Moleculaire Kinderoncologie

Vossiuspers UvA
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 207 2
©Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2002

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Moleculaire Kinderoncologie

'Van gen naar genezing'

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Kinderoncologie
aan de Universiteit van Amsterdam op
donderdag 21 juni 2001

door

H.N. Caron

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
leden van de Faculteit der Geneeskunde,
zeer gewaardeerde toehoorders,

Kinderoncologie is een bijzonder vak. Het is een vak dat haast gestoeld lijkt te zijn op een *contradictio in terminis*: kind en kanker. De normale groei en ontwikkeling is bijzonder goed gereguleerd in het menselijk organisme en er treden dan ook zelden waarneembare stoornissen op. Kanker is een verstoring in groei en ontwikkeling van lichaamscellen leidend tot ontregelde, ongelimiteerde, grenzeloze groei en is buitengemeen zeldzaam op de kinderleeftijd.

Van de 2 miljoen kinderen in Nederland krijgen er 'slechts' vierhonderd jaarlijks een vorm van kanker. Toch is het een groot gezondheidszorgprobleem. Kanker is in ons land, naast ongevallen, nog steeds een van de belangrijkste doodsoorzaken bij kinderen ouder dan 1 jaar.

Aangezien het hier gaat om kinderen met kanker is ons vak een vak van 'genezeriken'. We streven naar het voor-eens-en-voor-altijd opruimen van de tumorcellen, maar dienen daarbij rekening te houden met het feit dat het gaat om een opgroeiend, zich ontwikkelend kind in de context van een gezin.

Jeroen – een fictieve naam – is 16 maanden oud als hij in 1993 naar mijn polikliniek verwezen wordt omdat hij mogelijk een uitgezaaide vorm van kinderkanker heeft. Er rijzen op zo'n moment vele vragen: is het kanker, welke vorm, waar in het lichaam bevindt deze zich, wat voor behandelingsmogelijkheden zijn er, kan hij naar de crèche, zal hij later kinderen kunnen krijgen en hoe moet het thuis allemaal geregeld worden voor zijn twee oudere zusjes?

Zie hier, het doel en de uitdaging van de kinderoncologie: genezen met behoud van optimale ontwikkeling op lichamelijk en geestelijk terrein.

Ik zal in deze oratie proberen duidelijk te maken waar de toekomstige mogelijkheden voor verbetering van de zorg voor kinderen met kanker liggen.

Hoe nu te komen tot genezing van alle kinderen met kanker, zonder verstoring van de normale ontwikkeling en andere 'late effecten'?

Naar mijn overtuiging ligt het antwoord besloten in gedegen fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar kindertumoren, gebaseerd op klinische vragen met een uitgesproken motivatie om tot voor patiënten relevante onderzoeksresultaten te komen. De wetenschappelijk onderzoeker hoort dus bij het multidisciplinaire kinderoncologische team.

Om dit doel te bereiken zijn vijf aandachtsgebieden belangrijk:
1. Handhaving en optimalisering van de huidige klinische zorg.
2. Opsporen en leren van de late effecten.
3. Biologisch onderzoek naar oorzaken en eigenschappen van kinderkanker.
4. Toepassen van biologische onderzoeksresultaten.
5. Onderwijs en opleiding.

Handhaving en optimalisering van de huidige klinische zorg

Van alle kinderen met kanker is het heden ten dage mogelijk 70% te genezen. Voor sommige kindertumoren zoals het nefroblastoom, een kwaadaardige niertumor, het B-cel lymfoom en de ziekte van Hodgkin – beide vormen van lymfklierkanker – liggen de genezingspercentages zelfs boven de 85%. Handhaven en optimaliseren van dit succes is belangrijk. Dit betekent dat we moeten blijven investeren in een multidisciplinaire samenwerking zowel binnen de muren van het Academisch Medisch Centrum als daarbuiten. Onze inspanningen in de Werkgroep Kindertumoren (WKT) en de *multicenter trials* van de International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Stichting Nederlandse Wergroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) en European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) dienen gehandhaafd te blijven en waar mogelijk geïntensiveerd te worden. Intensieve samenwerking op instituutsniveau, zoals met het Antoni van Leeuwenhoekhuis, het Sophia Kinderziekenhuis en het 'Institut Goustave Roussy' in Parijs, zijn van groot

belang om de kritische massa in het eigen instituut te vergroten. Ook zijn wij ten zeerste bereid om onze expertise en inzet in dienst te stellen van een brede Nederlandse samenwerking in de kinderoncologie met de daarbij behorende organisatievorm.

