) een werk uit over anatomie. Van Leonardo da Vinci (1442-1519) en Michelangelo (1475-1564) zijn anatomische tekeningen bekend. Voor hen was, naar men aanneemt, kennis en inzicht van anatomie een middel voor hun artistieke activiteiten. Naast deze coryfeeën waren in deze periode andere kunstenaars bekend, die omwille van een waarheidsgetrouwe afbeelding van de menselijke figuur aantoonbare belangstelling voor de anatomie hadden.

De houding van de leiding van de kerk veranderde in deze tijd. De studie van de anatomie werd toegelaten en aangemoedigd. De menging van magie en empirie maakte plaats voor rationele benadering. Aan de Universiteit van Padua ontwikkelde zich een kritische houding jegens het werk van Galenus. Voorts werd er een snijzaal ingericht.



Vesalius als docent in actie.

In deze tijdgeest ontwikkelde Andreas Vesalius (1514-1564) zijn loopbaan als wetenschapper en arts. Zijn overgrootvader had in Padua geneeskunde gestudeerd en doceerde vervolgens aan de Universiteit van Leuven. Zijn grootvader was lijfarts van keizer Maximiliaan. Zijn vader was apotheker. Vesalius studeerde in Leuven en Parijs waar hij de theorie van Galenus bestudeerde. Bovendien maakte hij uit belangstelling voor de anatomie een studie van op een kerkhof gevonden menselijke botten. Hij keerde terug naar Leuven omdat oorlogsomstandigheden een langer verblijf in Parijs onmogelijk

maakten. Hier bewerkte hij een proefschrift over het negende boek van Razi, een Perzische arts, die de leer van Galenus met dit boek bekritiseerde. In 1536 ging hij naar Padua, waar hij als arts afstudeerde en onmiddellijk werd aangesteld als *explicator chirurgiae*. Hier ontwikkelde hij zich als ontleedkundige en weerlegde de theorieën van Galenus door rechtstreekse waarnemingen. Zijn bevindingen legde hij vast in gedetailleerde tekeningen.

Er wordt beweerd dat zijn leergierigheid hem ertoe bracht om lijken van terechtgestelde misdadigers van de galg te halen om zijn studies heimelijk te verrichten. Volgens anderen verkreeg hij van een belangstellende rechter toestemming voor zijn onderzoek. In 1543 publiceerde hij zijn baanbrekende *De humani corporis fabrica libri VII*, dat hij opdroeg aan keizer Karel de Vijfde, wiens hofarts hij later zou worden. Er verscheen tevens een versie voor studenten: *Suorum de humani corporis fabrica librorum epitome*, opgedragen aan Philips de Tweede, de zoon van Karel de Vijfde.

Het boek kreeg kritiek van de aanhangers van Galenus. Het werk ontmaskerde de onaantastbare gedachte-theorie van Galenus en was het startpunt van de moderne wetenschappelijke anatomie en ontleedkundige techniek. Niettemin bleven critici hem belagen en zij betichtten hem van onethische handelingen. Er zou zijn gebleken dat het hart van een geobduceerde nog klopte. Een onderzoek pleitte hem vrij. In 1564 verliet hij het keizerlijke hof voor een bedevaart naar Jeruzalem. Daar bereikte hem de uitnodiging voor een positie aan de Universiteit van Padua. Tijdens de terugreis kwam hij om het leven bij een schipbreuk in de buurt van het Griekse eiland Zakynthos.



Overzicht van het spierstelsel van de mens.

Van lymfeklierdissectie naar schildwachtklier



Figuur 1. De Italiaanse chirurg Gasparo Asellius (1581-1626) die bij vivisectie op een hond de 'witte venen' van het lymfestelsel waarnam.

De rol van het lymfestelsel is niet meer weg te denken uit de behandelingsstrategieën van kanker. Lymfe vloeit door een fijn netwerk van lymfevaten naar de lymfeklieren die overal in het lichaam voorkomen. Bekende lymfeklier-lokalisaties zijn de liezen, oksels, hals en de organen gelegen in de buik en borstholte. Lymfe speelt een rol bij de afweer tegen ziekteverwekkers. In de buik vervoert de lymfe voornamelijk vetten die uit het voedsel worden opgenomen. De lymfevaten uit de darmen krijgen hierdoor een 'melkachtige' kleur (chylus). Uiteindelijk komt alle lymfe samen in een groot lymfevat, ductus thoracicus, die vervolgens uitmondt in de veneuze bloedsomloop. Het lymfestelsel heeft ook een keerzijde want sommige kankercellen kunnen via de lymfebanen metastaseren naar de lymfeklieren.

Tot de 17e eeuw had men nog weinig kennis van de anatomie en pathofysiologie van het lymfestelsel. De Italiaanse chirurg Gasparo Asellius (1581-1626) ontdekte bij vivisectie op een hond, direct nadat deze had gegeten, de 'witte venen' in het mesenterium van de darmen (figuur 1). Thomas Bartholinus (1616-1680), een Deense anatoom, noemde de intestinale lymfevaten, die tijdens de spijsvertering wit zijn, 'melkvaten' en de lymfevaten met hun kleurloze inhoud 'watervaten'. De Leidse hoogleraar Johannes van Horne (1621-1670)



Figuur 2. De anatomische les van prof. Frederik Ruysch (1670), geschilderd door Adriaen Backer (1630 - 1684, doek 168 x 244 cm). Frederik Ruysch demonstreert de lymfeklieren in de lies aan enkele leden van het Amsterdamse Chirurgijngilde.

identificeerde aan de hand van anatomische ontleding van de ductus thoracicus bij de mens (1652). Zijn collega Frans DeleBoë, alias Sylvius, (1614-1672) opperde dat lymfeklieren kanker konden bevatten. Hun leerling was Frederik Ruysch (1638-1731), die later in zijn carrière *praelector anatomiae* van het Amsterdamse chirurgijngilde werd. Hij ontdekte de kleppen in de lymfevaten en demonstreerde de lymfeklieren uit de lies op het schilderij van zijn anatomische les uit 1670 (figuur 2). Vanuit de Griekse en Romeinse oudheid werd de ontstaanswijze van kanker verklaard vanuit de humorale theorie en toegeschreven aan de ophoping van 'zwarte gal'. De Franse filosoof René Descartes (1596-1650), die zich in Nederland had gevestigd, poneerde destijds de 'lymfe-

theorie' als etiologie voor kanker. Hij stelde dat lekkage en degeneratie van lymfe buiten een lymfebaan zou leiden tot tumorgroei. De Italiaanse chirurg Marcus Aurelius Severinus (1580-1656) verwijderde reeds de regionale lymfeklieren als hij aan een borsttumor opereerde. De Franse chirurg Henri François le Dran (1685-1770) verwierp voorgaande theorieën op basis van anatomische ontleding. Hij suggereerde dat kanker in een vroeg stadium een lokale afwijking is en dat de verspreiding van borstkanker plaatsvindt via de lymfebanen. Na de uitvinding van de microscoop slaagde de Duitse arts Rudolf Virchow (1821-1902) er in om de werking van het lymfestelsel gedetailleerd te beschrijven. Virchow was de grondlegger van de cellulaire pathologie en stelde dat kanker bestaat uit cellen. Metastasen op afstand waren hierdoor beter te begrijpen. Dit betekende een omslag in het inzicht en de behandeling van kanker.

Een minder invasieve methode voor bepaling van de lymfeklierstatus, de zogenaamde schildwachtklierprocedure, werd in de tweede helft van de 20e eeuw ontwikkeld. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier waar een tumor op draineert. Indien er geen metastase in de schildwachtklier gevonden wordt, kan men ervan uitgaan dat deze ook niet in verder gelegen lymfeklierstations aanwezig is. Gould en zijn collega's uit Washington introduceerden in 1960 de term *sentinel node* (schildwachtklier). Zij identificeerden peroperatief op basis van de anatomische kennis de schildwachtklier bij patiënten met een parotistumor. Indien de schildwachtklier bij peroperatief, pathologisch onderzoek geen metastase bevatte, werd geen aanvullende halsklierdissectie verricht. Cabañas, een uroloog uit Paraguay, beschreef in 1977 de schildwachtklierprocedure bij het peniscarcinoom. Hij visualiseerde

de schildwachtklier met lymfangiografie en verrichtte een schildwachtklierbiopsie (figuur 3). Bij de patiënten met een tumornegatieve schildwachtklier verrichtte hij geen lymfeklierdissectie in de lies. Dit resulteerde in een goede overleving en een beperkte morbiditeit in deze patiënten-categorie. Desondanks was men destijds nog sceptisch over het schildwachtklierconcept uit angst voor fout-negatieve uitslagen. De techniek voor de visualisatie van de schildwachtklier bij melanomen werd in 1992 door de Amerikaanse chirurg Morton (figuur 4) en zijn collega's uit Californië verfijnd door de injectie van een blauwe kleurstof, die de schildwachtklier aankleurt. De Amerikaanse chirurg Krag en zijn collega's uit Vermont injecteerden een radiofarmacon peritumoraal en gebruikten een gamma-probe om de schildwachtklier te lokaliseren. De toepassing van de combinatie van beide technieken, de blauwe kleurstof en het radiofarmacon technetium, zou leiden tot een doorbraak in de behandeling van borstkanker. Niet langer waren namelijk stadiërende lymfeklierdissecties noodzakelijk bij de behandeling van borstkanker. Voor andere tumoren werden eveneens met succes vergelijkbare toepassingsmogelijkheden ontwikkeld, zoals voor het vulvacarcinoom, het peniscarcinoom en het melanoom.

De afgelopen decennia werden gedomineerd door de ontwikkeling van steeds minder invasieve technieken voor de bepaling van de lymfeklierstatus bij kanker. Hierdoor is het mogelijk geworden patiënten met borstkanker, vulvacarcinoom, peniscarcinoom en melanoom nu optimaal en minimaal invasief te stadiëren, waardoor zij een betere locoregionale behandeling kunnen krijgen, die gebaseerd is op het stadium van de ziekte. Dit heeft geleid tot een afname van de morbiditeit als gevolg van regionale stadiëring en een verbeterde overleving.



Figuur 3. Cabañas visualiseerde in 1977 de schildwachtklier bij het peniscarcinoom met behulp van lymfangiografie.



Figuur 4. Donald Morton, chirurg, initiator van gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van de schildwachtklierbiopsie bij borstkanker en melanoom.

Borstkanker

Zo lang de mens zijn gedachten en gevoelens op papier zet, weten we dat er zorg bestaat over een gezwel in de vrouwenborst en zeker niet onterecht. In het oude Egypte beschouwde men de tumor al als niet te genezen en ook Hippocrates raadde behandeling af. De Griekse schrijver Herodotus (CA. 450 v.C.) noemt de Persische koningin Atossa (550-475 v.C.), de dochter van koning Cyrus en de vrouw van koning Darius, die haar borstafwijking ($\phi\upsilon\mu\alpha$) liet behandelen omdat deze snel groeide. Zij herstelde van de aandoening, die ons achteraf imponeert als een ontsteking, en kreeg nog enkele kinderen. Niettemin wordt Atossa vaak genoemd in relatie tot borstkanker.

In de Oudheid werd de oorzaak van borstkanker toegeschreven aan een overmaat van zwarte gal. Dat lijkt logisch als men het beeld kent van een zich natuurlijk ontwikkelend mammacarcinoom: bruine tot zwarte korsten door ulceratie. Galenus (129-200 v.C.) legde het zo uit: menstruatie is een natuurlijk mechanisme om de humoren in evenwicht te houden en om zo ziekte te voorkomen. Dat verklaarde in dat denken dan ook dat oudere vrouwen vaker borstkanker hebben.

Hoewel men in de oudheid al borstampaties deed, kwam deze ingreep in onze streken pas na de middeleeuwen enigszins op gang. Van betekenis is de Zwitserse chirurg Wilhelmus Fabricius Hildanus (1560-1634) ge-



De heilige Agatha, de beschermheilige van de borstziekten.

weest, die waarschijnlijk als eerste behalve de tumor, ook de pathologische okselklieren verwijderde. Hij gebruikte vaatligaturen in plaats van het brandijzer, in navolging van de Franse chirurg Ambroise Paré (1510-1590), die deze techniek toepaste bij ledemaatamputaties.

Dezelfde Hildanus geloofde dat de oorzaak van borstkanker berustte op gestolde druppels melk. De Amsterdamse burgemeester en arts Nicolaas Tulp (1593-1674) concludeerde echter dat borstkanker een besmettelijke ziekte was omdat een dienstbode en haar mevrouw er beiden aan leden. Tulp, die ook chirurgijn was, waarschuwde trouwens ook voor het verwijderen van ver-grote oksellymfeklieren ('Maer men moet vlijthlick wachten de oxelen').

Dat men zich de ernst van de ingreep realiseerde, blijkt uit de prent van de 17e eeuwse spotprenttekenaar Romeyn de Hooghe. Hij laat op moralistische toon weten: 'Zoals een kanker alleen genezen kan worden door tijdig een scherp mes te gebruiken, zo moeten afgedwaalde zielen door een pijnlijke correctie op het rechte pad worden gebracht'. De ingreep was tot in het einde van de 19e eeuw zeker geen sinecure. De Engelse schrijfster Frances (Fanny) Burney (1752-1840) kreeg een glas wijn en onderging vervolgens de operatie (door de militaire chirurgen Antoine Dubois en Jean Dominique Larrey, de chirurg van Napoleon). Zij schreeuwde het uit van de pijn gedurende de hele incisie en onderging daarna stil de rest van de operatie die ongeveer twintig minuten duurde.

De Engelse chirurg Sir James Paget beschreef voor het eerst bij vijftien patiënten een eczemateuze tepelafwijking en legde het verband met borstkanker. Sindsdien draagt de afwijking zijn naam: de ziekte van Paget van de tepel. Het was echter de Franse anatoom en chirurg Alfred Velpeau (1795-1867) die de afwijking in 1840 al beschreef, maar hij maakte de relatie met borstkanker niet. Paget twijfelde aan het nut van een borstamputatie om de patiënt te redden. Maar een operatie was ook anders te zien. Eén van de chirurgen die moet worden genoemd is William Stewart Halsted (Johns Hopkins Hospital, Baltimore) die de techniek van de radicale mamma-

amputatie ontwikkelde en zijn naam eraan gaf (1889). Zijn insteek was vooral het oplossen van het lokale probleem voor de patiënt en erger te voorkomen. Het was Halsted die de rubberhandschoen in de chirurgie introduceerde (1894), niet ter voorkoming van infecties, maar van huidirritatie door de agressieve desinfectantia permanganaat en kwikchloride, die bij zijn assistente en latere echtgenote Caroline Hampton ernstige huidbeschadiging hadden veroorzaakt. Men opereerde in die tijd zonder handschoenen en desinfecteerde de handen van tevoren grondig. De speciale dunne handschoenen werden gemaakt door de Goodyear Rubber Company. De borstoperatie van Halsted werd overigens gedurende de hele 20e eeuw over de hele wereld toegepast.



Romeyn de Hooghe (1645-1798): borstamputatie (1667).

Klein, kleiner, kleinst

Over microscopen en microscopie

Wat zouden biomedische wetenschappen zijn als onderzoekers niet zouden kunnen zien wat er leeft? Kunnen we ons de diagnostiek van kanker voorstellen zonder microscopie? Niet voor niets wordt vaak voor een microscoop gekozen als illustratie van instrumentarium bij onderzoek of diagnostiek. Waar komt de microscoop vandaan en waartoe hebben enkelvoudige glazen lenzen van eeuwen geleden inmiddels geleid?

Dat geslepen kristallen kunnen vergroten wisten de Egyptenaren al en de kunst deze te vervaardigen werd verfijnd door de Grieken en de Romeinen. Pas in de 13e eeuw doken echter regelmatig verwijzingen op naar lenzen en hun gebruik. Aan Zacharias Jansen en zijn vader Hans, brillenmakers uit Middelburg, wordt de bouw (tegen het einde van de 16e eeuw) van de eerste samengestelde microscoop toegeschreven, hoewel van



Een Van Leeuwenhoek-microscoop. Het instrument is enkelvoudig: het heeft maar één lens. Het prepraat wordt op het naaldje voor de lens gemonteerd.

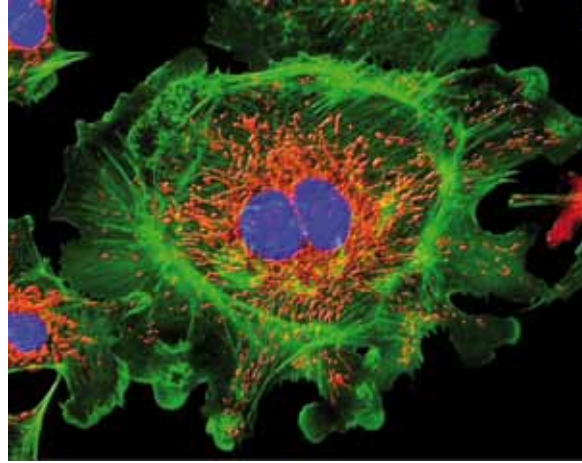
hun instrument geen exemplaren bewaard zijn gebleven. Antoni van Leeuwenhoek is bekender als microscopist dan als ontwikkelaar van microscopen. Zo primitief als zijn instrument was (figuur 1), zo verbazingwekkend was zijn waarnemingsvermogen en hij beschreef als eerste onder andere micro-organismen en bloed- en zaadcellen.

Gestage verbetering van de technologie leidde in 1823 tot de bouw van achromatische lenzen met een resolutie van 1μ . De eerste microscopische foto's werden gemaakt in 1840 en microscopische diagnostiek van zieke weefsels begon rond dezelfde tijd. Niet iedereen was echter even overtuigd van de waarde van microscopische waarneming: John Bostock, een gezaghebbend fysioloog uit het midden van de 19e eeuw vond: 'When objects can only be detected by highly magnifying lenses it is so extremely difficult to avoid being misled by ocular deceptions, that all descriptions of this kind are to be received with the greatest caution. Microscopical observations may be warped and accommodated to a preconceived theory, even by a person of skill, science and integrity.'

Dergelijke opinies remden de ontwikkeling echter niet. Het köhlerbelichtingssysteem, dat nog steeds de stan-

daard is en stamt uit 1873 (Köhler ontwikkelde het principe en Ernst Abbe paste het toe), en de objectiefrevolver uit 1877 (een vondst van Ernst Leitz) zijn belangrijke ontwikkelingen. De fasecontrastmicroscop, waarmee ongekleurde (levende) cellen zichtbaar kunnen worden gemaakt, werd ontwikkeld door onze landgenoot Fritz Zernike in 1932, waarvoor hij in 1952 de Nobelprijs kreeg. Snel kleiner werd het met de komst van de eerste elektronenmicroscop (als prototype gebouwd in 1931 door Max Knoll en Ernst Ruska). Elektronenmicroscopie nam echt een vlucht als Porter en Blum in 1951 hun ultramicrotoom presenteren. Latere ontwikkelingen waren de scanningelektronenmicroscop en de scanning-probemicroscopen, waarvan de Atomic Force-microscop een voorbeeld is. Met deze instrumenten kunnen op moleculair niveau oppervlaktestructuren en moleculaire interacties in beeld worden gebracht.

Ook optische microscopie stond niet stil. Fluorescentiemicroscopie werd ontwikkeld in de jaren 1950, maar nam pas een grote vlucht met de komst van de epi-illuminator, een idee van onze landgenoot Bas Ploem. Afgeleid hiervan is de confocale laserscanningmicroscop, vroeg in de jaren tachtig ontwikkeld, waarmee een hoge laterale resolutie wordt bereikt in drie dimensies, maar ook microscopie in vivo en het visualiseren van intracellulaire flux van biomoleculen. Dat laatste met de inbouw van fluorescerende moleculen via de dan beschikbare genetische technologie (figuur 2). De interventiemicroscopie kwam sterk op. Fasecontrastmicroscopen met micromanipulators maakten het mogelijk in een levende cel moleculen of organellen in te brengen, wat gen- en kerntransfer mogelijk maakte; technieken waarbij zonder stamcelonderzoek, transgene dieren



Meerkleurenopname van de lokalisatie van verschillende eiwitten in een endotheelcel met behulp van confocale scanningmicroscopie.

en in-vitrofertilisatie niet denkbaar waren geweest. De noodzaak om individuele cellen moleculair te ontleden na visuele identificatie, leidde tot de ontwikkeling van de lasermicrodissectiemicroscop. In de microscopische diagnostiek, maar ook in het microscopische onderwijs, komt de laatste jaren virtuele microscopie (met hoge resolutie gescande microscopische preparaten, die op het beeldscherm net als in de microscoop via het internet op afstand kunnen worden bekeken) sterk op.

Is het eind in zicht? Nee! Lichtmicroscopie van vandaag overschrijdt zelfs de vroeger veronderstelde fysische beperking van haar resolutie via 'superresolutietechnologie'. Ook in het 'omicstijdperk' blijft microscopie centraal staan. Bij het zoeken naar de functie van een nieuw ontdekt molecuul blijven de kernvragen: waar zit het in de cel, met welke andere moleculen is het interactief.

Godinot, categorale ziekenhuizen en psychosociale zorg



Godinot.

Jean Godinot (1661-1739) kan genoemd worden als de stichter van speciale ziekenhuizen voor patiënten met kanker. Godinot was domheer in Reims en werd op grond van zijn jansenistische instelling buitengesloten van de universiteit. Ook mocht hij geen vergaderingen van de orde bijwonen waarbij de aartsbisschop aanwezig was. In 1720 werd hij zelfs, door een geheim, koninklijk bevel, gedwongen in ballingschap te gaan. Godinot hield zich verborgen op zijn wijngoed in de buurt van Reims en kwam daar, net als de Dom Pérignon, tot wasdom. Hij vestigde in 1740 een ziekenhuis voor kankerpatiënten, met het doel hun fysieke en psychische lijden te verlichten. Dit ziekenhuis ontstond ondanks veel tegenwerking van zijn tijdgenoten! Het ziekenhuis moest ook nadrukkelijk hulp bieden aan individuele en sociale problemen. Hiermee was het eerste categorale ziekenhuis op het gebied van kanker een feit. Het Institut Jean Godinot, dat hieruit voortkwam, bestaat nog steeds in Reims.

Ook in Nederland werden, gedeeltelijk voortvloeiend uit rivaliteit, twee categorale ziekenhuizen voor patiënten met kanker gesticht. Omstreeks 1914 werden zowel het Nederlands Kanker Instituut met het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis in Amsterdam, als de latere dr. Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam opgericht. Het initiatief voor de oprichting van een Nederlands Kanker

Instituut werd genomen door de uitgever J.H. de Bussy, na het lezen van de door prof. dr. J. Rotgans gehouden jaarrede als rector magnificus van de Universiteit van Amsterdam in 1907. Rotgans constateerde een doorbraak in de behandeling van gezwelziekten, vooral door het werk van de patholoog-anatomen. Hij attendeerde daarbij op de nieuwe behandelmogelijkheden met stralen, die geheel nieuwe perspectieven boden. Tevens memoreerde hij, dat het onderzoek en de bestrijding van gezwelziekten in het buitenland meer en meer werden geconcentreerd in speciale instituten. In oktober 1913 werd daartoe een stichtingscomité opgericht: 'op te richten een vereniging met het doel een inrichting



Het Antoni van Leeuwenhoekhuis aan de Sarphatistraat in Amsterdam.

tot stand te brengen voor behandeling van lijden aan kanker, een laboratorium voor wetenschappelijk onderzoek en een bibliotheek, alles met betrekking tot den Kanker en aanverwante ziekten'. In januari 1914 werd de oprichting van de vereeniging koninklijk goedgekeurd. In mei 1914 werd voor 56.500 gulden het pand Keizersgracht 706 in Amsterdam aangekocht. Bijna had de kliniek Salus (Latijn voor gezondheid en redding) geheten, maar uiteindelijk werd voor de naam Antoni van Leeuwenhoek (AVL) gekozen, om te benadrukken hoe belangrijk wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte kanker was. Via de Prinsengracht 1011, en de Sarphatistraat 106 (in 1929) belandde het AVL op de plek waar het nu staat in Slotervaart (1973).

Toen het inzamelingscomité in Rotterdam besloot dat ook daar een kankercentrum moest komen, schreef prof. dr. Josselin de Jong (lid van het stichtingscomité van het Nederlands Kanker Instituut) in het feuilleton in de NRC: 'Wij juichen het dan ook toe dat in Amsterdam een Centraal Instituut zal worden opgericht waar behandeling en wetenschappelijk onderzoek beide gelijkelijk tot haar recht zullen komen. Maar voelen de noodzakelijkheid om, zoover het de behandeling van lijders betreft, in Rotterdam een eigen inrichting te maken. Dringend gevoelen de medici hier ter stede de behoefte aan een Instituut, dat beantwoordt aan alle eischen, die moderne radiotherapie stelt.'

Er werd 225.000 gulden bijengeharkt en in november 1914 werd het Rotterdamsch Radiotherapeutisch Instituut geopend aan de Bergweg, naast het Eudokia ziekenhuis. In 1963 werd, samen met de Rotterdamsche Stichting voor reumabestrijding, besloten tot



Het Rotterdamsch Radio Therapeutisch Instituut aan de Bergweg.

nieuwbouw in Rotterdam Zuid aan de Groene Hilledijk: de dr. Daniel den Hoed Kliniek. Deze kliniek is inmiddels onderdeel van het Erasmus Medisch Centrum.

De andere doelstelling voor het ziekenhuis van Godinot was het verlichten van psychisch lijden en hulp bieden bij individuele en sociale problemen van patiënten met kanker. Tegenwoordig valt dit onder het aandachtsgebied van de Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO). Een zeer actieve vereniging, die ook steeds meer in de belangstelling komt van zorgaanbieders en het ministerie van VWS. Daarnaast bieden ook de verpleegkundigen (V&VN Oncologie) steeds meer gespecialiseerde hulp en steun binnen de oncologie. Net als de overige paramedici, zoals fysiotherapeuten, diëtisten, radiotherapeutisch laboranten en mondhygiënist.

Rudolf Virchow, grondlegger van de klinische pathologie



Prof. Rudolf Virchow.

Op 21 mei 1887 ontving prof. Rudolf Virchow uit de handen van dr. Wegner, lijfarts van kroonprins Friedrich en dan 55 jaar, een enkele millimeters groot weefselstukje van de linkerstemband van de kroonprins. Dit stukje was verwijderd door de Londense keel-, neus- en oorarts Morell MacKenzie. Virchow onderzocht het weefselstukje met de microscoop en stelde vast dat het niet om keelkanker ging. MacKenzie, de beroemdste kno-arts van zijn tijd, twijfelde of hij wel voldoende weefsel had ingestuurd en nam zeventien dagen later opnieuw enkele bipten. En opnieuw stelde Virchow, de beroemdste patholoog van zijn tijd, vast dat het niet om kanker ging. Er volgden nog twee bipten, maar pas twee jaar na de dood van Keizer Friedrich III werd bij de obductie vastgesteld dat de keizer wel degelijk keelkanker had en dat deze was uitgezaaid naar de lymfeklieren. Ondanks dit dramatisch falen van de biptische benadering, wordt Virchow toch beschouwd als de grondlegger van de klinische pathologie.

Klinische pathologie is de discipline die zich bezighoudt met het stellen van diagnoses op basis van microscopisch onderzoek van bij een patiënt verwijderde cellen of weefsel. Deze discipline is tegenwoordig een gerespecteerd medisch specialisme dat zich met vele aandoeningen bezighoudt en pathologen zijn nu vrij-

wel altijd degenen die de diagnose kanker stellen. Ze hebben naast de microscoop vele andere technieken ter beschikking. Een foute diagnose, zoals Virchow die stelde, komt gelukkig dan ook bijna niet meer voor. Wat maakte Virchow toch zo belangrijk?

Pathologische anatomie, de discipline die zich bezighoudt met onderzoek van lichamen van overledenen, kreeg een grote betekenis tijdens de renaissance. Een toonaangevend anatoom was de Brusselse Vesalius. Hij schreef het eerste complete boek over de menselijke anatomie, *De humani corporis fabrica libri septem (Zeven boeken over de bouw van het menselijk lichaam)*, gedrukt door Johannes Oporinus (Bazel, 1543). In deze fantastische atlas illustreerde hij de normale anatomie. Anthoni van Leeuwenhoek, de grondlegger van de microscopie, was



Tekening van een tumor, die fraai het principe laat zien dat alles in het lichaam uit cellen ontstaat, ook een tumor: 'Omnis cellula e cellula'. (Virchow 1858).

de eerste die bloedcellen waarnam en tekende in 1674. Aan het einde van de 19e eeuw, dus twee eeuwen later, waren er aan de grote medische faculteiten afdelingen pathologische anatomie waar lichamen van overleden patiënten werden onderzocht, natuurlijk macroscopisch (directe waarneming aan het lichaam en de organen zelf), maar ook microscopisch. Er zijn verscheidene prachtig geïllustreerde atlanten en boeken die ook wijd verspreid waren. Maar Virchow ging een stap verder, of eigenlijk twee: hij stelde dat alle ziekten gelegen zijn in de cel (*Omnis cellula e cellula*, uit zijn boek *Cellulopathologie* uit 1855) en hij probeerde zijn kennis ten dienste te stellen van de (levende) patiënt. Zijn hypothese was, dat je op basis van microscopisch onderzoek een diagnose kon stellen, op basis waarvan een behandeling gegeven zou kunnen worden. Ondanks zijn mislukte poging bij de biopsie van de keizer is gebleken dat zijn ideeën goed waren, en tegenwoordig wordt een patiënt over het algemeen niet behandeld voor kanker, als er geen diagnose is gesteld door de patholoog met behulp van de microscoop.

Virchow was een uitzonderlijk persoon. Hij was een van de weinigen die zowel anatoom als arts was. Naast zijn ruimte waar hij overledenen ontleedde had hij ook een kliniek waar hij mensen behandelde. Zijn inzicht

dat ziekten een cellulaire basis hebben, heeft meer dan honderd jaar de geneeskunde van haar wetenschappelijk fundament voorzien. En pas in deze eeuw is steeds duidelijker geworden dat er nog een belangrijk principe onderligt: veel ziekten hebben een fundament in het DNA, ons erfelijk materiaal.

Naast zijn werk als anatoom en arts was Virchow ook politicus. Hij was de wethouder in Berlijn die de riolering liet aanleggen. En misschien was dat wel zijn belangrijkste bijdrage aan de gezondheid van de mensen in Berlijn. Immers, de spectaculaire verlenging van de overleving van mensen die aan het eind van de 19e en het begin van de 20e eeuw werd bereikt, is vooral te danken aan een betere hygiëne en niet zozeer aan de mogelijkheden van de geneeskunde. De klinische pathologie die hij startte, heeft pas sinds de tweede helft van de 20e eeuw grote betekenis gekregen, zoals nog maandelijks te lezen valt in *Virchows Archives*, het wetenschappelijke tijdschrift dat hij in 1847 begon, en dat nog steeds verschijnt als blad van de European Society of Pathology.



De eerste editie van Rudolf Virchows Die Krankhaften Geschwülste uit 1858, het eerste handboek over tumorpathologie.

Stadiëring van kanker



Oorspronkelijke geografische spreiding van IKC's in Nederland.

De bepaling van de uitgebreidheid of stadiëring van de meeste tumoren gebeurt volgens het TNM-systeem, dat gebaseerd is op de wijze van uitbreiding van een kankersoort. Tumoren verspreiden zich langs drie verschillende wegen: lokaal door directe uitbreiding op basis van invasie of lokale groei, lymfogeen via de lymfevaten en hematogeen door middel van de bloedvaten. Een evaluatie aan de hand van deze compartimenten leidt tot een beschrijving van de lokale tumoruitbreiding (T), regionale metastasering in de lymfeklieren (N) en metastasering op afstand (M).

Het TNM-systeem voor de classificatie van maligne tumoren werd ontwikkeld door de Fransman Pierre Denoix tussen de jaren 1943 en 1952. In 1950 benoemde de International Union Against Cancer (UICC) een commissie die zich moest bezighouden met de lokale uitgebreidheid en de incidentie van maligne tumoren, zoals gesuggereerd door de World Health Organization (WHO). In 1958 werd de eerste aanbeveling gepubliceerd voor de klinische stadiëring van het mamma- en larynxcarcinoom. Tussen 1960 en 1967 volgden brochures die de classificatie van 23 tumortypen bevatten. In 1968 werden deze brochures gecombineerd in een boekje (*Livre de Poche*). Een jaar later werd een tweede boekje gepubliceerd waarin aanbevelingen voor het ontwerpen van klinische studies en de presentatie van eindresultaten van deze studies waren opgenomen en

hoe kankeroverlevingsgetallen moeten worden geïnterpreteerd. Dit *Livre de Poche* werd vervolgens vertaald in elf talen. In 1993 werd voor het eerst een uniform supplement gepubliceerd met een universeel te gebruiken TNM-classificatiesysteem. Sindsdien heeft de UICC zorg gedragen voor een zo groot mogelijke stabiliteit en uniformiteit van de TNM-classificatie en heeft men op gezette tijden updates gepubliceerd.

Het in de praktijk stadiëren van kanker is ontstaan omdat de overleving van beperkte stadia in het algemeen veel beter is, dan van uitgebreide stadia. Het stadium van het type kanker op het moment van diagnose kan een weerspiegeling zijn, niet alleen van de groeisnelheid en de uitgebreidheid van de tumor, maar ook van het biologisch gedrag en de relatie van de tumor met de gastheer. Het stadiëren van kanker heeft een aantal doelen:

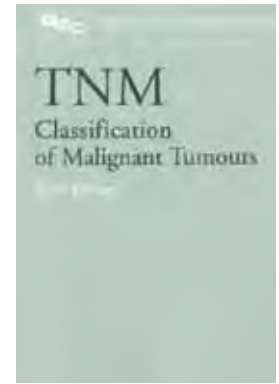
- om de clinicus te helpen bij het plannen van de behandeling;
- om enige aanwijzing te geven over de prognose;
- om te helpen bij het evalueren van de resultaten van behandeling;
- om uitwisseling van informatie tussen behandelcentra te faciliteren;
- om bij te dragen aan het onderzoek bij kanker bij de mens.

Onderscheid dient te worden gemaakt tussen de klinische classificatie voor behandeling. Dit wordt aangegeven als cTNM. Deze stadiëring wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, beeldvorming, endoscopie en andere aanverwante onderzoeken. De andere classificatie is een pathologische classificatie. Dit wordt aangegeven als pTNM. Dit is gebaseerd op het onderzoek van de patholoog. Het betreft dan de primaire tumor (pT), het aanwezig zijn van regionale lymfekliermetastasen (pN), danwel het aanwezig zijn van afstandsmetastasen (pM). Doordat de TNM-status is vastgesteld, kan tot stadiëring worden overgegaan. Dit klinisch stadium is van belang voor de keuze van behandeling. Wanneer multipele tumoren tegelijk aanwezig zijn, wordt de tumor met de hoogste T-categorie gebruikt met toevoeging van de letter m voor de multipliciteit. Meestal worden de TNM-groepen in vier klinische stadia samengevat. Hiervoor zijn per tumortype afspraken gemaakt.

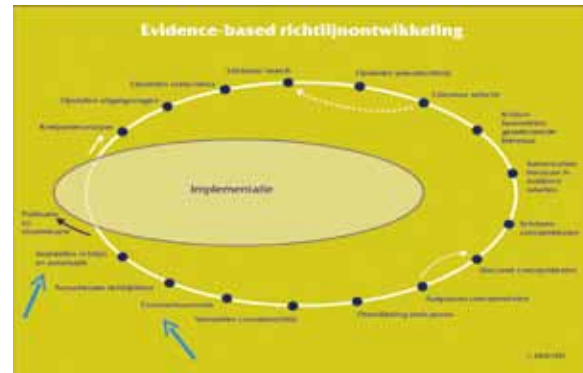
Naast het TNM-systeem worden andere indelingen gehanteerd, zoals bij de gynaecologische tumoren. Hier volgt men de indeling van de Fédération Internationale Gynaecologique et Obstétrique (FIGO-classificatie), waarbij de stadia vooral zijn gericht op de groei en het metastaseringspatroon van gynaecologische tumoren met de daarbij behorende prognoses en behandelingen. Daarnaast hebben hematologische kankertypen ook een specifieke classificatie.

Kanker is een kameleonistisch ziektebeeld met een uitgebreid scala aan manifestaties; er zijn vele disciplines bij betrokken. Zonder een uniforme stadiëring zou er geen goede communicatie tussen deze disciplines mogelijk zijn met als gevolg ook geen goede behandeling, dan wel prognose-inschatting.

De Integrale Kankercentra in Nederland hebben de laatste dertig jaar een grote bijdrage geleverd aan de kwaliteit van de oncologische zorg in alle Nederlandse ziekenhuizen, enerzijds door een landelijk netwerk van consulentschappen, anderzijds door de kwaliteit van de diverse multidisciplinaire besprekingen te stimuleren en te verbeteren, onder andere door oncologische visitaties en daarnaast door het ontwikkelen van landelijke richtlijnen. In vrijwel elke richtlijn vormt de stadiëring de basis voor de diverse behandelingsmogelijkheden.



6e uitgave TNM-classificatie.



Evidence-based richtlijnontwikkeling.

10

Het begin van het epidemiologische onderzoek naar leefgewoonten en kanker



Sir Percival Pott ontdekte het hoge risico op scrotumkanker bij schoorsteenvegers, 1775.

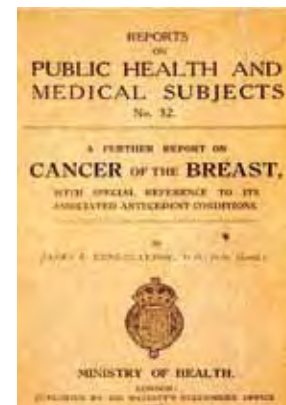
Grote belangstelling voor de oorzaken van kanker ontstond pas in de eerste helft van de 20e eeuw, toen de levensverwachting sterk toenam als gevolg van de daling van de sterfte aan infectieziekten.

Men wist nog niet veel van de risicofactoren van kanker, hoewel het duidelijk was dat voor bepaalde beroepen een sterk verhoogd risico op kanker bestond. Zo beschreef de Engelsman Percival Pott in 1775 de hoge frequentie van kanker van het scrotum onder schoorsteenvegers. Meer dan honderd jaar later vond Butlin een verklaring voor het feit dat met name de schoorsteenvegers in Engeland vaak scrotumkanker kregen. Op een reis door Europa sprak hij met schoorsteenvegers en artsen in verschillende landen en hij concludeerde dat het gebruik van beschermende kleding cruciaal was. De schoorsteenvegers in Engeland droegen geen beschermende kleding, terwijl dat in bijvoorbeeld Duitsland al vanaf 1785 gebruikelijk was. Daar was de frequentie van kanker dan ook lager. Het werk van Butlin is een prachtig voorbeeld van epidemiologisch veldwerk.

Eind 19e eeuw werd een verhoogd risico op blaaskanker beschreven bij werknemers in de kleurstoffenindustrie evenals een hoge frequentie van longkanker bij mijnwer-

kers in de metaalmijnen in het Zwarte Woud. Al vrij snel na de ontdekking van de röntgenstralen in 1895 werd duidelijk dat ioniserende straling huidkanker kan veroorzaken. Dat radioactieve straling ook bottumoren kan veroorzaken werd in 1929 aangetoond door Martland, in een studie bij achthonderd jonge vrouwen die horlogewijzers beschilderden met een radiumbevattend, lichtgevend verfmengsel, en daarbij de penseel met hun lippen aanpuntten.

Lang voordat in de jaren twintig van de vorige eeuw het bestaan van ovariële hormonen werd aangetoond, wezen de Italiaanse artsen Ramazzini en Rigoni-Stern al op het veelvuldig voorkomen van borstkanker onder



Dr. Janet Lane-Clayton met haar rapport, 1926.

nonnen. De eerste schreef dit in 1700 toe aan het celibataire leven. Een mijlpaal werd bereikt in 1926 met het Britse onderzoek van Lane-Clayton naar de oorzaken van borstkanker. Uit haar zorgvuldig uitgevoerde studie, het eerste patiënt-controleonderzoek in de kankerepidemiologie, bleek reeds dat het risico op borstkanker verhoogd was bij vrouwen zonder kinderen, bij vrouwen die op latere leeftijd waren getrouwd en bij vrouwen die geen borstvoeding hadden gegeven. Het risico nam duidelijk af met een toenemend kindertal. Als we de huwelijksleeftijd als surrogaat zien voor de leeftijd bij de geboorte van het eerste kind, zijn dit nog steeds de belangrijkste risicofactoren voor borstkanker. Ongunstige veranderingen in deze factoren in de afgelopen eeuw verklaren grotendeels de toename van de borstkankerincidentie in ons land. De studie van Lane-Clayton omvatte zowel 508 patiënten, als 509 controlepersonen en verschillen tussen beide groepen in bijvoorbeeld kindertal werden op statistische significantie getoetst, wat in die tijd in medisch wetenschappelijk onderzoek ongebruikelijk was. De hedendaagse epidemioloog moet er niet aan denken een dergelijk gegevensbestand met de hand te moeten bewerken. Het bijzondere van Lane-Claytons rapport is verder dat zij uitvoerig ingaat op de noodzaak van een controlegroep, ter vergelijking met de kenmerken van de borstkankerpatiënten in de studie. Zij besprak zelfs de mogelijke beperkingen van haar controles, die uit hetzelfde ziekenhuis kwamen als de patiënten. Opmerkelijk is dat de methode van het patiënt-controleonderzoek, ondanks dit prachtige voorbeeld, pas eind jaren veertig weer in de kankerepidemiologie werd toegepast.

Al in 1948, vóór de beroemde buitenlandse studies van Doll en Wynder naar roken en longkanker (zie



Disease Group	No. of Non-smokers	No. of Smokers	Probability Test
Males:			
Lung-carcinoma patients (149)	7 (8.7%)	47	Fisher's method = 0.0000004
Control patients with disease other than cancer (149)	27 (18.2%)	82	
Females:			
Lung-carcinoma patients (80)	19 (13.7%)	4	$\chi^2 = 7.71$, $N = 1$ (0.01 < P < 0.02)
Control patients with disease other than cancer (80)	22 (33.7%)	28	

Doll and Hill, *BMJ* 1950; 2:1632-3738

Sir Richard Doll met een tabel uit zijn beroemde artikel in 1950.