Gezien het belang van multidisciplinaire samenwerking voor de zorg voor patiënten met kanker ben ik zeer verheugd dat ik vandaag een nieuw samenwerkingsverband officieel ten doop mag houden. Op gezamenlijk initiatief van de afdelingen Medische Oncologie en Kinderoncologie in het AMC is de Werkgroep Adolescenten en Jongvolwassenen Oncologie (de WAJO) opgericht. Ook alle andere medische specialismen vertegenwoordigt in het kinderoncologische multidisciplinaire team, zoals kinderchirurgen, kinderorthopaedisch chirurgen, kinderradiotherapeuten, kinderradiologen, nucleair geneeskundigen en vele anderen, nemen deel aan de WAJO-werkgroep. Een belangrijk deel van de tumoren op de adolescenten en jong volwassen leeftijd betreft sarcomen en blastomen. Deze ziet men ook veel op de kinderleeftijd. Het is daarom logisch om de expertise met deze tumoren van een kinderoncologisch centrum te combineren met de activiteiten van een grote medische oncologische afdeling zoals die bestaat in het AMC. Ook participeert het Nederlands Kankerinstituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis met complementaire klinische expertise, zodat een waarlijk Amsterdams centrum voor Adolescenten en Jongvolwassenen Oncologie ontstaat. De WAJO-werkgroep is ook toegankelijk voor vragen en/of patiënten-consulten van buiten het AMC en NKI/AvL. De tweewekelijkse vergaderingen van de werkgroep zijn openbaar; ook kunnen er patiënten ingebracht worden via ons e-mail adres: wajo@amc.uva.nl. Bij de ontwikkeling van het nieuwe Emma Kinderziekenhuis in het AMC die momenteel gaande is, neemt de samenwerking met de Inwendige geneeskunde op het gebied van deze oncologische patiëntengroep, maar ook op het gebied van chronische niet-oncologische patiënten en op dat van patiënten met late effecten van kindergeneeskundig handelen, een belangrijke plaats in. Er wordt naar gestreefd met de ontwikkeling van een nieuw kinderziekenhuis in het AMC de zorg van adolescenten en jongvolwassenen met kanker ook daadwerkelijk in een gezamenlijke afdeling te situeren.

Naast multidisciplinaire samenwerking is een continue kritische benadering van ons klinisch handelen noodzakelijk. De methodologie besloten in de *Evidence-based Medicine*-benadering is hierbij een bruikbaar hulpmiddel. Gebruik hiervan leidt niet alleen tot een zo optimaal mogelijke kritische beschouwing van onze medische interventies, het stelt ons ook in staat om maximaal te leren van gepubliceerde gege-

vens. De *systematic reviews*, zoals die momenteel bewerkt worden door kinderartsen van de kinderoncologische groep in het Emma Kinderziekenhuis AMC in nauwe samenwerking met het Nederlandse Cochrane Centrum in het AMC, zijn hiervan uitstekende voorbeelden.

Creatieve klinische impulsen die ten volle gebruikmaken van de mogelijkheden die een academisch ziekenhuis te bieden heeft, zullen ook in de toekomst uitgewerkt moeten worden. In het verleden heeft dit onder andere geleid tot vernieuwingen zoals de succesvolle toepassing van chirurgie in combinatie met locale radiotherapie bij hoofd/hals rhabdomyosarcomen door het AMORE-team, een samenwerking van keel-/neus-/oorartsen, radiotherapeuten, plastisch chirurgen en kinderoncologen. Ook dienen hier genoemd te worden de ontwikkeling van gerichte radiotherapie voor neuroblastoom patiënten door middel van MIBG-therapie, in samenwerking met de afdeling Nucleaire geneeskunde in het Antoni van Leeuwenhoekhuis en later ook die in het AMC. Klinische en laboratoriumstudies om de toepassing van MIBG verder te verbeteren, zijn een belangrijk aandachtspunt voor de komende jaren.

Jeroen bleek een neuroblastoom te hebben van de rechter bijnier met uitzaaiingen naar botten en beenmerg. Hij onderging MIBG-therapie, chemotherapie, chirurgische verwijdering van de bijniertumor en een hoge dosis chemotherapie met reïnfusie van eigen beenmerg. De behandeling heeft een vol jaar geduurd, waarbij Jeroen regelmatig opgenomen was. Naast gespecialiseerde verpleegkundigen en medici, zoals kinderartsen, kinderchirurgen, nucleair geneeskundigen en radiologen, zijn vanuit het ziekenhuis ook sociaal verpleegkundigen, spelleiding, maatschappelijk werkers, cliniclowns, mensen van het McDonaldhuis en psychologen bij de behandeling betrokken geweest. In de meer directe omgeving van Jeroens familie waren ook wijkverpleegkundigen, hun dominee, de huisarts en de verwijzend kinderarts actief.