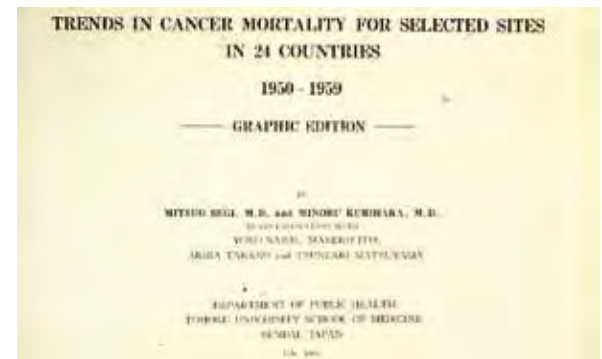
venster 11), rapporteerde de chirurg Wassink een Nederlands patiënt-controleonderzoek naar risicofactoren voor longkanker in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Onder 134 mannelijke longkankerpatiënten uit de 'Cliniek van het A. van Leeuwenhoekhuis' trof hij 56% 'zeer sterke' rokers aan, terwijl dit maar 20% was onder 100 'normale mannen van gelijke leeftijd en stand'. Verder bleek dat onder de longkankerpatiënten het percentage 'intellectueelen, handelslieden, winkeliers, ambtenaren en militairen (*niet-handenarbeiders*)' viermaal zo hoog was, hetgeen pleitte tegen een belangrijke rol van beroepsmatige blootstelling en industriële verontreiniging. Wassink concludeerde: 'Wat wij wel zeer moeten duchten, is het microklimaat der binnenkamers en kantoren; dus niet het luchtbederf door de industrieschoorsteen, maar wel dat door de menselijke rookverspreider, waarmee deze zichzelf en anderen in gevaar brengt.' In tegenstelling tot de buitenlandse studies die in 1950 verschenen, bewerkte Wassink zijn gegevens niet statistisch; ook was niet duidelijk hoe hij was gekomen aan de honderd 'normale mannen'. Wellicht daardoor heeft het onderzoek niet de aandacht gekregen die het verdiende.

Mijlpalen in het epidemiologische onderzoek van de afgelopen 60 jaar

Voor 1950 had men nauwelijks het besef dat leefgewoonten als roken, voeding en alcoholgebruik een belangrijke invloed zouden kunnen hebben op het kankerrisico. Het jaar 1950 was in dat opzicht een omslagpunt. In dat jaar werden vijf patiënt-controleonderzoeken gepubliceerd waarin een duidelijk verband werd aangetoond tussen het roken van sigaretten en longkanker. De twee bekendste studies werden gepubliceerd door Wynder en Graham in de Verenigde Staten en Doll en Hill in Engeland. Een sterk punt in de bewijsvoering van deze eerste studies was, dat de longkankerpatiënten, vergeleken met de controlepersonen, niet alleen significant vaker bleken te roken, maar dat de onderzoekers ook aantoonde dat het risico op longkanker sterk toenam naarmate men meer sigaretten per dag rookte. In het artikel van Doll en Hill worden systematisch alle mogelijke bronnen van vertekening, zoals selectie en misclassificatie, besproken, en vervolgens ontzenuwd. Ook berekenden zij, als eersten, relatieve risico's in een patiënt-controleonderzoek. Hun artikel is, ruim zestig jaar na dato, nog steeds een schoolvoorbeeld van hoe epidemiologisch onderzoek moet worden bediscussieerd.

De resultaten van de eerste patiënt-controleonderzoeken werden in de loop van de jaren vijftig bevestigd door een aantal grote, prospectieve cohortstudies

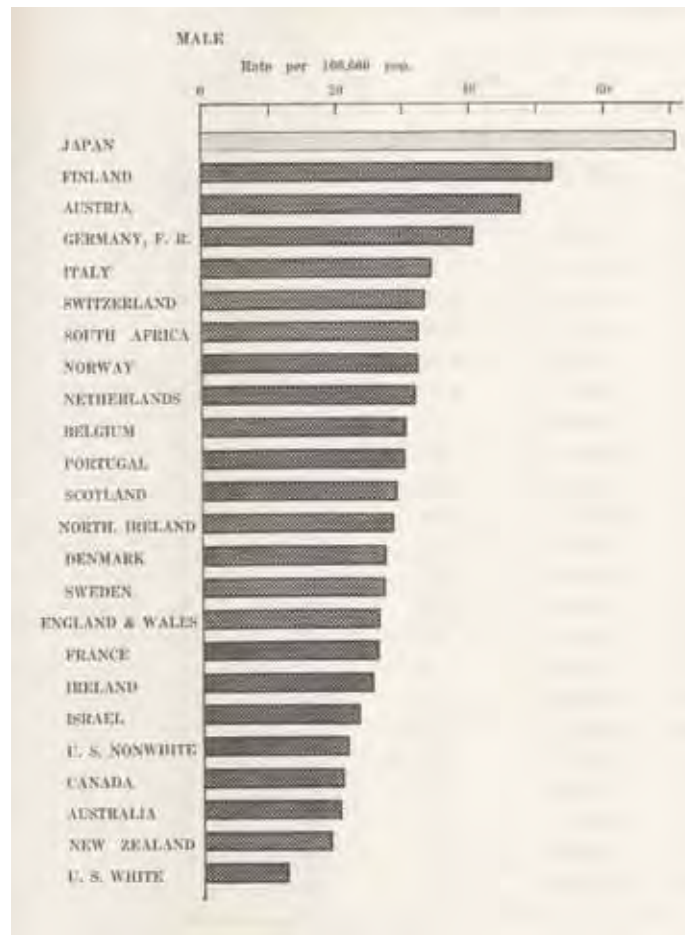
naar roken en longkanker, waaronder het beroemde onderzoek onder 40.701 Britse artsen van Doll en Hill (1956). De gewoonte van het roken was echter diepgeworteld in de westerse cultuur van die tijd: 90% van de mannen rookte. Ook had de tabaksindustrie goede connecties met de politieke macht en met vele wetenschappelijke instellingen. Tegen deze achtergrond is het niet verrassend dat de claim, dat roken longkanker zou veroorzaken met de nodige scepsis werd ontvangen. Toonaangevende wetenschappers, zoals de statisticus Fisher, hielden jarenlang vol dat de voorliefde voor het roken erfelijk bepaald was en dat deze erfelijke eigen-



Het rapport van Segi over kankersterfte in 24 landen; al in de eerste uitgave in 1960 waren ook Nederlandse cijfers van het CBS opgenomen.

schap mogelijk op hetzelfde chromosoom lag als een veronderstelde erfelijke aanleg voor longkanker. Al had Fisher ongelijk, het is aardig dat recent is gebleken dat de verslaving aan roken inderdaad een genetische basis heeft.

Al deze tegenstand is eigenlijk heel goed geweest voor de ontwikkeling van het epidemiologisch denken. Zo werden de Hill-criteria opgesteld waaraan een statistisch significant verband in de epidemiologie moet voldoen voor men van een oorzaak-gevolgrelatie mag spreken. Een oorzakelijk verband is waarschijnlijker als het verband sterk is, het in veel studies is gevonden, een hogere of langere blootstelling leidt tot grotere kans op ziekte, en als het verband past in de biologische inzichten in het ontstaan van de ziekte. Aan al die voorwaarden was bij longkanker en roken eind jaren vijftig voldaan. Inmiddels was ook aangetoond dat tabaksrook talloze kankerverwekkende stoffen bevat die bij proefdieren longkanker veroorzaken. Eind jaren vijftig was het dus hoog tijd voor een actief overheidsbeleid om het roken uit te bannen, maar ondanks de enorme inzet van dr. Meinsma, van 1953-1978 directeur van KWF Kankerbestrijding, kwam het tabaksontmoedigingsbeleid in Nederland niet van de grond. Ondanks meerdere ge-



Maagkankersterfte in 24 landen in 1950 - 1959.



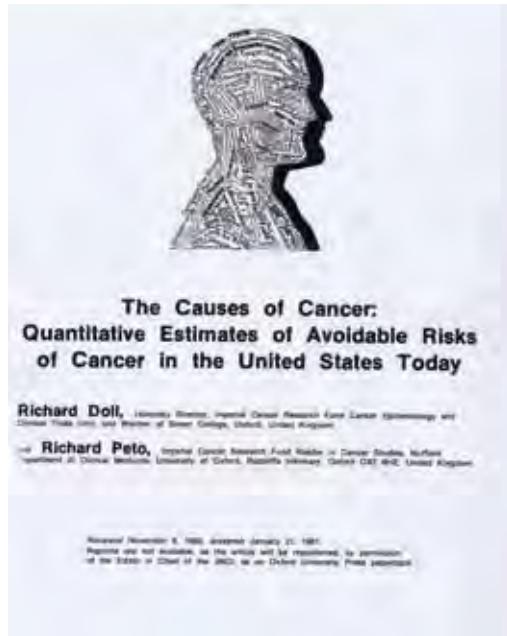
zondheidsraadrapporten, kregen de in Nederland verkochte pakjes tabak pas in 1982 een door de overheid verplichte waarschuwing opgedrukt. Sinds 1990 is het bij wet verboden te roken in openbare gebouwen; pas vanaf 1 juli 2008 geldt een verbod voor horecagelegenheden en sportkantines. Door het ontbreken van een consequent tabaksontmoedigingsbeleid in ons land is de prevalentie van roken sinds 1980 niet noemenswaardig gedaald en rookt nog steeds ongeveer een kwart van de bevolking, met als gevolg ruim 20.000 doden per jaar, met name als gevolg van longkanker.

Rond 1960 groeide ook het inzicht dat er grote internationale verschillen bestonden in het vóórkomen van kanker. Aanvankelijk dacht men dat de geografische verschillen in kankersterfte kwamen door genetische factoren. Deze hypothese is ontkracht door epidemiologisch onderzoek bij migranten. Daarbij werd het patroon van kankerincidentie in migranten vergeleken met enerzijds dat in het land waarheen zij geëmigreerd waren, en anderzijds dat in hun land van herkomst. Zo bleek dat onder Japanners die begin vorige eeuw in groten getale naar de Verenigde Staten migreerden, de incidentie van borst- en darmkanker in enkele generaties sterk steeg, in de richting van de cijfers voor de Verenigde Staten. De incidentie van maagkanker, die in Japan juist hoog is, daalde juist onder de migranten.

Door de migrantenstudies en de ontdekking van het oorzakelijke verband tussen roken en kanker, is de kankerepidemiologie na 1960 tot grote bloei gekomen. Tal van andere relaties werden in de jaren zeventig duidelijk aangetoond, zoals bijvoorbeeld alcoholgebruik in relatie tot het risico op hoofd- halstumoren, oudere leeftijd bij de geboorte van het eerste kind in relatie tot borstkanker, in utero blootstelling aan DES (di-ethylstilbestrol) in relatie tot kanker van de vagina bij jonge vrouwen, hormoongebruik in de overgang in relatie tot baarmoederkanker, en chronische infectie met hepatitis B in relatie tot leverkanker. Deze vroege ontdekkingen betroffen steeds sterke verbanden; bij zwakke verbanden is de epidemiologische bewijsvoering moeilijker. In 1981 werd een nieuwe mijlpaal in de kankerepidemiologie bereikt met het verschijnen van het beroemde rapport van de Britse epidemiologen Doll en Peto, *De oorzaken van kanker: schattingen van de vermijdbare kankerrisico's*. De aanleiding voor het rapport was dat in de jaren zeventig onder epidemiologen en actiegroepen in de Verenigde Staten een verhitte discussie was ontstaan over de bijdrage van beroepsfactoren, milieuverontreiniging en voedseladditieven aan het ontstaan van kanker. Sommigen stelden deze factoren verantwoordelijk voor de vermeende toename van het voorkomen van kanker. Doll en Peto kwamen in hun gedegen rapport tot andere conclusies. Zij berekenden dat, als de stijging van tabaks-

gerelateerde tumoren buiten beschouwing werd gelaten, de kankersterfte in de Verenigde Staten vanaf de jaren vijftig niet was toegenomen. Dat pleitte dus tegen een belangrijke invloed van milieufactoren. Hun belangrijkste conclusie was dat 75-80% van de kankersterfte te wijten was aan volgens hen 'vermijdbare' factoren. Zij presenteerden ook schattingen van de bijdrage van afzonderlijke factoren; veruit de belangrijkste bijdrage aan de kankersterfte werd geleverd door leefgewoonten als

roken (30%), voeding (35%), en verder alcoholgebruik en factoren die samenhangen met de voortplanting. De bijdrage van milieufactoren werd geschat op hooguit enkele procenten. De schattingen van Doll en Peto bleken meer dan twintig jaar stand te houden. Voor wat betreft voeding is inmiddels duidelijk dat de praktische vermijdbaarheid van kanker door verandering van voedingsgewoonten veel kleiner is dan 35%; de huidige schattingen variëren tussen de 5% en 20%. Dit hangt er ook van af of overgewicht en een gebrek aan lichaamsbeweging, beide steeds belangrijkere oorzaak van meerdere vormen van kanker, worden meegerekend.

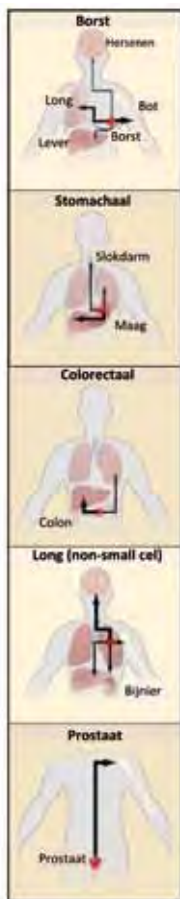


Het rapport van Doll en Peto 1981.

Mede door de vooruitgang op het moleculaire vlak heeft de kankerepidemiologie zich sinds 1990 in nieuwe richtingen ontwikkeld: de moleculaire en genetische epidemiologie. Dit is met name belangrijk om ook van zwakke verbanden de oorzakelijkheid overtuigend te kunnen aantonen en om subgroepen in de bevolking te vinden waarvoor de relatie mogelijk sterker is. De laatste jaren is er vanuit de genetica steeds meer aandacht gekomen voor onderzoek naar de rol van 'zwakke' gevoeligheidsgenen met een hoge prevalentie in de bevolking die, mogelijk in interactie met diverse leefgewoonten, het kankerrisico beïnvloeden. De komende jaren zal duidelijk worden of dit zal leiden tot nieuwe inzichten in de rol van leefgewoonten en omgevingsfactoren bij het ontstaan van kanker.

12

Metastasering



Figuur 1. Primaire tumor en kankermetastasering.

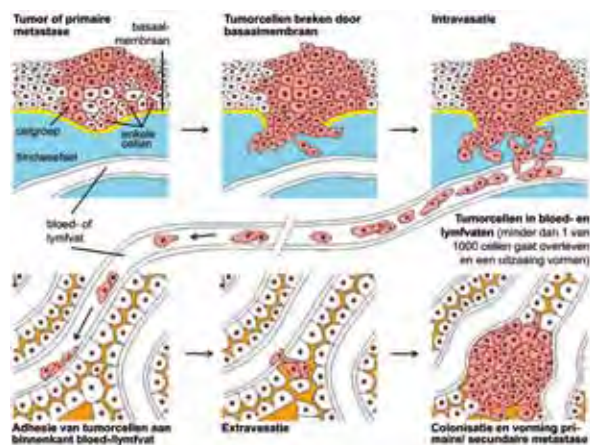
Peter Friedl
 Anna Haeger
 Katarina Wolf

Kankermetastase wordt gedefinieerd als het verspreiden van kankercellen vanuit de primaire tumoren en het vervolgens binnendringen in bloed en lymfevaten, waardoor ze andere organen kunnen bereiken, alwaar ze integreren en uitgroeien tot nieuwe tumoren. De organen die het meest aangedaan worden zijn longen, lever, hersenen en beenmerg (figuur 1). Terwijl de primaire tumor vaak door chirurgische excisie verwijderd kan worden, zijn metastasen gewoonlijk multipel en ongelimiteerd in hun groei, waardoor ze de belangrijkste oorzaak van kankergerelateerde sterfgevallen vormen. Omdat metastasen vaak al aanwezig zijn op het moment van de tumordiagnose, wordt kanker tegenwoordig beschouwd en behandeld als een ziekte van het hele lichaam.

Al sinds het verre verleden ontdekt men uitgezaaide kanker door klinische palpatie of autopsie en sinds het eind van de 19e eeuw wordt chirurgische verwijdering van metastasen toegepast. De term metastase werd het eerst gebruikt in 1829 door de Franse patholoog Recamier toen hij het oorzakelijke verband zag tussen de primaire laesies en de op afstand gelegen metastase. Het verwijderen van de primaire tumor kon daardoor metastasevorming voorkomen. Door de evolutie van de celtheorie (cellen zijn de elementaire bestanddelen van het weefsel van alle meercellige organismen) en de ontwikkeling van de microscopie, ontdekte de Duitse patholoog Rudolf Virchow rond 1850 dat de primaire tumor en de metastase uit

hetzelfde celtype zijn opgebouwd. In 1899 stelde de Engelse chirurg Stephen Paget het seed and soil-concept op: kankercellen die de primaire tumor hebben verlaten en zich gaan verspreiden (seeds = zaden), ontvangen overlevingssignalen van de organen die ze gaan koloniseren (soil = aarde). Hiermee verklaarde hij waarom er in bepaalde organen, zoals lever, hersenen en botten, vaker metastasen ontstaan dan in andere organen (figuur 1).

Tegenwoordig is bekend dat kankermetastasering een complex proces is, dat uit meerdere stappen bestaat (figuur 2). Eerst raken cellen, individueel of in groepen, los van de primaire tumor door hun verbindingen met buurcellen te verbreken (epitheliale mesenchymale transitie genaamd). Vervolgens doorboren de cellen



Figuur 2. Verschillende stappen van kankermetastasering.



Figuur 3. Diagnose van metastase met PET-scan.

weefselstructuren, zoals het basaalmembraan en de extracellulaire matrix, en migreren ze weg van de primaire tumor richting het gezonde, omliggende weefsel. Als gevolg daarvan raakt dit weefsel langzaam maar zeker in een ontstoken tumormicroomgeving en verandert de matrixstructuur. Samen met geactiveerde stroma en immuuncellen, vrijgekomen groeifactoren en nieuw gevormde bloed en lymfevaten, wordt zo een omgeving gevormd die invasie en metastasering ondersteunen. Wanneer migrerende kankercellen bloed en lymfevaten binnendringen (intravasatie), worden ze weggevoerd van de tumor en circuleren ze in het bloed of de lymfevloeistof. De meeste circulerende tumorcellen sterven, maar bijzonder resistente cellen slagen erin om de vaten te verlaten (extravasatie) en om lymfeklieren of organen te koloniseren, waardoor de ziekte verandert van lokale naar systemische kanker. Vaak wordt orgaankolonisatie

voorafgegaan door het vrijkomen van factoren uit de primaire tumor, die het orgaan conditioneren (premetastatische niche) en gevolgd door een fase van 'stille' overleving van kankercellen, zonder klinische symptomen (dormancy = sluimerstand). Dit kan maanden of jaren duren en vereist daarom dat tumorpatiënten na het verwijderen van de primaire tumor onder controle blijven. Door nog onbekende mechanismen kan een enkele cel uitgroeien tot een multicellulaire metastase met klinische symptomen en, uiteindelijk, orgaanuitval. Ten slotte kunnen de kankercellen ook deze metastase weer verlaten en nieuwe uitzaaiingen in dezelfde of andere organen tot stand brengen (secundaire metastasen).

Ondanks zijn vroege begin en complexe, stapsgewijze progressie, geeft de metastatische cascade meerdere opties voor zowel het monitoren van de ziekte als voor therapieën. De huidige diagnose van metastasen wordt gesteld op basis van onderzoeken van lichaamsvloeistoffen (om bijvoorbeeld circulerende tumorcellen op te sporen), weefselbiopten (voor een moleculaire karakterisering) en hele lichaamsscans (zoals MRI of PET) om de grootte en de locatie van metastasen nauwkeurig te kunnen bepalen (figuur 3). Bij de huidige therapieën voor de behandeling van uitgegroeide metastasen worden chirurgische resectie (samen met nabij gelegen lymfeklieren), chemo en radiotherapie (om groei van metastasen te remmen) en immunotherapie (om tumorcellen kapot te maken) gecombineerd. Het huidige onderzoek heeft als doel het ontwikkelen van nieuwe therapieën die overlevingsfactoren (geproduceerd door tumorcellen), celmigratie en premetastatische nichevorming kunnen remmen.

Colton, Morton en Lister: anesthesie en antisepsis

In de 19e en vroeg 20e eeuw was de enige effectieve, oncologische behandeling chirurgische excisie van de tumor. Dit was een angstaanjagend perspectief door het vooruitzicht op vrijwel ondraaglijke pijn tijdens de ingreep door het ontbreken van mogelijkheden tot verdoving en een grote kans op overlijden na een operatie aan bloedvergiftiging (= sepsis) door het gebrek aan perioperatieve, antiseptische maatregelen. Er bestond daardoor waarschijnlijk een nog groter *patient delay* dan tegenwoordig.

De Engelse schrijfster Fanny Burney onderging in 1811 een mastectomie voor een mammacarcinoom, uitgevoerd door de beroemde chirurg Dominique Larrey uit het leger van Napoleon. Zij beschrijft treffend wat een patiënt in die tijd gedurende een operatie meemaakte: *'I mounted the bed and a cambric handkerchief was placed upon my face. The bed was then surrounded by 7 men and my nurse. Through the cambric I saw the glitter of the polished steel knife. A silence ensued... Oh what a horrible suspension! When the dreadful steel was plunged into the breast, I needed no injunctions not to restrain my cries. I began a scream that lasted unintermittently during the whole time of the incision and I almost marvel that it rings not in my ears still, so excruciating was the agony'*.



Bijstok, gebruikt bij operaties zonder narcose.

Patiënten kregen een mengsel van alcohol, opium en scopolamine om enige lijdensverlichting tijdens een operatie te bewerkstelligen en eventueel de beschikking over een 'bijstok' om de kreten af te zwakken.

De grote ommekeer bij het verdoven van patiënten tijdens operaties kwam met de introductie van de inhalatieanesthesie in het midden van de 19e eeuw.

In 1844 gaf de scheikundige Gardner C. Colton uit Hartford, Connecticut, een demonstratie met de inhalatie van lachgas bij de behandeling van een beenletsel, waardoor de patiënt vrijwel geen pijn voelde. De hierbij aanwezige tandarts, Horace Wells, ging lachgas gebruiken ter verdoving van tandextracties. Zijn demonstratie van deze vorm van anesthesie op de Harvard Medical School in 1846 werd een mislukking, omdat de patiënt

ondanks de lachgastoediening bewoog en kreunde, hoewel hij later aangaf geen pijn ervaren te hebben. Wells stopte met het geven van verdoving en verdween van het toneel. Colton gebruikte lachgas vanaf 1864 in de tandheelkundige praktijk. In de jaren daarna werd lachgas in combinatie met zuurstof steeds meer algemeen gebruikt bij niet-tandheelkundige ingrepen.

De tandarts William T.G. Morton kende de experimenten van Wells, maar ontwikkelde het gebruik van ether als verdovingsmiddel. Hij onderzocht het gebruik hiervan eerst bij zichzelf en proefdieren. Na een succesvolle toediening van ether bij een tandextractie, gaf hij de eerste officiële demonstratie van ethernarcose in het Massachusetts General Hospital op 16 oktober 1846. Ethernarcose werd in korte tijd wereldwijd toegepast. In Nederland werd de eerste ethernarcose gegeven op 26 februari 1847 door de Utrechtse chirurgijn A.C. van Woerden. Hij maakte later gebruik van het door J.R. Seilberger ontwikkelde etherinhalatietoestel.

Het tweede probleem bij het uitvoeren van chirurgische ingrepen was de postoperatieve infectie. De belangrijkste persoon bij het ontwikkelen van perioperatieve infectiepreventie was de Engelse chirurg Joseph Lister. Hij werd in 1861 chirurg in de Glasgow Royal Infirmary. Bij patiënten bij wie hij een amputatie uitvoerde, lag de postoperatieve mortaliteit ten gevolge van sepsis tussen de 45 en 50%. In deze tijd begon Lister zijn experimenten met antiseptis. Hij dacht, dat de infectie een gevolg was van stuifmeelachtig stof in de lucht; na contact met Louis Pasteur

veronderstelde Lister dat niet nader gedefinieerde ziektekiemen in de lucht verantwoordelijk waren voor de infecties. Hij wilde een antiseptische barrière leggen tussen de lucht en de wond. Lister vond een effectief antisepticum in carbolzuur, dat al werd gebruikt in wondverbanden. Tussen 1865 en 1869 daalde hierdoor bij operaties de mortaliteit op de chirurgische mannenafdeling van 45 naar 15%. Lister's werk vond weinig weerklank. Pas na een demonstratie van antiseptis tijdens een operatie in 1877, die hij als hoogleraar chirurgie in King's College in Londen uitvoerde, vonden zijn ideeën algemene ingang.



Schilderij van H.H. Hall: de eerste openbare toepassing van ethernarcose door William Morton in Boston.

14

Billroth en de abdominale chirurgie



Billroth in zijn operatiekamer, 60 jaar oud, op het hoogtepunt van zijn roem. Schilderij van Anton F. Seligmann, 1889. Österreichische Galerie Belvedere, Wenen.

De moderne, abdominale tumorchirurgie begint bij Ephraim McDowell (1771-1830). McDowell studeerde eerst geneeskunde in Virginia en volgde twee jaar geneeskundecolleges aan de Universiteit van Edinburgh in Schotland. Hij behaalde geen diploma. Hij vestigde zich als arts in Kentucky. In december 1809 werd hij bij Jane Todd Crawford geroepen. Zij had een groot gezwel in haar buik, dat door haar artsen geduid was als een zwangerschap. McDowell stelde een ovariumtumor vast en gaf aan dat een operatie om deze tumor te verwijderen nog nooit was uitgevoerd. Op Kerstmorgen 1809 verwijderde McDowell het ruim 10 kilo wegende gezwel. Deze chirurgische interventie werd uitgevoerd zonder de hulp van anesthetica en zonder begrip van antisepsis. De vrouw herstelde postoperatief voorspoedig en kon na 25 dagen terugkeren naar haar woonplaats. Zij overleefde deze ingreep met 32 jaar. In 1817 publiceerde McDowell over zijn ingreep, nadat hij nog twee van dergelijke operaties had uitgevoerd. Uiteindelijk zou hij 12 operaties voor ovariumpathologie uitvoeren in de rest van zijn leven.

Twee ontwikkelingen zijn van groot belang geweest voor de ontwikkeling van de abdominale chirurgie. De eerste was de introductie van de algemene (ether)anesthesie door de tandarts dr. William Morton. Op 16 oktober 1846 werd in het Massachusetts General Hospital (MGH) de eerste operatie onder etheranesthesie uitgevoerd. Er



Reproductie van een tekening van dr. Alban Gold Smith, die de eerste laparotomie, door McDowell, laat zien.

werd een tumor uit de hals van een patiënt verwijderd. De tweede belangrijke ontwikkeling behelsde de introductie van de principes van antisepsis door Joseph Lister in 1867. Beide ontwikkelingen bevrijdden de chirurgie van pijn en sepsis en vergrootten daarmee de mogelijkheden van met name ook de abdominale chirurgie. Het belang ervan wordt gedemonstreerd door de aantallen operaties in het MGH: in de decade voorafgaand aan de introductie van de etheranesthesie waren dat 385 operaties, aan het eind van de 19e eeuw waren het meer dan 20.000 operaties per jaar.

Een van de belangrijkste iconen in de ontwikkeling van de chirurgische techniek is Theodor Billroth (1829-1894), die het concept van auditing introduceerde, waarbij alle resultaten van therapeutisch handelen,

zowel de goede als de slechte, werden gepubliceerd, met als consequentie het verbeteren van dat handelen. In Wenen voerde hij vanaf 1872 zeer belangrijke eerste ingrepen uit. Hij was in 1872 de eerste die een segment van de oesofagus succesvol reseceerde en de open einden anastomoseerde. In 1873 voerde hij een complete excisie van de larynx uit. Hij was de eerste chirurg die een rectumcarcinoom extirpeerde. In 1881 voerde hij de eerste maagresectie uit.

In de daaropvolgende jaren ontwikkelde de chirurgie zich in een rap tempo. Kocher (1841-1917) werd, in Bern, het meest bekend vanwege zijn bijdrage aan de kennis van de pathofysiologie van de schildklier en de schildklierchirurgie. Voor dit werk zou hij de Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde ontvangen in 1909. Zijn naam komt ook voor in de vroege geschiedenis van de rectumchirurgie. Die behelsde een met name perianale, lokale benadering. De operatieve mortaliteit was hoog. Kocher droeg in belangrijke mate bij aan een veiliger procedure, door in 1875 een tabakszakhechting aan te bevelen rond de anus om het darmkanaal te sluiten voor de ingreep. Intussen vervolmaakte Ernest Miles



Billroth met zijn assistenten. Foto Nat. Lib. Of medicine. Bethesda, Maryland, USA.



Daguerreotype gemaakt van de tweede ingreep onder etheranesthesie in het MGH, 17 oktober 1846.

(1869-1947) de perineale operatie. Hij postuleerde de noodzaak van een abdominale exploratie en wordt herinnerd om zijn bijdrage in de ontwikkeling van de abdominoperineale resectie voor het rectumcarcinoom. De Amerikaanse chirurg Allen Whipple (1881-1963) bedacht en beschreef een verbeterde versie van de pancreaticoduodenectomie in 1935 en bracht daarna verder multiple verbeteringen aan in de procedure.

Het is illustratief om te zien dat in de loop van de geschiedenis met behulp van auditing, de ontwikkeling van inzicht in de pathofysiologie van ziekte en een scherpere indicatiestelling verbetering van uitkomst van chirurgisch handelen wordt bereikt. Waar chirurgen van oudsher in de breedte van het vak actief waren (Kocher opereerde rectumcarcinomen, maar werd beroemd om zijn werk rond de schildklier) heeft meer recent op grond van de eerder beschreven ontwikkeling de erkenning postgevat, dat verdere kwaliteitsverbetering alleen haalbaar is door concentratie op een kleiner onderdeel van de chirurgie. Die ontwikkeling zien wij versneld, vandaag de dag, maar is dus niet nieuw.

Reconstructieve chirurgie



Esser, vergeten pionier in de reconstructieve chirurgie.

De oudste verhalen over reconstructieve chirurgie voeren naar India. Hier was het afsnijden van de neus een veel toegepaste straf, zodat daar al 2000 jaar v.C. neusreconstructies werden uitgevoerd. Bekend zijn de teksten van Sushutra, die leefde in de 6e eeuw v.C., en wel als de oervader van de chirurgie gezien wordt. Zijn geschriften waren in het Sanskriet, en kwamen via het Arabisch in Europa terecht, waar Tagliacozzi ze in handen kreeg. Van hem is het bekende plaatje van de neusreconstructie met een gesteelde lap van de bovenarm. Dit was in 1597.

Ook de Grieken, Romeinen en Egyptenaren pasten voor Christus al (reconstructieve) chirurgie toe voor de behandeling van hun oorlogswonden. Met name reconstructies van het oorleltje zijn hiervan bekend. Van Aurelius Cornelius Celsus wordt wel beweerd dat hij huid van andere delen van het lichaam naar het gelaat transplanteerde.

Engelse artsen leerden de technieken uit India, toen dit land een Engelse kolonie was. Met name de neusreconstructie met een voorhoofdlap was een techniek die uitkomst bood voor de veel door syfilis geplaagde heren van die tijd. De ingreep werd zonder verdoving uitgevoerd, dus je moest er wel wat voor over hebben.

Een van de basistechnieken van de reconstructieve chirurgie is het vrije huidtransplantaat. Hoewel de naam van Karl Thiersch hier altijd mee verbonden wordt, was het de Zwitser Reverdin die al 100 jaar eerder, in 1794



Het concept van de arteriële anatomie als basis van de plastische chirurgie werd door Esser al beschreven 70 jaar voor het verschijnen van het standaardwerk van Lamberty en Comarck hierover.

succesvol huidtransplantaties bij mensen uitvoerde met zogenoemde *pinchgrafts*.

De ontdekking van de anesthesie in 1831 was de grootste stap vooruit in de ontwikkeling van de chirurgie. Deze ontwikkeling ging natuurlijk in de volle breedte van het vak. Meer en meer werd mogelijk op allerlei gebied. Toch liep de ontwikkeling van de oncologische chirurgie en de reconstructieve chirurgie niet van meet af aan parallel. Waar de oncologische chirurgie zich aanvankelijk vooral bezighield met het verkrijgen van een radicale resectie van de tumor, ongeacht het overblijvende defect, was de reconstructieve chirurgie in haar beginperiode vooral gericht op oorlogsslachtoffers. Onze landgenoot Esser, de Britten Gillies en McIndoe (neven van elkaar en beiden geboren in Nieuw Zeeland) waren de grond-

leggers van de plastische en reconstructieve chirurgie. Waar Gillies zich vooral bezighield met buislappen en andere *random pattern flaps*, tegenwoordig nog maar van beperkte waarde, is Essers concept van de vasculaire units, gebaseerd op de anatomie van de voedende arteriën, nog steeds de basis van de hedendaagse gesteelde en vrije lappen. Helaas voor Esser heeft het nog enige tijd geduurd voor zijn concept gemeengoed werd, maar na de Tweede Wereldoorlog kwam de reconstructieve chirurgie in een stroomversnelling. Op basis van de arteriële vaatboom werd de ene na de andere lap beschreven en gebruikt. Bekende voorbeelden hiervan zijn de pectoralis major lap, de latissimus dorsi lap en de rectus abdominis lap.

Daar waar aanvankelijk vooral gesteelde, regionale lappen konden worden gebruikt, barste na de introductie van de operatiemicroscopie een ware rage los in het bedenken van lappen. De radialis onderarmslap, vanwege zijn uitvinder, de chinees Yang, ook wel *Chinese flap* genoemd, werd snel een werkpaard in de hoofd-halsoncologie. De beschrijving van de vrije fibulalap door Taylor in 1975 betekende een doorbraak in de reconstructieve

mogelijkheden. Nu konden immers ook benige defecten gereconstrueerd worden. Van onderkaak tot wervelkolom, de fibula is er geschikt voor. *Limbsaving surgery* bij maligniteiten van de extremiteiten ging tot de mogelijkheden behoren.

Met de verfijning van de technieken werd de donorplaats van de lappen steeds verder ontzien. Spierfunctie wordt tegenwoordig meer en meer gespaard, zoals mag blijken uit de opkomst van de zogenaamde perforatorlappen in de laatste tien jaar. Vooral de komst van de zogenaamde DIEAP-lap (*Deep Inferior Epigastric Artery Perforator flap*) heeft een duidelijke verbetering van de reconstructieve chirurgie van de mamma betekend. Ook is het gebruik van plastischchirurgische technieken in de primaire oncologische mammachirurgie, de 'oncoplastische chirurgie', duidelijk in opkomst, met name bij de mammasparende ingrepen. Hierdoor worden betere cosmetische resultaten voor de patiënt verkregen. Tegenwoordig ligt de nadruk van de nieuwe ontwikkelingen bij de *tissue engineering* op basis van stamcellen, met lipofilling als een van de eenvoudigste componenten hiervan, die al volop klinisch wordt toegepast. Uit deze hoek is echter in de toekomst nog veel meer te verwachten.



DIEP-lap.



Resultaat van een borstreconstructie met DIEP-lap.

Röntgen en Holthusen: röntgenfoto's en uitwendige bestraling



Wilhelm Röntgen, ontdekker van de X-stralen.

Wilhelm Röntgen (1845-1923) had een Duitse vader en een Nederlandse moeder, en bracht zijn jeugd door in Apeldoorn en Utrecht. Om een akkefietje werd hij van school getrapt en kon hij niet in Nederland verder studeren. De Eidgenössische Technische Hochschule (EHT) in Zürich nam wel studenten aan zonder schooldiploma. Nadat hij daar afstudeerde in de werktuigkunde, had hij een aantal korte aanstellingen bij Duitse universiteiten, voordat hij in 1888 professor in de fysica werd aan de Universiteit van Würzburg. Tijdens zijn werk aan kathodebuizen, ontdekte hij op 8 november 1895 de X-stralen die dwars door materie heen gingen en zwarting gaf van fotografisch papier, dat door karton was afgedekt (figuur 2).

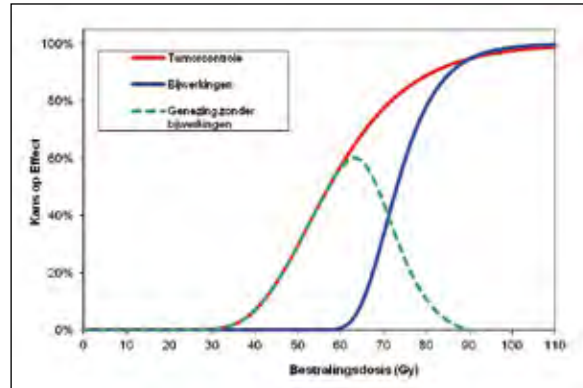
Het belang van de röntgenstralen voor medische diagnose en therapie werd vrijwel meteen erkend. Over de eerste therapeutische toepassing van straling bestaat discussie; de claims van de Amerikaan Emile H. Grubbé en de aan Leonhard T. Voigt in Hamburg toegeschreven 'eerste' bestralingen vonden waarschijnlijk pas plaats na de door Victor Despeignes in de zomer van 1896 in Lyon uitgevoerde bestraling van een 52-jarige man met maagkanker; de patiënt werd niet genezen, maar was wel twee maanden pijnvrij en de bestraling staat te boek als de eerste succesvolle palliatie door radiotherapie.



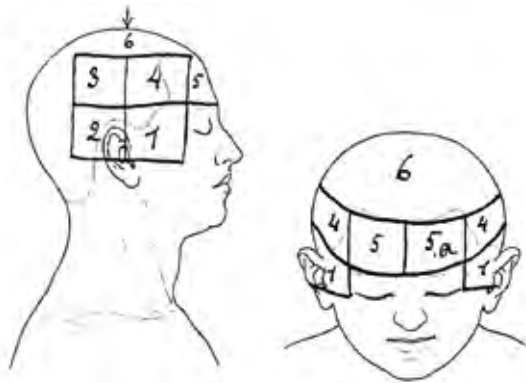
Figuur 2. Een van de eerste foto's gemaakt met X-stralen door Wilhelm Röntgen van de hand van zijn collega Albert von Kölliken.

In de eerste decennia was de vooruitgang in de radiotherapie te danken aan goed geluk en pijnlijke missers. Dat bestraling in fracties werd gegeven, kwam vooral omdat de oude röntgenbuizen snel oververhit raakten; pas later werd duidelijk dat door fractionering van de bestraling ook de therapeutische breedte toenam. Dat bestraling via meerdere velden werd gegeven, kwam vooral omdat de straling uit de röntgenbuizen niet diep genoeg in het weefsel doordrong; om de huid niet te veel te belasten werd voor bestraling diep in het lichaam met meerdere bundels, uit meerdere richtingen bestraald (figuur 3).

Een aanhoudend debat in de radiotherapie vormt de vraag of radiotherapie vooral gedreven wordt door technologische vooruitgang of door verbeterd radio-biologisch inzicht? De Hamburgse hoogleraar Hermann Holthusen (1886-1971) sloeg een brug tussen techniek en biologie door een aantal belangrijke ontdekkingen. Zijn eerste bijdrage was die aan de definitie van bestralingsdosis. Aanvankelijk werd de hoeveelheid straling uitgedrukt als mate van roodheid van de huid. Holthusen (1928) definieerde de röntgen als fysische bestralingseenheid. Met deze fysisch vastgelegde eenheid kon in maat, getal en reproduceerbaar worden uitgedrukt, dat bij eenzelfde bestralingsdosis de kans op genezing van een huidtumor groter is dan de kans op ulceratie van de gezonde huid. De tweede belangrijke bijdrage aan de radiobiologie was zijn beschrijving van bestra-



Figuur 4. De holthusen-curve tonen het S-vormige verband tussen de bestralingsdosis en de kans op tumorcontrole en de kans op bijwerkingen voor een gefractioneerde bestraling (2 Gy/fractione). Dit verband werd voor het eerst aangetoond voor huidtumoren en de normale huid, en bleek later toepasbaar voor een groot aantal tumoren en organen. Het verschil tussen de curven wordt bepaald door de bandbreedte van de radiotherapie, ofwel de (radio)therapeutische index; de onderbroken curve beschrijft de kans op genezing zonder bijwerkingen.



Figuur 3. Op de huid getekende bestralingsvelden voor radiotherapie van een hypofyse tumor met een bestralingsbundel uit elf richtingen gefocuseerd in de richting van de hypofyse (A. Gunsett, 1915).

lingsdosis en -respons. Holthusen ontdekte dat dit verband niet lineair was, maar een S-vormige curve volgde, waarbij de tumorcontrole, maar helaas ook de complicatiekans, over een korte dosisinterval snel toenamen (figuur 4). Na de oorlog werd de definitie van de bestralingsdosis aangepast naar gray (afgekort: Gy), als maat voor de 'hoeveelheid stralingsenergie per massa'. De onduidelijke rol van Holthusen onder het naziregime, hij was minstens betrokken bij de röntgencastratie van 'criminelen', verklaart waarom zijn enorme bijdragen aan de radiotherapie voor 1940, na 1945 slechts besmuikt vermeld worden in de voetnoten van de vakliteratuur.

17

Charles Huggins: orchidectomie bij prostaatkanker

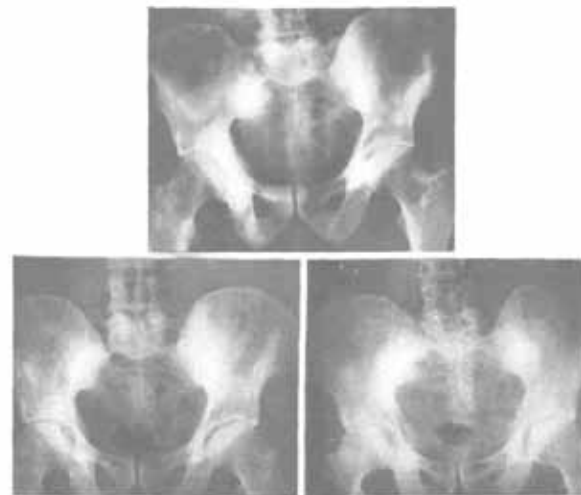


Charles Huggins.

In tegenstelling tot borstkanker, werd kanker van de prostaat in de 19e eeuw niet vaak herkend. Tijdens een bijeenkomst van de Royal Medical and Chirurgical Society op 12 april 1853, presenteerde John Adams, chirurg in London, een patiënt met ernstige plasproblemen als gevolg van een post mortem histologisch bevesten, regionaal uitgebreid carcinoom (scirrhus) van de prostaat. In de daaropvolgende discussie werden door toehoorders nog twee patiënten genoemd bij wie afwijkingen van de prostaat waarschijnlijk op kanker bleken te berusten en werd het zelden voorkomen van deze aandoening onderschreven. Tegenwoordig blijkt zelfs dat prostaatkanker de meest frequent voorkomende maligne afwijking bij mannen is!

Het idee dat de testikels invloed hadden op de grootte van de prostaat stamt uit het einde van de 18e eeuw. Het was vooral de chirurg en latere Nobelprijswinnaar Charles Huggins (1901-1997) die bij oude honden met prostaatkanker vaststelde, dat verwijdering van de testikels of behandeling met oestrogenen (Dolsey 1929) tot regressie van tumoren leidde. Huggins haalde zijn proefdieren uit dierenasiels. Op grond van de aanwezigheid van staar en een slecht gebit, achtte hij de honden oud genoeg om prostaatkanker te kunnen hebben. Op 1 september 1939 verwijderde hij bij twee mannen

met pijnlijke, uitgebreide prostaatkanker de testikels. Huggins zei over die dag: 'Er werden twee operaties voor het eerst uitgevoerd, die van Hitler in Polen, welke het begin van de Tweede Wereldoorlog inluidde, en die in ons ziekenhuis in Chicago'. Het resultaat van de ingreep bij de twee patiënten moet indrukwekkend zijn geweest: vrijwel direct hadden zij minder pijn en trad er een daling op van de zure fosfataseactiviteit, terwijl een van de mannen na twee weken weer tennis speelde. De resultaten van orchidectomie, maar ook van toediening



Radiologisch effect van orchidectomie op metastasen in het skelet, zoals weergegeven door Charles Huggins in 1942.

van oestrogenen bij mannen met prostaatkanker, werden in 1941 gepubliceerd. In een in de jaren zeventig van de vorige eeuw door de Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACURG) uitgevoerde grote, gerandomiseerde studie bij patiënten met uitgebreide prostaatkanker, werd vastgesteld dat behandeling door orchidectomie of met oestrogenen de sterfte als gevolg van deze ziekte kon verminderen. Maar meestal was er slechts sprake van een tijdelijk effect. Bovendien werd door behandeling met oestrogenen en in mindere mate door orchidectomie, de kans op hart- en vaatziekten verhoogd.

De rol van orchidectomie bij patiënten met prostaatkanker werd pas kleiner na de introductie van GnRH-analogen rond 1975.

Het waren de Nobelprijswinnaars Andrew V. Schally, Roger Guillemin en Rosalyn Yalow en medewerkers die de structuur van gonadotrophin-releasing hormone (GnRH), een aansturend hormoon uit de hypothalamus voor hypofyse en gonaden, in 1972 hebben op-

gehelderd en het hormoon hebben gesynthetiseerd en meetbaar gemaakt. De klinische belangstelling betrof aanvankelijk het gebruik bij stoornissen in de seksuele ontwikkeling en als anticonceptivum. Dit laatste nadat duidelijk werd dat chronische toediening in plaats van kortdurende (zoals ook fysiologisch) behandelingen leidt tot desensibilisatie van de hypofysaire GnRH-receptoren en daarmee tot onderbreking van de afgifte van LH en FSH en daling van de productie van gonadale geslachtshormonen. Vanwege dit effect werden GnRH-analogen toegepast bij patiënten met kanker van de prostaat en de borst. Uit eerste klinische studies met GnRH-analogen bij mannen met prostaatkanker en bij vrouwen met mammacarcinoom, werd duidelijk dat de daling van geslachtshormonen en het klinisch effect daarvan equivalent waren aan die van verwijdering van de testikels of ovaria. De daling van de spiegels van geslachtshormonen door GnRH-analogen is omkeerbaar. Inmiddels zijn zowel orchidectomie als ovariëctomie frequent vervangen door vaak zeer langdurige toediening van GnRH-analogen.



Andrew V. Schally.



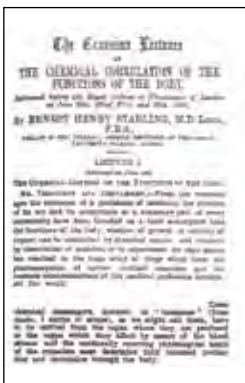
Roger Guillemin.



Rosalyn Yalow.

18

George Thomas Beatson: ovariëctomie bij borstkanker



Ernest Starling: Croonian lecture 1905.

Aan het einde van de 19e eeuw werd de invloed van de eierstokken op de borstklier wel onderkend, maar niet begrepen. Pas in 1905 werd door Ernest Starling, die samenwerkte met William M. Bayliss, het begrip hormoon geïntroduceerd. In 1889 adviseerde Albert Schinzinger, naar aanleiding van een waargenomen trager ziektebeloop van borstkanker bij oude ten opzichte van jonge vrouwen, om bij jonge vrouwen met borstkanker de eierstokken te verwijderen. Zo zou veroudering van de patiënte en schrompeling van de borstklier kunnen worden versneld. Schinzinger vond hiervoor bij zijn Gesellschaft für Chirurgie geen gehoor en heeft de ingreep zelf niet uitgevoerd.

George Thomas Beatson (1848-1933) kwam met een andere argumentatie om eierstokken bij borstkanker te verwijderen. Bij onderzoek bij schapen was hem opgevallen dat het histologisch beeld van borstkanker leek op dat van stagnerende productie van melk in de kankercellen en dat dit door inductie van lactatie zou kunnen overgaan in 'vacuolisatie en vettige degeneratie', zoals bij een normale lactatie. Hij leerde ook dat melkafgifte na de geboorte in stand kon worden gehouden door verwijdering van de eierstokken. Hij voerde daarom een (salpingo-)ovariëctomie uit bij twee jonge vrouwen met een uitgebreid lokaal/regionaal recidief van borstkanker

in 1895. Hij berichtte in 1896 uitgebreid in *The Lancet* over de indrukwekkende afname van tumorgroei door deze behandeling. Beide patiënten kregen overigens ook schildklierextracten, een toen toegepaste behandeling om het lymfestelsel te stimuleren en daardoor kankerafbraakstoffen sneller te verwijderen. Beatsons publicatie vond weerklank en toepassing. De populariteit van de ingreep stond wel op gespannen voet met de complicaties ervan. Door de introductie van bestraling van de eierstokken als alternatief, nam het aantal ovariëctomieën vanaf het begin van de 20e eeuw dan ook af om opnieuw in de belangstelling te komen door vooral het werk van Huggins en Dao. Zij verrichtten



Tekst van George Thomas Beatson in *The Lancet* 1896;148:104-07.

naast de ovariëctomie ook adrenalectomie. Vanaf 1960 werd ovariële bestraling of ovariëctomie ook als adjuvante behandeling uitgevoerd.

Zowel Schinzinger als Beatson zou met minder speculatieve onderbouwingen tot een advies voor ovariëctomie bij borstkankerpatiënten gekomen kunnen zijn, als hij een gepubliceerde waarneming van William T. Nunn in 1882 had gekend. Nunn beschreef daarin dat hij bij een patiënte met uitgezaaid mammacarcinoom tijdens de overgang, regressie van afwijkingen had gezien.

Later bleek ook dat bij mannen met borstkanker verwijdering van de gonaden effectief kan zijn. Deze ingreep werd door Joseph H. Farrow en Frank E. Adair in 1942 voor het eerst en met succes uitgevoerd.

De dominante plaats van ovariëctomie bij premenopauzale vrouwen met borstkanker werd vanaf 1970 kleiner, na de introductie van het antioestrogeen tamoxifen en LHRH-analogen. De invoering van tamoxifen kent ook een bijzondere geschiedenis.

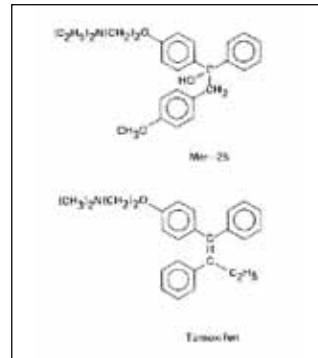
In 1958 publiceerden Leonard J. Lerner et al. over een antioestrogeen, MER-25 (ethantoxytriphetol). Opvolgers van MER-25 waren clomifeen, later nafoxidine en tamoxifen. De synthese van tamoxifen werd binnen de groep van Arthur L. Walpole, hoofd van het vruchtbaarheidscontroleprogramma van Imperial Chemical Industries, later Astra Zenica, door Dora Richardson in 1966 voltooid.

Toen bleek dat deze antioestrogenen niet voldeden aan de eisen van betrouwbare anticonceptiva, nam de belangstelling ervoor af. Echter, zowel MER-25 als directe opvolgers ervan bleken bij kleine groepen patiënten met uitgezaaide borstkanker tot remissies te kunnen leiden,

soms met hallucinaties en staar als bijwerking. Vooral Walpole heeft de ontwikkeling van tamoxifen als behandeling voor borstkanker gestimuleerd en voortgezet. Dit leidde rond 1970 tot de eerste klinische studies bij postmenopauzale patiënten met uitgezaaide borstkanker in het Christie Hospital in Manchester en het Queen Elisabeth Hospital in Birmingham. Tamoxifen, effectief bij met name patiënten met oestrogeenreceptor positieve tumoren had relatief weinig bijwerkingen, zeker in vergelijking met de toen gebruikelijke behandeling met hoge dosis oestrogenen.

Bij premenopauzale patiënten met uitgezaaide borstkanker was tamoxifen even effectief als ovariëctomie.

In 1985 en daarna bleek, dat tamoxifen ook in staat was om de kans op recidief van borstkanker na in opzet curatieve lokale behandeling significant te verkleinen. Ook werd de kans op een tweede mammacarcinoom door gebruik van tamoxifen kleiner, wat leidde tot succesvolle onderzoeken met tamoxifen als preventie tegen het ontstaan van borstkanker bij vrouwen met een verhoogde kans op deze ziekte.



Structuur van het eerst herkende antioestrogene preparaat MER-25 en van tamoxifen.

Westermarck, Coley en Cavaliere

Hyperthermie is een effectieve behandeling voor kanker, die wordt ingezet als een tumor minder gevoelig is voor behandeling met radiotherapie of chemotherapie. Door een tumor eerst te bestralen en daarna gedurende 60-90 minuten tot 43 °C te verwarmen, lukt het vaker om lokale tumorcontrole te bereiken. Hyperthermie heeft verschillende werkingsmechanismen. Naast directe, tumorspecifieke celdodding, versterkt warmte het effect van radio- en chemotherapie langs verschillende biologische en fysiologische mechanismen. Een belangrijk werkingsmechanisme is dat hyperthermie interfereert in het herstel van DNA-schade.

William B. Coley, een beginnende New Yorkse chirurg, zag zijn eerste kankerpatiënte op 19-jarige leeftijd sterven, ondanks vroege en radicale chirurgie van haar sarcoom. Daarop bestudeerde hij de ziektegeschiedenissen van in zijn ziekenhuis behandelde sarcoompatiënten. Daaronder vond hij een casus die na de vijfde, incomplete resectie van een sarcoom erysipelas in het wondgebied ontwikkelde. Bij deze patiënt verdween de resterende tumor en er volgde niet opnieuw een recidief. Bij bestudering van de literatuur vond hij meer beschrijvingen van patiënten met een maligne tumor, die na een erysipelasinfectie genazen.

Ongehinderd door een medische ethische toetsingscommissie, behandelde dr. Coley eerst de erysipelas (wat soms werkte), vervolgens behandelde hij de pa-



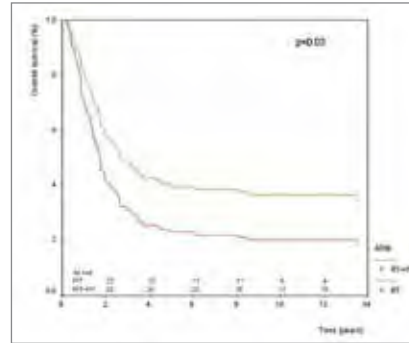
Figuur 1. Hyperthermie apparaat van Westermarck sr, uit zijn publicatie van 1898.

tiënt met gedode bacteriën (wat niet werkte) en met combinaties van bacteriële toxinen. Zijn dochter, Helen Coley Nauts, beschreef hoe van in totaal 896 patiënten (58% inoperabel) met een maligne tumor, die met een toxinecombinatie behandeld werden, ongeveer de helft na vijf jaar nog in leven was. De meest dramatische effecten op de tumor werden gezien wanneer een aanzienlijke koortsreactie werd opgewekt.

In 1898 beschreef dr. F. Westermarck uit Stockholm hoe hij een patiënte met cervixcarcinoom, die wegens een geïnfecteerde tumor niet operabel was, gedurende 48 uur behandelde door een op circa 42 °C gehouden spiraal (figuur 1) binnen de *rein gekratzte Carcinomhöhle* te plaatsen. De tumor werd rustiger en de patiënte kon drie dagen later alsnog geopereerd worden. Zijn zoon Nils Westermarck deed uitgebreid onderzoek naar de behandeling met warmte in proefdieren. Hij liet zien dat tumorweefsel gevoeliger is dan normaal weefsel en dat

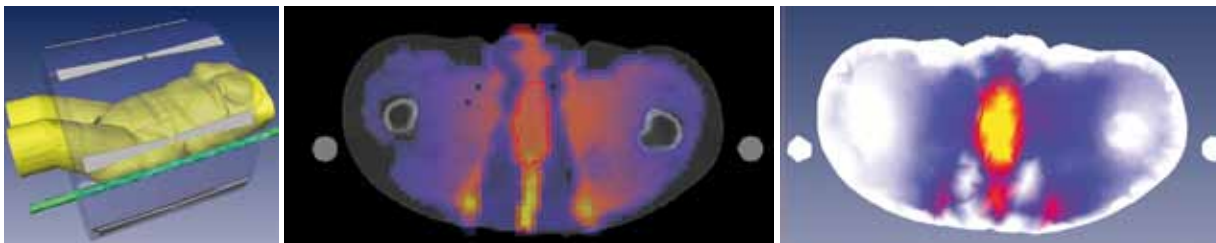
de Arrhenius-formule gebruikt kon worden om hyperthermiedosis-effectrelaties te beschrijven. Hij kon zo behandelen dat de tumor verdween en er geen schade was aan het omringende, normale weefsel.

Brede belangstelling voor hyperthermie ontstond na een klinische studie van Cavaliere in 1967, waarin hij vond dat bij 45% van de patiënten de tumor in het been verdween na perfusie op 41-43 °C. In Nederland startte het hyperthermieonderzoek in 1977, gesubsidieerd door het KWF. In de jaren daarna ontwikkelde zich een multidisciplinair veld met onderzoek naar werkingsmechanismen, verwarmingstechnieken en klinische toepassing. Internationale faam kreeg het Nederlands onderzoek met de uitvoering van de Dutch Deep Hyperthermia trial, gecoördineerd door de hyperthermiegroepen van het Erasmus MC en het AMC. Deze gerandomiseerde studie was de eerste Westerse studie die een winst in overleving liet zien: de kans op 3-jaarsoverleving bij patiënten met baarmoederhalskanker verdubbelde van 27% naar 51%, bij toevoeging van hyperthermie aan de bestraling. Een vervolganalyse toont, dat na 12 jaar de verdubbeling in genezingskans nog steeds zichtbaar is. Tevens bevestigt deze studie dat hyperthermie de late schade van radiotherapie niet versterkt.



Figuur 2. De grafiek toont de aanmerkelijk grotere kans op genezing voor patiënten met inoperabele baarmoederhalskanker na behandeling met radiotherapie plus hyperthermie (doorgetrokken lijn) ten opzichte van behandeling met radiotherapie alleen (gestippelde lijn).

Verwarming van tumoren gebeurt met radiofrequente, elektromagnetische energie. Voor diep gelegen tumoren, zoals baarmoederhalskanker, worden de radiogolven vanuit meerdere antennes (8 tot 24) rondom het lichaam het weefsel ingestraald. Om de tumor heel precies en maximaal te verwarmen, wordt bij hyperthermie, analoog aan radiotherapie, gewerkt met *treatment planning*. Met geavanceerde rekenmodellen wordt de hoeveelheid geabsorbeerde energie in elk stukje weefsel berekend en de optimale instelling van alle antennes bepaald. Met MRI kan tegenwoordig de temperatuur van het weefsel tijdens de warmtebehandeling gemeten worden.



Figuur 3. Voorbeeld van hyperthermie treatment planning. a) Schematische weergave van de patiënt met verwarmingsapplicator. b) De berekende verdeling van de geabsorbeerde energie in de patiënt. c) De berekende temperatuurverdeling met de hoogste temperatuur in de tumor.

Becquerel, Curie en Cleaves



Henri Becquerel.

In de laatste jaren van de 19e eeuw volgden ontdekkingen, die significant bleken voor zowel de fysica als voor klinische toepassingen, elkaar snel op.

Eind 1895 rapporteerde Wilhelm Conrad Röntgen over *Eine neue Art von Strahlen* en hij toonde de eerste doorlichtbeelden. In maart 1896 ontdekte Henri Becquerel radioactiviteit; uraniumzouten zonden straling uit die leek op de net ontdekte röntgenstraling. Het was een toevalsontdekking; hij dacht dat het uraniumzout straling afgaf onder invloed van zonlicht, maar hij merkte dat het dat ook deed, toen zout en plaat bij slecht weer opgeborgen werden in een donkere la. Drie jaar later, in 1898, ontdekte het echtpaar Pierre en Marie Curie dat de straling van Becquerel afkomstig was van nieuwe elementen die aanwezig waren in uraniumertsen (pekblende). Toen die nieuwe elementen – eerst polonium, vervolgens radium – met chemische separatietechnieken uit de pekblende verkregen waren in geconcentreerde vorm, bleken het sterke stralingsbronnen.

De ontdekking van radium maakte het mogelijk met enkele milligrammen radiumzout, ingesloten in een glazen en later metalen omhulling, een compacte radioactieve bron te maken die gammastraling (fotonen) afgaf met een hoge energie. Deze straling had een beter doordringingsvermogen dan de straling die met röntgenbuizen opgewekt kon worden. Het was verrassend hoe snel de ontdekking van de röntgenstraling (vanaf 1896) en



Henri Becquerel in het lab.

radium (vanaf 1903) leidde tot klinische toepassingen. Het echtpaar Curie was genereus met het verstrekken van radiumbronnen, zowel aan collega-fysici (zoals Rutherford), als aan medici. Ze waren er principieel op tegen om een patent te nemen op het productieproces van radium en gaven vrijuit informatie. Dat de klinische toepassing van radium zo snel kwam, lag ook aan de 'magische krachten' die aanvankelijk toegedacht wer-

den aan radium. Van Marie Curie is bekend dat zij graag een radiumbron op haar nachtkastje had liggen die licht gaf in het donker.

Pierre Curie heeft na een experiment op zichzelf (hij plaatste een radiumbron tien uur lang op zijn arm en beschreef het tijdsverloop van de resulterende wond) de suggestie gedaan een radiumbron dicht bij een tumor te plaatsen: brachytherapie (brachus = nabij). In oktober 1903 rapporteerde de Amerikaanse Margaret Cleaves de behandelingen op twee opeenvolgende dagen van een patiënte met baarmoederhalskanker door een intracavitair geplaatst glazen buisje met radiumbromide. De geschatte dosis bleek laag te zijn ten opzichte van de later ontwikkelde standaarddosering. Op basis van deze ene patiënte en de respons in de eerste dagen, trok Cleaves de conclusie dat radium een belangrijke rol speelde in de behandeling van kanker. In een latere publicatie uit 1904 moest ze wel concluderen dat de klinische respons *evanescent* (van korte duur) was.

Brachytherapie als deel van de behandeling van baarmoederhalskanker ontwikkelde zich vanaf 1910, toen meer radiumbronnen beschikbaar kwamen, er geschikte applicatoren ontwikkeld werden en de dosimetrie gestandaardiseerd werd. Al in de periode 1913-1920 werden bemoedigende resultaten gerapporteerd en vanaf die tijd maakt brachytherapie deel uit van de standaardbehandeling van het cervixcarcinoom.

Marie Curie is de enige die Nobelprijzen heeft gekregen in twee disciplines, natuurkunde en scheikunde. De eerste was die voor natuurkunde in 1903, samen met haar man Pierre en gedeeld met Becquerel. Ondanks die eerbewijzen is haar leven ook moeilijk geweest. In 1906

werd Pierre overreden door een rijtuig en overleed. Hun twee dochters waren toen 9 en 2 jaar oud.

Twee keer werd ze, mede door haar Poolse origine, slachtoffer van een smaadcampagne in de nationalistische en xenofobe Franse pers, kort na de Dreyfus-affaire. De eerste smaadcampagne eind 1910 leidde ertoe dat ze werd afgewezen voor de Academie des Sciences (*na* de Nobelprijs), de tweede keer werd ze beschuldigd van een affaire met Paul Langevin, een (getrouwde) collega-fysicus. De zaak liep zeer hoog op. In die moeilijke periode kwam eind 1911 het nieuws van haar tweede Nobelprijs, deze keer voor chemie. Marie Curie overleed in 1934 aan aplastische anemie, te wijten aan de hoge stralingsdoses die ze, onwetend van de risico's, heeft opgelopen. Ze heeft net niet meer meegemaakt dat in 1935 haar dochter en schoonzoon, Irene Curie en Fredric Joliot, de Nobelprijs natuurkunde kregen voor hun werk, verricht in haar laboratorium.



Pierre en Marie Curie.

Coolidge en radiotherapie



W.D. Coolidge.

De Amerikaanse fysicus W.D. Coolidge heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de röntgenbuis voor radiotherapie. Zijn vinding maakte het mogelijk de intensiteit en energie van de straling handmatig in te stellen. Zijn 'coolidgebuis' kon ook een grotere hoogspanning aan dan de bestaande buizen, met als gevolg een hogere energie en grotere doordringbaarheid van de straling.

Na de ontdekking van Röntgens X-stralen in 1895, gebruikten de eerste artsen al binnen een jaar dit mysterieuze fenomeen voor onderzoek en behandeling. Voor een resultaat van fundamenteel onderzoek is dit uitzonderlijk snel. De betreffende glazen buis waarin de straling ontstond was vacuüm gezogen en omvatte metalen plaatjes onder hoogspanning. Door de hoogspanning en het aantrekken van gasionen ontstond vanaf het negatief geladen plaatje een stroom aan losgeraakte elektronen. De elektronen raakten in versnelling en werden geabsorbeerd door de glazen wand, of bij latere constructies, een metalen trefplaatje. Door deze absorptie ontstond de X-straling, die later in de meeste landen naar zijn ontdekker werd vernoemd.

De eerste buizen waren primitief, instabiel en nauwelijks naar eigen wens af te regelen. Hoogspanning werd nog gemeten in de eenheid 'cm vonk', de maximale afstand van een vonkoverslag onder atmosferische omstandig-



Figuur 1. De coolidgebuis. Bron: Wikipedia.

heden. De straling was verre van mono-energetisch, wat tijdens therapeutische bestraling soms een ongewenst hoge huiddosis opleverde. Ondeskundig of roekeloos gebruik was dan ook levensgevaarlijk. Medische tijdschriften meldden naast behandelresultaten veel ongevallen. Had het slachtoffer na verkeerd gebruik geen stralingsschade, dan was hij wel geëlektrocuteerd.

Van alle verbeteringen in de buisconstructie die in de twintigste eeuw volgden, kwam een van meest ingrijpende in 1913. Dit was enkele jaren na de ontwikkeling van het wolfram gloeidraadje voor de gloeilamp. General Electric kon sinds kort het metaal wolfram bewerken. Door het hoge smeltpunt van wolfram was het mogelijk om met een elektrische stroom de draad tot een hoge temperatuur te verhitten. Een van de deelnemers aan het project, fysicus W.D. Coolidge, bedacht vervolgens een nieuwe toepassing van deze techniek voor de *X-ray tube*. Hij verving het emissieplaatje (kathode) door een wolfram gloeidraad. De emissie van elektronen werd nu

veroorzaakt door de gloeistroom en de hoogspanning. Omdat gasionen niet meer nodig waren, kon het vacuüm flink omhoog. Om die reden kon weer de hoogspanning omhoog. De intensiteit en de doordringbaarheid van de straling werd nu naar behoefte regelbaar. Het metalen onderdeel waarin de straling werd opgewekt (antikatode), werd eveneens vervangen door wolfram. De straling werd hierdoor mono-energetischer. In Nederland werd na de Eerste Wereldoorlog de coolidgebuis grootschalig ingevoerd. Later volgden betere buizen, zoals de Metalixbuis van Philips, maar het principe van de coolidgebuis is altijd blijven bestaan.

Wilde men de apparatuur niet te veel belasten, dan was de hoogst haalbare spanning 250 kilovolt. Bestraling met deze spanning werd 'dieptetherapie' genoemd, al reikte de behandeldiepte, ook bij kruisvuurbestraling, feitelijk niet verder dan enkele centimeters. Ook het feit dat botweefsel de straling sterker absorbeerde dan zacht weefsel, legde de behandelaars beperkingen op. Op oncologisch vlak bleef radiotherapie dan ook voorlopig in de schaduw van de chirurgie. Dit veranderde vanaf eind jaren vijftig, met de komst van de kobaltstraler. Deze werd in de beginperiode ook wel kobaltbom genoemd. De radioactieve kobaltbron produceerde gammastraling met een energie van 1,2 mega elektronvolt (MeV). Vanaf eind jaren zestig kwam de lineaire versneller, met stralingsenergieën tot 15 MeV



Figuur 2. Door middel van 'compressie' behaalde men grote winst in de dieptewerking van de straling. Bron: prof. dr. F. de Waard, Zeist.

en zelfs hoger. Met deze energieën kon op alle diepten worden behandeld, de dosisverdeling was homogener en de huid kon veel beter worden gespaard.

In deze periode steeg het aandeel oncologische bestralingen aanzienlijk. In het Academisch Ziekenhuis Utrecht steeg het aandeel ten opzichte van niet-oncologische bestralingen binnen vijf jaar van 60 naar 90%. Voor kilovoltbestralingen is inmiddels qua aantal patiënten nog maar een bescheiden rol weggelegd. Voor wat Coolidge betreft, blijven er niettemin nog letterlijk voldoende lichtpuntjes. Ook de moderne versnellers hebben een gloeidraad.

Fotodynamische therapie: van Raab naar Dougherty en verder



Figuur 1. Geïmplanteerde transparante katheters voor interstitiële PDT van de tongbasis (geheel analoog aan interstitiële radiotherapie).

Fotodynamische therapie (PDT) behelst belichting van weefsel dat een lichtgevoelige stof bevat met licht van geschikte golflengte (kleur) en dosis. De aanwezige zuurstof wordt omgezet in het cytotoxische 'singlet-zuurstof', wat tot celdood leidt. De lichtgevoelige stof wordt via de bloedbaan, of plaatselijk, toegediend. Als lichtbron wordt dikwijls een laser gebruikt, die licht van een scherp begrensde golflengte en hoge intensiteit levert, dat in glasvezel geleid kan worden. Zo kan elke plek van het lichaam bereikt worden voor uitwendige, inwendige (endoscopisch) of interstitiële belichting, via een of meer geïmplanteerde, lijnvormige lichtbronnen (figuur 1 en 2). Voor belichting van de huid worden ook conventionele lichtbronnen gebruikt.



Figuur 2. Belichting voor interstitiële PDT met lijnvormige lichtbronnen (glasvezel).

In oude Egyptische en Indiase teksten werd al beschreven dat de huid van mensen na orale inname of lokale toediening van bepaalde zaden of planten overgevoelig werd voor zonlicht, en dit werd toegepast voor repigmentatie bij huidafwijkingen, zoals vitiligo en leukodermie. Rond 1900 ontdekte Raab, in het laboratorium van Von Tappeiner in München, dat de dood van *Paramecium*-culturen in acridine oranje afhankelijk was van de hoeveelheid toegelaten licht. Tevens bleek dat zuurstof hierbij essentieel was. Von Tappeiner noemde dit 'Photo Dynamische Actie' en deed vervolgens met eosine de eerste 'PDA-trial' bij patiënten met huidkanker.

Dougherty et al. publiceerden in 1978 een artikel getiteld *Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors*, dat het begin markeert van wat later *Photodynamic Therapy* (PDT) ging heten. Patiënten kregen intraveneus hematoporfyrinederivaat (HpD) toegediend, een lichtgevoelige stof verkregen na chemische bewerking van hematoporfyrine (Hp). Er werden huidmetastasen en recidieven van diverse tumoren, vooral mammacarcinoom, belicht met gunstige klinische respons. Dougherty wekte belangstelling voor PDT bij H.S. Reinhold in de Daniël den Hoed Kliniek in Rotterdam, die vervolgens een fysisch inschakelde. De firma Spectra Physics gaf een lasersysteem in bruikleen en zo begon

het Nederlandse PDT-onderzoek, dat nog steeds plaatsvindt, in samenwerking met het Nederlands Kanker Instituut en het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Na 1978 kwam wereldwijd onderzoek op gang naar de effectiviteit, het werkingsmechanisme en de klinische toepassingen. Aanvankelijk werd gedacht dat HpD selectief in tumoren wordt opgenomen, maar dat bleek later slechts beperkt zo te zijn. Ook de huid wordt na systemische toediening lichtgevoelig waardoor blootstelling aan zonlicht of helder daglicht tijdelijk vermeden moet worden. F. Meyer-Betz injecteerde zichzelf in 1912 intraveneus met hematoporfyrine (Hp). Twee dagen later ging hij korte tijd in de zon; hij kreeg een opgezet gezicht (figuur 3) en zijn rechteroog zat tijdelijk dicht.

Selectieve tumordestructie wordt vooral bereikt door selectieve belichting, gecombineerd met de beperkte penetratie van licht in weefsel. Hoewel directe tumorceldood een rol speelt, is indirecte celdood na vasculaire destructie het belangrijkste werkingsmechanisme van PDT.



Figuur 3. F. Meyer-Betz na een injectie met Hp en blootstelling aan zonlicht.

In Japan werden met succes patiënten met vroege, endobronchiale tumoren behandeld. PDT van oppervlakkig blaascarcinoom door middel van inwendige belichting van de hele blaaswand werd geen blijvend succes. Nieuwe, effectievere, lichtgevoelige stoffen geven minder en korter durende fotosensitiviteit van de huid en maken belichting mogelijk met licht dat dieper in het weefsel doordringt. Zo bleek PDT met Foscan® effectief bij patiënten met uitbehandeld hoofd-halscarcinoom. Ook wordt de toepassing onderzocht van PDT voor onder andere nasofarynxcarcinoom en voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Koppeling van lichtgevoelige stoffen aan peptiden of andere dragers wordt onderzocht om de tumorzoekende eigenschappen te verbeteren.

Een succesverhaal is PDT van oppervlakkig basaalcelcarcinoom (BCC). In 1990 introduceerden Kennedy et al. endogene fotosensibilisatie. 5-Aminolevulinezuur (ALA), een lichaamseigen stof, in een crème op de huid aangebracht, dringt door in de cellen waarin een overmaat aan protoporfyrine IX (PpIX) wordt gevormd. PDT met deze lichtgevoelige stof is een primaire behandeling van oppervlakkig BCC geworden. Vooral na gefractioneerde belichting (2 fracties, interval 2 uur) zijn hoge en langdurige responspercentages verkregen met uitstekend cosmetische resultaten.

De meeste lichtgevoelige stoffen voor PDT vertonen fluorescentie (emissie van rood licht bij belichting met blauw of groen) en dit biedt een mogelijkheid van tumordetectie en/of lokalisatie. PpIX-fluorescentie wordt klinisch toegepast voor tumorlocalisatie, onder andere gedurende hersenchirurgie na orale toediening van ALA, en tijdens resectie van kleine, oppervlakkige blaastumoren na instillatie in de blaas van ALA of ALA-hexylester.

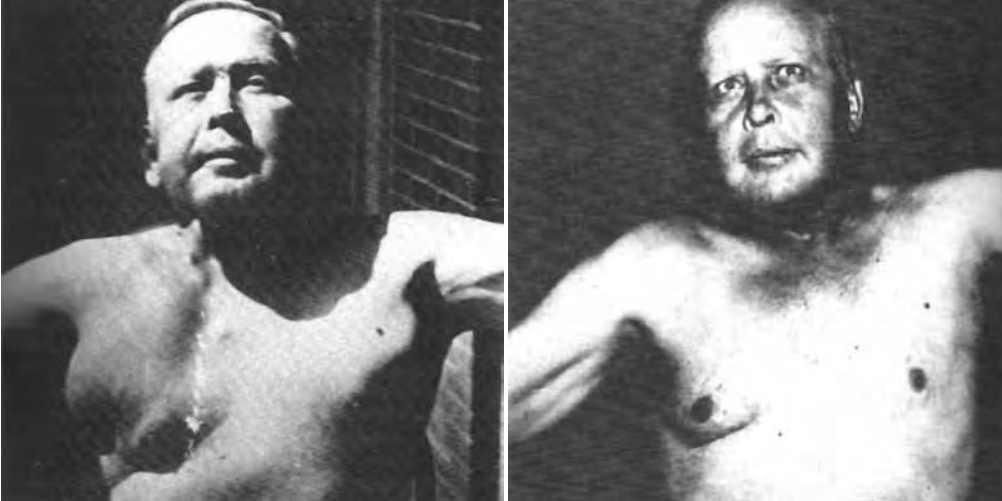
Alkylerende cytostatica

In het begin van de Tweede Wereldoorlog kregen de farmacologen Louis S. Goodman en Alfred Gilman van de Yale Universiteit in de Verenigde Staten (New Haven) van de regering de opdracht om middelen voor chemische oorlogsvoering te bestuderen. Zij begonnen met het onderzoek naar stikstofmosterd (mosterdgas) een middel dat ook al gebruikt was bij de loopgravenoorlog in Verdun tijdens de eerste wereldoorlog. Goodman en Gilman kregen ondersteuning van Frederick S. Philips en Roberta P. Allen en vonden met name een grote gevoeligheid voor lymfatisch weefsel. Zij namen toen contact op met Thomas Dougherty van de afdeling anatomie, die muizenstammen had met lymfomen om onderzoek te doen naar de gevoeligheid van lymfomen bij de muis voor stikstofmosterd. Zij zagen dat de kliertumoren bij deze dieren na behandeling verdwenen. Ook deden ze proeven bij muizen met leukemie. Toen de succesvolle dierexperimenten in december 1942 aan dr. Gustav E. Lindskog, assistent-hoogleraar chirurgie aan het Yale Cancer Center, getoond werden, was dit voor hem voldoende overtuigend om een 48-jarige patiënt, die in de eindfase verkeerde van een non-hodgkinlymfoom, met stikstofmosterd te behandelen (figuur 1). Lindskog zag hierbij een dramatische regressie van de kliertumoren optreden, maar ook een sterke daling van de aantallen leukocyten en trombocyten. Na het herstel van het beenmerg trad ook weer hergroei van de tumor op. De patiënt kreeg daarop een tweede kuur met een

wat lagere dosis. Op de derde kuur reageerde de tumor niet meer en de behandeling werd gestopt. Deze waarneming vormde de aanleiding om ook patiënten met andere vormen van kanker met stikstofmosterd te gaan behandelen.

Stikstofmosterd bleek te werken doordat het via een alkyl (CH₃ of groter) -groep aan het DNA bindt. Op deze manier ontstaan enkelstrengs en dubbelstrengs DNA-breuken en worden kruisverbindingen aangelegd tussen de DNA-ketens, waardoor de celdeling stopt. Met name snel delende cellen, zoals kankercellen, worden daarom doelwit. Dit gaat echter vaak gepaard met haaruitval en diarree omdat haarcellen en darmcellen ook snel delen. Pas in 1946 publiceerden Goodman en Philips hun bevindingen met stikstofmosterd; tot die tijd vielen hun resultaten nog onder de oorlogsgeheimen. Ook Woglom, een bekende Amerikaanse kankeronderzoeker, was er niet van op de hoogte. Hij stelde nog in 1945 dat het even moeilijk zou zijn om een antitumormiddel te vinden, als om een stof te vinden die het linker oor oplost en het rechter laat zitten.

Uit mosterdgas werd op deze manier het allereerste alkylerende chemotherapeuticum ontwikkeld. Daarna ging men verder op zoek naar gelijkwaardige stoffen. De Chester Beatty-groep in Londen, die gebruikmaakte van de waarneming dat de werkzaamheid van een stof op hematopoëtische cellen een aanwijzing is voor het



Figuur 1. A) De eerste patiënt ooit die met systemische chemotherapie werd behandeld. De foto toont de patiënt met een non-hodgkinlymfoom met vergrote klieren in de oksels en de hals, en oedeem (ophoping van vocht) in het gelaat. B) Dezelfde patiënt na de behandeling met stikstofmosterd. Zie de reductie in de grootte van de lymfeklieren en de vermindering van het oedeem in het gezicht (Bron: Shimkin, 1979).

gebruik bij hematologische maligniteiten, ontwikkelde busulfan voor chronische myeloïde leukemie, chloorambucil voor chronische lymfatische leukemie en melfalan voor het multipole myeloom. Alle drie deze middelen bleken waardevol voor de palliatie van genoemde aandoeningen, maar ze bleken niet in staat deze ziekten ook te genezen.

Een ander alkylenderend middel is cyclofosfamide. Het uitgangspunt waarmee men tot de synthese van deze stof was gekomen, bleek later niet juist te zijn, maar het middel was toch werkzaam. Het werd in 1958 bij Asta Werke in Duitsland door Herbert Arnold, Friedrich Bourseaux en Norbert Brock ontdekt, op basis van de hypothese dat in tumoren fosfatasen en fosforamidasen voorkomen, die in staat zijn cyclofosfamide om te zetten in een actieve metaboliet. Later bleek dat deze omzetting niet in de tumor plaatsvond, maar in de lever. Het

is in feite een prodrug, een chemisch en farmacologisch inactieve transportvorm van stikstofmosterd, die in vivo gemetaboliseerd wordt tot de actieve vorm. Ondanks de verkeerde veronderstelling over de wijze van activering, is het een zeer effectief medicijn gebleken, waarmee genezingen bereikt werden bij het burkittlymfoom, non-hodgkinlymfoom en verschillende kankers, voorkomend bij kinderen.

Onderzoek van meer dan achthonderd analogen van cyclofosfamide, leverde onder andere ifosfamide op, een middel met een nog sterkere antitumoractiviteit dan cyclofosfamide. Het is interessant dat ook tijdens auto-immuunziekten alkylenderende cytostatica worden gegeven om de sneldelende auto-immuuncellen onschadelijk te maken.

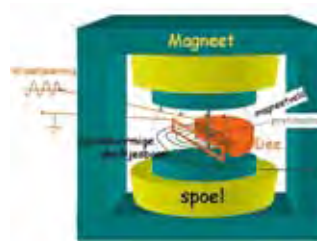
De familie van de alkylenderende chemotherapeutica wordt nog altijd in de kliniek gebruikt.

Het Cyclotron: een deeltjesversneller als werkpaard voor diagnostiek en therapie

De ontdekking van de radioactiviteit in 1896 leidde tot een nieuw vakgebied in de natuurkunde: de kernfysica. Atoomkernen zijn te klein om ze direct te kunnen zien, maar door ze te beschieten met andere atoomkernen en de botsingen te bestuderen, kan veel geleerd worden over hun eigenschappen. Bovendien kunnen botsingen met voldoende hoge energie kernreacties veroorzaken, waarbij nieuwe atoomkernen ontstaan.

Aanvankelijk werden atoomkernen beschoten met alfa-deeltjes (de positief geladen kern van het heliumatoom), die door radioactieve atomen werden uitgezonden. Een probleem was echter, dat de energie van de deeltjes nauwelijks hoog genoeg was om het afstotende elektrische veld van de atoomkernen te doordringen. Daardoor kon de atoomkern niet altijd geraakt worden, en bleef deze slecht 'zichtbaar'.

De vraag naar deeltjes met een hogere energie stimuleerde de ontwikkeling van deeltjesversnellers. De energie van versnelde deeltjes wordt uitgedrukt in MeV: mega-elektronvolt. Dat is de energie die een geladen deeltje (met een elektrische lading +1 of -1) krijgt bij het doorlopen van een spanningsverschil van één miljoen volt. Om atoomkernen te raken is een energie van enkele MeV nodig, maar er bestaan geen spannings-



Figuur 1. Een cyclotron bestaat uit een elektromagneet en een koperen D-vormige doos, waarop een wisselspanning staat. Protonen of andere geladen deeltjes worden aangemaakt in een bron (buisje met daarin een gasontlading, waardoor atomen een elektrische lading krijgen) in het centrum. De versnelling vindt plaats tussen de D en het gearde frame. De deeltjes volgen een spiraalvormige baan en als ze de maximale energie (buitenste baan) hebben bereikt, worden ze naar hun doel geleid, zoals een isotopenproductiestation.

bronnen die miljoenen volt kunnen maken. Er moest dus een truc worden gevonden om de deeltjes toch die spanning te laten voelen.