De niet direct medisch-organische aspecten van de zorg voor kinderen alsmede ook jongvolwassenen met kanker gelegen op het psychisch-emotionele, het sociaal-maatschappelijke en het spirituele vlak zijn een integraal onderdeel van de zorg voor kinderen met kanker. Het zijn juist deze aspecten, gecombineerd met de medisch-organische kanten van de behandeling, die ons vak zo boeiend, fascinerend en uitdagend maken. Aangezien anderen in en buiten het Emma Kinderziekenhuis AMC over deze aspecten meer en beter kunnen verhalen, zal ik mij op deze plaats beperken tot twee opmerkingen. Ten eerste zal ik ervoor ijveren dat deze aspecten

van de zorg zich ten volle kunnen blijven ontwikkelen binnen de afdeling kinderoncologie in het Emma Kinderziekenhuis AMC. Ten tweede heb ik veel geleerd van het wetenschappelijk onderzoek dat door onze psychosociale afdeling uitgevoerd wordt naar zogenaamde *coping*-mechanismen (hoe redden mensen het) bij kinderen met kanker en hun ouders. Een belangrijke les daaruit voor mij is dat we onze aandacht niet alleen moeten richten op gezinnen, waarbij hierdoor verstoringen dreigen op te treden, maar juist ook moeten leren van die vele kinderen en gezinnen die het wel redden, die uitstekend en veerkrachtig met de ziekteperiode en de gevolgen daarvan omgaan en zich een volwaardige eigen plaats in onze maatschappij weten te verwerven. Inzicht in de door hen toegepaste strategieën kan ons waardevolle lessen leren.

Opsporen en leren van de late effecten

Het door mijn voorganger (emeritus hoogleraar) Voûte al zo eloquent geschetst succes van de huidige behandelingsmogelijkheden in de kinderoncologie heeft echter een duidelijke keerzijde. Jeroen van toen is nu 8 jaar oud en genezen van zijn neuroblastoom. Toch komt hij nog elk jaar op mijn polikliniek. De reden van zijn bezoeken aan de polikliniek is nu echter anders: het zijn niet meer de onderzoeken gericht op bevestiging van het wegblijven van zijn tumor, maar de controles gericht op mogelijke blijvende late effecten van het doorgemaakte neuroblastoom en de behandeling daarvoor die nu het belangrijkste zijn. Overigens is Jeroen volgens eigen zeggen niet ziek en hoeft hij niet naar de dokter.

Sinds de jaren negentig groeit het besef dat het doormaken van kanker op jeugdige leeftijd en de daarbij behorende behandeling tot verstoringen in het normale functioneren tot gevolg kan hebben. Van de huidige generatie jongvolwassenen heeft één op de zeshonderd in hun jeugd kankergehad. Gegevens van 750 overlevenden van kinderkanker, die de Polikliniek Late Effecten Kinderoncologie (PLEK) in het Emma Kinderziekenhuis bezocht hebben, wijzen erop dat ongeveer 70% van hen één of meerdere late gevolgen ondervindt van de doorgemaakte kinderkanker en de behandeling daarvan. Deze kunnen voorkomen in alle orgaansystemen, zoals het hart en de nieren, kunnen de groei betreffen, kunnen het hormoonstelsel ontregelen, kunnen leiden tot onvruchtbaarheid, tot ernstige invaliderende vermoeidheid, alsook tot tweede vormen van kanker. Ook onze PLEK-activiteiten vinden in

nauwe samenwerking met de internist-oncologen plaats. Om de gegevens over langetermijneffecten beter te kunnen verzamelen en bestuderen, hebben de gezamenlijke Nederlandse kinderoncologische centra besloten om te proberen alle overlevenden van kinderkanker terug te zien, op eenzelfde manier te onderzoeken en hun gegevens gezamenlijk op te slaan en te bewerken. Recent heeft het Koningin Wilhelmina Fonds besloten om dit 'LATER-initiatief' te ondersteunen voor een periode van vier jaar. Het eerste doel van deze langetermijneffect poliklinieken is preventieve patiëntenzorg door het vroegtijdig opsporen en waar mogelijk voorkomen van late effecten om zodoende de invloed daarvan op de gezondheid te minimaliseren. Het is daarbij bijzonder belangrijk om, in samenwerking met klinische epidemiologen, voor deze sterk groeiende groep van jongvolwassenen *evidence-based* klinische richtlijnen te ontwikkelen voor de frequentie en het soort preventieve screeningonderzoeken die zij dienen te ondergaan. Beter inzicht in wat de late effecten van de gebruikte geneesmiddelen precies zijn zal zeker ook consequenties voor de huidige manier van behandelen hebben. Het vervangen van de meest schadelijke onderdelen van de behandeling zal kunnen leiden tot het terugdringen van een aantal late effecten.

Resumerend kunnen we zeggen dat we heel goed zijn in het genezen van kinderen met kanker, maar niet goed genoeg: we genezen nog steeds niet alle kinderen. Ook zijn we niet slim genoeg: onze behandelingen raken niet alleen kankercellen, maar beschadigen tegelijkertijd gezonde lichaamscellen met gevolgen op lange termijn.

Hoe kunnen we nu betere, slimmere, meer op de kankercel gerichte therapie ontwikkelen?

Met andere woorden: Hoe kunnen we een therapie ontwerpen die alleen de neuroblastoomcellen van Jeroen opruimt zonder zijn nieren, zijn beenmerg en andere organen te beïnvloeden?