De fysicus Ernest Lawrence (Verenigde Staten, 1901-1958) bouwde voort op een idee van de Noorse ingenieur Wideroe. Deze had voorgesteld gebruik te maken van een holle buis, die op een wisselspanning is aangesloten. Op het moment dat de wisselspanning negatief is, worden de alfadeeltjes de buis ingetrokken en krijgen daardoor meer energie. Terwijl de deeltjes door de buis

vliegen, wordt de spanning positief. De deeltjes in de buis merken hier niets van, maar zodra ze bij de uitgang van de buis aankomen, worden ze eruit geduwd en krijgen zo nogmaals wat energie. Dit proces kan worden herhaald door een aantal buizen achter elkaar te plaatsen. Een hoge energie zou echter een te lange versneller vergen. Het geniale idee van Lawrence was om de deeltjes een rondje te laten draaien, en ze telkens door dezelfde buis te laten lopen (figuur 1). Met behulp van een sterke magneet werden de deeltjesbanen tot een cirkel gebogen en de buis werd vervangen door een platte, D-vormige doos, waarin een halve cirkel werd afgelegd. Lawrence liet in 1930 zien, dat de toenemende energie (snelheid) weliswaar tot grotere cirkelbanen leidde (de deeltjes vliegen uit de bocht), maar dat de omlooptijd gelijk zou blijven. Hierdoor vliegen de deeltjes telkens op het juiste moment de doos in (bij negatieve spanning) en uit (bij positieve spanning). Ook protonen (kernen van het waterstofatoom) en andere atoomkernen kunnen zo worden versneld. Al binnen enkele jaren werden met deze 'cyclotrons' energieën bereikt van een tiental MeV. Mede om zijn laboratorium te financieren, stimuleerde Lawrence medische toepassingen, en liet zelfs een tumor bij zijn moeder bestralen met straling die bij het cyclotron vrijkomt.

De kernreacties die men nu op grote schaal kon laten plaatsvinden, leverden ook vele nieuwe radioactieve kernen op als reactieproduct. Radioactieve varianten (isotopen) van stabiele kernen konden met chemische processen worden gescheiden en gebonden aan stoffen die aan het menselijk lichaam kunnen worden toegediend. Hiermee werd de weg vrijgemaakt voor de nucleaire geneeskunde (bijvoorbeeld de behandeling van schildklierkanker met radioactief jodium) en diagnostiek (bijvoorbeeld met de SPECT- en PET-scanner).

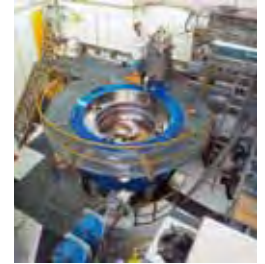
Ook uit kernreacties die in kernreactoren plaatsvinden, ontstaan nuttige isotopen. De eerste kernreactor is in 1942 door de fysicus Enrico Fermi gedemonstreerd ten behoeve van het Manhattan-project, onder de tribune van een afgedankt sportstadion in Chicago. Maar, naast enkele kernreactoren waarin bruikbare isotopen worden geproduceerd, zijn de 3-30 MeV cyclotrons (figuur 2) tegenwoordig de werkpaarden voor de routineproductie van vele radioactieve isotopen.

Vanaf 1954 worden in cyclotrons versnelde protonen ook gebruikt voor bestraling van tumoren. De benodigde energie is hoger (230-250 MeV) en de cyclotrons hebben krachtiger magneten (figuur 3). Ook hier hebben cyclotronfabrikanten een markt gevonden, en sinds het begin van deze eeuw is apparatuur voor protontherapie beschikbaar voor gespecialiseerde ziekenhuizen.

Sinds een tiental jaren worden ook supergeleidende spoelen gebruikt voor nog krachtiger magneetvelden. Hiermee worden cyclotrons kleiner en goedkoper, met de nodige voordelen voor bredere toepassing van zowel protontherapie als isotopenproductie.



Figuur 2. Een 30 MeV cyclotron, zoals gebruikt voor de productie van radioactieve isotopen (Foto: Centre de Ressources du Cyclotron, Louvain la Neuve, bron: <http://www.cyc.ucl.ac.be/Facility/cyclone30.jpg>).



Figuur 3. Het 250 MeV cyclotron voor protontherapie in opbouw in het Paul Scherrer Instituut (Zwitserland). Het cyclotron is sinds 2007 in gebruik voor de behandeling van patiënten. Foto: Paul Scherrer Instituut, Villigen, Zwitserland.

Waarom Gray, Sievert en Becquerel?



Louis Harold Gray.

Het internationale stelsel van eenheden (SI) werd in 1960 ingevoerd om internationale uitwisselingen te bevorderen. De basiseenheden werden al sinds 1799 gebruikt in Frankrijk. Op het gebied van ioniserende straling was er behoefte om meeteenheden apart te definiëren, gezien de gevaren voor de volksgezondheid. Zo werden voorheen de röntgen gebruikt en de curie. De discussie over de afgeleide SI-eenheden vond plaats binnen de ICRU (International Commission on Radiation Units) met een overwicht aan Angelsaksische leden.

Louis Harold Gray (1905-1965) was de ondervoorzitter van deze commissie toen hij in 1965 stierf aan de gevolgen van een beroerte. In de daaropvolgende jaren kwam zijn naam bovendrijven als naam voor de nieuwe eenheid van geabsorbeerde dosis. Na zijn opleiding in Cambridge bij Rutherford, begon hij in 1933 als klinisch fysicus in het Mount Vernon Hospital in Londen. Hij legde zich toe op het ontwikkelen van een neutronengenerator en bestudeerde de effecten van straling op levende weefsels. Het zuurstofeffect had vooral zijn aandacht. Het gevolg van de gemaakte keuzen binnen de ICRU was het verdwijnen van de namen curie en röntgen. Daar hadden de Fransen en Duitsers moeite mee. Zo kwam men met de namen van Sievert en Becquerel op de proppen, om de Scandinaviërs, Duitsers en Fransen tevreden te houden.

Rolf Sievert (1896-1966) was fysicus in het Radiumhemmet in Stockholm. Hij was de zoon van bemiddelde Duitse immigranten in Zweden en een van de pioniers op het gebied van stralingsbescherming. De keuze voor Henri Becquerel (1852-1908) was er een van iemand die al langer was overleden en gemakkelijker te plaatsen was in historisch perspectief. De ontdekking van de natuurlijke radioactiviteit in 1896 deed hij op instigatie van Henri Poincaré. Hij beschreef de straling uit pechblende-ertsen, maar kwam er niet verder mee. In de Académie des Sciences in Parijs stond het jaar 1896 volop in het teken van de ontdekking van de X-stralen door Röntgen. De artikelen van Becquerel maakten wetenschappelijk nog geen bijzondere indruk. Daar zou twee jaar later verandering in komen toen een jonge Poolse dame, Marie Sklodowska, zich meldde bij



Rolf Sievert.



Henri Becquerel.

Becquerel voor een proefschrift. Het vervolg is bekend. Het radium en polonium werden ontdekt, met twee Nobelprijzen tot gevolg. Marie Curie (zo heette zij na haar huwelijk) werd de eerste vrouwelijke hoogleraar natuurkunde in Parijs. Zij onderbrak haar wetenschappelijk werk tijdens de Eerste Wereldoorlog om röntgenfoto's te maken van slachtoffers op de slagvelden. Kort na de oorlog werd in Parijs haar Institut du Radium geopend. Daar werd vooraanstaand natuurkundig, radiobiologisch en medisch werk verricht.

Henri Coutard beschreef in 1922 spectaculaire resultaten van uitwendige radiotherapie bij enkele patiënten met larynxcarcinoom; hij bestraalde twee keer per dag, zes dagen per week. Al snel stapte men over naar één bestraling per dag en in 1936 naar vijf bestralingen per week (door introductie van de veertigurige werkweek in Frankrijk). François Baclesse (Luxemburger van geboorte) had de leiding overgenomen van Coutard, die naar Chicago vertrokken was. In Amerika nam men de richtlijnen van Baclesse over omdat veel radiotherapeu-

ten in Parijs waren opgeleid of daar stage hadden gelopen (Henri Coutard, Juan del Regato, Franz Buschke, Maurice Lenz). Gilbert Fletcher is een geval apart omdat hij als Amerikaan geboren was in Parijs en zijn studies had gedaan in Frankrijk en België. Pas in 1942 kwam hij als Franstalige in de Verenigde Staten aan, op de vlucht voor het oorlogsgeweld. Hij kreeg de kans om de radiotherapie op te zetten in Houston en liet zich hierbij inspireren door Baclesse. Tot aan zijn dood in 1992 heeft Fletcher de vooroorlogse Franse ideeën met overtuiging uitgedragen.

Een kentering lijkt nu op gang te komen. Gray en Sievert stierven toen de discussie over de eigennamen voor eenheden net waren begonnen; die omstandigheden maakten dat ze niet vergeten worden. Wilhelm Röntgen was een echte topper die doortastend een enorme ontdekking maakte. Becquerel deed ook een bijzondere ontdekking, maar kon die niet verder dragen. De absolute topper blijft Madame Curie-Sklodowska die samen met haar man begraven ligt in het Panthéon te Parijs.



Marie Curie-Sklodowska.

Antimetabolieten, een revolutionaire ontdekking

De mediane ziektevrije overleving van kinderen met acute lymfatische leukemie is tegenwoordig rond de 80%. Dit is een opmerkelijke prestatie, temeer omdat de mediane survival rond 1960 van deze zelfde patiënten-categorie minder dan 5% was. Deze opmerkelijke verbetering in overleving heeft alles te maken met de ontdekking van chemotherapeutica. Een van de eerste cytostatische middelen die ontdekt zijn, zijn de antime-tabolieten. In de jaren 1940-1945 was de prognose voor een kind met een oncologische aandoening bijna altijd fataal. Het begrip van de pathogenese en pathofysio-logie was nog erg primitief. In die tijd werd de mediane overleving nog gemeten in weken tot maanden na de diagnose en waren er geen chemotherapeutische mid-delen beschikbaar. In die jaren verschijnt er een publi-catie van een professor in de biochemie die in staat was foliumzuur te synthetiseren. Deze professor, SubbaRow, ontwikkelde ook een antagonist tegen foliumzuur. Ex-perimenten met bacteriën lieten zien dat deze bacte-riën foliumzuur nodig hadden om te overleven. Het geven van de antagonist tegen foliumzuur zorgde er-voor dat de bacteriën ten onder gingen. Tegelijkertijd met de ontwikkeling van de foliumzuurantagonisten observeerde Sidney Farber, een kinderarts-patholoog uit het Boston Children's Hospital, dat foliumzuur een stimulerend effect had op de groei van beenmergcellen.



Figuur 1. Sidney Farber, de vader van de ontdekking van chemo-therapie.

Hij observeerde dat kinderen met acute leukemie, die injecties kregen met foliumzuur, een snelle progressie van de leukemie ontwikkelden. Hierdoor kwam hij op het idee dat het geven van foliumzuurantagonisten wellicht een meerwaarde zouden hebben bij de behandeling van kinderen met acute leukemie. Professor SubbaRow gaf aan Sidney Farber een kleine hoeveelheid aminop-terin, een foliumzuurantagonist waarmee 16 kinderen met acute leukemie in de periode van 1947 tot 1948

werden behandeld. Het resultaat was opmerkelijk. Bij 10 kinderen werd een tijdelijk herstel waargenomen en bij 5 kinderen werd een complete remissie bereikt. De andere 6 kinderen hadden geen reactie op de behandeling. In 1948 werden deze resultaten gepubliceerd in *the New England Journal of Medicine*. Het gebruik van deze anti-folaatmiddelen vond ook zijn weg bij andere maligniteiten en in 1963 verscheen een publicatie van een patiënt met een chorioncarcinoom die in complete remissie kwam dankzij de behandeling met methotrexaat.

Antimetabolieten werken doordat ze de aanmaakprocessen (metabolisme) van essentiële bestanddelen voor de handhaving en deling van de cel remmen. De antimetabolietmoleculen nemen zelf de plaats in van de natuurlijke uitgangsstoffen, waardoor er 'verkeerde' producten gevormd worden die voor de cel niet bruikbaar zijn. Chemisch gezien lijken antimetabolieten sterk op de

natuurlijke stof waarvan ze de plaats in het celmetabolisme overnemen. Op deze manier zijn antimetabolieten in staat de biosynthese, dan wel de functie van nucleïnezuren te verstoren. De vorming van nieuw DNA, nodig voor de celdeling, of RNA wordt hierdoor geremd. Men kan de antimetabolieten onderscheiden in twee groepen, namelijk: 1. Stoffen die door hun structurele gelijkenis competitief werken met enzymen ten aanzien van de opbouw van nucleotiden en daardoor interfereren met de functie van de nucleïnezuren. Tot deze groep behoren de purine- en pyrimidineantagonisten. 2. De groep stoffen die op basis van de structurele gelijkenissen met foliumzuur, de foliumzuurantagonisten, de opbouw van kernbasen blokkeren, zoals ook methotrexaat doet.

De toepassing van deze antimetabolieten bleek veel breder te zijn dan alleen voor acute lymfatische leukemie. Methotrexaat wordt bijvoorbeeld ook gebruikt bij de behandeling van maligne lymfomen, maar ook bij solide processen zoals osteosarcomen. Verder wordt fluoro-uracil gebruikt bij de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom en gemcitabine bij longcarcinoom en pancreascarcinoom.

Concluderend kan gezegd worden dat Sidney Farber, met zijn ontdekking van de werking van de eerste antimetaboliet, een revolutionaire ontwikkeling teweeg heeft gebracht ten aanzien van de behandeling van allerlei oncologische aandoeningen. Hij wordt dan ook vaak de vader van de chemotherapie genoemd.

Tabel 1. Voorbeelden van antimetabolieten zoals tegenwoordig gebruikt wordt bij verschillende soorten maligniteiten.

Foliumzuurantagonisten	Methotrexaat Pemetrexed
Purineantagonisten	Fludarabine Mercaptopurine Tioguanine
Pyrimidineantagonisten	Gemcitabine Fluorouracil Cytarabine Capacetabine Uracil

27

'Immunosurveillance' en Immunotherapie van kanker



Paul Ehrlich.

In de laatste twintig jaar van de 19e eeuw ontdekte de New Yorkse chirurg Coley dat kankerpatiënten die een levensbedreigende ernstige infectie doormaakten, soms genazen van hun kanker. Dit bracht hem op het idee om niet de levensgevaarlijke, levende bacteriën zelf als geneesmiddel te gebruiken, maar gedode bacteriën. Het mengsel dat hij samenstelde bestond uit gedode *Streptococcus pyogenes*- en *Serratia marcescens*-bacteriën en is gebruikt van 1893 tot 1963. Dit geneesmiddel heette Coley's toxine of Coley's vaccin of gemengd bacterieel vaccin. Omdat de resultaten wisselend waren, en omdat bovendien niemand begreep hoe het werkte, raakte de therapie weer in onbruik. Eigenlijk is het pas sinds kort bekend hoe bacteriële componenten het immuunsysteem tot actie aansporen, een ontdekking waarvoor in 2011 de Nobelprijs is uitgereikt!

Het idee dat het menselijk lichaam zich ook zonder bacteriële stimulatie verdedigt tegen kanker door immuniteit tegen de eigen kankercellen, werd voor het eerst gelanceerd door de grote Duitse immunoloog Paul Ehrlich, die daarover in 1908 een lezing hield in Artis, die in 1909 gepubliceerd werd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Hij veronderstelde dat vooral de aan witte bloedlichaampjes gebonden, zogenaamde cellulaire immuniteit, ons lichaam kan verdedigen tegen

kanker. Het idee was boeiend, maar kon in die tijd moeilijk bewezen worden. Intussen werd dit idee in de jaren vijftig van de vorige eeuw weer tot leven gewekt door Sir McFarlane Burnet, evenals Ehrlich een Nobelprijswinnaar. Hij veronderstelde dat het zelfs een van de belangrijkste taken van het cellulaire immuunsysteem (de witte bloedlichaampjes) is om latente kankers op te ruimen voor zij uitgroeien tot zichtbare tumoren. Inmiddels is duidelijk geworden dat deze *immunosurveillance*-theorie zonder meer geldt bij het voorkomen van de uitgroei van tumoren veroorzaakt door virussen, en ook bij het voorkomen van de uitgroei van door chemische carcinogene stoffen in bijvoorbeeld sigarettenrook (longkanker) en door ultraviolet licht (huidkanker) veroorzaakte tumoren. In dit verband is het interessant dat hiv-positieve personen, die zelfs bij gebruik van anti-hiv-middelen een verzwakte afweer hebben, niet alleen vatbaarder zijn voor kankerontwikkeling door kanker- verwekkende virussen, maar ook voor longkanker door sigarettenrook. Omdat kankercellen ontstaan door een opeenstapeling van mutaties en een heterogeen mengsel vormen, slagen zij er vaak in om te ontsnappen aan de spontane immuunrespons. In feite zijn er drie mogelijkheden: de tumor wordt door het immuunsysteem opgemerkt en volledig vernietigd, de tumor wordt wel herkend, maar slaagt erin latent aanwezig te blijven en

ten slotte kan de tumor volledig ontsnappen aan het immuunsysteem en direct uitgroeien.

Een zeer belangrijke recente bevinding is dat, ook als het lichaam zelf zich onvoldoende verdedigd heeft tegen kanker door een immunologische afweerreactie, door gerichte vaccinatie toch een dergelijke reactie kan worden opgewekt. Naast de natuurlijke afweer is daardoor een bloeiend nieuw gebied ontstaan van kankerimmunotherapie door actieve vaccinatie. Het eerste therapeutische kankervaccin tegen prostaatkanker is inmiddels goedgekeurd door de U.S. Food and Drug Administration (FDA). Een tweede goedgekeurd geneesmiddel betreft niet een vaccin maar een monoklonale antistof, die het algemene niveau van alertheid van het immuunsysteem verhoogt. Vaccins en andere

immuunstimulerende geneesmiddelen zullen dus het huidige arsenaal van kankertherapieën verder gaan uitbreiden. Het is ironisch dat als hulpstof (adjuvans) bij kankervaccins stoffen worden gebruikt die sterk lijken op de immuunstimulerende componenten in Coley's toxine. Deze bacteriële componenten zijn geïdentificeerd als zogenaamde Toll-like receptorliganden, waarvan de ontdekking de Nobelprijs van 2011 opleverde. Deze naam is afkomstig van de Duitse analiste die, toen ze het effect van het ontbreken van Toll-like receptors in fruitvliegjes waarnam, het Duitse woord *Toll* slaakte. Zo is na ruim een eeuw de cirkel weer rond en blijven wij schatplichtig aan de geleerden van weleer voor de oorspronkelijke waarneming van immuunstimulatie door bacteriën en de rol van het immuunsysteem in de verdediging tegen kanker.



Sir Mcfarlane Burnet.

Combinatiechemotherapie, is meer beter?



Dr. E. Frei, op het NCI, circa 1965, betrokken bij de ontwikkeling van het VAMP-schema voor kinderen met leukemie.

De Duitse chemicus Paul Ehrlich (1845-1915) introduceerde de term 'chemotherapie' als het gebruik van chemische middelen om ziekten te bestrijden, en was al geïnteresseerd in de behandeling van kanker met medicijnen, echter zonder veel vertrouwen, gezien het opschrift *Give up all hope, oh ye, who enter* boven de deur van zijn laboratorium. Na de publicatie van de succesvolle resultaten van stikstofmosterd bij lymfomen (Lindskog, thoraxchirurg, 1946) ontstond er een golf van optimisme, die echter snel omsloeg in pessimisme omdat remissies incompleet en kort waren. In de daaropvolgende jaren werd verder onderzoek actief tegengehouden, en heerste er, naast scepticisme, zelfs vijandigheid betreffende chemotherapie bij kanker. Vermeldingen hierover zijn: 'cancer drugs veroorzaken more harm than good', en dat medicijnen kanker konden genezen werd beschouwd als 'gekkenpraat', Louis Alpert, betrokken bij de studies naar stikstofmosterd bij lymfomen, had als bijnaam *the hawk and his poisons*; Paul Calabresi van het Yale University Hospital, vertrok noodgedwongen omdat de overige staf vond dat de behandelingen met early drugs onethisch waren; het Francis Delafield Hospital wilde niets te maken hebben met kankerpatiënten die 'giftige medicijnen' kregen en de leukemie afdeling van het NCI werd betiteld als *butchers shop*. De positieve resultaten van methotrexaat

bij choriocarcinoom (1958), geïntroduceerd door dr. Min Chiu Li in het NCI, werden door de toenmalig onderzoekscoördinator G. Zubrod als niet geloofwaardig geacht en dr. Li werd aangemaand om deze behandeling niet meer toe te passen, dan wel om op te stappen; hij deed het laatste.

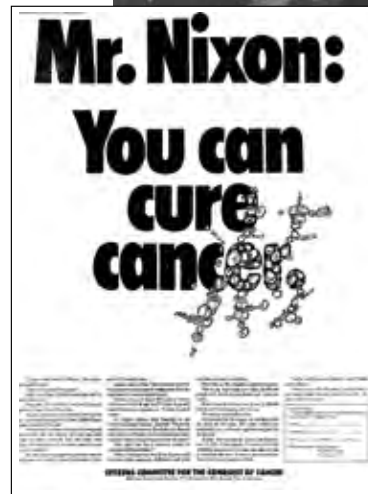
Anderen werkten stug voort, ook in het laboratorium. Dierexperimenteel onderzoek door Martin, Skipper en Schabel in Birmingham, Alabama, en door Goldin in het NCI, toonden aan dat het combineren van cytostatica effectiever was, conform de observaties bij andere ziekten, zoals syfilis, en vanuit laboratoriumonderzoek was gebleken dat medicijnen van verschillende klassen een ander werkingsmechanisme en een andere toxiciteit hadden. Begin 1950 werd bij acute lymfoblastenleukemie geëx-



'The VAMP-children'.

perimenteerd met de combinatie cortison-methotrexaat, en anderzijds met vincristine-prednison, respectievelijk in Parijs door dr. Bernard, en in de Verenigde Staten door J. Burchenal, Selawry en Frei, met positieve resultaten. Dit leidde tot de introductie van het VAMP-schema (vincristine, amethopterine (methotrexaat), 6-mercaptopurine, prednison) door Myron Karon, Emil J. Freireich en Emil T. Frei in 1964, waarbij in > 50% van de leukemiepatiëntjes remissies gezien werden. Opvallend genoeg zijn de uiterst positieve resultaten van deze studie alleen in abstractvorm gepubliceerd, omdat men haastig aan het werk ging om nieuwe combinaties voor andere typen kanker uit te werken en te testen. Vincent deVita, Paul Carbone en medewerkers in het NCI ontwikkelden snel hierna de combinatie MOMP (mechlorethamine, vincristine, methotrexaat, prednison) voor lymfoompatiënten, wat later gemodificeerd werd tot het welbekende MOPP-schema (procarbazine in plaats van methotrexaat). Hoewel dit aanvankelijk werd beschouwd als *too big a departure from the norm*, zelfs in het NCI, kon dit dankzij Emil T. Frei verder ontwikkeld worden, en leidde deze behandeling tot remissies in > 75% van de patiënten met uitgebreide ziekte (eerder ten dode opgeschreven), die ook lang aanhielden. Met name de uitkomsten bij dit laatste schema betekenden een boost voor verder onderzoek en ze gaven de hoop dat ook bij solide tumoren chemotherapie effectief zou kunnen zijn.

Dit alles kon niet gebeuren zonder financiële ondersteuning. Belangrijk werk achter de schermen werd geleverd door Mary Lasker (activiste en filantroop) die het Congres in de Verenigde Staten interesseerde om researchprogramma's voor kankeronderzoek te subsidiëren, hetgeen geaccordeerd werd in 1954. De tijd was



Paginagrote advertentie in de *New York Times* and *Washington Post* van de Kanker Activistengroep (gesponserd door Lasker) (boven), onder wiens druk president Nixon uiteindelijk de National Cancer Act ondertekent in 1971.

niet anders dan nu, want hierna ontstond discussie hoe het geld verdeeld moest worden. Uiteindelijk leidde dit tot het tekenen van de National Cancer Act in 1971, en de ontwikkeling van het Cancer Chemotherapy Program in het NCI. Mary en haar man Arthur verbonden ondertussen hun naam aan een prijs voor kankeronderzoekers, en in 1972 viel die te beurt aan de groep onderzoekers die bewijs had geleverd dat kanker met medicijnen kon worden behandeld, met onder de prijswinnaars G. Zubrod, V. DeVita en dr. Min Chiu Li (!).

Multimodaliteitstherapie; van mono- naar multidisciplinaire behandeling



Dr. Bernie Fisher bij het magnetisch bord waarop alle patiënten uit de eerste NSABP adjuvante Borstkankerstudie werden bijgehouden.

Van oudsher was chirurgie de therapie voor behandeling van kanker, gebaseerd op het inzicht dat een kwaadaardige tumor uitzaaide naar de regionale klierstations, en van hieruit naar de bloedbaan. Curatieve behandeling bestond dus uit het zo ruim mogelijk excideren (met tumorvrije marge) van de tumor, in continuïteit met de regionale klierstations. In het bijzonder voor borstkanker was de door W. Halsted gepropageerde 'radicale mastectomie' lang de grondslag van de behandeling. Extra behandelingsopties bestonden aanvankelijk uit radiotherapie (inclusief de parasternale lymfeklierketen), en nog radicalere resecties (Wangensteen, Dahl Iversen, Urban). Als een van de weinigen propageerde McWhirter echter een beperktere chirurgie (simple mastectomy) in combinatie met radiotherapie (1955). Paterson, radioloog in Manchester, onderzocht als eerste of nabestraling (toen de standaardbehandeling) voordelen had ten opzichte

van radiotherapie op indicatie (bij recidief), en of aanvullende castratie meerwaarde had. In beide studies werd geen verschil in overleving voor de ene of de andere behandeling gevonden (1962). De twijfel met betrekking tot de optimale therapie was gezaaid, en het geloof in met name de radicale halsted-borstchirurgie wankelde.

Voorstanders van minder radicale chirurgie en behandeling hadden het moeilijk, mede omdat iedereen zijn eigen methode had en daarin geloofde (totaal empirisme), en onderzoek voornamelijk retrospectief was. De strijd van de Amerikaanse chirurg G. Crile Jr. voor minder radicale chirurgie, deed heel wat stof opwaaien, getuige de uitspraak: *'He aroused anger with intimations that some surgeons performed heroics of the scalpel for professional glory, reveling in their skill, or even for the large fees they could command'* (1962). In de eerste Nederlandse Richtlijn behandeling Mammacarcinoom (1971) werd de standaard nabestraling wel achterwege gelaten, maar werd nog niet getornd aan de radicale mastectomie.

Ondertussen werd minder radicale chirurgie verder onderzocht, en baanbrekend werk werd verricht door de groep uit Milaan, onder andere door Umberto Veronesi (later minister in de Italiaanse regering) die de 'quadrantectomie' als techniek beschreef. De internationale WHO Borstkankerwerkgroep accordeerde in 1969 de uitwer-



'Simple mastectomy + radiotherapy', conform McWhirter, ca. 1951.

king van een vergelijkende studie naar radicale mastectomie versus quadrantectomie, waarvoor vanaf 1973 patiënten gerekruteerd werden. In Amerika werd via de NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projectgroup), onder leiding van 'Bernie' Fisher, vanaf 1971 vergelijkend onderzoek gedaan naar de waarde van minder radicale borstchirurgie. Het vervolg is bekend, en de borstsparende therapie, bestaand uit chirurgie en radiotherapie, als evenwaardig alternatief voor meer radicale chirurgie, heeft ondertussen algemeen ingang gevonden.

Hoewel combinatiechemotherapie aan het eind van de jaren zestig hoopgevende resultaten had laten zien bij sommige typen kanker, was dit minder het geval voor long-, borst- en darmkanker. Anderzijds was duidelijk dat behandeling met chirurgie en radiotherapie niet altijd genezing bood, en dat één kankercel voldoende was om een dier uiteindelijk te doden. Mede in het licht van de cell kill-hypothese van H. Skipper (chemotherapie effectiever in het geval van kleinere tumoren, en mogelijk ook in staat micrometastasen te doden) en eerder werk van M. Shimkin en G. Moore, werd overwogen om chemotherapie te geven aansluitend aan de lokale behandeling (adjuvante behandeling). Dit concept was al succesvol gebleken bij wilms-tumoren waar de combinatiechirurgie, radiotherapie en actinomycine-D leidde tot hogere genezingspercentages, en Emil Frei rapporteerde voor het eerst over het gunstig effect van methotrexaat, aansluitend aan de tumorverwijdering, bij osteosarcomen. Dit concept werd ook wereldwijd overwogen bij hoogrisicoborstkankerpatiënten. In 1971 rapporteerde de Scandinavische groep preliminaire data over de toevoeging van wel of geen cyclofosfamide na radicale mastectomie, met een betere uitkomst voor de groep die

chemotherapie kreeg. Hoewel de meeste chirurgen in de Verenigde Staten vooralsnog erg sceptisch waren over dit type onderzoek, startten Bernard Fisher en de NSABP onderzoek naar de waarde van L-PAM (melfalan) aansluitend aan chirurgie/radiotherapie bij borstkankerpatiënten. In 1972 was G. Bonadonna in het NCI op uitnodiging van de toenmalige directeur P. Carbone, en kreeg hij inzage in de gunstige resultaten van CMFP bij uitgezaaide borstkanker. Zoals hijzelf vertelde, ontstond toen het idee om CMF als adjuvante therapie te onderzoeken, en werd het conceptprotocol op een ochtend uitgewerkt. Met financiële ondersteuning vanuit het NCI kon de studie in het Istituto Nazionale Tumori in Milaan door Bonadonna en Veronesi verricht worden. Beide adjuvante studies waren positief, en de positieve resultaten van de L-PAM-studie werden in de New England Journal of Medicine gepubliceerd, toen ook bekend werd dat de vrouw van zowel president Ford als vicepresident Rockefeller gediagnosticeerd waren met borstkanker. Het spreekt voor zich dat deze positieve resultaten aanleiding waren voor verder onderzoek, ook bij andere tumortypen, zoals darmkanker. Ondertussen is adjuvante chemotherapie onderdeel geworden van het behandelingschema bij vele typen kanker in het geval van een ongunstig ziektestadium.



Dr. G. Bonadonna, Milaan, hoofdonderzoeker van de eerste adjuvante CMF-studie bij borstkanker, ook betrokken bij de ontwikkeling van het ABVD-schema.



'De oncoloog komt langs, anno 1980', getekend door E. van Slooten (chirurg, NKI), zelf een voorstander van 'multidisciplinaire' behandeling.

Menselijk genoom ontcijferd

James Watson werd geboren in 1928. Op zijn 15e ging hij al naar de universiteit, maar zijn interesse voor genetica werd pas later, eind jaren veertig van de vorige eeuw, gewekt. In 1951 ontmoette Watson de natuurkundige Francis Crick, die de structuur van eiwitten bestudeerde. Geheel tegen de heersende opvatting in waren beiden overtuigd dat DNA de drager is van erfelijke informatie. Ze toonden aan dat DNA een dubbele helix vormt, opgebouwd uit complementaire nucleotiden, waarmee het concept erfelijkheid moleculair kon worden verklaard (figuur 1). In 1953 publiceerden ze hun bevindingen in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature*, en in 1962 ontvingen ze er de Nobelprijs voor.

Vanaf eind jaren tachtig leidde Watson het Human Genome Project, dat binnen vijftien jaar het volledige DNA van de mens in kaart moest brengen. In 2001 presenteerden Francis Collins (die intussen de leiding had overgenomen van Watson) en Craig Venter (leider van de commerciële tegenhanger van het Human Genome Project) de eerste versie van het menselijk genoom. We weten nu dat ons DNA uit drie miljard nucleotiden bestaat en ongeveer twintigduizend genen bevat, evenveel als dat van een muis of een worm.

Het aflezen van het eerste, volledige menselijk genoom kostte enkele miljarden dollars. Nu, slechts tien jaar later, kunnen we, dankzij stormachtige technologi-



Figuur 1. Dubbele helixstructuur van DNA. De vier bouwstenen van het DNA zijn weergegeven in rood, groen, blauw en geel. Onder in de figuur wordt het DNA gerepliceerd. De twee strands van de helix gaan uit elkaar en vormen de template voor synthese van de nieuwe complementaire strands. De nieuw ontstane helices worden bij een celdeling verdeeld over de ouder- en dochtercel.

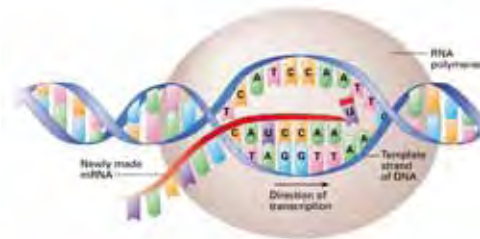
sche ontwikkelingen, hetzelfde trucje voor minder dan tienduizend dollar in slechts een week tijd. Dit maakt het mogelijk om op grote schaal DNA af te lezen en te zoeken naar genetische variatie. Het 'Genoom van Nederland'-project brengt genetische verschillen binnen de Nederlandse populatie in kaart. Andere projecten richten zich op DNA-varianten als oorzaak van veel voorkomende ziekten, zoals diabetes, hartkwalen of kanker. Die

varianten zijn veelal uniek voor iedere persoon, wat het wenselijk maakt om bijvoorbeeld een kankerbehandeling af te stemmen op het persoonlijke genetische profiel.

Toch is het niet zozeer het DNA zelf dat onze eigenschappen tot uitdrukking brengt. Daarvoor moet het DNA zijn informatie eerst vrijgeven. Dat gebeurt door het kopiëren van het DNA naar boodschapper RNA (figuur 2). Dit proces vindt plaats in de celkern en heet transcriptie. Afhankelijk van celtype of omgevingsfactoren kunnen genen vaak of minder vaak worden gekopieerd tot RNA. De RNA-boodschap wordt vervolgens omgezet in een eiwit. Eiwitten zijn belangrijk voor vrijwel alle processen in de cel, zoals celdeling of het omzetten van suiker in energie. Daarnaast bepalen eiwitten de eigenschappen van elk celtype in ons lichaam. Rode bloedcellen bevatten bijvoorbeeld veel van het eiwit hemoglobine, zodat zuurstof kan worden vervoerd vanuit de longen naar de rest van het lichaam. Tumorcellen kunnen veel RNA aanmaken van zogenaamde oncogenen. Het genproduct (eiwit) van een dergelijk oncogen kan vervolgens de celdeling stimuleren. In sommige gevallen kun je aan een RNA-profiel van een tumor aflezen wat de overlevingskans is of welke behandeling kans van slagen heeft. Zo kunnen artsen aan de hand van de Mammaprint® (Agendia) een goede uitspraak doen over de kans op ontwikkeling van uitzaaiingen van borstkanker.

Gentranscriptie wordt gereguleerd door een heleboel verschillende factoren, zoals activerende of remmende eiwitten die binden aan een gen. De binding van die

regulerende eiwitten is afhankelijk van competitie-effecten, maar ook van methylering van het DNA. Methylering van de cytosinebasen in DNA of van histonen (dat zijn de eiwitten die het DNA netjes opgevouwen houden) kan gentranscriptie beïnvloeden door de bindingscapaciteit van regulatie-eiwitten te veranderen. DNA of histonmethylering kan verschillen per celtype en daardoor veranderingen in gentranscriptie en eigenschappen van cellen veroorzaken. Hoewel methylering geen verandering in de lettervolgorde van het DNA betreft, kan het wel worden doorgegeven tijdens de celdeling en zelfs aan het nageslacht. Ook in kankercellen speelt methylering een grote rol bij het activeren van oncogenen of het remmen van genen die de celdeling controleren. Vaak treedt er lokaal hypermethylering op van de gebieden van genen die de genexpressie reguleren en zulke hypergemethyleerde gebieden op het DNA kunnen voorspellende waarde hebben voor aanvullende kankerbehandeling.



Figuur 2. Transcriptie van DNA. Het RNA-polymerase-eiwit kan boodschapper RNA maken (polymeriseren) door de beide strengen van een DNA dubbele helix uit elkaar te trekken. Een van beide DNA-strengen fungeert als template voor het maken van RNA.

Oncogenen



Dominique Stehelin.

Kanker is een DNA-ziekte. De meeste kankerverwekkende stoffen, en ook kankerverwekkende straling (UV-straling, röntgenstraling) zijn mutageen (zij veroorzaken veranderingen in DNA). Ook sommige virussen kunnen bij mens of dier kanker veroorzaken, zoals baarmoederhalskanker veroorzaakt door een wrattenvirus. Het gaat altijd om virussen die het DNA niet ongemoeid laten. In deze canon hoort thuis hoe dit opvallende verband tussen kanker en DNA ertoe heeft geleid dat we tegenwoordig begrijpen hoe kanker in principe ontstaat.

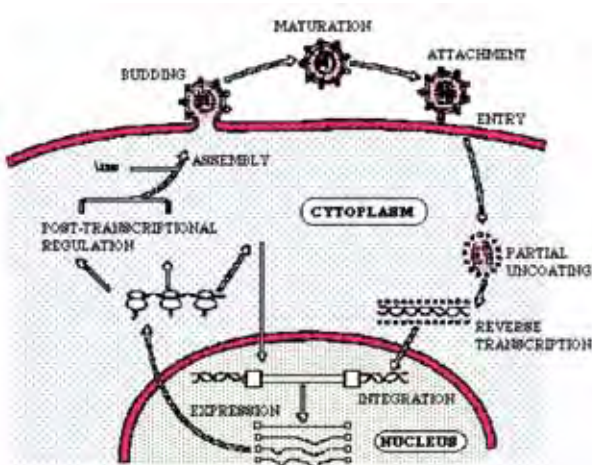
Pas na ongeveer 1950 werd algemeen geaccepteerd dat niet eiwit, maar DNA drager is van de erfelijke eigenschappen. Deze kennis leidde niet direct tot spectaculaire resultaten in het kankeronderzoek. DNA komt tevoorschijn als een slijmachtige klodder wanneer men het met alcohol uit een waterige oplossing neerslaat. Daar kon je heel weinig mee. Er was geen enkele manier beschikbaar om daaruit een gen te isoleren en te bestuderen. Daarom begonnen onderzoekers in die dagen kleine kankerverwekkende virussen te onderzoeken die beschikken over slechts drie of vier genen. Hun steen der wijzen was een kankerverwekkend gen, met dit verschil dat kankerverwekkende genen wel zijn ontdekt.

In 1970 is dit op indirecte wijze gelukt door Steve Martin voor een van de RNA-tumorvirussen. Deze virussen bezitten geen DNA, maar RNA als drager van hun drie of

vier genen, maar dit RNA wordt na infectie van een cel omgezet in DNA. Het wordt vervolgens ingebouwd in het chromosomale DNA van de geïnfecteerde cel. Het zijn dus inderdaad virussen die het DNA van de cel niet ongemoeid laten. Martin heeft door mutagenese aangetoond dat een van die virussen, het *Rous sarcoma virus* dat bindweefsel tumoren bij kippen veroorzaakt, een gen bezit, later *src* genoemd, dat daarvoor verantwoordelijk is. Dominique Stehelin heeft uit dit virus op ingenieuze wijze radioactieve stukken *src*-DNA geïsoleerd en daarmee in 1976 een experiment verricht, dat een mijlpaal werd in de geschiedenis van de oncologie. Hij heeft onderzocht of deze radioactieve *src*-fragmenten een basenpaar konden vormen met DNA van verschillende vogels, dat door verhitting in de enkelstrengs vorm was omgezet. En dat lukte, en zelfs beter naarmate de vogel meer verwant was aan de kip. Als twee stukken DNA perfect op elkaar passen, vallen ze bij een hogere temperatuur uiteen dan wanneer ze niet helemaal goed passen. Er komen dus bij vogels (en zoals later bleek ook bij andere gewervelde dieren) DNA-sequenties voor die homolog zijn met het virale *src*, het *v-src*. Die dieren hebben dus een cellulair *src*-gen, het *c-src* genoemd, dat tijdens de evolutie behouden is gebleven en dat dus waarschijnlijk een belangrijke functie zou vervullen. Men speculeerde (en dat is later bij meer dan honderd andere bij kanker betrokken genen bevestigd) dat die functie te maken zou hebben met de groei of de ontwikkeling, en dat

kanker zou kunnen ontstaan als, door een mutatie, een dergelijk proto-oncogen zich zou gaan gedragen als een oncogen, een kankerverwekkend gen. De tumorvirologen reageerden enthousiast. Dit was waarvoor zij deze virussen al tijd al hadden onderzocht.

Een experiment als dat van Stehelin zou nu geen biochemisch hoogstandje meer zijn. Kort na zijn proef kwam de recombinant-DNA-technologie ter beschikking, die een ware revolutie in de wetenschap heeft veroorzaakt. Ook het kankeronderzoek kwam in een stroomversnelling. Zo bleek dat voor het ontstaan van een tumor meer dan één, zelfs zes of zeven, genen moest worden gemuteerd, of op een andere, pathologische manier moesten worden geactiveerd, of juist worden uitgeschakeld. Deze opeenhoping van veranderingen in één cel is mogelijk als een cel door opgelopen schade genetisch instabiel is geworden. En dat gebeurt als het in elke cel aanwezige veiligheidsmechanisme, dat optreedt in geval van onherstelbare DNA-schade, zelf door mutatie is beschadigd. Dit veiligheidsmechanisme zorgt ervoor dat een beschadigde cel 'zelfmoord' pleegt (geprogrammeerde celdood of apoptose). Faalt die apoptose dan vinden in de nakomelingen van een dergelijke cel verdere mutaties plaats, een ware micro-evolutie, waarbij kankercellen kunnen ontstaan die uitzaaien of die ongevoelig zijn voor medicatie. Daarmee is in grote trekken het verhaal rond.



Levenscyclus van een RNA-tumor-virus. Na infectie wordt het virale RNA omgezet in DNA, dat wordt ingebouwd in het cellulaire DNA. Uit dit ingebouwde DNA worden viraal RNA en vervolgens virale eiwitten gevormd. Daaruit worden nieuwe viruspartikeltjes geassembleerd die door 'budding' de cel verlaten.

De ontwikkeling van het Cobalt-60-bestralingsapparaat



Figuur 1. Het eerste klinische Cobalt-60-bestralingsapparaat met Gilbert Fletcher in het midden.

Grimmett en Eve suggereerden in *Nature* (1937) dat radium in een teletherapie-unit mogelijk vervangen kon worden door artificeel radioactief materiaal. Dit had volgens hen belangrijke klinische consequenties omdat de hoogenergetische gammastralen biologisch effectiever zouden zijn dan röntgenstralen. Zij schreven deze onterechte superioriteit toe aan de kortere golflengte van de gammastralen.

Op dat moment was Grimmett werkzaam in Londen, terwijl Eve al gepensioneerd was. Tot dusver had Grimmett geprobeerd een grote hoeveelheid radioactief radium in te bouwen in een teletherapieapparaat, maar de korte focus-huidafstand resulteerde in een slechte dieptedosisverdeling. Een ander probleem was de grootte van de radiumbron, die resulteerde in een brede penumbra. Het was met name Grimmett die suggereerde, dat je artificiële radioactieve bestralingsbronnen zou kunnen produceren die gammastralen met een hogere energie uitzenden dan radium. In deze periode beschreven Livingood en Seaborg dat radioactief kobalt in een cyclotron gemaakt kon worden, maar niemand had enig idee over hoe en hoeveel kobalt-60 geproduceerd kon worden. Tegen het einde van de Tweede Wereldoorlog verliet Grimmett de medische fysica en kreeg hij een educatieve functie bij UNESCO.

In 1947 werd de Franstalige Belg Gilbert Fletcher aangesteld als een *traveling fellow* aan de universiteit van Texas, met als doel het vinden van kandidaten die in het MD Anderson Hospital (MDAH) wilden werken. Met deze opdracht bezocht hij eind 1947 ook Grimmett in Londen. Kort daarna kreeg Fletcher een aanstelling in het MDAH. In dat jaar schreef hij aan de directeur van het MDAH dat, wanneer radioactief kobalt goedkoop genoeg zou zijn, het mogelijk zou moeten zijn een radioactieve 'kobaltbom' te maken die vanuit fysisch en klinisch oogpunt uitermate interessant zou zijn. Hij verzocht daarom de directie om fysici en technici aan te stellen. Hij bleek in staat Grimmett los te weken van de UNESCO en hem een interessante post als fysicus in het nieuwe kankerresearchinstituut aan te bieden. Grimmett schreef de dag na aankomst in het MDAH aan zijn echtgenote: 'Het ziekenhuis! De woorden ontbreken mij! Het is echt waar wat zij mij verteld hebben, het was in verval, maar ik was niet voorbereid op iets dat zo primitief was.' Grimmett ontwierp en bouwde vervolgens het eerste Cobalt-60-bestralingsapparaat. Het was Fletcher die vervolgens vanaf 1951 de klinische mogelijkheden van het Cobalt-60-bestralingsapparaat in de kliniek aanwendde (figuur 1).

Vooral bij de behandeling van hoofd-halstumoren bleef het Cobalt-60-apparaat tot het begin van deze eeuw

een belangrijke rol spelen in het MDAH. Fletcher was er dan ook van overtuigd dat het Cobalt-60-apparaat voor hoofd-halstumoren beter geschikt was dan de lineaire versnellers, die mede door Henry Kaplan in Stanford ontwikkeld waren. Dit resulteerde dan ook in heftige debatten tussen beiden tijdens internationale conferenties, waarbij Fletcher zijn Franse accent cultiveerde. In 1988 ontving Fletcher in Den Haag de Regaud Award van de ESTRO voor zijn verdiensten (figuur 2).

De neurochirurg Lars Leksell ontwikkelde in 1949 een stereotactisch instrument voor het plaatsen van elektroden in de hersenen. Twee jaar later beschreef hij de mogelijkheden van stereotactische bestraling met behulp van dit instrument. In eerste instantie gebruikte hij hiervoor een Orthovolt-bestralingsapparaat dat door middel van rotatiebestraling gericht was op een haard in de hersenen. Later gebruikte hij hiervoor een synchrocyclotron in Uppsala en vervolgens een lineaire versneller in het Karolinska Instituut in Stockholm. Deze ontwikkeling resulteerde uiteindelijk in de Gamma



Figuur 2. Fletcher, zijn vrouw Mary en Emanuel van der Schueren.



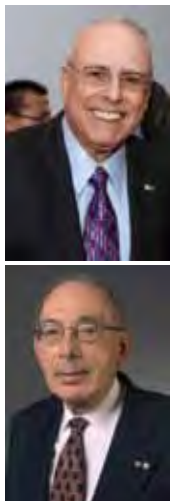
Figuur 3. Een prototype van de Gamma Knife die in 1968 geïnstalleerd werd in het Sophiahemmet Ziekenhuis in Stockholm, met rechts Dan Leksell, een zoon van Lars Leksell.

Knife. In dit bestralingsapparaat zijn diverse cobalt-60-bronnen geplaatst die gefocuseerd kunnen worden op een kleine haard in de hersenen. Hierbij wordt een stereotactisch frame gebruikt waarover een helm wordt geplaatst met diverse openingen, waarna de patiënt in het bestralingsapparaat wordt geschoven. In 1968 werd de eerste Gamma Knife in gebruik genomen.

Eerst werd er ervaring opgedaan met benigne indicaties, zoals onbehandelbare pijnen en de ziekte van Parkinson (figuur 3) waar Bengt Jernberg zich buigt over een patiënt in een stereotactisch frame en een helm voor de Gamma Knife).

In de volgende periode werden ook arteriële veneuze malformaties (AVM's), meningeomen en hypofyse-tumoren bestraald. In het laatste decennium wordt de Gamma Knife ook ingezet bij de stereotactische bestraling van maligne hersentumoren en metastasen.

Gold en Freedman, pioniers van tumormarkers



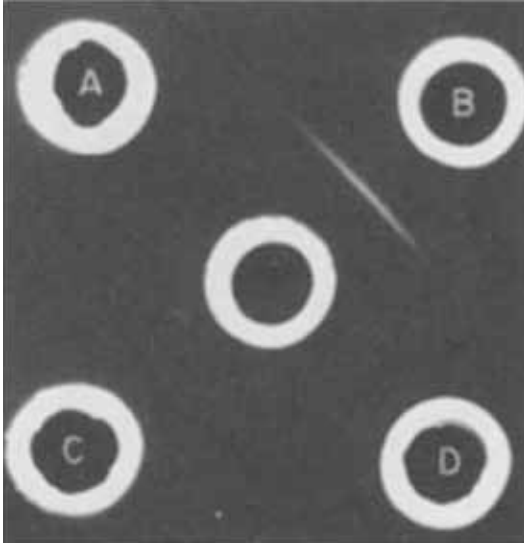
Figuur 1. Phil Gold (boven) en Samuel Freedman.

Twee klassieke artikelen van Phil Gold en Samuel Freedman (figuur 1) in 1965 markeren het begin van de klinische toepassing van tumormarkers. Nadat ze een extract van dikkedarmkankers rigoureus hadden gezuiverd met antilichamen tegen normaal epitheel van de dikke darm van dezelfde patiënten, bleef één antigeen over (figuur 2). In een vervolgstudie lieten ze zien dat dit antigeen tot expressie komt in kankers die ontstaan zijn in organen met dezelfde oorsprong tijdens de embryonale ontwikkeling: die van het grootste deel van het maag-darmkanaal, van het onderste deel van de slokdarm tot en met de endeldarm, en in kankers van de lever en de alveesklier. En inderdaad, het antigeen bleek in het menselijk embryo in deze organen aantoonbaar van de tweede tot de zesde maand van de zwangerschap. Gold en Freedman concludeerden dat het antigeen normaal tot expressie komt tijdens de embryonale ontwikkeling, in volgroeide weefsels verdwijnt, en bij maligne ontaarding opnieuw verschijnt. Vandaar de naam die ze eraan gaven: carcino-embryonaal antigeen (CEA). Met vallen en opstaan is CEA een rolmodel geweest in het onderzoek naar tumormarkers.

Na dertig jaar blikt Gold terug op de ontdekking van CEA. Hij schrijft dat het met CEA is gegaan zoals met veel andere ontdekkingen: *'If it's new, it's not true; if it's true, it is not important; if it's new and true and important, then we knew it all the time.'*

Laboratoriumonderzoek heeft geleerd dat CEA lid is van een familie van glycoproteïnen op het oppervlak van de cellen die een rol spelen bij de hechting tussen epitheelcellen en zo in de organisatie van het weefsel. Met nieuwe, meer gevoelige detectiemethoden en monoklonale, specifieke antilichamen met hoge affiniteit (zie venster 36, Imuunhistochemie) is CEA aangetoond in normaal epitheel van de dikke darm. Het is dus geen absoluut specifieke tumormarker, zoals aanvankelijk door Gold en Freedman werd verondersteld, maar dat heeft de klinische toepassingen van CEA niet verhinderd.

Het klinisch onderzoek van CEA kwam in een stroomversnelling toen Thomson et al. lieten zien dat het bij patiënten met dikkedarmkanker sterk verhoogd is in het bloed. Intussen is gebleken dat CEA ook in lage spiegels bij gezonde personen voorkomt, en duidelijk verhoogd is bij rokers. En het is aangetoond in een groot aantal verschillende tumoren, bijvoorbeeld borstkanker, longkanker en in sommige gynaecologische tumoren. CEA wordt in de kliniek gebruikt in de diagnostiek (onder andere door pathologen voor immuunhistochemie), voor het stellen van de prognose en vooral voor het volgen van het effect van de therapie. Bij een succesvolle behandeling daalt de marker na verloop van dagen naar normale spiegels. Stijging van de CEA-spiegel is vaak het eerste teken van terugkeer van de kanker,



Figuur 2. Ouchterlony-plaat waarin CEA voor het eerst werd aangetoond. Het streepje tussen het rondje in het midden en het rondje B is de plaats waar CEA is neergeslagen door gezuiverde antilichamen tegen dikkedarmkanker.

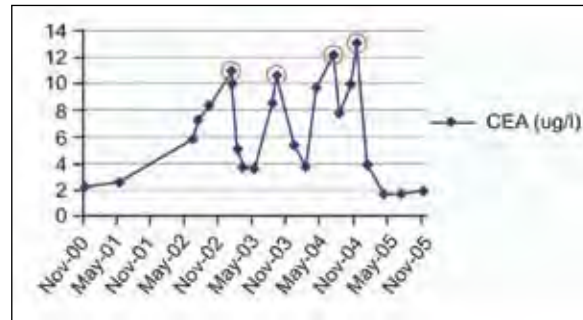
waarop een nieuwe behandeling kan worden ingesteld (figuur 3). Gekoppeld aan radioactieve stoffen zijn antilichamen tegen CEA gebruikt om tumoren in patiënten zichtbaar te maken met scintigrafie en voor de behandeling van tumoren.

Voor screening, op dikkedarmkanker bijvoorbeeld, is CEA ongeschikt omdat het te vaak fout-positieve en fout-negatieve resultaten geeft; de diagnose wordt dan ten onrechte gesteld, of juist gemist.

Sinds de ontdekking van CEA heeft een groot aantal verschillende soorten tumormarkers een vaste plek gekregen in de kliniek: alfafoetoproteïne (ook een oncofoetaal eiwit, zoals CEA), verschillende hormonen en enzymen, immuunglobulinen en tumorgeassocieerde antigenen, waarvan prostaatspecifiek antigeen (PSA), dat verhoogd is in het bloed bij prostaatkanker, het

meest bekend is. Het is de enige tumormarker die onderzocht is op de bruikbaarheid voor screening van de bevolking voor kanker. Op grond van een groot Amerikaans onderzoek waarin geen daling van sterfte aan prostaatkanker door PSA-screening werd aangetoond, en een grote Europese studie waarin wel een kleine reductie werd gevonden, is de voorlopige conclusie dat routinematige PSA-screening op prostaatkanker niet gewenst is. Artsen moeten van geval tot geval met een patiënt bespreken wat in zijn specifieke situatie de voor- en nadelen van PSA-screening zijn.

Intussen zijn nieuwe soorten, echt tumorspecifieke, markers ontdekt: fusie-eiwitten als gevolg van chromosomale translocaties, gemuteerde genen en hun eiwitten, en mogelijk ook microRNAs. Het probleem van veel van deze stoffen is dat ze in een heel lage concentratie voorkomen in lichaamsvloeistoffen. Zoals steeds in de geschiedenis van tumormarkers, zal de bruikbaarheid van deze nieuwe markers afhangen van innovaties van de methoden waarmee ze kunnen worden aangetoond.



Figuur 3. Verloop van de CEA-spiegel in het bloed van een patiënt die was geopereerd en bestraald voor kanker van de endeldarm. Meer dan twee jaar na de behandeling werd door de stijging van de CEA-spiegel in het bloed ontdekt dat de kanker was teruggekomen in het gebied van de operatie. De patiënt onderging vier achtereenvolgende aanvullende behandelingen waarbij de CEA-spiegel telkens daalde. Na de vierde behandeling blijft de CEA-spiegel laag.

34

Cisplatine



De jonge dr. Lawrence Einhorn (1942) presenteerde de eerste gegevens over de genezing van testistumoren met cisplatine op de ASCO in 1976.

Nederlandse oncologen gingen vanaf het begin van de jaren zeventig naar het jaarlijkse congres van de ASCO (American Society of Clinical Oncology) om daar de vooruitgang in de oncologie en nieuwe methoden van behandeling te horen. Er waren in de loop van de jaren 'op de ASCO' steeds meer interessante lezingen, vooral tijdens de massale plenaire sessies. Daar had Vincent DeVita zijn opzienbarende resultaten van de MOPP-therapie bij de ziekte van Hodgkin gepresenteerd en Gianni Bonadonna introduceerde daar de adjuvante behandeling van het mammacarcinoom. Tijdens de plenaire sessie van de ASCO in 1976 liet een kleine, nog jonge man, ouder ogend door zijn grote bril, opzienbarende resultaten zien over de behandeling van testistumoren. Tot die tijd kon bij 5% van de mannen met een gemetastaseerde testistumor een langer durende remissie worden bereikt.

Lawrence Einhorn uit Indianapolis, de kleine man met de grote bril, verbaasde de zaal met de resultaten van een klinisch onderzoek waarin niet bij één van de twintig maar bij twaalf van de twintig patiënten met gemetastaseerde ziekte een zeer langdurige ziektevrije periode werd bereikt. In de discussie werd gesproken van een *curable disease*. De vertienvoudiging van het therapieresultaat werd bereikt door de toepassing van een nieuw cytostaticum: cisplatine.

Zoals zo vaak in de geneeskunde, berustte de ontdekking van de antitumoractiviteit van cisplatine op se-

rendipiteit en op een onderzoeker met oog voor het ongewone. De biofysicus Barnett Rosenberg deed aan de universiteit van Michigan onderzoek naar het effect van elektrische velden op de bacterie *E. coli*. Daarbij viel hem op dat de groei van *E. coli* niet afnam in het elektrische veld, maar wel rondom de platinum elektroden. Rosenberg isoleerde niet alleen de stof cisdiaminedichloroplatinum die verantwoordelijk bleek voor vormverandering en groeiremming van *E. coli*, maar realiseerde zich ook de potentiële mogelijkheden van de toepassing van dit cisplatine voor de remming van tumorcellen. Cisplatine bleek de DNA-ketens in tumorcellen aan elkaar te verbinden waardoor aflezen en celdeling verhinderd werden. Na de publicatie van deze bevindingen in *Nature* in 1965 werd in het laboratorium verder onderzoek gedaan naar het cytostatische effect van cisplatine. Bij de introductie van cisplatine in de kliniek heeft Einhorn aan de universiteit van Indianapolis samen met de uroloog John Donohue een beslissende rol gespeeld. Einhorn, de zoon van een internist uit Dayton, werd opgeleid tot internist in Indianapolis en deed een fellowship oncologie in het M.D. Anderson Cancer Center in Houston. Na fase-1-onderzoek van cisplatine combineerde hij in 1974, inmiddels terug in Indianapolis, het nieuwe cytostaticum met de in Houston gebruikte combinatie bleomycine en vinblastine. Het eerste succes van deze combinatie kon dus al in 1976 op de ASCO worden gemeld. De definitieve publi-

catie hierover is het meest geciteerde artikel ooit uit de *Annals of Internal Medicine*. Later bleek de vervanging van vinblastine door etoposide in de nu bekende BEP-kuur nog effectiever. In opeenvolgende trials werden de optimale duur van de behandeling met meestal vier kuren en een betere preventie van de ernstige toxiciteit vooral op de nierfunctie gevonden.

Toen Lawrence Einhorn in 2001 President van de ASCO werd, kon hij melden dat 80% van de patiënten met gemetastaseerde testistumoren inderdaad genezen konden worden met combinatiechemotherapie op basis van cisplatine.

De uitstekende resultaten van Einhorn in de Verenigde Staten, werden na korte tijd ook door de EORTC in Europa en in Nederland bereikt, onder leiding van onder andere Gerrit Stoter in Rotterdam, Dirk Sleijfer in Groningen en Bob Pinedo in Amsterdam.

Cisplatine bleek niet alleen effectief bij de behandeling van testistumoren, maar kreeg ook een plaats in de behandeling van gynaecologische, hoge gastro-intestinale, hoofd-hals- en longtumoren. De resultaten zijn daarbij minder spectaculair dan bij de testistumoren, maar vormen wel een duidelijke aanwinst voor de behandel-mogelijkheden. Cisplatine werd het prototype van een familie van zeer effectieve cytostatica. Het analoon



Professor Lawrence H. Einhorn, Professor of Medicine, Indiana University, Indianapolis. Hier afgebeeld met een van zijn meest beroemde patiënten, de veelvuldige winnaar van de Tour de France, Lance Armstrong.

carboplatine bleek een zelfde werkingspectrum te hebben met minder niertoxiciteit en meer toxiciteit op het beenmerg. Oxaliplatine werd een aanwinst voor de behandeling van het gemetastaseerde coloncarcinoom.

Cisplatine, bij toeval gevonden, was dus een belangrijke aanwinst voor de oncologische praktijk. Door de introductie van cisplatine verschoof het perspectief van kanker als een behandelbare ziekte naar kanker als een geneesbare ziekte. Die paradigmashift was als het wonder van de eenhoorn voelbaar tijdens de plenaire ASCO-sessie.

Een kijk naar binnen; duizend jaar opereren in vogelvlucht

Niemand wil graag een operatie ondergaan. Dit komt niet alleen door de angst voor de ziekte zelf, maar ook door de angst voor de postoperatieve pijn, de complicaties, de risico's van de anesthesie en de littekens die een gevolg zijn van de operatie. Met het revolutionaire concept van de minimaal invasieve chirurgie is het operatietrauma kleiner en daarmee is opereren een stuk patiëntvriendelijker geworden.

De Arabische arts Albukasim (936-1013) gebruikte als eerste een lichtbron, kaarslicht gereflecteerd door een spiegel, om de binnenkant van de vagina te onderzoeken. Pas zeven eeuwen later introduceerde Bozzini zijn *Lichtleiter* (figuur 1). Hiermee werd het mogelijk om de blaas te inspecteren en was de voorloper van de huidige cystoscoop geboren. Deze Lichtleiter heeft een sleutelrol gespeeld in de geneeskunde doordat het voor het eerst mogelijk werd op non-invasieve wijze levende patiënten inwendig te onderzoeken.

Het duurde tot 1910 voordat de eerste laparoscopie bij de mens door de Zweed Jacobaeus werd beschreven. In de daaropvolgende decennia ging de laparoscopie met grote stappen vooruit door talrijke technische innovaties. Tot de jaren tachtig van de vorige eeuw werd laparoscopie met name door de gynaecoloog bedreven. Hij gebruikte het voor zijn diagnostiek en sterilisaties.



Figuur 1. De 'Lichtleiter' van Bozzini.

De introductie van de chiptechnologie en het koude licht bleek een keerpunt te zijn voor de scopische ingrepen. Niet alleen de chirurg zelf, maar ook de overige leden van het operatieteam konden, via het vergrote beeld op het beeldscherm, meeopereren. Hierdoor verliep de procedure sneller en veiliger.

De dagen van het motto 'grote chirurgen maken grote incisies' waren geteld want nu kreeg laparoscopie ook steeds meer aandacht bij andere vakgroepen buiten de gynaecologie. Dit resulteerde in de eerste laparoscopische cholecystectomy in 1985 door de Duitse Muhe. Behalve dat minimaal invasieve chirurgie gepaard gaat met betere cosmetiek, herstelt de patiënt postoperatief ook sneller vergeleken met open chirurgie. Bovendien wordt het immuunsysteem door het kleinere operatietrauma minder verzwakt.

Dat niet altijd alles rooskleurig was in de ontwikkeling van de minimaal invasieve chirurgie, bleek wel uit het aantal toegenomen postoperatieve complicaties die men eerder bij dezelfde ingrepen met open chirurgie niet tegenkwam.

Zo was er veel onrust over de toename van buikwandmetastasen, die men zag bij de introductie van de laparoscopische colonchirurgie in vergelijking met open chirurgie voor maligniteiten. Bovendien twijfelden in het begin veel oncologische chirurgen over de radicaliteit van laparoscopische resecties. Uit onderzoek bleek echter dat een laparoscopische resectie gelijkwaardig is aan een open resectie en dat buikwandmetastasen voorkomen kunnen worden door de buikwand goed te beschermen bij het verwijderen van het preparaat. Om de patiëntveiligheid vervolgens te waarborgen, zijn landelijke initiatieven genomen om operatieteams beter op te leiden in deze complexe chirurgie.

Een geavanceerde vorm van laparoscopische chirurgie is de robotchirurgie (figuur 2). Met de robotchirurgie is het



Figuur 2. Robotchirurgie.



Figuur 3. 'Natural Orifices Transluminal Endoscopic Surgery'.

mogelijk om met een 3D-beeld te werken dat wel tien keer vergroot kan worden. Daarnaast zijn robotarmen beweeglijker dan de handen van de chirurg. Door het betere zicht en de betere beweeglijkheid van het instrumentarium kan nog preciezer geopereerd worden.

De volgende stap naar nog meer minimaal invasieve chirurgie is reeds gezet in de vorm van de *single port surgery*, waarbij via één incisie via de navel de gehele procedure wordt uitgevoerd. Het eindstation van de minimaal invasieve chirurgie zal zijn om helemaal geen huidincisies te maken. Deze techniek staat nog in de kinderschoenen en heet de *Natural Orifices Transluminal Endoscopic Surgery*, of NOTES (figuur 3). Bij deze procedure wordt via een natuurlijke opening in het lichaam, zoals de mond, de vagina of de anus, toegang verkregen tot de buikholte, waarna vervolgens de procedure wordt uitgevoerd. Voor de meesten lijkt het nog een te mooi sprookje om zonder littekens geopereerd te kunnen worden. De glazen bol zal zeggen of het in de toekomst ook echt op grote schaal zal kunnen worden toegepast.

36



Figuur 1. Schematische weergave van de techniek van immunohistochemie. De met geel aangegeven cel bevat verschillende eiwitten, aangeduid met de vierkantjes in verschillende kleuren. Het in rood weergegeven antilichaam bindt zich specifiek met het eiwit dat paars is gekleurd. Deze specifieke binding wordt zichtbaar gemaakt in een histologische coupe met het tweede (groen weergegeven antilichaam) dat gekoppeld is aan een enzym (blauw rondje) dat een toegediend substraat (witte ster) omzet in een bruin reactieproduct dat op de plaats van de specifieke binding neerslaat in de coupe. Zie het resultaat in figuur 2.

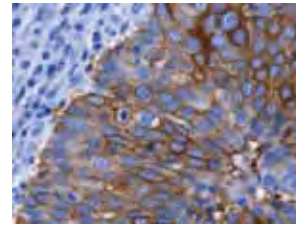
*Wolter Oosterhuis
Elly de Bruijn*

Immuunhistochemie

Immuunhistochemie (IH) is misschien wel de belangrijkste technische innovatie van het microscopisch onderzoek van weefsel in de laatste eeuw. Zeker in de pathologie is er geen nieuwe techniek die zo algemeen wordt toegepast; bij ongeveer 10 tot 20% van de gevallen wordt IH gedaan. Het maakt een meer nauwkeurige classificatie van tumoren mogelijk. Dit is belangrijk omdat behandelingen steeds preciezer zijn toegesneden op een specifieke diagnose. Ook het voorspellen van de prognose van een patiënt vereist steeds vaker IH.

Het principe van IH is eenvoudig: er wordt gebruikgemaakt van een specifiek antilichaam dat is opgewekt tegen een antigene determinant, een epitoom, meestal een deel van een eiwit. Dit antilichaam kan zich in een weefselcoupe binden aan het betreffende eiwit. De specifieke binding van dit 'eerste' antilichaam aan dat eiwit wordt zichtbaar gemaakt met een tweede (of derde) antilichaam dat is gekoppeld aan een fluorescerend molecuul (te zien met een fluorescentiemicroscop) of aan een enzym dat een gekleurd product in de coupe achterlaat (te zien met een gewone lichtmicroscop). Zo kan worden aangetoond of een bepaald eiwit voorkomt in het weefsel, en ook waar het zich precies bevindt (figuur 1).

De oogstrelende, zeer reproduceerbare IH van tegenwoordig (figuur 2) is het resultaat van talloze technische verbeteringen in het bewerken van het weefsel en

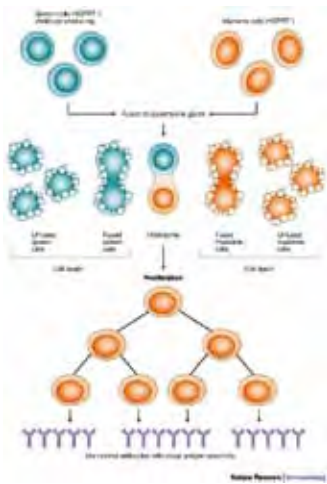


Figuur 2. Linksboven in de histologische coupe liggen bindweefsel- en ontstekingscellen, die het eiwit Her-2-neu niet tot expressie brengen; deze cellen worden daarom niet gekleurd. De borstkankercellen, die de rest van de coupe in beslag nemen, brengen wel Her-2-neu tot expressie op het celoppervlak, daarom zijn de wanden van de cellen bruin gekleurd door de immunohistochemische kleuring die specifiek is voor Her-2-neu. Deze vorm van immunohistochemie wordt wel farmacodiagnostiek genoemd, omdat op grond hiervan wordt vastgesteld of de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Herceptin®, dat de groeifactorreceptor Her-2-neu blokkeert.

in de microscopie, maar vooral van de toepassing van monoklonale antilichamen (mabs), die zich alleen hechten aan het eiwit dat zichtbaar moet worden gemaakt in de coupe (hoge specificiteit) en die daar stevig aan vastzitten (sterke affiniteit). Voor de uitvinding van de techniek van het maken van monoklonale antilichamen hebben George Köhler en César Milstein in 1984 de Nobelprijs hebben gekregen (figuur 3).

Daarvóór moest worden gewerkt met polyklonale antilichamen, verkregen door een dier in te spuiten met het bedoelde eiwit. De immunrespons van het dier resulteert in een mengsel van antilichamen, geproduceerd door verschillende plasmacellen, die gericht zijn

tegen verschillende onderdelen van een eiwit, en met verschillende affiniteit daarvoor. Uit het mengsel kunnen de meest specifieke antilichamen met de hoogste affiniteit worden geïsoleerd met zuiveringstechnieken, maar vrijwel altijd blijft het probleem van aspecifieke reactiviteit met andere eiwitten dan het bedoelde. Dit maakt de beoordeling minder betrouwbaar en moeilijk te kwantificeren. Bovendien raken de antilichamen op een gegeven moment op, en bij een volgende vaccinatie ontstaan vaak antilichamen met andere eigenschappen.



Figuur 4. Schematische weergave van de productie van monoklonale antilichamen. Miltcellen van een geïmmuniseerde muis worden gefuseerd met myeloomcellen die door een mutatie in het HGPRT-gen gevoelig zijn voor een drug. Het mengsel van cellen wordt gekweekt in een kweekmedium met de drug. Na ongeveer een week zijn de miltcellen spontaan doodgegaan en de myeloomcellen als gevolg van de drug. Alleen hybride cellen, die door een fusie tussen milt- en myeloomcellen overleven, omdat ze de eigenschappen combineren van de geïmmortaliseerde myeloomcellen en de miltcellen die een normaal HGPRT-gen hebben. Deze hybride cellen kunnen continu worden gekweekt. Sommige van de gekloneerde hybride cellen maken antilichamen. Deze zijn per definitie monoklonaal. Ze kunnen worden getest op specificiteit en affiniteit en geschiktheid voor immunohistochemisch onderzoek (HGPRTase, hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase).

Deze problemen worden omzeild met mabs, die worden geproduceerd door klonen van geïmmuniseerde B-lymfocyten te fuseren met geïmmortaliseerde plasmacellen. De hybride cellijn (hybridoma) die het meest geschikte antilichaam maakt, wordt opgekweekt voor antilichaamproductie (figuur 4).

Mabs werden traditioneel vooral gebruikt voor de precieze classificatie van tumoren en ontstekingsprocessen in weefselcouples (diagnostische toepassing), sinds er veel kennis is over het tot expressie komen van verschillende eiwitten in deze verschillende processen. Mabs worden echter ook steeds vaker diagnostisch toegepast voor het aantonen van eiwitten in lichaamsvloeistoffen of cytosolen, en als predictieve markers voor medicijnen die specifieke tumorcel eigenschappen 'targeten'. Ten slotte zijn mabs op zichzelf tegelijk een nieuwe klasse van 'biologische' geneesmiddelen tegen kanker. Ze worden gebruikt voor de blokkade van groeifactor-receptoreiwitten en intracellulaire signaaleiwitten van kankercellen. Het bekendste voorbeeld is Herceptin®, een mab dat de receptor Her-2-neu op borstkankercellen blokkeert. Voor vrouwen met borstkanker die deze groeifactor bevat (10-15% van de patiënten), heeft Herceptin® de kans op genezing aanzienlijk vergroot.

Dit brengt het verhaal terug bij IH. Met deze techniek kunnen pathologen snel, en min of meer kwantitatief, onderzoeken of de kankercellen van een patiënt het eiwit waarop een geneesmiddel is gericht, inderdaad bevatten (figuur 2). Alleen dan heeft de behandeling met het geneesmiddel zin. Deze toepassing van IH, die farmacodiagnostiek wordt genoemd, speelt een belangrijke rol in de individualisering van de behandeling van kanker.



Figuur 3. George Köhler en César Milstein vieren op 15 oktober 1984 het nieuws dat ze, samen met Jerne, de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde hebben gekregen; Köhler en Milstein kregen de prijs voor hun ontdekking van de techniek van het maken van monoklonale antilichamen.

Hounsfield, Damadian en de verbeterde diagnostiek door de CT- en MRI-scan

De diagnostiek en daardoor stadiëring van tumoren verbeterde enorm door de intrede van computertomografie (CT) en magnetic resonance maging (MRI). Met deze apparaten kan beeldvorming van het binnenste van het lichaam plaatsvinden, zonder dat dit daarvoor hoeft te worden geopend.

De Amerikaan Allan Cormack legde de grondslag voor de CT-scan. Het lichaam wordt als het ware in kleine plakjes gesneden (oude naam CAT-scan: computerized axial tomography). Hij combineerde op papier de beeldvormende mogelijkheden van röntgenstraling met bepaalde wiskundige technieken. Het resultaat publiceerde hij in 1963. Omdat de computers nog niet voldoende rekencapaciteit hadden, duurde het tot 1969 voordat de Engelsman Godfrey Hounsfield een eerste CT-scanner kon ontwikkelen. In 1971 duurde het ongeveer 9 uur voordat het vrij grove beeld van de hersenen van de eerste patiënte beschikbaar was. In 1979 kregen Hounsfield en Cormack de Nobelprijs voor Geneeskunde. Ook werd een eenheid naar Hounsfield vernoemd: HU voor de densiteit van een structuur of weefsel, zoals afgebeeld op een CT-scan.

In Nederland werden de eerste hersenscanners rond 1976 in gebruik genomen. De eerste lichaamsscanners werden vanwege de lange scantijden en het feit dat er



Figuur 1. CT-scan van de hersenen (met intraveneus contrast).

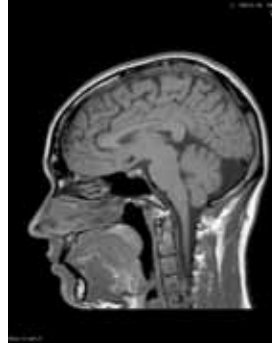
voor dit soort onderzoeken ook andere beeldvormende technieken aanwezig waren, sceptisch ontvangen. Dit veranderde met de introductie van de volgende generaties scanners, die steeds sneller voor beelden konden zorgen.

In 2007 werd de eerste dynamic volume multislice CT geïntroduceerd door Toshiba. Met 320 detectorrijen en 640-slicereconstructies is dit systeem in staat om per rotatie 16 cm van het lichaam te scannen. Hierdoor kunnen gehele organen als hart, hersenen en lever in één enkele rotatie van 350 ms worden gescand. Dit heeft als groot voordeel dat organen dynamisch kunnen worden weergegeven, zodat ook orgaanfuncties en perfusie zichtbaar worden.

De eerste die zich realiseerde dat met nucleair magnetische resonantie (NMR) -beelden van levend weefsel konden worden gemaakt, was begin 1970 de Amerikaanse biofysicus Raymond Damadian. Tegen 1977 kon hij een enorm groot prototype laten zien. Daarna ging de ontwikkeling snel en nog ieder jaar worden er verbeteringen in beeldvorming en verwerking ontdekt.

Een traditionele MRI-scanner bestaat uit een beweegbare tafel, waarop de patiënt plaatsneemt, die nauwkeurig in een holle cilindrische magneet kan worden geschoven, waarvan het magneetveld (met een sterkte van 0,5-7 tesla) wordt opgewekt door supergeleidende spoelen. Deze moeten door vloeibaar helium worden gecoeld en de apparatuur daarvoor maakt het apparaat nog steeds zo duur. Recent zijn er nieuwe supergeleidende materialen ontdekt, die door het veel goedkopere vloeibaar stikstof gecoeld kunnen worden. Hierdoor zullen MRI-scanners een flink stuk goedkoper en ook kleiner worden.

De werking van de MRI berust hierop dat isotopen met een oneven aantal kerndeeltjes, bijvoorbeeld waterstof en fosfor, een magnetisch veld hebben. Dit minuscule magneetje noemt men de kernspin. Wordt de kern nu blootgesteld aan een puls elektromagnetische straling met precies de goede energie (radiogolven), dan kan de spin daardoor omklappen. De zo 'aangeslagen' kern valt na een tijdje weer terug in de grondtoestand onder het uitzenden van een foton. Door te meten hoeveel straling van verschillende golflengten terugkomt van de terugvallende spins, kun je berekenen op welke plaats, welke hoeveelheid waterstofkernen zitten. Een computer verwerkt de enorme hoeveelheid metingen tot een driedimensionaal plaatje, dat bijvoorbeeld het water-



Figuur 2. MRI-scan hersenen (T1).

stofgehalte van de weefsels van de patiënt weergeeft. Zo is bloed te onderscheiden van vet en orgaanweefsel.

CT- en MRI-beelden lijken op elkaar. Maar toch zijn er essentiële verschillen. Een CT-scanner meet absorptie van röntgenstraling. Het CT-beeld komt vervolgens tot stand op basis van de verschillen in absorptie tussen de weefsels; het dense calcium in botten krijgt bijvoorbeeld een witte 'kleur' (zie figuur 1). Een MRI-scanner meet het voorkomen van één element, meestal waterstof. Op een MRI-beeld komt bot (waterstofarm) minder goed in beeld dan op CT, maar de overige weefsels worden met meer detail afgebeeld (zie figuur 2). Een MRI-scan stelt de patiënt niet bloot aan de ioniserende straling van CT-scanners, maar wel weer aan sterk magnetisme. CT en MRI vullen elkaar aan, ze kunnen elkaar niet compleet vervangen.

Sinds enkele jaren is ook een combinatie van een MRI- of CT-scan mogelijk met een PET-scan (positronemissietomografie). Hierdoor wordt naast anatomische informatie ook informatie verkregen over de functionaliteit van het weefsel (zie venster 41, PET-scan).

Screenen



Figuur 1. George Nicolas Papanicolaou (1883-1962), Grieks-Amerikaans patholoog.

Screening (= bevolkingsonderzoek) is het onderzoeken van klachtenvrije mensen om hen te classificeren als waarschijnlijk lijdend aan de ziekte waarop gescreend wordt. Mensen verdacht van de ziekte, worden verder onderzocht om tot een definitieve diagnose te komen, waarna therapie start. De veronderstelling is dat de ziekte in een vroeger stadium beter te behandelen is. Het doel van de screening is de morbiditeit of de mortaliteit als gevolg van de ziekte te verminderen.

Het idee dat chronische ziekten, waartoe kanker gerekend wordt, gecontroleerd kunnen worden door screening is een fenomeen van de 20e eeuw. Voor die tijd werd bij het bestrijden van infectieziekten ook gebruikgemaakt van het opsporen van ziektegevallen om deze te isoleren en/of te behandelen. In 1347 werden per decreet prostituees in Avignon, Frankrijk, wekelijks onderzocht op geslachtsziekten om hun cliënten te beschermen. Bij de bestrijding van infectieziekten wordt transmissie van de ziekte geblokkeerd, terwijl bij chronische ziekten de premisse is dat vroegtijdige behandeling progressie afremt dan wel stopt.

De bestrijding van chronische ziekten werd belangrijk toen acute infectieziekten afnamen door de verbeterde algehele hygiëne en de ontdekking van penicilline (1928). Behandeling en preventie van kanker waren niet erg succesvol, maar patiënten met gelokaliseerde

bevolkingsonderzoek

Figuur 2. Woordmerk bevolkingsonderzoeken.

Om de herkenbaarheid van de bevolkingsonderzoeken onder de burgers te vergroten, bestaat er een woordmerk voor alle organisaties die betrokken zijn bij de uitvoering van de bevolkingsonderzoeken. Het woordmerk kan worden toegepast op alle communicatiemiddelen. Het woordmerk staat symbool voor 'landelijk bevolkingsonderzoek', 'kwaliteit' en 'Rijksoverheid'. De uitvoering is bewust sober en neutraal gehouden omdat het woordmerk altijd in samenhang met het logo en de stijl van een andere organisatie wordt gebruikt. Het woordmerk is auteursrechtelijk beschermd en de toepassing is uitsluitend voorbehouden voor bevolkingsonderzoeken die door de overheid worden aangeboden.

kanker hadden een betere prognose; vroege interventie leek zinvol.

De concepten van screening zijn geworteld in de pathologie, medische kliniek, publieke gezondheidszorg en de vitale statistieken. Epitheliale veranderingen in afgescheiden cellen van de baarmoederhals (= cervix) werden voor het eerst beschreven in 1886; in de jaren 1920 konden maligne cervicale cellen worden gedetecteerd in het cytologisch specimen. Het boek *Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear* van Papanicolaou en Traut verscheen in 1943 en is mede de oorzaak van de exponentiële groei in screeningsactiviteiten.

In Nederland startte de screening op baarmoederhalskanker in 1985, en vanaf 1996 worden vrouwen tussen 30 en 60 jaar iedere 5 jaar uitgenodigd voor een

uitstrijk. De opkomst is ongeveer 60%. In 2009 startte men met het vaccineren van meisjes van 12 jaar tegen het hoogrisicohumaanpapillomavirus (hr-HPV), dat in bijna alle gevallen van cervixcarcinoom bij het ontstaan betrokken is. Ook naast deze landelijke vaccinatie wordt screening geadviseerd, omdat vaccinatie geen 100% bescherming biedt.

In 1989 werd tot landelijke invoering besloten van het bevolkingsonderzoek borstkanker en een volledige landelijke dekking werd in 1997 bereikt. Vrouwen van 50 tot 69 jaar, later uitgebreid tot 75 jaar, worden iedere twee jaar uitgenodigd voor mammografisch onderzoek (een röntgenopname van het borstklierweefsel). Het deelnamepercentage van 80% is hoog.

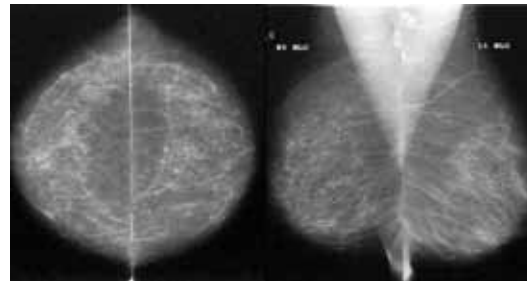
De gefaseerde invoering van een bevolkingsonderzoek darmkanker start in 2013. Om de 2 jaar krijgt iedereen tussen de 55 tot 75 jaar een zelfafnametest (iFOBT) toegestuurd, waarmee de deelnemer een beetje ontlasting verzamelt en opstuurt naar het laboratorium voor onderzoek naar onzichtbare bloedsporen.

A.S. Morrison heeft met zijn werk *Screening in chronic diseases* (1985) belangrijk bijgedragen aan onze kennis over principes van vroege detectie van kanker. Hij constateerde: '...that the effects of screening are usually not observable in *individuals*...'. Het effect is alleen vast te stellen in *groepen* mensen. Observatieel onderzoek kent het risico van systematische fouten, onder andere doordat bij screening tumoren eerder in de tijd

(*lead time*) worden gevonden, waardoor de overleving vanaf de diagnose langer *lijkt* wanneer deze vergeleken wordt met kanker die op basis van symptomen zijn gevonden. Het fenomeen dat over het algemeen gezondere mensen aan screening meedoen (*healthy screenee-effect*), kan een effect ook vertroebelen. Dit leidt regelmatig tot discussies, ook bij deskundigen. De volgende effecten worden niet door iedereen geloofd: screening op baarmoederhalskanker in Nederland levert jaarlijks 330 minder (ernstige) ziektegevallen en 175 minder sterftegevallen; screening op borstkanker zorgt jaarlijks voor 700 minder gevallen van invasieve borstkanker en ongeveer 700 minder sterftegevallen als gevolg van borstkanker. En darmkankerscreening zal jaarlijks 2400 sterftegevallen door de ziekte voorkomen. De verwachting is dat in de toekomst screening zal toenemen. De oorzaken hiervan zijn de groei en vergrijzing van de bevolking, waardoor kanker de belangrijkste chronische ziekte is. Nieuwe technieken (onder andere in de beeldvorming) en kennis van genen en hun functie zullen voor nieuwe screeningstesten zorgen.