Daarvoor zullen we eerst de ontregelingen in zijn neuroblastoom moeten opsporen. Dan zullen we medicamenten specifiek gericht tegen deze ontregelde genen moeten ontwikkelen. De ontrafeling van de volgorde van het menselijke erfelijke materiaal, ons DNA, door het 'Human Genome Project', heeft de mogelijkheden om genontregelingen in kankercellen op te sporen in een enorme stroomversnelling gebracht. Tegelijkertijd zijn er grote onderzoeksprogramma's naar medicamenten specifiek tegen genontregelingen in kanker opgestart, onder

andere door farmaceutische industrieën. Ik verwacht dan ook dat er zich de komende decennia een ware revolutie op het gebied van de kankerbehandeling zal afspelen.

Ik zal proberen dit voor u inzichtelijk te maken door allereerst enige basisbegrippen te bespreken en vervolgens de fantastische mogelijkheden van het moderne genetische onderzoek naar kanker aan de hand van voorbeelden uit ons eigen onderzoek. Tot slot zal ik proberen u de aanstaande revolutie in de kankerbehandeling te schetsen.

Biologisch onderzoek naar oorzaken en eigenschappen van kanker

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit met elkaar samenhangende organen die de verschillende lichaamsfuncties instandhouden. Het hart zorgt voor de bloedsomloop, de longen voor de ademhaling etc. De organen zijn opgebouwd uit diverse soorten cellen, microscopisch kleine bouwstenen, die volgens een stringent bouwplan gerangschikt zijn. De mens bestaat uit ongeveer 70.000 miljard cellen, en er is dus een enorme celgroei en vermenigvuldiging nodig om van een bevruchte eicel tot een volledig mens te komen. Daarnaast is vergaande specialisatie van cellen nodig om de verschillende organen hun specifieke functies te kunnen laten uitoefenen. Informatie benodigd om cellen te laten groeien en vermenigvuldigen en om cellen hun gespecialiseerde functies te laten uitoefenen, ligt opgeslagen in de celkern, in ons erfelijk materiaal, het DNA. Het DNA bestaat uit lange strengen met gecodeerde informatie. Elke cel heeft in zijn kern DNA-strengen met een totale lengte van 1,8 meter. In het DNA liggen de genen, functionele eenheden met informatie. De vaststelling van de complete volgorde van ons erfelijk materiaal heeft duidelijk gemaakt dat wij ongeveer 30.000 genen bezitten. Informatie voor het functioneren van onze cellen wordt vanuit de genen in het DNA continu afgelezen en toegepast, van seconde tot seconde, bij ieder van ons zoals we hier zitten. Vanuit de genen in de celkernen worden mRNA-boodschappermoleculen de cel ingestuurd met informatie. De mRNA- informatie zorgt voor de vorming van eiwitten, die het uiterlijk, het gedrag en de functies van de cellen bepalen. Ook het aansturen van celgroei en vermenigvuldiging verloopt via deze informatieketen van DNA naar

mRNA naar eiwit. Ontregelde celdeling en celgroei, leidend tot kanker, is het gevolg van verstoringen in die informatie. Kanker is dus te herleiden tot ontregelde genen en hun producten: te veel, te weinig, dan wel verkeerde genproducten.

Hoe kunnen we Jeroen nu helpen door in zijn neuroblastoom te zoeken naar genontregelingen?

De keuze van de meest optimale behandeling voor Jeroen was niet eenvoudig. Het was duidelijk dat hij een zware behandeling nodig had om hem te genezen, maar toch moest de behandeling zo licht mogelijk zijn om langetermijneffecten te minimaliseren. Een uitgezaaid neuroblastoom bij kinderen boven de 2 jaar behoeft de zwaarst mogelijke behandeling. Bij kinderen jonger dan 1 jaar kan een zwaar en daarmee beschadigend onderdeel van de behandeling weggelaten worden. Jeroen was 16 maanden en de keuze was dus moeilijk. In tumorweefsel afgenomen ten tijde van de diagnose werd een verlies van genen op chromosoom 1p geconstateerd door analyses verricht in onze neuroblastoom-onderzoeksgroep binnen de afdeling Anthropogenetica van het AMC. Te weinig van een aantal genen dus. Het onderzoek van onze groep en andere groepen onder andere in Philadelphia en Wenen, heeft laten zien dat het verlies van chromosoom 1p-genen karakteristiek is voor agressieve neuroblastomen. Dit was reden om Jeroen de volledige en dus zwaarste behandeling te laten ondergaan, met goed resultaat. Biologische karakteristieken van tumorcellen kunnen dus bijdragen aan een zo goed mogelijke keuze uit de huidige therapie.