Figuur 3. De Cervix.



Figuur 4. Mammogrammen, röntgenologische opnamen van de borsten, zoals gemaakt in het bevolkingsonderzoek borstkanker.

Allogene beenmergtransplantatie

In 1968 was nauwelijks te voorspellen dat wat in Leiden en in de Verenigde Staten begon als een gedurfde, experimentele behandeling van een kind met een zeldzame afweerstoornis, zich zou ontwikkelen tot een levensreddende ingreep bij vele patiënten met leukemie: allogene beenmergtransplantatie.

Twee belangrijke ontwikkelingen maakten de eerste succesvolle beenmergtransplantaties mogelijk, beide met een belangrijke bijdrage uit Nederland. In de eerste plaats was er door de groep onder leiding van Van Bekkum aan het Radiobiologisch Instituut in Rijswijk op basis van proefdierstudies kennis en inzicht verworven in de mogelijkheden om het hemopoëtische systeem van een proefdier te repopuleren met beenmerg van een donor (zogenaamde allogene beenmergtransplantatie). Bij een geslaagde beenmergtransplantatie zijn in het lichaam van de ontvanger zowel eigen cellen, als cellen van de donor aanwezig. Deze situatie wordt chimerisme genoemd, naar de chimera (Χίμαιρα) uit de Griekse mythologie. Het is een monsterlijk wezen, samengesteld uit delen van meerdere beesten (figuur 1). Voor het ontstaan van chimerisme is het nodig dat de immuniteit van de ontvanger onderdrukt wordt, en er ruimte aanwezig is voor het nieuwe beenmergtransplantaat. Door Van Bekkum et al. was uitgewerkt hoe de immuniteit van een ontvanger onderdrukt kon worden, en hoe het best ruimte gecreëerd kon worden in de beenmergholtes van een ontvanger voor het nieuwe beenmerg, af-



Figuur 1. Chimera.

komstig van een donor. Totale lichaamsbestraling bleek hiertoe zeer effectief te zijn. Omdat leukemische cellen ook gevoelig zijn voor deze vorm van bestraling, is totale lichaamsbestraling tot de dag van vandaag nog steeds een van de effectieve ingrediënten van allogene beenmergtransplantatie bij patiënten met leukemie.

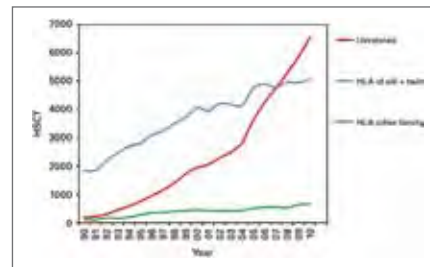
Naast de voorbereidende behandeling van de patiënt (de zogenaamde conditionering), bleek het ook essentieel dat de donor en de ontvanger dezelfde weefselantigenen (HLA-antigenen) bezitten. Mede door het werk van Van Rood et al. uit Leiden kon met behulp van deze zogenaamde HLA-typing de juiste match tussen donoren en patiënten gemaakt worden. Hierdoor werd de kans op afstoting en graft-versus-hostziekte, die ontstaat als alloreactieve T-cellen van de donor reageren op gezonde cellen van de patiënt, verminderd.

Mede door de groep van Don Thomas uit Seattle, waar onder andere door verbeterde supportieve care

de mogelijkheden voor toepassing van allogene beenmergtransplantatie verbeterd werden, werd beenmergtransplantatie in toenemende mate toegepast bij patiënten met leukemie. Aanvankelijk alleen in eindstadi van de ziekte, maar inmiddels hebben we geleerd dat beenmergtransplantatie vooral effectief is indien de hoeveelheid leukemie relatief gering is (minimal residual disease). Thomas heeft voor zijn bijdrage aan de ontwikkeling van beenmergtransplantatie in 1990, samen met Murray, de Nobelprijs gekregen.

Inmiddels wordt allogene beenmergtransplantatie, of een variant hiervan (transplantatie van perifere bloedstamcellen), jaarlijks ruim tienduizend maal verricht in Europa (figuur 2). De meeste patiënten krijgen een beenmergtransplantatie in verband met leukemie, maar allogene beenmergtransplantatie wordt inmiddels ook toegepast bij vele andere ziekten, zoals aplastische anemie, thalassemie en diverse metabole aandoeningen. Door betere matchingtechnieken, T-celdepletietechnieken, supportive care en surveillance van infecties, is beenmergtransplantatie uitgegroeid tot een behandeling die relatief veilig uitgevoerd kan worden, ook bij patiënten op hogere leeftijd en met aanzienlijke comorbiditeit.

Naast behandeling met behulp van een allogene stamceltransplantaat, ontstond door toepassing van technieken om stamcellen vitaal in te vriezen en in vloeibare stikstof te bewaren, medio jaren zeventig de mogelijkheid om een zogenoemde autologe stamceltransplantatie te verrichten. Hierdoor kan bij patiënten met solide tumoren een extra hoge dosis chemotherapie gegeven worden. Bij deze dosis gaat weliswaar het eigen beenmerg te gronde, maar door re-infusie van de autologe stamcellen, komt toch de hematopoëse vervolgens weer op gang.



Figuur 2. Overzicht van aantallen allogene stamceltransplantaties in Europa.

Eric van 't Hooft en 'remote controlled afterloading' (brachytherapie)

De Hand van de Meester

Bij brachytherapie wordt een tumor van binnenuit bestraald, waardoor dit zeer precies kan gebeuren. De bronhouders worden vaak operatief ingebracht. Met behulp van speciale apparatuur en dedicated software kan een hoge dosis straling direct op de tumor gericht worden, waardoor het omliggende weefsel minder wordt blootgesteld aan onnodige straling. Ook lopen de behandelaren en bezoekers van de patiënt geen stralingsdosis op, omdat de radioactieve stralingsbronnen via een computergestuurd apparaat in de kluis getrokken worden zodra de kamerdeur van de patiënt opengaat. Dit maakt de therapie erg patiënt-/bezoekersvriendelijk. De therapie wordt voornamelijk gebruikt als een effectieve boostertherapie in geval van baarmoederhals-, prostaat-, borst-, en huidkanker. Brachytherapie wordt zelfstandig of in combinatie met andere therapieën gebruikt.

Nederland heeft in de afgelopen decennia een sterke ontwikkeling doorgemaakt op het gebied van de brachytherapie. In het begin werd er geëxperimenteerd met lage doses straling van binnenuit. Eric van 't Hooft stond aan de basis van de eerste high-dose rate afterloading-apparaten. In zijn garage bouwde deze van oorsprong ingenieur de eerste afterloader, een compu-



Eric van 't Hooft.

tergestuurd, mobiel apparaat dat de radioactieve bron (Ir-192) bevat. Zijn doel was om een nieuwe behandelmethode voor kanker te ontwikkelen. In 1975 startte hij het bedrijf Nucletron.

Opvallend was hoe hij als niet-clinicus in staat bleek de wensen van medici in het veld te vertalen naar adequate afterloading-brachytherapiesystemen. Van 't Hooft werkte nauw samen met specialisten uit verschillende ziekenhuizen. Drie jaar na de oprichting van zijn bedrijf vierde hij de verkoop van de eerste Selectron LDR remote afterloader. Vele typen en generaties zouden volgen. Een jaar later werd de Selectron HDR op de markt gebracht.

Binnen vijf jaar na de oprichting door Van 't Hooft, was Nucletron wereldwijd de marktleider. In 1982 werd het eerste computergestuurde planningsysteem ontwikkeld, NPS. Dit systeem was revolutionair voor zijn tijd en bewees de grote stappen die het bedrijf maakte op het gebied van innovatieve oplossingen voor de radiotherapie. Een jaar later, in 1983, werd de Nucletron Holding opgericht. Het bedrijf had op dat moment zeventig systemen aan ziekenhuizen in meer dan twintig verschillende landen verkocht. Niet veel later was ook Amerika aan de beurt. De lancering van het High Dose Rate afterloading system (microSelectron HDR) in 1988 betekende de volgende revolutie op het gebied van de radiotherapie. In 1989 kreeg het bedrijf uit handen van prins Claus een Koninklijke onderscheiding voor innovatief ondernemerschap.

In 1991 verbreedde het bedrijf zijn focus met de introductie van het PLATO (PLanning Treatment Optimization) -softwaresysteem. Dit systeem is zowel voor brachytherapie als externe behandeling ontworpen.

In 1994 fuseerde Nucletron met Delft Instruments N.V. In de vier jaar die volgden verdubbelde de omzet. In 2003 werd Nucletron eigenaar van Oncentra software solution for radiotherapy. Hiermee verzekerde het bedrijf zich van een nog grotere groei op het gebied van radiotherapie.

Van 't Hooft vond even dat zijn missie voltooid was en verliet het bedrijf. Hij werd echter eerst nog geridderd als Commandeur in de Orde van Nederlandse Leeuw voor zijn bijdrage aan de wetenschap.

Bij Van 't Hooft kroop het bloed echter waar het eigenlijk niet gaan kon; hij ging een nieuwe uitdaging aan en richtte het bedrijf Isodose Control op. Dit bedrijf had

mede als doel het innoveren van alle bestaande brachytherapieapparatuur. Zo ontwikkelde het bedrijf het Flexitron-platform; een metrisch systeem met meerdere bronnen van ongelijke sterkte. In 2009 fuseerden Isodose Control en Nucletron. Van 't Hooft stond aan de basis van deze fusie. In 2012 werd het bedrijf overgenomen door ELEKTA, Van 't Hooft houdt een adviserende taak.

Bij deze chronologische opsomming mag de energie die Van 't Hooft gestoken heeft in het promoten van het vak brachytherapie en de conformatieradiotherapie in het algemeen, niet ontbreken. Hij stimuleerde de uitoefening van het vak in meer dan honderd landen door vele lezingen, internationale gebruikersbijeenkomsten, workshops en trainingen. Daarnaast gaf hij het brachytherapietijdschrift ACTIVITY uit.

Alle markante gebeurtenissen en mijlpalen in de wereld van de brachytherapie waren niet tot stand gekomen als de hand van de meester hier niet aan de basis had gestaan.



Eric van 't Hooft op zijn boot.

De PET-scan

Door de introductie van driedimensionale scantechnieken (CT- en MRI-scan) is het mogelijk geworden nauwkeurigere, anatomisch gerichte beelden van het lichaam te maken. Ook in de oncologie wordt deze beeldvorming vaak gebruikt om afwijkingen in het lichaam op te sporen en te karakteriseren. Als het gaat om karakterisering van (kwaadaardige) aandoeningen, is informatie met betrekking tot veranderingen op het gebied van stofwisselingsprocessen op cellulair en subcellulair niveau (metabole informatie) vaak onontbeerlijk. Immers, niet alle afwijkingen van anatomische structuren zijn kwaadaardig en omgekeerd veroorzaken niet alle kwaadaardige tumoren structurele veranderingen op een (CT-)scan. De nucleaire geneeskunde maakt gebruik van radioactief gemaakte verbindingen, die na injectie (meestal in het bloed) door specifieke cellen worden opgenomen en gemetaboliseerd. Door gebruik te maken van speciaal ontwikkelde camera's (de gammacamera) kunnen de fotonen (hoog energetische lichtsignalen), die door de radioactieve stoffen uit het lichaam worden uitgezonden, worden gedetecteerd met deze camera. Zo kunnen tweedimensionale afbeeldingen worden gemaakt (scintigrammen) van fysiologische en (tumor) biologische processen. Door de camera rond de patiënt te laten draaien kunnen ook 3D-opnamen worden gereconstrueerd, een zogenaamd SPECT-onderzoek (*single photon emission computed tomography*). De beperkingen van deze techniek zijn echter de slechte resolutie (1,5 cm) en de relatief lage gevoeligheid.

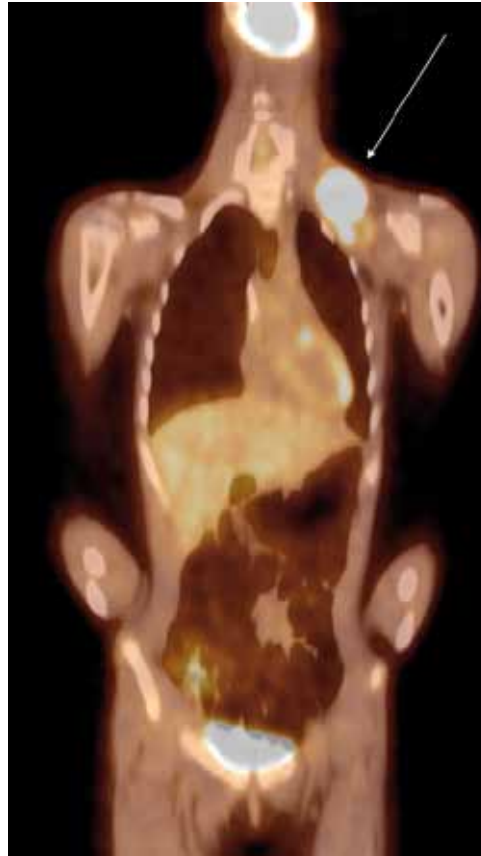


Figuur 1. Patiënt met een kwaadaardige tumor in de long met uitzaaiingen naar de lymfklieren.

Aan het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw werd positronemissietomografie – de PET-scan – geïntroduceerd, ook in Nederland. De techniek maakt gebruik van isotopen, waarbij in plaats van een enkel foton, twee fotonen tegelijkertijd worden gevormd, die onder een hoek van 180 graden in tegengestelde richting worden uitgezonden. Door een groot aantal kleine detectoren in een ring te plaatsen (de PET-scanner) kunnen 3D-opnamen worden gemaakt van een patiënt. Deze techniek bereikt een veel betere resolutie (circa 6 mm) en een veel hogere gevoeligheid dan de conventionele gammacamera. Tevens maakt de techniek het mogelijk biologische processen in het lichaam te kwantificeren. Hierdoor is moleculaire beeldvorming (*molecular imaging*) een feit geworden. Verreweg de meest gebruikte radioactieve stof (ook wel *tracer* genoemd) voor het maken van een PET-scan is nu nog

FDG (*fluor deoxy glucose*), een verbinding die zoveel lijkt op glucose (suiker), dat lichaamscellen deze stof net zo gemakkelijk opnemen als glucose. Ook kancercellen nemen FDG op uit het bloed, waardoor het mogelijk is kwaadaardige tumoren in het lichaam op te sporen. De introductie van PET-diagnostiek maakt het mogelijk de uitbreiding van kwaadaardige tumoren beter in kaart te brengen. Een voorbeeld van een patiënt met een kwaadaardige tumor in de long met uitzaaiingen naar de lymfklieren wordt geïllustreerd in figuur 1. Voor het behandelen van kankerpatiënten is de verkregen informatie van groot belang. Zo is door onderzoek in een aantal ziekenhuizen in de IKA-regio Amsterdam (de zogenaamde PLUS-studie, PET in Lung cancer Staging uit 2002) aangetoond, dat het maken van een PET-scan bij patiënten met longkanker leidt tot minder onnodige operaties.

De inzet van PET-onderzoeken in de oncologie is gedurende het laatste decennium sterk uitgebreid. Ook veel patiënten met kwaadaardige lymfeklierkanker, dikke darmkanker en tumoren van het keel-, neus- en oorgebied worden vaak geëvalueerd door PET-technologie. De nieuwste ontwikkeling op het gebied van deze beeldvorming is het combineren van informatie van de PET-scan met anatomische informatie. Met de ontwikkeling van een PET-CT-scanner (en in 2012 de PET-MRI-scanner) is een nieuw tijdperk aangebroken van de zogenaamde *multi-modality*-beeldvorming. Zo worden in dezelfde houding van de patiënt twee onderzoeken in korte tijd uitgevoerd. Daardoor is nauwkeurige lokalisatie van tu-



Figuur 2. PET-CT-onderzoek.

moren veel gemakkelijker geworden. Figuur 2 toont een afbeelding van een PET-CT-onderzoek, waarbij zowel anatomische als metabole informatie van een patiënt met een tumor in de hals (aangegeven met een witte pijl) in één afbeelding te zien is. De ontwikkeling van nieuwe *tracers* is in volle gang, waardoor steeds meer patiënten zullen kunnen profiteren van PET-technologie.

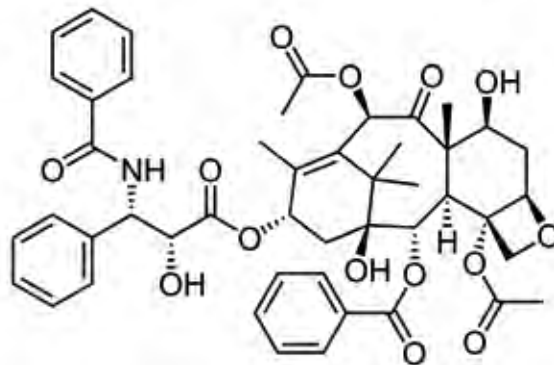
Taxol[®] of de lange en kronkelige weg van lab naar patiënt

In de jaren zestig van de vorige eeuw werden door het National Cancer Institute (NCI) in de Verenigde Staten vele duizenden plantensoorten geëxtraheerd, op zoek naar de golden bullet, een werkzaam middel tegen kanker. Deze extracten werden in vitro getest op cellijnen, afkomstig van carcinomen, en op zogenaamde xeno-grafts, tumorcellijnen die zijn geïmplantieerd in de naakte muis. Dit onderzoek was moeizaam, omdat de meeste planten giftig zijn, zodat niet alleen kwaadaardige, maar ook normale cellen worden vernietigd. Het was dan ook met tegenzin dat het Research Triangle Institute instemde met de analyse van een extract van de bast, bladeren en vruchten van de taxusboom, aangezien het giftige effect van de taxus al eeuwen bekend was. Het ging om een lokale taxusvariant, de Pacific taxus, die in grote getale voorkomt in de wouden in het Noordwesten van de Verenigde Staten, maar door zijn trage en onregelmatige groei ongeschikt is voor timmerhout.

Het taai en buigzame hout van de taxus werd in de grijze oudheid al gebruikt voor het vervaardigen van pijlen en bogen. De taxus dankt zijn naam dan ook aan een samenvoeging van het Griekse taxon (boog) en toxicon (vergif). Cesar beschrijft in *De Bello Gallico*, de verovering van Frankrijk, hoe Catuvolcus, een van de Gallische leiders, zelfmoord pleegt door het drinken

van een aftreksel van de taxus. In 1856 werd taxine gekarakteriseerd als het werkzame gif, een gegeven dat door Agatha Christie werd gebruikt als onderwerp voor haar thriller *A pocketful of Rye*.

Toen het taxusextract werkzaam bleek tegen een van de cellijnen, ging het Triangle aan de slag met de analyse; dit was een moeizaam karwei, omdat er slechts 1 gram werkzame stof uit 24 kilo taxusbast kon worden geëxtraheerd. Uiteindelijk kon de structuur door Wall en Wani in 1971 worden gekarakteriseerd en worden benoemd als 'taxol, een alcoholisch extract uit de taxus'. De structuurformule bleek zo ingewikkeld, dat de specifieke zijketen bijna op een foutieve plaats in de eerste publicatie te



De structuurformule van paclitaxel: een grotere ringstructuur met een drietal zijketens.

rechtkwam. Voor chemische synthese zouden zeker dertig stappen nodig zijn, een vrijwel onhaalbare opgave.

Taxol[®] (generieke naam: paclitaxel) bleek niet-wateroplosbaar, waardoor klinische toepassing problematisch dreigde te worden. Pas jaren later ontdekte Susan Horwitz van het Einstein Institute in New York, dat het werkingsmechanisme van Taxol[®] berustte op interferentie met de vorming van microtubuli. Deze lange eiwitmoleculen zijn nodig voor de vorming van het celskelet en voor de zogenaamde kernspoel bij de celdeling. Dit mechanisme was zo uitzonderlijk dat Taxol[®] opnieuw getest werd in nieuwe xenograftmodellen en waarbij het zeer effectief bleek tegen muizenmammacarcinoom. Daarop werd Taxol[®] getest in fase-I-studies bij patiënten met eierstok- en borstkanker, waarbij Taxol[®] vooral effectief bleek te zijn bij patiënten met chemotherapie-resistent ovariumcarcinoom.

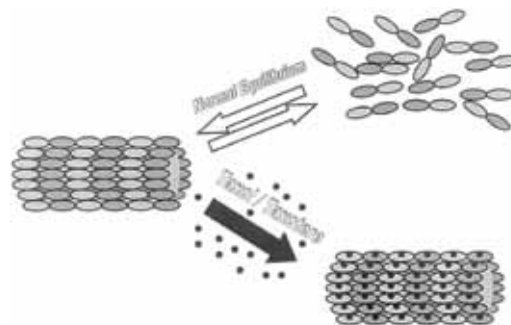
Toen ontstond echter het probleem van het opschalen van de productie, aangezien voor het behandelen van 240 patiënten per jaar ongeveer 300.000 taxusbomen nodig zouden zijn. De milieubeweging kwam in opstand tegen de voorgenomen grootschalige ontbossing en wierp het voortbestaan van de gevlekte uil, die zijn woongebied in die regio heeft, met succes in de strijd.

Gelukkig zaten de chemici in het lab niet stil, toen bleek dat het hier om een zeer actieve stof ging. In Frankrijk ontdekte Paul Potier dat extractie van het 10-acetyl-baccatine-III uit de bladeren (naalden) van de *Taxus Baccata* een geschikte grondstof opleverde voor de productie van een Taxol[®]-analoog, het docetaxel. In de Verenigde Staten werd een vergelijkbare synthese ontwikkeld door Richard Horton, wat vervolgens door de firma Bristol

Myers Squibb (BMS), gepatenteerd werd. Dat was geen slechte investering, BMS heeft tot op heden naar schatting meer dan 1,3 miljard dollar aan Taxol[®] verdiend.

Taxol[®] bleek erg effectief tegen vooral eierstok- en borstkanker, maar tot de expiratie van het patent was de prijs lange tijd prohibitief, ongeveer 1800 euro per kuur. Deze hoge prijs gaf ernstige vertraging bij de invoering in de kliniek, wat in Nederland leidde tot het instellen van een speciale regeling voor de vergoeding van dit soort dure geneesmiddelen.

Taxol[®] bleek zeer actief bij patiënten bij wie andere cytostatica niet meer werkzaam waren, en is nu een essentieel bestanddeel van de eerste behandeling van patiënten met eierstok-, borst- en longkanker. Een probleem wordt nog gevormd door overgevoeligheidsreacties tegen het oplosmiddel, Cremaphor EL, die alleen kunnen worden voorkomen door toediening van hoge doses steroïden en antihistaminica. Er is naarstig gezocht naar alternatieve formuleringen, zoals paclitaxel gebonden aan albumine, liposomen of specifieke receptoren van de cel. Deze nieuwe formuleringen zijn nog steeds in ontwikkeling.



Taxol[®] geeft een irreversibele condensatie van microtubuli in de kernspoel en verstoort aldus de celdeling; het is dus een mitoseremmer.



Een takje met bladeren (naalden) en bessen van de taxus. De vrucht is niet giftig, maar de zaden wel.

43

Aspiratiecytologie



Figuur 1. Sixten Franzen.



Figuur 2. Links: instrumentarium van P. Lopez Cardozo.

De oorsprong van het aspiratiecytologisch onderzoek is gelegen in het cytologisch onderzoek van beenmergaspiraten op goed- en kwaadaardige afwijkingen van het beenmerg. Vanaf het midden van de 19e eeuw werd deze diagnostiek in Europa regelmatig toegepast.

Onderzoek op nieuwvormingen van andere organen werd, als een van de eerste, uitgevoerd door H.E Martin en E.B. Ellis van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York (1930). In de Verenigde Staten duurde het vele tientallen jaren voordat de dunnaaldaspiratiecytologie enige waardering en bredere toepassing vond. In Europa was de toepassing veel eerder gemeengoed. Als voorlopers dienen hier vermeld te worden: Sixten Franzen en Josef Zajicek van het Radiumhemmet in Stockholm en in Nederland Paul Lopez Cardozo.

Het waren internisten die de aspiratiecytologie van niet-hematologische organen toepasten. Pathologen waren zozeer aan hun weefseldiagnostiek verknocht, dat zij deze vorm van diagnostiek onbetrouwbaar achtten en lange tijd daarmee niets van doen wilden hebben. Er was zelfs sprake van een zekere vete tussen Paul Lopez Cardozo en de pathologen, die nooit tot verzoening kwam. Een mogelijke oorzaak was de binnen de hematologie gebruikelijke may-grünwald-giemsakleuring, waar de pathologen minder vertrouwd mee waren. Ook heeft Lopez Cardozo verzuimd systematisch

onderzoek naar de betrouwbaarheid van deze cytologische methode te doen. Hij behandelde op basis van zijn cytologische diagnose, zodat in veel gevallen geen histologische verificatie beschikbaar was. Beroemd is zijn atlas met duizenden foto's van aspiratiecytologisch onderzoek, die hij in eigen beheer had uitgegeven. Dit boek heeft nooit het gezag van een standaardwerk verworven, voornamelijk vanwege het ontbreken van histologische of andere verificatie.

Vanaf 1970 werd het aspiratiecytologisch onderzoek geleidelijk aan ook uitgevoerd binnen de pathologische diagnostiek. De techniek werd in deze kring sterk gepropageerd door Van Heerde, opgeleid door Lopez Cardozo en Vooijs, die weer was opgeleid door Zajicek. Vooral doordat nieuwe preparatie- en kleurtechnieken werden toegepast en het histologisch onderzoek de gouden standaard werd, nam de acceptatie toe.

Al snel werd het dunnaaldaspiratiecytologisch onderzoek voor palpabele of radiologisch zichtbaar gemaakte afwijkingen toegepast. Nieuwe fixatie- en kleurtechnieken werden uitgetoetst en ook werden cytochemische en moleculairbiologische technieken toegepast. Uiteindelijk zou iedere palpabele of zichtbaar te maken en met een dunne naald, al dan niet ondersteund door een naaldgeleider, te bereiken afwijking in de lymfeklier, schildklier, speekselklier, mamma, long, nier, prostaat, gewrichtsholten of bot wel op enigerlei wijze

betrokken worden in het aspiratiecytologische onderzoek. In het asparaat komen regelmatig weefselstukjes voor. Naast het zuiver cytologisch onderzoek maakt dit, met microtechnieken, ook histologisch onderzoek mogelijk. Dit heeft de accuratesse van de naaldbiopsie sterk verbeterd.

Meerdere specialismen gingen over tot het aspiratiecytologisch onderzoek als onderdeel van hun diagnostische arsenaal. Regelmatig werden de onderzoeken nu uitgevoerd door pathologen, die er de voorkeur aan gaven de punctie zelf te doen omdat zij op deze wijze ook directe informatie kregen over de aard van de gepuncteerde afwijking, zoals grootte, consistentie, precieze lokalisatie en bijzondere bevindingen bij het punteren, zoals kalk- of kristallijnmateriaal, aspecten van een gepuncteerde vloeistof. Ook is dan directe kwaliteitscontrole mogelijk door middel van snelkleuring.

Tegenstanders van de methodiek argumenteerden dat bij een te aspireren kwaadaardig proces kankercellen meegezogen konden worden bij het terugtrekken van de naald. Bij een juiste techniek is dit onwaarschijnlijk. In grote series is een dergelijk verslepen en het elders opnieuw uitgroeien van een maligniteit nooit overtuigend bewezen.

Bij het verbeteren van de echografie kwamen ook niet-palpabele, maar wel op het echogram herkenbare, afwijkingen in aanmerking voor een screenend aspiratiecytologisch onderzoek en geleidelijk aan verbeterde de accuratesse en werd de differentiële diagnostiek betrouwbaarder. De verschillende afbeeldingstechnieken kregen een steeds hogere resolutie en werden deel van het routinearsenaal van de radioloog. Echo-onderzoek

werd uitgebreid met de endoscopische, endobronchiale, en oesofageale echo. Dit gaf weer toegang tot eerder onbereikbare of slechts zeer moeilijk bereikbare organen, zoals de pancreas of lymfeklieren langs het rectum. Zo ook maakt een echo in combinatie met CT, MRI en PET-CT de diagnostiek van longen en mediastinum-tumoren en -metastasen beter toegankelijk.

De prostaataspiratie of biopsie, transrectaal uitgevoerd, werd in eerste instantie met MRI aanzienlijk nauwkeuriger, maar zeer bewerkelijk en tijdrovend. Door nu het onderzoek uit te voeren met een niet-magnetische, robotgestuurde arm bij het MRI-onderzoek, is een belangrijke stap gezet in de diagnostiek en de behandeling van het prostaatcarcinoom. Door de vergrijzing wordt deze diagnostiek in toenemende mate gevraagd.

Ondanks verbeterde afbeeldingstechnieken moet de diagnose nog steeds gesteld worden na het uitvoeren van de aspiratie. Daarom wordt gezocht naar sensoren in de aspiratiennaald die de aard van het contactweefsel kunnen bepalen. Daarmee zou tijdens het uitvoeren van de aspiratie al een diagnose kunnen worden gesteld. Met gebruik van specifieke receptoren, in combinatie met intraoperatieve laser of fluorescentiemicroscopie, zijn belangrijke verbeteringen van de behandeling mogelijk. Door deze technologische ontwikkelingen zal de toepassing van de aspiratiediagnostiek nog een grote uitbreiding laten zien, zeker omdat het ook goed past binnen de toenemende vraag naar sneldiagnostiek van tumoren.



Figuur 3. Aspiratiehandgreep en naaldgeleider voor prostaatpunctie volgens Franzen.



Figuur 4. MR-compatibele robot voor het uitvoeren van transrectale aspiratie van de prostaat.

De abdominoperineale rectumresectie

Door velen wordt William Ernest Miles (1869-1947) beschouwd als de grondlegger van de moderne rectumchirurgie. De basis voor zijn wetenschappelijke carrière werd gelegd in het St Bartholomews, waar hij zijn medicijnenstudie volgde. Hij was een leerling van Harrison Cripps, die het belangrijke concept van hematogene en lymfogene metastasering ontdekte. Tot die tijd werd gedacht dat metastasen de novo ontstonden. Na zijn opleiding kreeg hij een aanstelling als *house surgeon* in het St. Marks Hospital en werkte hij nauw samen met David Goodsall aan diens tekstboek *Diseases of the rectum and anus* dat in 1900 werd gepubliceerd. Zijn belangrijkste positie kreeg hij aan het Gordon Hospital for rectal diseases, waar hij heeft samengewerkt met de gebroeders Mayo en Lord Moynihan.

Miles, die ontevreden was met de resultaten die behaald werden bij de behandeling van het rectumcarcinoom door middel van een perineale, transsacrale of sacrale resectie – de voor die tijd gebruikelijke benadering voor rectumtumoren met een lokaal recidiefpercentage boven de 80% – ontwikkelde het concept van verwijdering van niet alleen de tumor, maar ook van de bijbehorende vaatsteel en locoregionale lymfeklieren. Om dit te kunnen doen, moest hij een abdominale fase in de operatie invoeren. Anesthesietechnieken waren in het begin van de 20e eeuw dusdanig verbeterd, dat een abdominale operatie veilig uitgevoerd kon worden. Hij



Figuur 1. Resectievlak van het rectum inclusief de anus, de levatoren en de zone van proximale lymfogene metastasering.

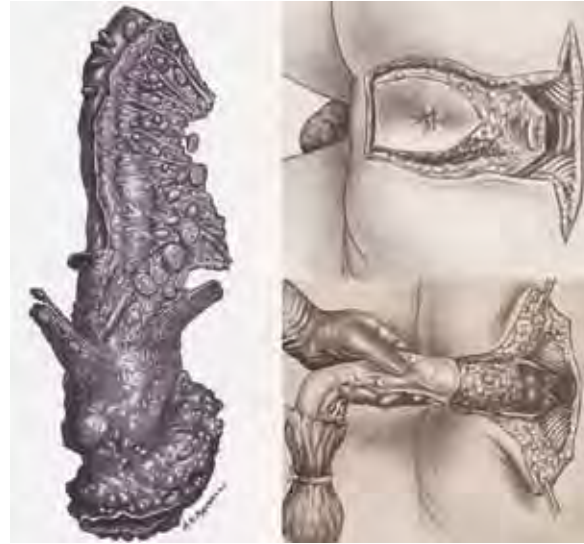
beschreef de ervaringen van zijn eerste twaalf patiënten in een klassiek geworden manuscript in *The Lancet* in 1908. Hij heeft zijn techniek en de resultaten bij zijn patiënten uitgebreid beschreven in een aantal boeken en nog steeds wordt in de moderne chirurgie teruggegrepen op door hem beschreven principes.

Vandaag de dag is de standaardoperatie voor een rectumcarcinoom de zogenaamde *total mesorectal excision* (TME). Deze operatie gaat ervan uit dat het hele mesorectum, bedekt met de mesorectale fascie, verwijderd wordt. Deze ingreep is ontwikkeld door Bill Heald en

grijpt opnieuw terug op de principes van Miles. Om een goede TME-operatie te verrichten, is het nodig een scherpe dissectie te doen van het presacrale vlak. Alleen op deze wijze kan een intacte mesorectale fascia in zijn geheel met het preparaat meegenomen worden en zo kan het ontstaan van lokale recidieven als gevolg van tumorweefsel in het achtergebleven mesorectaalweefsel voorkomen worden. Al in 1923 heeft Miles bij de beschrijving van zijn techniek voor de abdominoperineale excisie beschreven, dat het presacrale vlak, waar twee derde van de mesorectale fascia gelegen is, scherp gedissecteed moet worden om de tumor in zijn geheel mee te nemen. Dit principe was in de vergetelheid geraakt en zelfs door bekende chirurgen is gedurende lange tijd de stompe dissectie van het presacrale vlak, met alle negatieve gevolgen van dien, gepropageerd.



Figuur 2. Abdominale fase met scherpe dissectie van het presacrale vlak om de proximale lymfeklieren in het mesorectale vet te mobiliseren.



Figuur 3. Links: het resectiepreparaat met de bekkenbodemspieren en lymfeklieren langs de vaatsteel. Rechts: de perineale fase in rechterzijligging, nadat langs abdominale weg het rectum reeds gemobiliseerd en de buik weer gesloten was.

Een ander belangrijk principe, dat nu weer volop in de aandacht staat, is de ruime perineale dissectie inclusief de bekkenbodemspieren, de zogenaamde extralevatore benadering. Door bij lage rectumtumoren tijdens de resectie de bekkenbodemspieren als een soort manchete in zijn geheel met het rectum te verwijderen, wordt voorkomen dat irradicale circumferentiële snijranden ontstaan. Zoals in figuur 1 te zien is, paste Miles ook al de extralevatore techniek toe.

De bereikte resultaten aan het begin van de 20e eeuw zijn des te opmerkelijker, omdat Miles veel meer voortgeschreden tumoren te zien kreeg, en hij nog niet de beschikking had over de flexibele endoscopie of over moderne beeldvormende technieken, zoals een MRI- en CT-scan.

Modelsystemen in de radiotherapie

Wetenschappelijk onderzoek in de oncologie en radiotherapie maakt gebruik van modelsystemen in het laboratorium, welke de situatie in de patiënt zo nauwkeurig mogelijk nabootsen. Experimentele studies zijn gericht op het verzamelen van gedetailleerde gegevens over biologische processen, die bijvoorbeeld een lichaamscel tot kankercel transformeren. Wat is de oorzaak van ongeremde celgroei? Hoe reageren deze cellen op bestraling of chemotherapie en op welke manier herstellen zij de door deze therapieën aangerichte schade aan hun DNA? Hoe effectief is de bloedaanvoer van een groeiend, kwaadaardig gezwel en hoe belangrijk is de beschikbaarheid van zuurstof? Kunnen gezonde weefsels een hoge bestralingsdosis eigenlijk wel verdragen? Wat gebeurt er als de bestraling niet ineens, maar in kleine porties wordt gegeven?

In het laboratorium zijn tal van modelsystemen ontwikkeld, waarmee geprobeerd wordt dergelijke prangende vragen te beantwoorden. Een lange weg via specifieke moleculaire processen door middel van reageerbuisonderzoek, via effecten op kankercellen in een kweekfles, naar de respons van kankers en gezonde weefsels in proefdiermodellen. De verkregen resultaten worden vervolgens 'vertaald' naar de klinische situatie. Zo draagt preklinisch onderzoek beetje bij beetje bij aan verbetering van de behandeling van de kankerpatiënt.

Peter Sminia



Figuur 1. DNA-breuken door bestraling.

In oncologische studies wordt gebruikgemaakt van verschillende modelsystemen. Onderzoek op het niveau van het DNA, gen- en eiwitexpressie, en de rol van signaalroutes in de cel, hebben de afgelopen jaren een enorme bijdrage geleverd aan inzicht in de specifieke moleculaire processen die zich in een kankercel afspeelen, en hoe die kunnen worden aangepakt met doelgerichte therapie. Kankertherapieën zijn, op welke manier dan ook, gericht op uitschakeling van de kankercellen, door deze te doden of ten minste hun ongebreidelde vermenigvuldiging een halt toe te roepen. Inzicht in

de biologische effecten van straling is veelal verkregen uit experimenten op kankercellen in kweek. De – in de radiobiologie – sinds decennia veelvuldig gebruikte ‘gouden standaard’-bepaling voor celdood, juist nog celoverleving, is de zogenoemde kolonietest. Door stralingsgeïnduceerde, onherstelbare, breuken in het DNA, verliest een deel van de cellen het vermogen tot ongelimiteerde groei. Het aantal cellen dat na bestraling nog wel in staat is tot deling, vormt een groepje nakomelingen (kolonie). Het aantal kolonies kan worden geteld en elke kolonie staat voor een cel die de behandeling heeft overleefd. Op deze wijze kan het effect van een bestralingsreeks met oplopende doses van bijvoorbeeld 1 tot 10 Gray worden bestudeerd. De relatie tussen de bestralingsdosis en de celoverleving kan vervolgens worden weergegeven in een celoverlevingscurve. De celoverlevingscurve verschilt per celtype, zowel voor gezonde weefsels als voor kankercellen.

Begin jaren 80 van de vroege eeuw ontwikkelden Barndsen uit Nederland, Fowler uit Engeland en Thames uit de Verenigde Staten. het lineair-kwadratische model waarmee de celoverlevingscurve en de invloed van fractionering op weefsels wiskundig konden worden geanalyseerd. De ratio van de parameters ‘ α ’ (maat voor onherstelbare schade aan het DNA) en ‘ β ’ (maat voor potentieel herstelbare DNA-schade) in het biofysische model, beschrijft de mate van kromming van de celoverlevingscurve. De α/β -ratio bleek karakteristiek voor de stralingsreactie van een bepaald type cel, weefsel en orgaan. Fractionering, bestraling met kleine dosisfracties, bleek minder celdood te veroorzaken dan een hoge

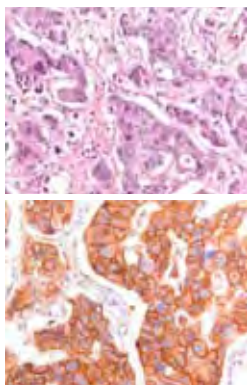


Figuur 2. Celoverlevingscurve na bestraling.

dosis ineens. Hoe kleiner de α/β -ratio uit het model, hoe sterker de invloed van fractionering. De stralingsreacties van de meeste gezonde weefsels worden gekenmerkt door een lage α/β -ratio, en die van de meeste kankertypen door een hoge α/β -ratio. Fractionering leidt dan ook tot minder bijwerkingen door schade aan gezonde weefsels, bij doorgaans gelijkblijvende schade aan het kankerweefsel. Met het lineair-kwadratische model kon de relatie tussen de fysische totaaldosis, de fractiedosis en het biologische effect op kwaadaardige en gezonde weefsels in kaart worden gebracht. Dat heeft gegevens opgeleverd die wereldwijd nog dagelijks worden gebruikt in de behandeling van kankerpatiënten met radiotherapie: in de planning van de bestralingsbehandeling, voor de analyse van de patiëntengegevens en bij het ontwerpen van nieuwe bestralingschema’s.

46

HER2, een formidabel eiwit buiten spel gezet



Voorbeeld van mammacarcinoom met HER2-overexpressie. Boven: kleuring met hematoxyline en eosine. Onder: sterke membraneuze aankleuring van het HER2-eiwit.

Hadden de ontdekkers van HER2 ooit kunnen vermoeden, dat deze mijlpaal zou leiden tot een betere behandeling en overlevingskansen voor vrouwen met borstkanker?

Sommige eiwitten zijn essentieel voor de deling van kankercellen en hun overleving. Zo vonden wetenschappers onder leiding van Robert Weinberg uit het beroemde Massachusetts Institute of Technology in de Verenigde Staten in de jaren 1982-1984, dat het neu-gen kankercellen aanzette tot celgroei en zich daarmee als een zogenoemd oncogen gedroeg. In 1984-1986 lukte het Axel Ullrich en Lisa Coussens van het bedrijf Genentech om het neu-gen te kloneren. Het kreeg verschillende namen: Her2 (HER2 voor de humane vorm), ErbB2, of ook wel p185. We weten nu dat het gen codeert voor een eiwit van 185-kDalton, dat een receptor blijkt te zijn met tyrosinekinaseactiviteit. Het eiwit is verwant aan de epidermale groeifactorreceptor-1 (EGFR, ErbB1 of HER1), die al in 1978 werd ontdekt. In 1984-1986 werd door Genentech het anti-p185 monoklonale antilichaam ontwikkeld, dat neu-getransformeerde NIH 3T3-cellen kon veranderen tot een niet-getransformeerd fenotype. Dit antilichaam bleek later een gouden aanwinst! Na productie van het gehumaniseerde monoklonale antilichaam anti-p185, trastuzumab (Herceptin®) genoemd, kon in 1991 gestart worden met klinisch onderzoek.