Er is veel bekend over kritische genveranderingen, die nodig zijn voor de overgang van gezonde, normale cellen naar ontspoorde kankercellen. Eigenschappen van kankercellen zoals ongelimiteerde groei, onsterfelijkheid, uitzaaiing en vorming van nieuwe bloedvaten, worden veroorzaakt door genontregelingen in de kankercel. Inmiddels is er van duizenden genen en genennetwerken aangetoond dat ze een rol kunnen spelen in kankercellen. De enorme aantallen genen die mogelijkerwijs ontregeld zouden kunnen zijn, bemoeilijken het vinden van de daadwerkelijk ontregelde genen in een tumor van een individuele patiënt. Technische ontwikkelingen parallel aan het Humane Genoom-project hebben ervoor gezorgd dat we nu daadwerkelijk in staat zijn om de activiteit van alle genen tegelijkertijd in een stukje weefsel van interesse vast te stellen. In een stukje neuroblastoom van Jeroens tumor en in neuroblastoomweefsel van zes andere personen hebben wij met de SAGE-techniek 200.000 RNA-boodschappermoleculen geïsoleerd, geteld en her-

leidt tot de genen waar deze RNA's van afkomstig zijn. Ook de kindertumoren van spier, het rhabdomyosarcoom, en van hersenen, het medulloblastoom, worden met de SAGE-techniek gekarakteriseerd in het Neurozintuigen-laboratorium in het AMC. We zijn met deze zogenaamde SAGE-banken van kindertumoren in staat om afwijkende genactiviteit op te sporen, zonder dat we van tevoren een keus uit de 30.000 menselijke genen hoeven te maken. Met de SAGE-techniek kunnen we ze allemaal tegelijk analyseren. De voor de hand liggende bundeling van krachten tussen de neuroblastoom onderzoeksgroep, het Neurozintuigen-laboratorium en de afdeling Kinderoncologie heeft geleid tot de vorming van CREST, het centrum voor research aan embryonale syndromen en tumoren.

Binnen CREST zijn we met SAGE en andere *expression profiling*-technieken bezig de genen op te sporen die verantwoordelijk zijn voor de verschillende vormen van deze kindertumoren, als het ware de groeigenen, de uitzaaigenen, de agressiviteitgenen, etc. De bioinformatica is zeer belangrijk om de ontregelde genen te kunnen vinden in de enorme hoeveelheid gegevens die binnen CREST geproduceerd worden. Ook gegevensbestanden voortkomend uit het Humane Genoom-project omtrent genstructuur, genfunctie en de plaats van genen op het genoom, zijn hierbij nodig. Deze databases zijn vele malen omvangrijker dan onze eigen databestanden. Het op een zinnige manier ontsluiten en koppelen van al deze enorme databases, waardoor goede integratie van de juiste gegevens wordt verkregen, is bij uitstek het terrein van de bio-informatica. Participatie van het laboratorium bio-informatica van het AMC in het CREST- onderzoeksprogramma is en blijft dan ook bijzonder belangrijk.

Een goed voorbeeld van de mogelijkheden van het CREST-onderzoek is de constructie van een gen-activiteitskaart, de Humane Transcriptoom Map. Onze gen-activiteitsmetingen met SAGE in kindertumoren zijn gecombineerd met SAGE-metingen in elf andere weefsels verricht door verschilende onderzoeksgroepen in de wereld. Deze gegevens zijn via het Internet beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. In totaal zijn er op die manier 4½ miljoen RNA-moleculen geanalyseerd van kindertumoren en onder andere borst-, darm- en alvleeskliertumoren. Tezamen kunnen deze 4½ miljoen RNA-moleculen gezien worden als een blauwdruk van een belangrijk aantal weefsels van de mens. Deze gegevens zijn gekoppeld aan de databases van het *Human Genome Project*. Met behulp van de Humane Transcriptoom Map kan met enkele muisklikken de activiteit van 18.000 genen op hun plaats in het DNA zichtbaar gemaakt worden. Deze enorme relationele databa-

se wordt niet alleen voor het CREST-onderzoek gebruikt maar is ook voor anderen toegankelijk. Via het internet kunnen andere wetenschappers de Humane Transcriptoom Map gebruiken om ontregelde genen op te sporen in andere vormen van kanker.

In Jeroens neuroblastoom werd naast het verlies van chromosoom 1p ook een teveel aan DNA-materiaal van chromosoom 11q gevonden. Het gen dat hierdoor in neuroblastomen ontregeld wordt is echter onbekend. Door in de Humane Transcriptoommap het chromosoom 11q aan te klikken en de activiteit van alle daargelegen genen in het neuroblastoom en andere weefsels te bekijken, hebben wij gevonden dat het gen cycline-D1 sterk tot overexpressie komt in Jeroens neuroblastoom: het is zogezegd hyperactief. Van het gen is bekend dat het cellen kan opjagen tot deling en vermenigvuldiging en een belangrijke rol speelt in lymfklierkanker en borstkanker bij volwassenen. Dat het gen ook in neuroblastomen belangrijk is, was tot nu toe onbekend. Met behulp van SAGE expressieprofielen en bio-informatica hebben wij reeds een groot aantal andere nieuwe genen voor kindertumoren opgespoord. Vervolgonderzoek naar de exacte rol en het precieze klinische belang van deze genen in kindertumoren is momenteel gaande.

De Stichting Kindergeneeskundig Kankeronderzoek is bereid om een forse uitbreiding van het CREST-onderzoekscentrum voor de komende vier jaar te ondersteunen. Er zullen binnen CREST nog meer kindertumoren onderzocht gaan worden, er zullen veel meer gen-expressie profielen geproduceerd worden door SAGE en *microarrays*, nieuwe bioinformatische analyses en toepassingen zullen worden opgezet en functioneel vervolgonderzoek zal worden uitgebreid. Dit alles met als doel, zoals Rogier Versteeg het uitdrukte, kindertumoren te kraken.

De oprichting van het Amsterdams Genomic Centre (AmGC), een samenwerkingsverband tussen de beta-faculteit van de Universiteit van Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum, is een prachtige parallelle ontwikkeling. Het AmGC heeft grote infrastructurele projecten opgestart, betreffende DNA-sequencing, genexpressieprofiling, bio-informatica en proteomics. Het CREST-onderzoeksprogramma naar kindertumoren sluit hier naadloos op aan.

Toepassen van biologisch onderzoeksresultaten in de kliniek

Wat hebben patiënten als Jeroen nu eigenlijk aan dit onderzoek? Als eerste kunnen we verschillende kindertumoren beter uit elkaar houden als we ze beter kennen. Dit heet diagnostische classificatie. Tevens heeft u gehoord dat sommige genontregelingen de mate van agressiviteit van een tumor kunnen voorspellen. Zulke biologische prognostische factoren kunnen een klinicus helpen om betrouwbaarder te beoordelen hoe intensief de therapie moet zijn. Daardoor krijgen meer patiënten die het nodig hebben intensievere therapie met grotere genezingskansen en zal er minder overbodige therapie gegeven worden aan patiënten die het niet nodig hebben, wat weer vermindering van late effecten ten gevolge heeft.

De meest uitgesproken invloed van biologisch onderzoek naar kanker zal zich gaan afspelen op het terrein van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Uiteindelijk zullen we een 50-jarige vrouw met borstkanker en positieve okselklieren, een 25-jarige man met een mantelcellymfoom en een jongetje van 3 met een uitgezaaid neuroblastoom niet meer behandelen met verschillende relatief aspecifieke chemotherapieschema's; goede kans dat al deze drie mensen behandeld en genezen worden met een cycline D1-afhankelijke kinaseremmer. Een dergelijk geneesmiddel gericht tegen een ontregeld cycline D1-gen, aanwezig in alle drie deze tumoren, is overigens al in ontwikkeling.

De methodieken om nieuwe antikankermedicijnen te vinden, zijn sterk aan het veranderen. Het National Cancer Institute in de USA en ook de EORTC hebben grootschalige programma's om enorme hoeveelheden verschillende stoffen te screenen op hun eventuele directe dodelijke werking op kankercellen, gekweekt in diverse laboratoriumsystemen. Hier worden vele honderduizenden stoffen per jaar onderzocht, waarbij vooral natuurlijk voorkomende stoffen en varianten van bestaande geneesmiddelen worden onderzocht. De laatste jaren wordt er meer en meer gekozen voor het rationeel ontwerpen van antikankermiddelen, de zogenaamde mechanisme gebaseerde benadering. Hiervoor dient eerst een ontregelde genfunctie – van cruciaal belang voor de overleving van de kankervorm in kwestie – te worden opgespoord. Vervolgens wordt het ontregelde genproduct in detail bestudeerd. Daarna worden er stofjes gesynthetiseerd met een directe blokkerende werking op het ontregelde genproduct. Het uiteindelijk resultaat van deze ontwik-

kelingen zal een heel arsenaal van kankerspecifieke therapeutica gericht tegen ontregelde genen in kankercellen zijn.

Enkele van deze medicamenten, ontworpen op basis van kennis over ontregelde genen in kanker, worden reeds daadwerkelijk gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn Herceptin gericht tegen het ontregelde HER2-receptormolecuul op de buitenkant van borstkankercellen en rituximab, een antilichaam tegen het CD20-eiwit op de buitenkant van B-cel lymfoom kankercellen. Zeer recent zijn er spectaculaire resultaten gemeld van de behandeling met STI-571, gericht tegen een overactief eiwit in bloedkankercellen. Bij een chronische vorm van bloedkanker bij volwassenen speelt een verkeerd eiwit een belangrijke rol. Het verkeerde eiwit ontstaat door een fusie van het op chromosoom 9 gelegen bcr-gen en op het chromosoom 22 gelegen abl-gen. Hierdoor wordt het groeibevorderende abl-gen hyperactief. De eiwittyrosinekinasefunctie van het abl-enzym raakt ontregeld, waardoor een chronische myeloïde leukemie ontstaat. STI-571 is een zogenaamde *small molecule* (een klein stofje) dat ontworpen is om een directe binding met het tyrosine-kinase abl-enzym aan te gaan en de ontregelde functie te blokkeren. Na uitgebreide laboratoriumtesten worden er op dit moment enkele duizenden volwassenen mee behandeld, met spectaculair resultaat. Het STI-571, ofwel Glivec®, is in staat om bij 50 à 70% van de patiënten de leukemie te laten verdwijnen, terwijl er maar zelden ernstige bijwerkingen optreden. Bij de acute vorm van bloedkanker bij kinderen komt in 2 à 5% van de gevallen ook een ontregeling van het abl-gen op chromosoom 22 voor. Dit gaat gepaard met een veel agressievere vorm van leukemie met een slechtere prognose. Of STI-571 ook voor deze kinderen effectief is, zal door verder wetenschappelijk onderzoek moeten worden aangetoond.