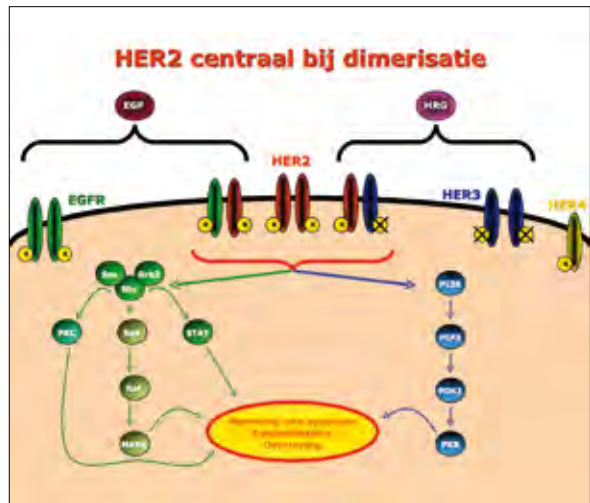
Vanaf 1987 werd duidelijk, dat het HER2-gen bij ongeveer 15-20% vrouwen met mammacarcinoom in meerdere kopieën voorkomt (amplificatie) en dat deze vrouwen een slechtere overleving hebben. Diverse trials met trastuzumab werden dan ook uitgevoerd bij vrouwen met uitgezaaid HER2-positief mammacarcinoom, waaruit belangrijke conclusies konden worden getrokken. Zo bleek behandeling met *alleen* trastuzumab geringe effectiviteit te hebben, maar in combinatie met chemotherapie leidde de behandeling tot overlevingswinst. Trastuzumab werd uitstekend verdragen. Bij een klein percentage vrouwen werd vermindering gemeten van de functie van de linkerhartkamer. Dit probleem deed zich vaker voor bij combinatie van trastuzumab met een antracyclinebevattend chemotherapieschema. Genentech kreeg in 1998 groen licht om Herceptin® in combinatie met paclitaxel voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom op de markt te brengen.

Het bedrijf DAKO ontwikkelde de Herceptest® om overexpressie van het HER2-eiwit op tumorweefsel aan te tonen. In 1998 werd door de American Society of Clinical Oncology (ASCO) aanbevolen om de HER2-test uit te voeren bij alle vrouwen met mammacarcinoom. Ook op genniveau werd het mogelijk om amplificatie te

visualiseren: fluorescentie-in-situhybridisatieonderzoek (FISH) of chromogeen-in-situhybridisatieonderzoek (CISH). Een dergelijke extra test wordt nu vooral ingezet bij twijfel over de uitslag van de HER2-eiwittest.

Het klinisch onderzoek met trastuzumab werd voorgezet bij vrouwen met HER2-positief, primair mammacarcinoom, die in aanmerking kwamen voor adjuvante chemotherapie. In 2006 werden de eerste gegevens van drie gerandomiseerde fase-III-trials gepresenteerd tijdens de jaarlijkse ASCO-bijeenkomst. Duizenden toehoorders waren aanwezig en in de zaal kon je een speld horen vallen. Oorverdovend applaus brak uit bij de indrukwekkende resultaten: alle trials toonden een verbetering in de ziektevrije overleving en uitzicht op een betere overleving wanneer trastuzumab werd toegevoegd aan standaard chemotherapie. In datzelfde jaar werd Herceptin® geregistreerd voor deze patiëntenpopulatie. De langeretermijndata van de genoemde trials bevestigen de winst in overleving!

Is het mogelijk om HER2 nog beter te remmen dan met trastuzumab alleen? Het was al in 1996 bekend dat receptorparing (dimerisatie) nodig is voor activatie van HER2. HER2 dimeriseert echter ook met EGFR, HER3 en HER4. Lapatinib (Tyverb®), een remmer van de paring van HER2 met EGFR, werd in de kliniek geïntroduceerd. Registratie werd onder meer verkregen voor lapatinib in combinatie met capecitabine bij HER2-positief gemetastaseerde ziekte na eerdere behandeling met trastuzumab. Pertuzumab is een monoklonaal antilichaam dat paring van HER2 met EGFR en HER3



Figuur 2. Humane epidermale groeifactorreceptor (HER) familieleden op het celmembraan. Voor intracellulaire signalering is homo- of heterodimerisatie nodig van de receptor, waarbij HER2 een centrale rol speelt. EGF(R), epidermale groeifactor (receptor); HRG, hereguline; K, tyrosinekinase.

verhindert. Recente klinische trials tonen aan, dat pertuzumab toegevoegd aan trastuzumab plus chemotherapie de progressievrije overleving van vrouwen met HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom nog verder verbetert.

HER2 en trastuzumab hebben geschiedenis gemaakt. De huidige aandacht is vooral gericht op de ontrafeling van resistentiemechanismen, de combinatie van trastuzumab met niet-cardiotoxische chemotherapieën en de ontwikkeling van nog betere HER2-remmers. Tot slot blijken patiënten met HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom ook baat te hebben bij trastuzumab in combinatie met chemotherapie.

Stamcellen in vogelvlucht

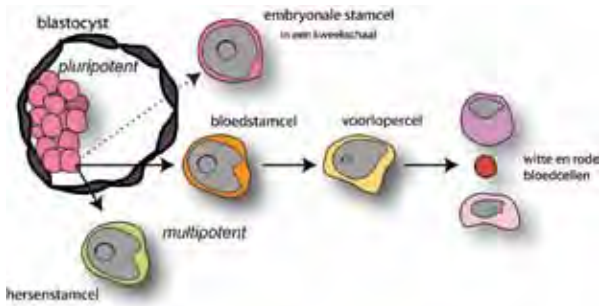
Aan het einde van de 19e eeuw werd door Brown-Sequard beenmerg oraal toegediend om leukemie tegen te gaan. Later werd in 1939 de allereerste intraveneuze infusie van beenmergcellen bij een patiënt met bloedarmoede toegepast. Beide toepassingen sorteerden niet het gewenste effect, maar het illustreert wel de potentie die beenmergcellen werd toegedicht om bloedziekten te genezen. Uiteindelijk duurde het tot 1968 voordat de eerste patiënten (met een erfelijke immundeficiëntie) werden genezen met beenmergtransplantaties. Na dit succes bleek de infusie van beenmerg ook effectief voor het behandelen van verschillende soorten bloedkanker. Een belangrijke bijdrage aan het succes van de transplantaties kan worden toegeschreven aan de ontdekking en het in kaart brengen van de HLA-genen door onder meer de groep van Van Rood in Leiden. HLA-matching is essentieel voor een succesvolle transplantatie, maar bij een gebrek aan geschikte beenmergdonoren kan ook gebruikgemaakt worden van navelstrengbloed, waarvoor slechts een gedeeltelijke HLA-match is vereist. Gluckman was de pionier van de transplantaties van navelstrengbloed.

Frappant is dat toen de eerste transplantaties werden uitgevoerd, het niet eens bekend was dat het uiteindelijke effect bereikt werd door de in het beenmerg aanwezige bloedstamcellen. Onderzoek in de jaren zestig had wel geleid tot het vermoeden dat er bepaalde cellen zijn die

alle andere bloedcellen kunnen maken. Een van de aanwijzingen was het ontstaan van kolonies met verschillende bloedcellen in de milt van een bestraalde muis na de transplantatie van beenmergcellen. Door gebruik te maken van deze eigenschap werd door Nederlandse onderzoekers de bloedstamcel vastgelegd met behulp van een elektronenmicroscop (figuur 1). Later werd duidelijk dat deze cellen niet de echte bloedstamcellen zijn, maar bloedvoorlopercellen, aangezien de frequentie waarmee echte stamcellen voorkomen veel lager is. Voorlopercellen zijn cellen die zich gedurende een erg beperkte tijdspanne kunnen delen om uiteindelijk gedifferentieerde nakomelingen te vormen (figuur 2). Stamcellen daarentegen kunnen zich veel vaker en soms oneindig vernieuwen, zonder dat hun oorspronkelijke competentie om verschillende type cellen te maken, wordt aangetast. Bloedstamcellen kunnen bijvoorbeeld enkele opeenvolgende muizenlevens van bloed voorzien!



Figuur 1. De allereerste foto van een stamcel, in dit geval eigenlijk een bloedvoorlopercel (gemaakt in 1973 met de elektronenmicroscop).



Figuur 2. De route die stamcellen afleggen om uiteindelijk gespecialiseerde weefsel-specifieke cellen te vormen.

Bloedstamcellen werden vanwege hun mogelijkheid om verschillende bloedcellen te vormen oorspronkelijk pluripotent genoemd. Later is dit weer veranderd in multipotent omdat er stamcellen waren ontdekt die veel meer celtypen kunnen maken dan bloedstamcellen. Andere multipotente stamcellen zijn bijvoorbeeld hersenstamcellen, maar inmiddels staat het buiten kijf dat bijna elk weefsel in ons lichaam wel bepaalde stamcellen bevat.

De best gekarakteriseerde pluripotente stamcel van tegenwoordig is de embryonale stamcel. De embryonale stamcel is een cel die zich ongelimiteerd kan vernieuwen en die alle tweehonderd celtypen van het lichaam kan vormen. In werkelijkheid zijn embryonale stamcellen eigenlijk een kweekartefact, dat optreedt na het in kweek brengen van de pluripotente cellen aanwezig in een vroeg stadium van het embryo (de blastocyst). In

het embryo zijn deze pluripotente cellen verdwenen na de aanleg van de drie kiemlagen. Embryonale muizenstamcellen hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan onze huidige kennis van genen en ziekten. Dit komt doordat ze gemakkelijk genetisch gemodificeerd kunnen worden en na terugplaatsing in de blastocyst kunnen bijdragen aan alle weefsels van het embryo. Hierdoor zijn onderzoekers in staat geweest om muizen te genereren die een bepaald gen missen, een extra kopie van een gen bezitten, of genen bevatten die anders gereguleerd worden.

Ook sommige tumoren lijken stamcellen te bevatten. Deze stamcellen zijn niet de lichaamseigen weefsel-specifieke stamcellen, maar het zijn vaak zeldzame cellen in een kanker met stamcelachtige eigenschappen. De stamceleigenschap van de kankerstamcellen houdt in dat één kankerstamcel een volledig nieuwe kanker kan vormen waarin alle cellen van de oorspronkelijke kanker zijn vertegenwoordigd. Dus ook al lijkt een bepaalde therapie aan te slaan, de achtergebleven kankerstamcellen kunnen uiteindelijk leiden tot een relapse. Dit kan ook verklaren dat de allereerste beenmergtransplantaties voor de behandeling van leukemie nooit tot een langdurige remissie hebben geleid.

Huidige ontwikkelingen richten zich op het identificeren van kankerstamcellen en het specifiek uitschakelen ervan om tot een efficiënte behandelingsmethode te komen.

Van eminence-based naar evidence-based: de rol van epidemiologie en statistiek in de oncologie



Figuur 1. Reclame uit de jaren 50 voor desPLEX® tegen miskramen en premature bevallingen. In deze reclame voor het middel diethylstilbestrol (DES) worden de referenties gegeven van wetenschappelijke studies die aantonen dat DES veilig is. Jaren later zou blijken uit een epidemiologische studie dat het middel kan leiden tot clear-celladenocarcinoom van de vagina in dochters van DES-gebruiksters.

Bas Verhage
Lambertus Kiemeney

Historisch gezien zijn in de oncologie grote, zo niet de grootste, stappen voorwaarts gezet door toevallsbevindingen en kleinschalige *trial and error*-experimenten. In zijn boek *The emperor of all maladies: A biography of cancer* neemt Pulitzerprijswinnaar Siddhartha Mukherjee de lezer op luchtige wijze mee op dit hobbelige pad van anekdotisch bewijs. De laatste decennia zijn de stappen voorwaarts kleiner geworden. Zo klein dat resultaten uit wetenschappelijke studies niet zonder meer overtuigen. Experimenten moesten daarom steeds beter controleerbaar worden. Onder meer door mondiale en centrale registratie van nieuwe studies, zoals op www.ClinicalTrials.gov, zodat geen 'bewijs' over het hoofd kon worden gezien, en door het gebruik van *Consolidated standards of reporting trials* (CONSORT-criteria) bij publicatie van onderzoeksresultaten. Waar statistici als Ronald Fisher vroeg in de 20e eeuw al de lijnen hadden uitgezet voor het klinisch vergelijkend onderzoek (*randomized clinical trials*, RCTs), werden epidemiologische en statistische methoden in de jaren tachtig en negentig steeds belangrijker. De eminentie werd niet langer zonder meer geloofd. 'Bewijs het maar' werd het credo.

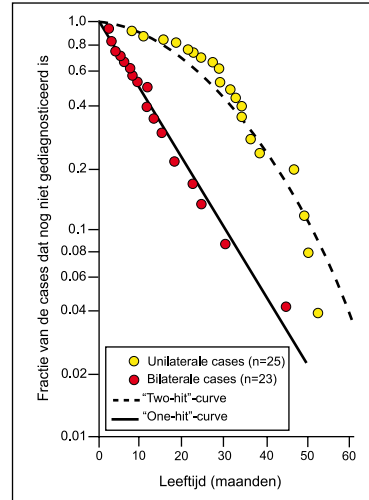
Ook formeel werd de mening van gezaghebbende experts het laagste *level of evidence* van het Centraal Begeleidings Orgaan van de intercollegiale toetsing (CBO). Het hoogste level werd de systematische review van minstens twee RCTs van voldoende kwaliteit en omvang. Indien mogelijk wordt hierbij gebruikgemaakt van de meta-analyse, een statistische methode waarmee de resultaten van verschillende onderzoeken gecombineerd worden om tot een wetenschappelijk gedegen conclusie te komen.

Deze relatief nieuwe wijze van klinisch denken en handelen heeft geleid tot de oprichting van de Cochrane Collaboration, een groep van tienduizenden vrijwilligers uit meer dan honderd landen die de effecten van medische interventies in ogenschouw nemen en beoordelen. Het uiteindelijke doel hierbij is het ondersteunen van medische professionals in het maken van zo goed mogelijk geïnformeerde medische beslissingen. De beoordeling van therapeutische interventies is door deze ontwikkelingen inmiddels zeer goed geregeld, vanaf het onderzoeksplan tot het trekken van conclusies. Helaas is dat geenszins het geval voor de beoordeling van nieuwe diagnostische en prognostische tests. Ondanks soortgelijke rapportagecriteria voor diagnostisch (STARD) en

prognostisch (REMARK) onderzoek lijkt dit onderzoeksveld nog steeds op *the wild west*. De literatuur wordt jaarlijks vervuld met duizenden methodologisch slechte en/of niet-reproduceerbare artikelen over biomarkers die het nooit zullen redden tot klinische implementatie.

De waardering van (de systematische review van) RCTs als het hoogste goed in de wetenschap leidt helaas regelmatig tot de misperceptie dat observationeel onderzoek weinig bewijskracht heeft, of zelfs weinig informatief is. Epidemiologen en statistici boeken ook met observationele studies bewijs; bewijs dat nooit met RCTs zou kunnen worden verkregen. Het meest bekende voorbeeld is waarschijnlijk de sinds 1951 lopende *British Doctors Study* onder 40.000 artsen, waarmee Richard Doll, Austin Bradford Hill en Richard Peto de gevolgen van roken in kaart brachten. In een veel kleinere studie onder slechts 8 patiënten en 32 controles liet Arthur Herbst in 1971 onomstotelijk zien dat het gebruik van diethylstilbestrol (DES, figuur 1) door vrouwen tijdens de zwangerschap kan leiden tot adenocarcinoom van de vagina bij de dochters. En wat te denken van de simpele descriptieve epidemiologische studie van Alfred Knudson uit 1971? Door de leeftijd van optreden in kaart te brengen van patiëntjes met een unilateraal en bilateraal retinoblastoom, legde hij het *two-hit model* voor de werking van een tumorsuppressorgen (TSG) op tafel (figuur 2), lang voordat *RB1* als eerste TSG werd geïdentificeerd.

Dichter bij huis lieten Floor van Leeuwen en collegae van de Nederlandse Kankerregistratie met een patiëntcontroleonderzoek zien dat tamoxifenbehandeling voor borstkanker een verhoogd risico geeft op endometriumcarcinoom. Een saillant detail is dat het artikel in de



Figuur 2. 'One-hit'- en 'two-hit'-curves voor retinoblastoma. Deze 'semilog-plots' van de fracties van bilaterale (erfelijke) cases, en unilaterale (naar verwachting niet-erfelijke) cases met retinoblastoma, die nog niet gediagnosticeerd waren op de geplote leeftijden, laten zien dat de bilaterale cases overeenkomen met de verwachte (lineaire) curve van een 'one-hit'-model terwijl de unilaterale cases optreden conform de (kwadratische) 'two-hit'-curve. Omdat bilaterale cases in het bezit zijn van een reeds geërfde genetische mutatie is één aanvullende mutatie, of 'hit', na geboorte nodig om de ziekte tot stand te brengen. Bij unilaterale cases treden beide mutaties op na de geboorte.

Lancet eerder afgewezen werd door de NEJM omdat '... bijwerkingen alleen bestudeerd kunnen worden met een RCT!' Van recenter datum zijn de epidemiologische studies (onder voorzitterschap van Cock van de Velde) in het KWF Kankerbestrijdingsrapport *Kwaliteit van kankerzorg in Nederland*. Door het in kaart brengen van variatie in zorg en uitkomst kwam een discussie op gang over kwaliteitsverbetering in de oncologische zorg. Deze en tientallen andere voorbeelden illustreren het belang van de epidemiologie en statistiek in de oncologie. De boodschap daarbij is dat de vraagstelling bepaalt of observationeel of experimenteel onderzoek op zijn plaats is, waarbij het één niet noodzakelijkerwijs beter is dan het ander.

Conformatietherapie

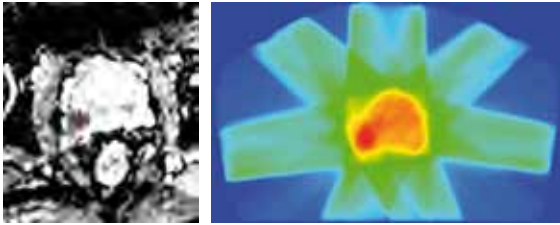
In 1895 schreef W.C. Röntgen in Würzburg zijn artikel over *Ueber eine neue Art von Strahlen*. Wat velen niet weten, is dat hij vanaf zijn 17e in Utrecht aan de Technische School student was. Hoewel hij hoge cijfers haalde, werd hij in het tweede schooljaar weggestuurd wegens wangedrag. Het is opmerkelijk dat al eind januari 1896 een eerste bestraling plaatsvond bij een patiënte met een mammacarcinoom. Een groot probleem destijds was de weinige dieptewerking van de straling. In 1952 werd in Nederland voor het eerst een Cobalt-toestel geplaatst, waarmee op grotere diepten kon worden bestraald. De bestraling was niet alleen effectiever, maar er kon ook een hogere dosis in kortere tijd worden gegeven. In Nederland werd de eerste lineaire versneller in 1964 in Rotterdam geplaatst. Met deze apparatuur werd het mogelijk om ook diepgelegen organen goed te bestralen.



Figuur 1. Het instellen van de bestralingsvelden op basis van botstructuren.

Tot de jaren zeventig werd de dosisverdeling van een bestraling nog handmatig berekend. Men gebruikte transparant papier waarop lijnen met dezelfde dosis stonden. Wanneer vanuit verschillende hoeken werd bestraald, werden de transparanten op elkaar gelegd, en de doses bij elkaar opgeteld. Sinds de jaren zeventig was het mogelijk om met behulp van computers bestralingsplannen te berekenen. Ingesteld via doorlichtbeelden, werden botstructuren gebruikt om de veldgrenzen van de bestraling te bepalen (figuur 1).

Door de introductie van de CT-scans voor het plannen van de bestralingen (vanaf de jaren negentig) en het ter beschikking komen van programma's waarbij men structuren op de CT-scan kon intekenen, werd het mogelijk om de velden aan te passen aan de ingetekende doelvolumina. Dat wil zeggen dat men een zo hoog mogelijke dosis wil geven aan het gebied waar de tumor is gelegen, een wat lagere dosis in het risicogebied en een zo laag mogelijke dosis aan de gezonde weefsels. Deze weefsels werden ingetekend en er vonden onderzoeken plaats naar de tolerantie van de gezonde weefsels voor bestraling. Zo vond in Utrecht vanaf het midden van de jaren negentig onderzoek plaats naar de kans op uitval van de oorspeekselklierfunctie, afhankelijk van de dosis van de bestraling. Daar waar een bestralingsbundel meestal vierkant is, kon men door het schuiven van loodblokken in de bestralingskop het veld aanpassen aan de vorm van de

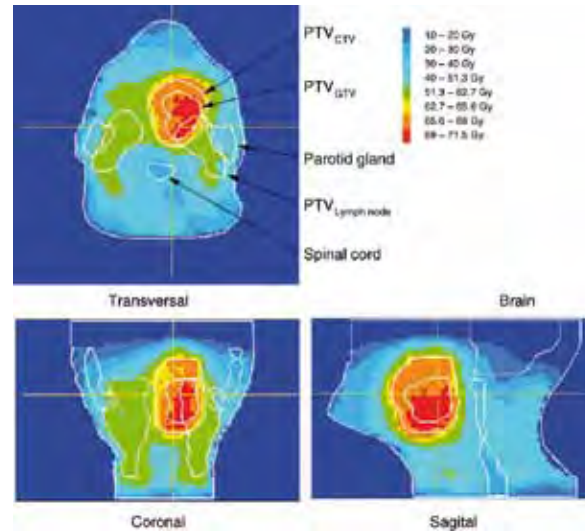


Figuur 2. Links: diffusiegewogen MRI van de prostaat: + = tumor; rechts: IMRT van de prostaat in rood = > 90 Gy, rest prostaat (geel) = 77 Gy; lage dosis rectum/blaaas.

doelvolumina. De bestralingsvelden werden, vanuit meerdere richtingen, geconformeerd aan de ingetekende doelvolumina; zo ontstond de conformatietherapie. Met deze conformatietherapie lukte het om de dosis in de kritieke organen te verlagen, terwijl de dosis op de tumor zelfs kon worden verhoogd.

Vanaf 2000 kwam een geheel nieuwe techniek ter beschikking: intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT). Met behulp van vijf tot zeven bundels wordt per bundelrichting meerdere malen (tot meer dan tien keer) de vorm van het veld aangepast (zogenaamde segmenten), en kortdurend bestraald. De mate van deze modulatie van de intensiteit van de bundel is afhankelijk van de gewenste dosisverdeling. Voor de tumor en de gezonde weefsels moet worden vastgelegd wat de gewenste dosis is. Voor het behalen van de gewenste dosis met betrekking tot een doelvolumina moet een prioriteit worden aangegeven (bijvoorbeeld hoge prioriteit voor de tumor, minder voor de speekselklieren). Het uiteindelijke, optimale plan, het aantal segmenten, wordt berekend door middel van een computerprogramma. Hierdoor is het mogelijk gebleken steeds nauwkeuriger te bestralen. Een juiste intekening van de tumor door de radiotherapeuten wordt hierbij essentieel. Naast CT-

scans gebruiken radiotherapeuten steeds meer MRI en FDG-PET-scans voor dit doel. Voor het prostaatcarcinoom is het met behulp van IMRT mogelijk gebleken op delen van de tumor een zeer hoge dosis te geven, zonder meer late complicaties (Flame-trial in Utrecht, figuur 2). Met IMRT-technieken is het bij bestraling van een tumor in het hoofd-halsgebied beter mogelijk om de oorspeekselklieren te sparen (figuur 3). Zo lukte het bij een van mijn hoofd-halspatiënten de speekselproductie volledig te behouden. Twee jaar later vroeg de kaakchirurg mij de speekselklieren alsnog te bestralen, omdat de patiënt door een operatie voor een tweede hoofdhalstumor het speeksel niet meer weg kon slikken!



Figuur 3. IMRT-behandeling van een tumor van de tongbasis; goede sparing van ruggenmerg (spinal cord) en oorspeekselklieren (parotid gland).

Sinds de ontdekking van de X-stralen door Röntgen heeft de radiotherapie een grote vlucht genomen. De invoering van de nieuwe bestralingstechnieken heeft geleid tot een betere tumorcontrole en betere kwaliteit van leven.

Angiogenese

De vorming van nieuwe bloedvaten vanuit het bestaande vaatstelsel wordt bloedvatnieuwvorming of angiogenese genoemd. Het is duidelijk geworden dat angiogenese essentieel is voor tumorgroei en voor de vorming van uitzaaiingen. In 1971 postuleerde Judah Folkman, chirurg en bioloog, verbonden aan de Harvard Universiteit, in een historisch artikel in de *New England Journal of Medicine* dat remming van angiogenese tumorgroei en vorming van uitzaaiingen zou kunnen tegengaan bij patiënten. Na meer dan dertig jaar uitgebreid onderzoek werd in 2004 de eerste angiogeneseremmer voor klinische toepassing goedgekeurd. Er worden op dit moment verschillende angiogeneseremmers ingezet voor de behandeling van patiënten met tumoren, uitgaande van onder andere de nier en lever.

Al in 1863 werd door Virchow en Thiersch voor het eerst de groei van bloedvaten in tumoren beschreven. In 1970 toonden Warren en medewerkers aan dat tumoren de groei van nieuwe bloedvaten stimuleren in een levend tumormodel van de rat. Ook bleek dat, in vergelijking met normale organen, het percentage delende bloedvatcellen – ook wel endotheelcellen genoemd – in tumoren zeer hoog is in vergelijking met endotheelcellen van de gewone organen, namelijk 10% in een tumor en maar 0,2% in de normale organen. Het meest solide bewijs dat tumorgroei afhankelijk is van de vorming van nieuwe bloedvaten werd geleverd in een konijnenmodel door de

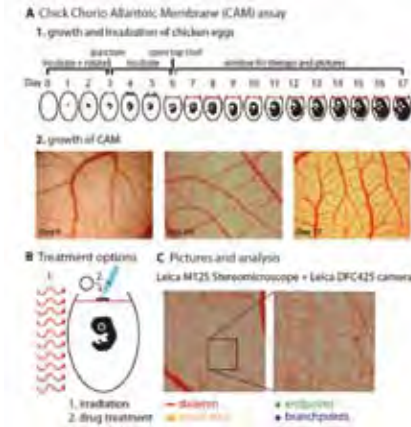
groep van Folkman. Zij toonden aan dat in de niet-gevasculariseerde cornea van het konijne oog bloedvatengroei gestimuleerd wordt door het implanteren van een pellet met tumorcellen. Vanaf het moment dat deze nieuwe bloedvaten de pellet van tumorcellen bereikten, groeiden de tumoren pas echt uit, van eerst 0,4 mm³ tot wel enkele centimeters groot. De reden voor tumorcellen om angiogenese te stimuleren, is dat ze voedingsstoffen en zuurstof nodig hebben om te overleven en groeien, meer nog dan andere levende cellen in de verschillende organen.

De eerste vraag die zich voordeed toen duidelijk werd dat tumorcellen de groei van nieuwe bloedvaten kunnen veroorzaken was natuurlijk: 'Hoe doen ze dat eigenlijk?'. Al snel bleek dat tumorcellen stoffjes produceren die de endotheelcellen stimuleren om te gaan delen en bewegen om zo nieuwe bloedvaten te vormen. In 1989 werd de eerste specifieke groeifactor voor endotheelcellen, die veel geproduceerd wordt door tumorcellen ontdekt, namelijk *vascular endothelial growth factor* (VEGF) genaamd. Na de ontdekking van VEGF zijn er vele angiogene groeifactoren ontdekt die in meer of mindere mate een rol spelen bij het stimuleren van angiogenese. VEGF is echter de meest belangrijke en specifieke groeifactor gebleken.

Na zijn ontdekking van VEGF richtte Ferrara zich bij zijn bedrijf Genentech volledig op de ontwikkeling van een remmer van VEGF, terwijl Folkman zich met zijn groep

op andere angiogeneseremmers richtte. Beiden bleken hierin zeer succesvol en toonden in verschillende preklinische dierstudies aan dat angiogeneseremmers tumorgroei konden stoppen. Het belang van klinische angiogenese voor tumorgroei werd onderstreept door een publicatie van Weidner en Folkman. In een groep patiënten die waren geopereerd aan een borsttumor, bleek dat de patiënten die een tumor hadden met veel bloedvaten de prognose aanzienlijk slechter was, doordat er een veel grotere kans was op uitzaaiingen bij deze patiënten dan bij de patiënten bij wie slechts weinig bloedvaten in hun tumor aanwezig waren. Deze eerste beschrijving van de bloedvatdichtheid (*microvessel density*) in relatie tot de agressiviteit van een tumor is daarna voor bijna alle verschillende tumoren aangetoond.

Ook de farmaceutische industrie begreep nu het belang van angiogenese voor tumorgroei en de mogelijkheden om hier remmers voor te ontwikkelen. De meest in het oog springende tumor die gevoelig bleek voor de nieuw ontwikkelde angiogeneseremmers, is nierkanker. Voor patiënten met nierkanker bestond voor de ontdekking van angiogeneseremmers geen goede behandeling. Slechts bij enkele patiënten was een bepaalde vorm van immunotherapie actief. In 2007 werden de resultaten van een gerandomiseerde studie gepubliceerd waarin een duidelijk voordeel werd aangetoond door behandeling met de angiogeneseremmer sunitinib (Sutent®) bij patiënten met een uitgezaaide vorm van nierkanker, in vergelijking met de standaard immunotherapie. Inmiddels zijn er meerdere angiogeneseremmers beschikbaar voor patiënten met nierkanker en is de overleving significant verbeterd voor deze patiëntengroep. Ook Ferrara was succesvol. Hij ontwikkelde met zijn onderzoeksgroep een



In een kippenei model kon het belang van bloedvaten voor de groei van tumoren goed worden bestudeerd. In dit model wordt na bevruchting van het kippenei, de schaal aan de bovenkant kapotgemaakt waardoor je zo op het vlies kan kijken dat rondom het vocht van het embryo ligt. Na het aanbrengen van een paar tumorcellen op dit vlies ontstaan binnen enkele dagen bloedvaten die naar de tumorcellen toegroeien, waardoor ook hier zich een tumor kan vormen, die vanaf het moment dat de bloedvaten de tumor hebben bereikt hard gaat groeien.

specifieke antistof tegen VEGF. Hoewel deze antistof als monotherapie weinig effect bleek te hebben bij patiënten, werd in 2004 een overlevingsvoordeel van patiënten met een uitgezaaide vorm van darmkanker aangetoond indien ze naast hun standaard chemotherapie ook de antistof tegen VEGF (bevacizumab of Avastin® genoemd) kregen toegediend.

Kanttekening: de ontwikkeling van angiogeneseremmers is door het preklinische en klinische onderzoek naar het belang van angiogenese bij kanker zeer succesvol geworden. Toch is er wel steeds meer onduidelijkheid in hoeverre angiogenese essentieel is voor tumorgroei in de patiënt. De meest actieve angiogeneseremmers blijken namelijk naast een angiogeneseremmend effect ook een direct antitumoreffect te hebben.

BRCA-genen, DNA-reparatie en erfelijke aanleg voor kanker



Figuur 1. Fietspad tussen Cambridge en Great Shelford, met gekleurde strepen die de nucleotide volgorde van een deel van het BRCA2-gen weergeven.

Het jaar 1994 was niet alleen het jaar van Nelson Mandela als eerste zwarte president van Zuid-Afrika, maar ook van het *BRCA1*-gen (*breast cancer 1 gen*) en het *BRCA2*-gen (ook bekend als *FANCD1*). In 1994 kloneerde het bedrijf Myriad Genetics het *BRCA1*-gen. Eerder, in 1990, had Mary-Claire King (universiteit van Berkeley) chromosoom 17q21 aangewezen als de plek waar het *BRCA1*-gen moest liggen. King had zichzelf in 1974 ten doel gesteld een monogenetische oorzaak te vinden voor het familiair voorkomen van borstkanker. Veel sceptici geloofden niet in een monogenetische oorzaak voor een ziekte die ook beïnvloed werd door omgeving, leefstijl en multiële genetische factoren. King bewees echter het tegendeel.

De teams van Richard Wooster en Mike Stratton cloneerden het *BRCA2*-gen in Cambridge, Verenigd Koninkrijk. Ter ere van deze ontdekking zijn meer dan tienduizend strepen aangebracht op een nationale fietsroute tussen Cambridge en Great Shelford, welke in vier kleuren de nucleotide volgorde van een deel van het *BRCA2*-gen weergeven (figuur 1).

Wat is de reden dat deze twee genen predisponeren voor borst- en eierstokkanker, en voor onder andere prostaat-, pancreas-, maag- en darmkanker? Beide genen zijn betrokken bij het proces van homologe

recombinatie, dat ondermeer onmisbaar is voor de foutloze reparatie van dubbelstrengs-DNA-breuken. Homologe recombinatie is ook nodig voor het uitwisselen van DNA-sequenties gedurende meiose, zodat genetische variatie gewaarborgd blijft. In muizenstudies bleek homozygoot *Brca1*- of *Brca2*-verlies embryonaal lethaal. Niet verrassend, want tijdens de embryogenese moet voortdurend celdeling plaatsvinden voor ontwikkeling. Voor iedere celdeling worden drie miljard baseparen gekopieerd, wat niet altijd foutloos geschiedt. De celdeling is een zeer zorgvuldig gecoördineerd proces en bestaat uit een aantal fases (figuur 2). Vanuit een rusttoestand (G(ap)0) gaat de cel in een fase waarin de voorbereiding voor verdubbeling van het DNA plaatsvindt (G1). De actuele verdubbeling van het DNA vindt plaats in de S(ynthese)-fase. In de G2-fase bereidt de cel zich voor op mitose. In de M(itose)-fase vindt de eigenlijke splitsing en gelijke verdeling plaats van het verdubbelde DNA over de twee dochtercellen. Tussen iedere fase vindt een controleproces plaats ter eliminatie van fouten, die schade zouden kunnen veroorzaken aan de dochtercellen. Bij fouten worden deze of hersteld, of, als de schade onherstelbaar blijkt, activeert de cel een programma om zichzelf te elimineren, teneinde daarmee onder andere ontspoorde celgroei en kanker te voorkomen. Dit laatste proces wordt ook wel apoptose ge-

noemd, van *απόπτωση*, en betekent geprogrammeerde celdood. In de oudheid refereerde het aan het vallen van de bladeren. Apoptose is ook van belang in de embryogenese. Een goed voorbeeld is het ontstaan van vingers, waarbij de zwemvliezen tussen de vingers in apoptose gaan om zo afzonderlijke vingers te vormen. Ziektes met een teveel aan cellen kunnen veroorzaakt worden door toegenomen celdeling, of afgenomen apoptose.

Een heel belangrijk controlegen bij de overgang van G1 naar de S-fase is het tumorsuppressorgen *TP53*. Bij DNA-schade activeert p53-DNA reparatiemechanismen, waar *BRCA1* en *BRCA2* een onderdeel van vormen. Via activering van onder andere p21 wordt de overgang van G1 naar de S-fase tijdelijk stilgelegd. Als het DNA onherstelbaar beschadigd blijkt, activeert p53 het proces van apoptose. Zolang p53 goed functioneert, zal een cel met een disfunctionerend *BRCA1* of *BRCA2* in apoptose gaan. Echter, zodra p53 het ook laat afweten, faalt het controlesysteem en kan niet-gerepareerde DNA-schade doorgegeven worden aan dochtercellen. Deze kunnen hierdoor maligne ontaarden.

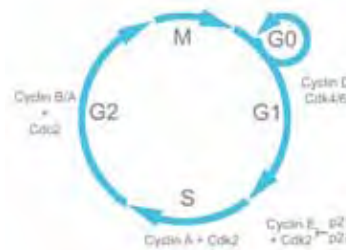
Het feit dat alleen bepaalde organen gepredisponeerd zijn om kanker te vormen bij *BRCA1*-/*2*-kiembaanmutaties wijst op een weefselspecifieke functie van deze genen. Het kan zijn dat in bepaalde weefsels *BRCA1*- of *2*-verlies altijd leidt tot celdood, maar dat in andere weefsels de cellen, zolang p53 ook maar uitgeschakeld is, kunnen overleven. Bovendien weten we niet goed welke tumortypen nog meer geassocieerd zijn met *BRCA1*-/*2*-mutatiedragerschap. Er is selectiebias richting borst- en ovariumcarcinoom, maar nu we ons steeds meer realiseren dat ook andere tumortypes met *BRCA1/2* geassocieerd kunnen zijn, zou het best kun-

nen zijn dat het spectrum veel breder is (pancreas-, endometrium-, prostaat-, maag-, colon-, schildklier-carcinoom, melanoom enzovoort). Naast dit negatieve effect biedt functieverlies van deze genen ook therapeutische mogelijkheden indien er eenmaal sprake van kanker is: het tegelijkertijd uitschakelen van andere DNA-reparatiemechanismen met specifieke geneesmiddelen (*synthetic lethality*) maakt kankercellen in deze patiënten zeer gevoelig voor celdood.

Sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw zijn in Nederland universitaire klinisch-genetische centra opgericht. Deze centra documenteren familiale aandoeningen, diagnosticeren erfelijke aanleg, bieden psychosociale begeleiding en geven advies over screening en mogelijkheden tot risicoreductie van het optreden van erfelijke ziekten. In geval van King's monogenetische oorzaak van borstkanker, *BRCA*-mutatiedraagerschap, hadden de sceptici deels gelijk. De kans dat een *BRCA*-mutatiedraagster kanker krijgt wordt sterk beïnvloed door familieanamnese, leefstijl, omgevingsfactoren en *modifier* genen. Aan de klinisch-genetische centra de uitdaging te bepalen wanneer profylactische verwijdering van mammae, tubae en ovaria te adviseren. Hoewel dit leidt tot overlevingswinst, is dit psychisch namelijk zeer belastend.



Figuur 3. Zwemvliezen tussen vingers van een groeiend embryo.

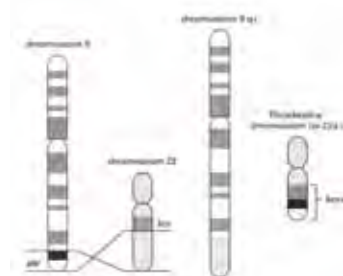


Figuur 2. De celcyclus. Cyclines moeten met cycline-dependente kinases (CDKs) binden om de celcyclus gaande te houden. (Illustratie: Wilbert Zwart en Karin Beelen).

Van chemotherapie naar doelwittherapie

Een grote stap voorwaarts in de behandeling van kanker werd geïnitieerd in het begin van de jaren tachtig door de ontdekking van het eerste oncogen. Hiermee werd vastgesteld dat de oorzaak van kanker gelegen is in beschadiging van genen (DNA) die een regulerende rol spelen in celdeling. Deze ontdekking zette een enorme zoektocht in gang om middelen te vinden die erop gericht waren het effect van deze afwijkende genen uit te schakelen. Op deze manier kon misschien de mogelijkheid ontstaan om alleen de kankercel uit te roeien. De kansen op genezing van de patiënt werden daarmee groter en bovendien werd vermeden dat gezonde cellen vernietigd werden. Vanaf eind jaren negentig lukte het middelen te vinden die deze droom waarmaakten. Dit was het begin van de zogenaamde doelwittherapie of kankercelspecifieke therapie, vaak wordt ook over *targeted therapy* gesproken.

Het werkingsmechanisme is gebaseerd op het volgende principe: een gen oefent zijn functie uit doordat het de cel aanzet tot het vormen van het bijbehorende eiwit. Het DNA wordt daartoe eerst 'overgeschreven' in RNA. Dit heet transcriptie. Het RNA produceert vervolgens het eiwit. Dit eiwit kan een effect hebben op de cel waarin het gevormd is, of op omliggende cellen. Daartoe koppelt het eiwit zich aan een receptor, die zich op de buitenkant van het celmembraan bevindt. Is het eiwit



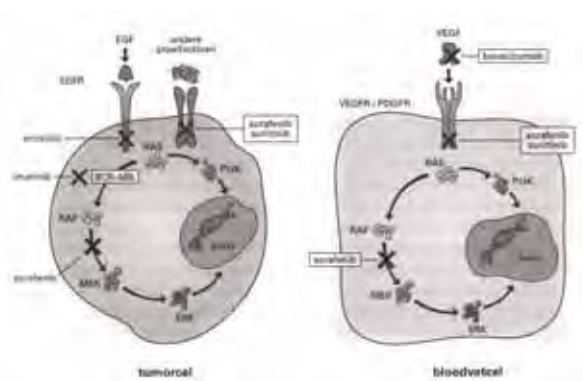
Figuur 1. Philadelphiachromosoom. Dit was het eerste cytogenetisch defect dat ontdekt werd. Translocaties tussen de chromosomen 9 en 22 (m.a.w. een stukje van chromosoom 9 wordt uitgewisseld met een stukje van 22) waarbij het philadelphiachromosoom met het BCR-ABL-gen ontstaat.

gehecht aan de receptor, dan gaat er via een cascade van biochemische omzettingen een signaal naar bijvoorbeeld de celkern. Dit signaal resulteert in veranderingen in het functioneel zijn van het DNA-molecuul, waarna bijvoorbeeld celvermenigvuldiging wordt gestart. De overdracht van de receptor naar het DNA heet signaaltransductie. De doelwittherapie werkt blokkerend op deze specifieke transcriptie- en signaaltransductiewegen waardoor de celdeling stopt. In het laatste decennium zijn verschillende geneesmiddelen gevonden die op deze wijze hun functie uitoefenen. Men onderscheidt bij deze behandeling een generatie van kleine moleculen en van monoklonale antilichamen. De monoklonale antilichamen komen elders in dit boek ter sprake.

Aan het vinden van het eerste kleinmoleculaire geneesmiddel lag de volgende ontdekking ten grondslag: in 1960 vonden Peter Nowell en David Hungerford bij chronische myeloïde leukemie het philadelphiachromosoom. Latere onderzoekers stelden vast dat dit het fusiegen BCR-ABL was, dat een abnormaal eiwit produceert, het BCR-ABL-eiwit. Vervolgens werd aangetoond dat het BCR-ABL-eiwit deze chronische myeloïde leukemie veroorzaakt. Toen dat bekend was, is men gaan zoeken naar een middel dat in staat was het BCR-ABL-eiwit functioneel te remmen.