In de toekomst zal naar mijn inschatting de keuze van medicamenten in de kankerbehandeling uiteindelijk geheel per patiënt geïndividualiseerd worden aan de hand van biologische karakterisering van tumorweefsel van die patiënt op DNA, RNA en eiwitniveau. De belangrijkste ontregelde genen worden zo per patiënt opgespoord. Vervolgens kunnen medicijnen geselecteerd worden op basis van hun werkzaamheid tegen de betreffende ontregelde genen. Voor het zover is, moeten in genomics- en proteomicsonderzoek, op wereldschaal, de ontregelde genen die mogelijk aangrijpingspunt voor nieuwe medicijnen kunnen zijn, worden opgespoord en verder worden onderzocht. Parallel hiermee dienen er, in nauwe samenwerking met de farmaceutische industrie, medicamenten ontworpen te worden die in staat zijn de activiteit van deze ontregelde genen specifiek te blokkeren. Ten slotte die-

nen deze nieuwe specifieke medicijnen toegepast te worden bij patiënten met tumoren waarin het betreffende gen ontregeld is.

Wat hebben we nu eigenlijk nodig om ervoor te zorgen dat we alle biologische kennis en kunde geheel ten goede aan de patiënten kunnen laten komen?

Clinici en wetenschappers, en vooral interactie tussen die beiden!

Klinisch betekent dat we kinderoncologisch centra van voldoende omvang nodig hebben om de bundeling van de expertise te waarborgen en om een continue kritische beschouwing van ons handelen door het toepassen van de *evidence-based medicine*-technieken mogelijk te maken. Ook dienen er in deze centra structurele voorzieningen getroffen te worden voor de opslag van klinische kennis en van tumorweefsels.

Wetenschappelijk gesproken zullen de genen opgespoord en onderzocht dienen te worden. Hiervoor zijn voldoende grote en sterke fundamentele onderzoeksgroepen nodig die ingebed zijn in, of nauw gelieerd zijn aan de klinische centra. Zij dienen de beschikking te hebben over een sterke genomics infrastructuur, inclusief zware bio-informaticavoorzieningen.

De interactie tussen kliniek en wetenschap zal moeten voortkomen uit een gemeenschappelijke motivatie om voor patiënten verschil te willen maken. Dit betekent dat men elkaars taal moet willen begrijpen en tot op zekere hoogte ook spreken. Zowel de clinici met een biologische interesse als de fundamentele onderzoekers met een klinische interesse dienen van hoog niveau te zijn en op een gelijkwaardige manier in de organisatie van academisch ziekenhuis en faculteit Geneeskunde ingebed te zijn. De uitdrukking 'clinicians in the lead' werkt in dit verband dan ook verwarrend. Natuurlijk hebben we leidende clinici nodig, maar we hebben minstens zo hard behoefte aan fundamentele wetenschappers van niveau die zich op basis van gelijkwaardigheid kunnen en willen verstaan met de kliniek. Gezamenlijk zullen zij de weg moeten uitstippelen in het doolhof van klinische keuzes en wetenschappelijke onderzoeksmogelijkheden.

De ontwikkeling van nieuwe medicamenten is van oudsher het terrein van de farmaceutische industrie. De zogeheten *drug targets* waartegen die medicamenten gericht moeten zijn, zullen door klinisch-wetenschappelijke samenwerking ontdekt en geselecteerd moeten worden. Vervolgens is samenwerking tussen academi-

sche wetenschappelijke groepen en de industrie onontbeerlijk om een nieuwe generatie van antikankermedicijnen te ontwikkelen.

Klinische fase I-II *trial units* met farmacologische en farmacokinetische analysemogelijkheden blijven des temeer noodzakelijk. Ook biologische metingen en eindpunten dienen in fase I-II studies ingebouwd te worden om de effectiviteit van de nieuwe generatie 'rationele' antikankermedicijnen te evalueren.

Onderwijs en opleiding

Betekent dit alles nu dat we alle clinici verplicht naar het lab moeten sturen om daar jaren onderzoek te verrichten en geschoold te worden in de biologie van de mens? Mijn antwoord hierop is: *Soms!*

Om de integratie tussen kliniek en onderzoek te verbeteren, hebben we een beperkt aantal clinici nodig die grondig biologisch gevormd zijn door langdurige directe participatie in fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Fellowships van het KWF en van de KNAW bieden hiertoe goede mogelijkheden. Ook de AGIKO-constructie is hiervoor een geschikt middel. Alle andere medici in een academisch centrum betrokken bij de zorg voor kinderen (en ook volwassenen) met kanker dienen in mijn optiek voldoende geschoold te zijn in de basisbegrippen van de biologie van de tumorcel om hun – hopelijk sterk aanwezige – interesse in fundamenteel onderzoek naar kanker om te zetten in actief meedenken en meediscussiëren met wetenschappelijk onderzoekers in en buiten hun instituut. Dit betekent wel dat we aan onderwijs en opleiding van medici, in het bijzonder kinderartsoncologen, het nodige toe te voegen hebben. In het basiscurriculum geneeskunde en in de opleiding tot medisch specialist dient onderwijs over de biologie van de menselijke cel en de mogelijkheden van de moderne onderzoekstechnieken een grotere plaats te krijgen. Ontwikkelingen in de opleiding tot kinderarts, waarbij mogelijk een differentiatie gemaakt zal worden naar het opleiden van zogeheten 'perifere clinici', wier primaire aandachtsgebied patiëntenzorg zal zijn, en zogeheten 'academische clinici', bij wie de combinatie patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek vooropstaat, zijn dan ook een prijzenswaardig streven. Op het gebied van de biologische scholing voor medici-oncologen – hetzij reeds gevestigd, dan wel in wording – is ook nog het nodige te doen. Er zijn in het AMC in dit verband uitstekende initiatieven gaande, zoals de cursus 'Biologie beter' bedoeld om de bio-

logische basiskennis van clinici op te frissen. Ikzelf heb het afgelopen jaar, tezamen met de – inmiddels emeritus – hoogleraar Voûte, gewerkt aan het opstarten van de 'Amsterdam School of Paediatric Oncology'. De ASPO heeft tot doel om door middel van onderwijs en opleiding de zorg voor kinderen met kanker te verbeteren. In januari van het jaar 2002 zal de eerste ASPO-cursus genaamd 'Paediatric Oncology: from basic mechanisms to new drugs', een feit zijn. Een cursus in *evidence-based* kinderoncologie wordt momenteel opgezet in samenwerking met het Nederlands Cochrane Centrum. In november van dit jaar zal er een Masterclass voor onderzoekers in de kinderoncologie plaatsvinden.

Niet alleen zullen we het nodige moeten doen aan onderwijs en opleiding van medici, maar ook zullen medici uit hun ivoren toren moeten durven komen. Ze zullen nieuwsgierig moeten zijn naar de mogelijkheden die biologisch onderzoek kan bieden, moeten aangeven bij welke patiëntengroepen en aandoeningen er klinische vragen zijn, die mogelijk met fundamenteel onderzoek opgelost kunnen worden. Clinici zullen in figuurlijke zin patiënten naar het laboratorium moeten brengen, niet alleen de successen van medisch handelen, maar ook de frustraties.

De gehele ploeg van de neuroblastoom onderzoeksgroep heeft met Jeroens ouders gesproken en is bij Jeroen op bezoek geweest toen de diagnose neuroblastoom werd gesteld. De onduidelijkheden omtrent de keuze van de therapie en de onzekerheid over de afloop van de therapie kwamen toen duidelijk naar voren. Op verzoek van Jeroens ouders hebben zij ongeveer drie jaar later op de polikliniek nogmaals met het neuroblastoomteam gesproken over het verloop en de afloop van Jeroens behandeling. Ontmoetingen als deze vinden met enige regelmaat plaats tussen patiënten en CREST-onderzoeksteams. Zowel voor de onderzoekers als voor de dokters zijn zij zeer motiverend.

Mijne dames en heren, ik heb u geschetst dat we in de kinderoncologie succesvol zijn in het genezen van kinderen met kanker, maar niet succesvol genoeg (we genezen niet alle kinderen). Wij zijn ook niet slim genoeg: de huidige therapieën zijn niet specifiek genoeg voor kankercellen en hebben daardoor teveel bijwerkingen op lange termijn. Wetenschappelijk onderzoek naar genontregelingen in kindertumoren zal betere diagnostische classificatie en betere prognostische factoren opleveren om een betere keuze uit de huidige therapeutische mogelijkheden te kunnen maken. Toegenomen inzicht in de belangrijke genontregelingen in kinderkanker zal bovendien de ontwikkeling van rationele medicijnen die specifiek gericht zijn tegen die ontregelingen in de betreffende kankercellen mogelijk maken. Ik ben ervan

overtuigd dat door gemotiveerde samenwerking tussen briljante biologen, kritische clinici, intelligente informatici en grootschalig denkende chemici de revolutie in de kankerbehandeling een feit zal kunnen worden en hoop dan ook dat we uiteindelijk alle kinderen met kanker kunnen genezen zonder 'late effecten' van de behandeling.

Ik heb gezegd.