De Amerikaanse hematoloog Brian J. Druker slaagde er in 1992 in, samen met onderzoekers van de farmaceutische firma Novartis, om een remmend middel te vinden. Het middel kreeg de naam imatinib. Imatinib blokkeert het signaal voor het gen om een eiwit te vormen. Na de synthese van imatinib volgde nog een lange weg van preklinisch en klinisch onderzoek, dat relatief snel doorlopen werd op grond van de goede bevindingen. De resultaten die in deze fase werden geboekt waren zo fraai, dat reikhalzend werd uitgezien naar de introductie in de kliniek. Het bleek dat in 95% van de gevallen van chronische myeloïde leukemie het bloedbeeld genormaliseerd was en dat bovendien de cytogenetische afwijkingen bij 60% van de patiënten verdwenen waren. De overleving bleek zelfs met 4 tot 5 jaar verlengd te worden. Imatinib kende een succesvol vervolg bij nog een andere vorm van kanker, de zeldzame gastro-intestinale stromaceltumor (GIST). Uit onderzoek van George Demetri en zijn groep van het Dana Farber Cancer Institute in Boston bleek dat imatinib ook het c-KIT-eiwit remt. Dit KIT-eiwit wordt geproduceerd door het proto-oncogen c-KIT, dat een belangrijke rol speelt in het ontstaan van de GIST en daarvoor een groeifactorreceptor is. Onderzoek bij een

grote groep patiënten leerde dat bij meer dan de helft van de behandelde patiënten de tumorgrootte met meer dan 50% was afgenomen, terwijl bij meer dan een kwart van de patiënten de tumorgroei tot stilstand kwam. Na 1 tot 2 maanden was bijna 90% klachtenvrij. De behandeling verlengde de tijd tot progressie met ongeveer 2,5 tot 3 jaar. Een andere, zeer interessante stof die in deze categorie van de kleine moleculen thuishoort is sunitinib. Het is op rationele basis ontwikkeld door Olga Potapova en medewerkers van de firma Sugen in de Verenigde Staten, een bedrijf dat overgenomen werd door de farmaceutische reus Pfizer. Het middel werkt op meerdere, verschillende receptoren. Het is een van de weinige middelen die bij het vrijwel therapieresistente niercelcarcinoom activiteit vertoont. Inmiddels zijn meerdere kleinmoleculaire geneesmiddelen in de kliniek geïntroduceerd. Genezing wordt hiermee meestal nog niet bereikt, maar uit wetenschappelijk oogpunt is het een grote stap vooruit, omdat het werkt via een geheel ander principe dan chemotherapie. Dit opent mogelijkheden voor verder onderzoek en mogelijke gecombineerde behandeling.



Figuur 2. Groeifactorreceptoren in tumorweefsel en vasculatuur in de tumor en de weg van de receptor naar de kern als aangrijpingspunt van doelwittherapie bij kanker.

Genexpressie-arrays

Voor de biomedische wetenschap was 2001 een fantastisch jaar. Door twee verschillende onderzoeksconsortia werd toen de menselijke genetische code ontcijferd en bleek dat het menselijke genoom informatie bevat van 20.000-25.000 verschillende genen.

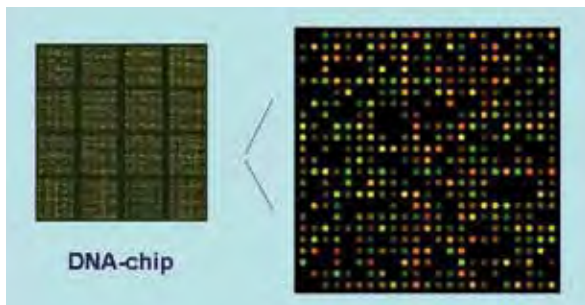
De informatie over de code die gepubliceerd werd in de twee vooraanstaande tijdschriften *Nature* en *Science*, biedt de wetenschap ongekende mogelijkheden voor het onderzoek aan DNA, RNA en eiwit. Deze mogelijkheden gelden in hoge mate voor de oncologie omdat tumoren veelal ontstaan door een opeenhoping van genetische en epigenetische veranderingen. Sinds de publicatie van de genetische code is er een breed scala aan *high-throughput*-technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om op grote schaal genen en eiwitten te

bestuderen. De meest gebruikte high-throughputtoepassing is de DNA-microarraytechniek. Stukjes enkelstrengs DNA van duizenden genen worden hierbij op een microscoopglasje gespot. Aan de verkregen DNA-chip wordt vervolgens fluorescerend gemerkt complementair DNA (cDNA), wat is omgezet vanuit het RNA van bijvoorbeeld een tumor, toegevoegd. Het gemerkte cDNA bindt aan zijn corresponderende specifieke stukje DNA op de microarray (hybridisatie), waarna de intensiteit van de hoeveelheid gemeten fluorescentie een maat is voor de hoeveelheid messenger-RNA (mRNA) van elk gen in het sample. Elk gekleurd rondje op een dergelijke DNA-chip stelt een gen voor; hoe roder bijvoorbeeld het rondje, hoe meer van dat specifieke mRNA in een tumor aanwezig is ten opzichte van andere tumoren, hoe groener het rondje, hoe minder van dat mRNA.



Figuur 1. De genetische code ontcijferd.

Met microarray-analyse kan men de expressie van alle genen tegelijkertijd vergelijken tussen bijvoorbeeld drie groepen tumoren, zoals een groep met een goede, intermediaire en slechte prognose. Via bio-informatische analyse kan er vervolgens een genexpressieprofiel geconstrueerd worden dat de verschillende groepen tumoren kan onderscheiden. Dit kan zichtbaar gemaakt worden met een hiërarchische clusteranalyse, waarin een hoge expressie met bijvoorbeeld blauw, een intermediaire expressie met zwart en een lage expressie met geel kan worden aangeduid.



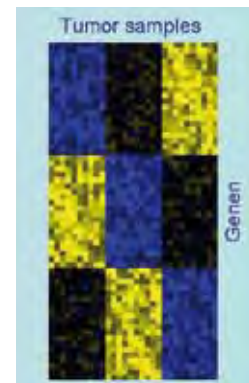
Figuur 2. DNA-chip.

Met behulp van DNA-chips is in het afgelopen decennium veel informatie verkregen over de biologische kennis van tumoren. Er is onder andere overtuigend aangetoond dat kanker heterogeen is met betrekking tot de expressie van hun genen. In hun klassieke artikel uit 2000 beschreven Perou en collega's dat mammacarcinomen in vijf redelijk grote moleculaire subtypen verdeeld kunnen worden. Onlangs is in een grote serie aangetoond dat de subgroep van tripelnegatieve tumoren (ongeveer 15% van alle mammacarcinomen en negatief voor de hormoonreceptoren oestrogenreceptor en progesteronreceptor, en de groeifactorreceptor HER2) zelfs al uit minstens zes verschillende subtypen bestaat, elk met een karakteristiek genexpressiepatroon. Deze subtypen hebben een verschillende prognose en reageren in preklinische studies anders op bepaalde vormen van systemische therapie. Deze bevindingen zouden een eerste grote stap kunnen zijn in het vertalen van genetische informatie naar individuele therapie van deze belangrijke subgroep van patiënten met tripelnegatief mammacarcinoom.

Diverse ontwikkelde genexpressieprofielen worden in toenemende mate al in de kliniek gebruikt in de diag-

nostiek en om patiëntengroepen te identificeren voor een bepaalde vorm van therapie. Omdat ons land over een aantal goed gedocumenteerde weefselbanken beschikt, spelen Nederlandse onderzoeksgroepen uit onder andere het Nederlands Kanker Instituut, het Erasmus MC en het UMC Utrecht een vooraanstaande rol in het translationele onderzoek naar maligniteiten, zoals borstkanker, leukemie, testiscarcinoom en hoofdhalstumoren.

De technische ontwikkelingen gaan erg snel. Het valt te verwachten dat in de nabije toekomst bij het onderzoek naar genexpressie het gebruik van genexpressie-arrays vervangen gaat worden door RNA-sequentieanalyse. Met de huidige apparatuur, die ongetwijfeld nog geavanceerder en gevoeliger gaat worden, heeft men zelfs al de nucleotidevolgorde van het RNA voor een enkele cel kunnen bepalen. Indien in de loop der tijd de prijs voor dergelijke analyses omlaag gaat, biedt RNA-sequentieanalyse op een enkele cel ongekende mogelijkheden. Hierbij kan men bijvoorbeeld denken aan het routinematig bepalen van de heterogeniteit en verandering van actieve signaaltransductiepaden binnen een tumor of in individuele circulerende tumorcellen in relatie met, en onder invloed van, specifieke medicijnen. Genen of signaalpaden waarvan bekend is dat de activiteit verandert onder invloed van een medicijn, kunnen als diagnostische test gebruikt worden of kunnen als aangrijpingspunt dienen voor nieuw te ontwikkelen antikankermedicijnen. Dit onderzoek zal naar verwachting een grote impuls geven richting *personalized medicine* waarbij elke individuele patiënt een (combinatie) behandeling kan worden aangeboden die gebaseerd is op zijn of haar unieke genexpressieprofiel van de tumorcellen.



Figuur 3. Hiërarchische clusteranalyse.

Auteurslijst

- *Prof. dr. Harry Bartelink*, radiotherapeut-oncoloog, NKI-AVL, Amsterdam
- *Dr. Louk V.A.M. Beex*, medisch oncoloog n.p., afdeling Medische Oncologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Drs. T.C. (Kees) Besse*, anesthesioloog-pijnspecialist, FIPP, afdeling Anesthesiologie, Pijn en Palliatieve geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. H. Peter J. Bloemers*, emeritus hoogleraar, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. Fred T. Bosman*, emeritus hoogleraar Pathologie, Universiteit van Lausanne
- *Prof. dr. Epie Boven*, medisch oncoloog, VUmc, Amsterdam
- *Dr. Stephanie Breukink*, chirurg, MUMC, Maastricht
- *Elly M.C.A. de Bruijn ing*, unithoofd laboratoria, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Prof. dr. Emile F.I. Comans*, hoogleraar Nucleaire Geneeskunde, VUmc, Amsterdam
- *Prof. dr. Edwin Cuppen*, hoogleraar Humane Genetica, Hubrecht Instituut, Utrecht en UMC, Utrecht
- *Prof. dr. John A. Foekens*, bijzonder hoogleraar in Genomics en Proteomics van borstkanker, Erasmus MC, Rotterdam
- *Prof. dr. Peter H.A. Friedl*, afdeling Celbiologie, UMC St Radboud, Nijmegen en MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, VS
- *Drs. Anna C. Haeger*, afdeling Celbiologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. Harry F.P. Hillen*, emeritus hoogleraar Interne Geneeskunde, Maastricht Universiteit
- *Prof. dr. H.J. Hoekstra*, oncologisch chirurg, UMCG, Groningen
- *Dr. Q.G.C.M. (René) van Hoesel*, internist oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. Peter M. Hoogerbrugge*, afdeling Kinderoncologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. L.A. (Bart) Kiemeney*, hoogleraar Kankerepidemiologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Bernhard J. Klok ing*, fysisch medewerker Radiotherapie, UMC, Utrecht
- *Prof. dr. Han van Krieken*, hoofd afdeling Pathologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Dr. Hanneke van Laarhoven*, medisch oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. ir. Floor E. van Leeuwen*, sectieleider Psychosociaal onderzoek en Epidemiologie, NKI-AVL, Amsterdam
- *Prof. dr. Peter C. Levendag*, radiotherapeut, Erasmus MC, Rotterdam
- *Prof. dr. Sabine C. Linn*, medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, NKI-AVL, Amsterdam
- *Dr. D.M.W.M. (Maroeska) te Loo*, kinderhemato-oncoloog & klinisch farmacoloog, afdeling Kinderhemato-oncologie, UMC St Radboud, Nijmegen

- *Prof. dr. C.J.M. (Kees) Melief*, afdelingshoofd Immunohematologie en Bloedtransfusies, LUMC, Leiden
- *Prof. dr. Maarten von Meyenfeldt*, emeritus hoogleraar Algemene Heelkunde, in het bijzonder Chirurgische Oncologie, MUMC, Maastricht
- *Dr. Harald M.M. Mikkers*, universitair docent/verantwoordelijk onderzoeker, afdeling Moleculaire Celbiologie, LUMC, Leiden
- *Prof. dr. J.W.R. (Hans) Nortier*, emeritus hoogleraar Medische Oncologie, LUMC, Leiden
- *Prof. dr. J. Wolter Oosterhuis*, emeritus hoogleraar en hoofd afdeling Pathologie, Erasmus MC Daniel den Hoed, Rotterdam
- *Dr. Frank A. Pameijer*, radioloog, divisie Beeld, UMCU, Utrecht
- *Prof. dr. Petra H.M. Peeters*, hoogleraar Epidemiologie van chronische ziekten, UMC, Utrecht
- *Dr. ir. Anouk Pijpe*, epidemioloog, NKI-AVL, Amsterdam
- *Prof. dr. ing. Gerard C. van Rhoon*, unithoofd Hyperthermie, hoogleraar Fysische aspecten van elektromagnetische velden en gezondheid, afdeling Radiotherapie, Erasmus MC Daniel den Hoed, Rotterdam
- *Drs. Jacques Ribot*, radiotherapeut n.p., Nuenen
- *Dr. Vera J. de Ru*, arts, oud-voorzitter NVRO, voorzitter NVvO, Houten
- *Dr. Harm J.T. Rutten*, chirurg-oncoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- *Prof. dr. ir. J. Marco Schippers*, afdelingshoofd Paul Scherrer Instituut (CH) en UMCG, Groningen
- *Dr. Caroline M. Seynaeve*, internist oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Peter Sminia*, radiobioloog, afdeling Radiotherapie, VUmc, Amsterdam
- *Dr. Lukas Stalpers*, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam
- *Dr. Willem M. Star*, klinisch fysicus en onderzoeker van Fotodynamische therapie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Chris H. J. Terhaard*, radiotherapeut-oncoloog, UMC, Utrecht
- *Prof. dr. Vivianne C.G. Tjan-Heijnen*, medisch oncoloog, MUMC, Maastricht
- *Dr. Bas A.J. Verhage*, universitair docent Epidemiologie, Universiteit Maastricht
- *Prof. dr. Henk M.W. Verheul*, medisch oncoloog, afdelingshoofd Medische Oncologie, VUmc, Amsterdam
- *Dr. Andries G. Visser*, klinisch fysicus, Ubbergen
- *Prof. dr. G. Peter Vooijs*, emeritus hoogleraar Pathologie, medisch directeur onderzoekinstituut MIRA - Biomedical Technology and Technical Medicine, Universiteit Twente

- *Dr. ir. Frank A.D.T.G. Wagener*, universitair docent, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Prof. dr. D.J. Theo Wagener*, emeritus hoogleraar Medische Oncologie, Malden
- *Prof. dr. Theo Wiggers*, chirurg, UMCG, Groningen
- *Prof. dr. Pax H.B. Willemse*, hoogleraar Medische Oncologie, UMCG, Groningen
- *Dr. Hay A.H. Winters*, plastisch chirurg, VUmc, Amsterdam
- *Prof. dr. Theo Wobbes*, chirurg, emeritus hoogleraar Chirurgische Oncologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Dr. Katarina A. Wolf*, afdeling Celbiologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Drs. Frans F.A. IJpma*, chirurg in opleiding, UMCG, Groningen
- *Dr. Cobi (J.) van der Zee*, hyperthermie-arts, afdeling Radiotherapie, Hyperthermie Unit, Erasmus MC Daniel den Hoed, Rotterdam

Literatuurlijst/bronvermelding

Hoofdstuk 3

- Bron van illustraties: The Library of the NIH te Washington DC.

Hoofdstuk 6

- Bron van illustraties: www.olympusmicro.com/primer/techniques/fluorescence/gallrty/cells/bpae/bpaesb1.html.

Hoofdstuk 7

- Stam HC. Radiotherapie in Nederland. Een historisch perspectief. Utrecht: Bunge, 1993. ISBN 90-6348-427-5.
- Wagener DJTh. De geschiedenis van de oncologie. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2010. ISBN 9789031380084.

Hoofdstuk 11

- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Br Med J* 1954;2:1451-55.
- Doll R, Hill BA. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1950:739-48.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer. London: Oxford University Press, 1981 and *J Nat Cancer Inst* 1981, jun;66(6):1191-308.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2:1525-36.

- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901-11.
- Doll R. Uncovering the effects of smoking: historical perspective. *Stat Methods Med Res* 1998;7(2):87-117.
- Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
- Epstein SS, Schwartz JB. Fallacies of lifestyle cancer theories. *Nature* 1981;289:127-30.
- Golditz GA, Sellers TA, Trapido E. Epidemiology – identifying the causes and preventability of cancer? *Nature reviews* 2006;6:75-82.
- Lane-Clayton JE. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. *Reports on Public Health and Medical Subjects*, No. 32. London: Ministry of Health, 1926.
- Martland HS, Humphries RE. Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint. *Arch Pathol* 1929;7:406-17.
- Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries: 1950-1957. Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.
- Shimkin MB. *Contrary to nature: being an illustrated commentary on some persons and events of historical importance in the development of knowledge concerning cancer*. Washington: US Government Printing Office, 1979.

- Stolley PD. When genius errs: R.A. Fisher and the lung cancer controversy. *Am J Epidemiol* 1991;133(5):426-8.
- Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science* 1995;269:164-9.
- Travis RC, Reeves GK, Green J, Bull D, Tipper SJ, Baker K, et al. Million Women Study Collaborators. *Lancet* 2010;375(9732):2143-51.
- Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? *Sci Am* 1996;275:50-7.
- Varghese JS, Easton DF. Genome-wide association studies in common cancers – what have we learnt? *Genetics & Development* 2010;20:201-9.
- Wassink WF. Ontstaansvoorwaarden voor longkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1948;92:3732-48.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA* 1950;143:329-38.

Hoofdstuk 12

- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature reviews. Cancer* 2003;.3(6):4538.
- Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer metastasis reviews*, 2000;19(34):IXI, 193383.
- Alexander S, Friedl P. Cancer invasion and resistance: interconnected processes of disease progression and therapy failure. *Trends in molecular medicine* 2012;18(1):1326.
- Bron bij figuur 1: Valastyan S, Weinberg RA. *Cell*, 2011;147:275.
- Bron bij figuur 2: Alberts B, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed, New York: Garland, 2002, p. 1325.

Hoofdstuk 13

- Miller's anesthesia. Chapter 1. History of anesthetic practice. 2005. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia.
- Lange JJ de, et al. Van aether naar beter. Hoofdstuk 2. Een schets van de geschiedenis van de algehele anesthesie in Nederland, 1988. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge. Utrecht.

Hoofdstuk 14

- Bowra J. Making a man, a great man: Ephraim McDowell, ovariectomy and history. Paper presented to the Social Change in the 21st Century Conference; 28 October 2005.
- Gilbertsen VA. Contributions of William Ernest Miles to Surgery of the Rectum for Cancer. *Dis. Colon Rectum* 1964;7;75-380.
- Kazi RA, Peter RE. Christian Albert Theodor Billroth: Master of surgery. *J. Postgrad Med* March 2004;50(1):82-83.
- O'Sullivan A. Whipple pancreaticoduodenectomy: a historical comment. *Grand Rounds* 2007;7:L1-L2.
- Whipple AO. Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma. *Annals of Surgery* 1945;121:847-52.

Hoofdstuk 16

- Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. In: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Würzburg: Gesellschaft, 1895: 137-47, http://posner.library.cmu.edu/Posner/books/pages.cgi?call=548_R77N_VOL._1&layout=vol0/part0/copy0&file=0004.
- Despeignes V. Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Röntgen. *Lyon Med J* 1896;82:428-30.

- Leszczynski K, Boyko S. On the controversies surrounding the origins of radiation therapy. *Radiother Oncol* 1997;42(3):213-7.
- Gunsett A. Ein mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Akromegalie. *Strahlentherapie* 1915;5:70-9.
- Holthusen H. The present status of dosage measurement. *Radiology* 1928;10:292-99.
- Holthusen H. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung und Schäden. *Strahlenther Onkol* 1936;57:254-69.

Hoofdstuk 17

- Adams J. A case of scirrhous of the prostate gland, with a corresponding affection of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. Royal Medical and Chirurgical Society. *Lancet* 1853;61:393-4.
- Palmer JF. *The Works of John Hunter F.R.S. with notes*. London: Longman, 1837.
- Witzmann R. Der Kampf gegen den Krebs. In: *Schlüssel des Lebens, die Steuerung biologischer Vorgänge durch Steroide*. Wien-München-Zürich-Innsbruck: Fritz Molden Verlag, p.256-66.
- Huggins C, Stephens RC, Hodges CV. Studies on prostate cancer: 2. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
- Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977 Dec;70(12):1411-3.
- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. FSH releasing hormone and LH releasing hormone. *Vitamins and hormones* 1972;30: 83-164.

- Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazeakas AT, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:1658-62.
- Klijn JGM, Jong FH de. Treatment with a lutinising releasing hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982;I:1213-16.
- Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nature reviews Cancer* 2002; 2:389-95.
- Huggins C. Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. *Annals Surgery* 1942 jun;115(6):1192-200.

Hoofdstuk 18

- The Croonian Lectures on the Chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 1905; 166:339-41.
- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of the treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-7 and 162-5.
- Huggins C, Dao TL. Adrenalectomy and oophorectomy in treatment of advanced carcinoma of the breast. *JAMA* 1953;151:1388-94.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
- Farrow JG, Adair FE. Effect of orchidectomy on skeletal metastases from cancer of the male breast. *Science* 1942;95:654.
- Richardson DN. The history of Nolvadex. *Drug Des Deliv* 1988 Jul;3(1):1-14.

- Ward HWC. Antioestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. *BMJ* 1973;1:13-4.
- Beex L, Pieters G, Smals A, Koenders A, Benraad T, Kloppenborg P. Tamoxifen versus ethinyl estradiol in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:179-85.
- Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:201-10.
- Baum M. Nolvadex Adjuvant Trial Organization: Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer; analysis at six years. *Lancet* 1985;1:836-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
- A.E. Wakeling. Pharmacology of antioestrogens. In: *Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action*. B.J.A. Furr and A.E. Wakeling, Eds., London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Sydney, Tokyo, Honkong: Ballière Tindall, 1987:3.
- Mould RF. Pierre Curie 1859-1906. *Nowotwory Journal of Oncology* 2006;56:147-55.
- Mould RF. A century of X-rays and radioactivity in medicine. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing, 1993.
- Cleaves MA. Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer. *Medical Record* 1903;64:601-6.
- Aronowitz JN, Aronowitz SV, Robson RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy* 2007;6: 293-7.

Hoofdstuk 22

- Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und andere Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs. *Dtsch Arch Klin Med* 1913;112:476-503.
 - Dougherty TJ, Kaufmann JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978;38:2628-35.
 - Star WM, Marijnissen JPA, Berg-Blok AE van den, Versteeg AAC, Franken NAP, Reinhold HS. Destruction of rat mammary tumor and normal tissue microcirculation by hematoporphyrin derivative photoradiation observed in vivo in sandwich observation chambers. *Cancer Res* 1986;46:2532-40.
 - Stewart F, Baas P, Star W. What does photodynamic therapy have to offer radiation oncologists (or their cancer patients)? *Radiother Oncol* 1998;48:233-48.
 - De Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Neumann HAM, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;56:147-55.
- Hoofdstuk 20**
- Dutreix J, Tubiana M, Pierquin B. The hazy dawn of brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1998;49:223-32.

noma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 2006;126:2679-86.

- Tan IB, Dolivet G, Ceruse P, Poorten V Vander, Roest G, Rauschnig W. Temoporfin-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study. *Head Neck* 2010;32:1587-604.

Hoofdstuk 23

- Brock N, Hilgard P, Peukert M, Pohl J, Sindermann H. Basis and new developments in the field of oxazaphosphorines. *Cancer Investigation* 1988;6:513-32.
- Burchenal JH. From wild fowl to stalking horses: alchemy in chemotherapy. *Cancer* 1975;35:1121-35.
- Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg* 1963;105:574-8.
- Shimkin MB. Contrary to nature...cancer U.S. Dept of Health, education and welfare. Public health service NIH, Gedistribueerd door Carlile.
- Turnbridge Wells: House Publications LTD, 1979.
- Woglom WH. General review of cancer therapy. In: *Approaches to tumor chemotherapy*. FR. Moulton Ed. Washington DC, AAAS, 1947;1.

Hoofdstuk 26

- Farber S, Diamond L, Mercer R, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin) *N Engl J Med* 1948;238:787-93.
- Miller DR. A tribute to Sidney Farber-the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol* 2006;143:20-6.
- Figg WD, Mcleod HL. *Handbook of anticancer pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 2004; Chapter 24

Pharmacokinetics of anticancer drugs in children.

- *Farmacotherapeutisch compass* 2011.

Hoofdstuk 29

- DeVita VT jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research* 2008;68:8643-53.
- Zubrod CG. Historic Milestones in Curative chemotherapy. *Seminars Oncology* 1979;6:490-505.
- Brady LW, Markoe Am, Sheline GE, et al. Radiation Oncology, Programs for the present and future. *Cancer* 1985;55:2037-50.
- Thomas A. Joe Burchenal and the birth of combination chemotherapy, *Br J Haematol* 2006;133:493-503.
- Ribatti D. The contribution of Gianni Bonadonna to the history of chemotherapy. *Cancer Chemothera Pharmacol* 2007;60:309-12.
- Luini A, Gatti G, Galimberti V, et al. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. *Breasat Cancer Res & Treatm* 2005;94:195-8.
- Wagener DJTh. *De geschiedenis van de Oncologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008.

Hoofdstuk 31

- Figuur uit: <http://cmbi.bjmu.edu.cn/www-learn/micro-ac-uk/335/retroviruses.html>.

Hoofdstuk 33

- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*

1965;122:467-81.

- Gold P, Goldenberg NA. The carcinoembryonic antigen (CEA): past, present, and future. *MJM* 1997;3:46-66.
- Thomson DMP, Krupcey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci US* 1969;64:161-7.
- Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9. [Erratum, *N Engl J Med* 2009;360:1797].
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.

Hoofdstuk 34

- Rosenberg B, Camp L van, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from platinum electrode. *Nature* 1965;205:698.
- Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293-8.
- Reed E, Cisplatin and its Analogs. In: DeVita VT, Lawrence Th.S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2008.
- Einhorn LH. ASCO 2001 Presidential Address. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19, no 18s:1-5.

Hoofdstuk 36

- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Steven Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

Hoofdstuk 38

- Morrison AS. *Screening in chronic diseases*. Oxford: Oxford University press, 1985.
- Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. New York: Commonwealth Fund, 1943.
- Mackenbach JP. *Successen van preventie 1970-2010*. Rotterdam: Erasmus publishing, 2011.

Hoofdstuk 39

- Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011 Apr;46(4):485-501.
- Bekkum DW van, Vos O, Vries MJ de. Clinical application of total body irradiation & bone marrow transplantation. *Ned Tijdschr Geneesk* 1958 Oct 18;102(42):2076-7.
- Bekkum DW van. Present status of bone marrow transplantation following whole body irradiation. *Oncology* 1966;20:Suppl:60-72. Review.
- Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, Clift RA, Storb R, Thomas ED. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood* 1970 Jun;35(6):741-50.
- Hong R, Cooper MD, Allan MJ, Kay HE, Meuwissen H, Good RA. Immunological restitution in lymphopenic

immunological deficiency syndrome. *Lancet* 1968 Mar 9;1(7541):503-6.

- Koning J de, Bekkum DW van, Dicke KA, Dooren LJ, Rádl J, Rood JJ van. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969 Jun 21;1(7608):1223-7.
- Rood JJ van, Leeuwen A van, Eernisse JG, Frederiks E, Bosch ILJ Relationship of leukocyte groups to tissue transplantation compatibility. *Ann N Y Acad Sci* 1964 Nov 30;120:285-98.

Hoofdstuk 40

- [Http://www.nucletron.com/en/about/CompanyHistory/Pages/default.aspx](http://www.nucletron.com/en/about/CompanyHistory/Pages/default.aspx).
- [Http://www.nucletron.com/en/NewsAndEvents/News/Pages/newsrelease.aspx](http://www.nucletron.com/en/NewsAndEvents/News/Pages/newsrelease.aspx).
- [Http://www.aboutbrachytherapy.com/nl-nl/Pages/default.aspx](http://www.aboutbrachytherapy.com/nl-nl/Pages/default.aspx).

Hoofdstuk 42

- Research Triangle Institute. Progress Report No. 21, June 26, 1967.
- Schiff P, Fant J, Horwitz S. Promotion of Microtubule Assembly in vitro by Taxol. *Nature* 1979;277:665-7.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*, *Journal of the American Chemical Society* 1971;93:2325-27.
- [Http://portal.acs.org/portal/acs/corg/content](http://portal.acs.org/portal/acs/corg/content).

Hoofdstuk 43

- Chhieng DC, Jhala D, Jhala N, Eltoun I, Chen VK,

Vickers S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. A study of 103 cases. *Cancer Cytopathology* 2002;96:232-39.

- Cardozo PL. *Atlas of Clinical Cytology*. Leiden, 1973.
- Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration, *Ann Surg* 1930;92:169-81.
- Zajicek J. *Aspiration Biopsy Cytology, part I. Monographs in Clinical Cytology, vol 4*. New York: Karger, 1974.
- Schouten MG, Bomers JGR, Yakar D, Huisman H, Rothgang E, Bosboom D, et al. Evaluation of a robotic technique for transrectal MRI-guided prostate biopsies, *Eur Radiol* 2011;09: 29. Open Access: DOI10.1007/s00330-011-2259-3, Springerlink.com.
- Bron figuur 2: *Atlas of Clinical Cytology, Ed.: P. Lopez Cardozo, Leiden, 1973*.
- Bron figuur 3: Zajicek J. *Aspiration Biopsy Cytology, New York Karger, 1974*.
- Bron figuur 4: Schouten et al, 2011.

Hoofdstuk 44

- Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908;2:1812-3.
- Miles WE. *Cancer of the Rectum. Being the Lettsomian lectures 1923*. London: Ed Harrison and Sons, 1926.
- Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1988;81(9):503-8.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steu WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
- Martijnse IS, Dudink RL, West NP, Wasowicz D, Nieuwenhuijzen GA, Lijnschoten I van, et al. Focus

on Extralevator Perineal Dissection in Supine Position for Low Rectal Cancer Has Led to Better Quality of Surgery and Oncologic Outcome. *Ann Surg Oncol* 2011;1-8.

Hoofdstuk 45

- Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1981-97.
- Douglas BG, Fowler JF. Fractionation schedules and a quadratic dose-effect relationship. *Br J Radiol* 1975;48:502-4.
- Franken NA, Rodermond HM, Stap J, Haveman J, Bree C van. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat Protoc* 2006;1:2315-9.
- Thames HD. An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol* 1985;47:319-39.

Hoofdstuk 47

- Bekkum DW van, Vries MJ de. *Radiation chimeras*. Academic Press, 1967.
- Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:621-6.
- Lanza R, Gearhart J, Hogan B, Melton D, Pedersen R, Donnell Thomas E, et al. *Essentials of Stem Cell Biology*. Academic Press, 2009.

Hoofdstuk 48

- Mukherjee S. *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. New York: Simon and Schuster, Inc., 2010.
- [Http://www.consort-statement.org/consort-statement/](http://www.consort-statement.org/consort-statement/).

- [Http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/5-Literatuuronderzoek/](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/5-Literatuuronderzoek/).
- [Http://www.cochrane.org/](http://www.cochrane.org/).
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284(15):878-81.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(4):820-3.
- Leeuwen FE van, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343(8895):448-52.
- Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding: *Kwaliteit van kankerzorg in Nederland*. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2010.

Hoofdstuk 50

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- Warren BA. The ultrastructure of the microcirculation at the advancing edge of Walker 256 carcinoma. *Microvasc Res* 1970;2:443-53.
- Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1875-87.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus inter-

feron alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.

- Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010 Mar;13(1):1-14.
- Figuur 1: met dank aan drs. E. Kleibeuker, dr. V. Thijssen en prof. dr. A. Griffioen.

Hoofdstuk 51

- Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988):1684-1689.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181):2088-2090.
- Weinberg RA. *The biology of cancer*. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2007.
- Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21(9):1675-1681.
- Niermeijer MF. *Geschiedenis van de klinische genetica*. *Bijblijven* 2011; 27(9):7-13.
- Bron figuur 1: <http://blogs.nature.com/eva/2010/08/28/brca2-cycle-path> (bezocht 5 januari 2012).

Hoofdstuk 52

- Hobday TJ, Perez EA. Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control* 2005;12:73-81.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukaemia. *N Eng J Med* 2002;346:645-52.
- Demetri GD, Mehren M von, Blanke CD, Abbeele AD van den, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Eng J Med* 2002;347:472-80.
- Potapova O, Laird AD, Nannini MA, Barone A, Li G, et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1280-9.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urology* 2007;178:1883-7.

Hoofdstuk 53

- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011 Jul 1;121(7):2750-67.

Index van namen

- Abbe, Ernst 19
 Adair, Frank E. 45
 Adams, John 42
 Albukasim 78
 Allen, Roberta P. 54
 Alpert, Louis 64
 Arnold, Herbert 55
 Asellius, Gasparo 14
 Atossa, Persische koningin 16
 Aurelius, Marcus 11

 Baclesse, François 59
 Barendsen 99
 Bartholinus, Thomas 14
 Bayliss, William M. 44
 Beatson, George Thomas 44
 Becquerel, Henri 48, 58
 Bekkum, van 86
 Bernard 65
 Billroth, Theodor 36
 Bonadonna, Gianni 67, 76
 Bostock, John 18
 Bourseaux, Friedrich 55
 Bozzini 78
 Brock, Norbert 55
 Brown-Sequard 102
 Burchenal J. 65
 Burnet, Sir Mcfarlane 62

 Burney, Frances (Fanny) 17, 34
 Buschke, Franz 59
 Bussy, J.H. de 20
 Butlin 26

 Calabresi, Paul 64
 Carbone, Paul 65, 67
 Catuvolcus 92
 Cavaliere 47
 Celsus, Aurelius Cornelius 11, 38
 Cesar 92
 Christie, Agatha 92
 Cleaves, Margaret 49
 Coley, William B. 46, 62
 Collins, Francis 68
 Colton, Gardner C. 34
 Concoreggi, Giovanni di 11
 Coolidge, W.D. 50
 Cormack, Allan 82
 Coussens, Lisa 100
 Coutard, Henri 59
 Crawford, Jane Todd 36
 Crick, Francis 68
 Crile Jr. 66
 Cripps, Harrison 96
 Curie, Irene 49
 Curie, Marie 47, 59
 Curie, Pierre 49

 Cyrus, koning 16

 Damadian, Raymond 83
 Darius, koning 16
 DeleBoë, Frans 14
 Demetri, George 113
 Denoix, Pierre 24
 Descartes, René 14
 Despeignes, Victor 40
 DeVita, Vincent 65, 76
 Di Concoreggi 12
 Djoser, farao 8
 Doll, Sir Richard 27, 28, 105
 Donohue, John 76
 Dougherty 52
 Dougherty, Thomas 54
 Druker, Brian J. 113
 Dubois, Antoine 17

 Ebers, George 8
 Ehrlich, Paul 62, 64
 Einhorn, Lawrence 86
 Ellis, E.B. 94
 Esser 39
 Eve 72

 Farber, Sidney 60
 Farrow, Joseph H. 45

Fermi, Enrico 57
 Ferrara 109
 Fisher 28
 Fisher, Bernie 66
 Fisher, Ronald 104
 Fletcher, Gilbert 59, 72
 Folkman, Judah 108
 Fowler 99
 Franzen, Sixten 94
 Freedman, Samuel 74
 Frei, Emil T. 65, 67
 Freireich, Emil J. 65
 Friedrich, kroonprins 22

 Galenus 11, 12, 16
 Gillies 39
 Gilman, Alfred 54
 Gluckman 102
 Godinot, Jean 20
 Goldin 64
 Gold, Phil 74
 Goodman, Louis S. 54
 Goodsall, David 96
 Gould 15
 Graham 28
 Gray, Louis Harold 58
 Grimmett 72
 Grote, Karel de 12
 Grubbé, Emile H. 40
 Guillemin, Roger 43

 Halsted, William Stewart 17, 66
 Heald, Bill 96

 Herbst, Arthur 105
 Herodotus 16
 Hildanus, Wilhelmus Fabricius 16
 Hill 28
 Hill, Austin Bradford 105
 Hippocrates 10, 16
 Holthusen, Hermann 41
 Hooft, Eric van 't 88
 Hooghe, Romeyn de 17
 Horne, Johannes van 14
 Horton, Richard 93
 Horwitz, Susan 92
 Hounsfield, Godfrey 82
 Huggins, Charles 42
 Hungerford, David 113

 Imhotep 8

 Jacobaeus 78
 Jansen, Zacharias 18
 Jernberg, Bengt 73
 Joliot, Fredric 49
 Jong, Josselin de 21

 Kaplan, Henry 73
 Karon, Myron 65
 Kennedy 53
 King, Mary-Claire 110
 Knoll, Max 19
 Knudson, Alfred 105
 Kocher 37
 Köhler, George 178 80

 Lane-Claypon, Janet 26
 Langevin, Paul 49
 Larrey, Jean Dominique 17
 Lasker, Mary 65
 Lawrence, Ernest 56
 Le Dran 9, 15
 Leeuwen, Floor van 105
 Leeuwenhoek, Antoni van 18, 22
 Leitz, Ernst 19
 Leksell, Lars 73
 Lenz, Maurice 59
 Li, Min Chiu 64
 Lindskog, Gustav E. 54, 64
 Lister, Joseph 35, 36
 Livingood 72
 Lopez Cardozo, Paul 94

 MacKenzie, Morell 22
 Mandela, Nelson 110
 Martin 64
 Martin, H.E 94
 Martin, Steve 70
 Maximiliaan, keizer 13
 Mayo 96
 McDowell, Ephraim 36
 McIndoe 39
 McWhirter 66
 Meinsma 29
 Meyer-Betz, F. 53
 Michelangelo 12
 Miles, William Ernest 37, 96
 Milstein, César 80
 Moore, G. 67

Morrison, A.S. 85	Razi 13	SubbaRow 60
Morton, Donald 15	Recamier 32	Sushutra 38
Morton, Wiliam T.G. 34, 35, 36	Regato, Juan del 59	
Moynihan, Lord 946	Reinhold, H.S. 52	Tagliacozzi 38
Muhe 78	Reverdin 38	Taylor 39
Mukherjee, Siddhartha 104	Richardson, Dora 45	Thames 99
	Rigoni-Stern 26	Thiersch 108
Nauts, Helen Coley 46	Röntgen, Wilhelm 40, 48, 59, 106	Thiersch, Karl 38
Nowell, Peter 113	Rood, van 86, 102	Thomas, Don 86
Nunn, William T. 45	Rosenberg, Barnett 76	Thomson 74
	Rotgans, J. 20	Tulp, Nicolaas 16
Oporinus, Johannes 22	Ruska, Ernst 19	
	Rutherford 48	Ullrich, Axel 100
Paget, Sir James 17	Ruysch, Frederik 14	
Paget, Stephen 32		Velde, Cock van de 105
Papanicolaou, George Nicolas 84	Schabel 64	Velpeau, Alfred 17
Paré, Ambroise 16	Schally, Andrew V. 43	Venter, Craig 68
Pasteur, Louis 35	Schinzinger, Albert 44	Veronesi, Umberto 66
Paterson 66	Seaborg 72	Vesalius, Andreas 13, 22
Pérignon, Dom 20	Seilberger, J.R. 35	Vinci, Leonardo da 12
Perou 115	Selawry 65	Virchow, Rudolf 15, 22, 32, 108
Peto 31	Severinus, Marcus Aurelius 15	Voigt, Leonhard T. 40
Peto, Richard 105	Shimkin, M. 67	Vooijs 94
Philips, Frederick S. 54	Sievert, Rolf 58	
Pinedo, Bob 77	Skipper 64	Wall 92
Ploem, Bas 19	Skipper, H. 67	Walpole, Arthur L. 45
Poincaré, Henri 58	Skłodowska, Marie 58	Wani 92
Potapova, Olga 113	Sleijfer, Dirk 77	Wassink 27
Potier, Paul 93	Smith, Edwin 8	Watson, James 68
Pott, Sir Percival 26	Starling, Ernest 44	Wegner 22
	Stehelin, Dominique 70	Weidner 109
Raab 52	Stoter, Gerrit 77	Weinberg, Robert 100
Ramazzini 26	Stratton, Mike 110	Wells, Horace 34

Westermark, F. 46
Westermark, Nils 46
Whipple, Allen 37
Wideroe 56
Woerden, A.C. van 35
Woglom 54
Wooster, Richard 110
Wynder 27, 28

Yallow, Rosalyn 43
Yang 39

Zajicek, Josef 94
Zernike, Fritz 19
Zubrod, G. 64, 65

Colofon

Redactie:

Dr. Vera J. de Ru

Prof. dr. Paul J. van Diest

Prof. dr. Leendert H.J. Looijenga

Prof. dr. Cock J.H. van de Velde

Prof. dr. D.J. Theo Wagener

Alle rechten voorbehouden aan de uitgever. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar worden gemaakt, in enige vorm op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteur verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen uitgever en auteur geen enkele aansprakelijkheid voor fouten en overige onjuistheden aanvaarden. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.


© 2012 dchg medische communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

telefoon 023 551 48 88

www.dchg.nl

 Uitgeverij DCHG (Haarlem) heeft het Trefpunt toestemming gegeven de Canon-serie als pdf op de TMGN-website beschikbaar te stellen. Het copyright blijft in handen van DCHG: zonder toestemming van de uitgever mogen deze TMGN-scans niet elders worden aangeboden.

ISBN/EAN: 978-94-90826-21-5