

Een uitgave ter gelegenheid van de Kanker Genomics Marktplaza, 28 maart 2009

Genenpaspoort van kanker: betere kansen voor de patiënt

De laatste ontwikkelingen in kankeronderzoek





Genenpaspoort van kanker: betere kansen voor de patiënt

De laatste ontwikkelingen in kankeronderzoek

Inhoud



Voorwoord: Kankeronderzoek blijft nodig!	5
Het genenpaspoort: wat is het en wat kun je ermee als je kanker hebt?	6
Soms werkt het niet en moeten we een ander middel inzetten	10
Nieuwe therapieën: vooral doelgericht, maar toch ook weer breder	14
Nacontrole: wat, waarom, wanneer en hoe lang?	18
Nazorg is voorzorg!	19
De patiënt en de onderzoeksagenda	20
Lichaamsmateriaal voor onderzoek: wil de eigenaar zich melden?	22
Iets uit de natuur, dat kan toch nooit slecht zijn?	24
Verstoorde seksualiteit: wees eerlijk en kaart het aan	26
Eten, drinken en kanker. Wat is wijs?	28
Trials: hoe werken ze en wie kunnen eraan meedoen?	30
Erfelijke kanker: het treft hele families	32
Zorgverzekeraars en patiënten: samenwerken in kwaliteitsslag	34
Colofon	36

Voorwoord



Kankeronderzoek blijft nodig!

Op 2 februari 2009 meldde het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) dat in 2008 kanker doodsoorzaak nummer één is geworden. Voor het eerst overleden meer mensen aan kanker dan aan hart- en vaatziekten. De belangrijkste oorzaak voor de wisseling van positie is de spectaculaire daling van sterfte door hart en vaat ziekten van 45 naar 30 procent. Verbeterte levensstijl en verbeterde behandeling zijn daarvan de belangrijkste oorzaken. Hoewel door de vergrijzing het aantal sterfgevallen door kanker van jaar tot jaar toeneemt, is het risico om door deze ziekte te overlijden sinds eind jaren tachtig juist gedaald, aldus het CBS. Dus ook met het voorkomen en bestrijden van kanker zitten we op de goede weg, mede dankzij jarenlange investeringen in voorlichting en wetenschappelijk onderzoek. KWF Kankerbestrijding heeft daarin een voortrekkersrol gespeeld. Maar we zijn er nog lang niet en wetenschappelijk onderzoek naar kanker blijft nodig.

De laatste jaren is enorme vooruitgang geboekt in ons begrip van wat kanker eigenlijk is. We weten nu dat kanker ontstaat door kleine beschadigingen aan het DNA in onze lichaamscellen. We beginnen ook steeds meer inzicht te krijgen in welke stukjes DNA, oftewel welke 'genen' precies beschadigd zijn en ervoor zorgen dat normale lichaamscellen ontspreiden tot kankercellen. Met deze kennis proberen we stapje voor stapje de diagnose van kanker en het daarbij behorende behandelplan te verbeteren. Ook proberen we nieuwe medicijnen te ontwikkelen die doelgericht op kankercellen inwerken en normale lichaamscellen met rust laten.

Het Cancer Genomics Centre (CGC) specialiseert zich in dergelijk wetenschappelijk onderzoek naar genen en kanker en is een van de topcentra op dit gebied in Nederland. Opgezet met middelen vanuit het Netherlands Genomics Initiative (NGI) is het CGC een samenwerking van onderzoeksgroepen uit het Nederlands Kanker Instituut Amsterdam, het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, het Hubrecht Instituut Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Naast het doen van onderzoek naar kanker en genen, wil het CGC ook graag laten zien wat dat 'kanker genomics' onderzoek inhoudt en wat het voor de patiënt met kanker betekent.

Met dit boekje, uitgebracht ter gelegenheid van de tweede editie van 'Kanker Genomics Markt Plaza' op 28 maart 2009, biedt het CGC u graag een impressie van de activiteiten die het centrum op deze dag gezamenlijk met KWF Kankerbestrijding en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) presenteert en waaraan vele professionals, onderzoekers en (patiënten)organisaties meedoen.

Hans Bos, Wetenschappelijk directeur
Annelies Speksnijder, Managing director
Cancer Genomics Centre

Het genenpaspoort: wat is het en wat kun je ermee als je kanker hebt?

Het ontrafelen van de biologische functie van alle elementen in het erfelijk materiaal – het genoom. Dat is het onderzoeksgebied van prof. dr. Edwin Cuppen. Wij vroegen hem wat persoonlijke genomische informatie te bieden heeft, wat dat betekent voor mensen met kanker en welke maatschappelijke consequenties deze kennis met zich meebrengt. “Ik denk dan bijvoorbeeld aan de ethische aspecten van ‘personal genomics’ en de vraag of het beschikken over je eigen genenpaspoort een zegen is of juist niet. Vooral in het geval van kanker.”

“Om te beginnen moeten we de mogelijkheid van een genenpaspoort breder zien”, steekt Cuppen van wal. “Wat is er nu eigenlijk vastgelegd in het erfelijk materiaal? Hoe komt het dat iedereen van elkaar verschilt, zowel uiterlijk als innerlijk? En waardoor ontwikkelen mensen ziektes zoals kanker?”

Evenveel als een vlieg

Brengt de bekendmaking in 2001 dat een eerste versie van het menselijk genoom in kaart is gebracht eindelijk uitkomst? Was de code nu echt gekraakt? Nee, relativeert Cuppen. “Natuurlijk was dat zowel wetenschappelijk als historisch gezien een mijlpaal. Maar van écht gekraakt kunnen we toch nog steeds niet spreken. Het menselijk genoom blijkt toch dermate ingewikkeld dat het nog steeds een grote uitdaging

is uit te zoeken welke elementen in het erfelijk materiaal een functie hebben en wat deze is. We weten bijvoorbeeld dat van de zeker drie miljard DNA-letters maar zo’n anderhalf tot twee procent de code bevat met instructies voor alle onderdelen die het leven mogelijk maken: de eiwitten. Zij zijn zowel de bouwstenen waarmee allerlei structuren zich kunnen vormen (haren, spieren, botten, etc.), als de werkpaarden van iedere cel. En tot een ieders verbazing bleek het aantal van deze eiwitcoderende genen bij mensen vrijwel hetzelfde als bij een worm of een vlieg: rond 25.000. Dat betekent dat er bij de mens allerlei regelsystemen aanwezig moeten zijn die ervoor zorgen dat wij met hetzelfde aantal genen veel complexere functies kunnen uitvoeren. Dus er moet nog wel wat onderzoek gebeuren. Niet alleen is nog maar een deel van het eiwitcoderende DNA bestudeerd, vraag is ook welke elemen-



Edwin Cuppen
Hubrecht Instituut,
Utrecht

Met zijn ontdekking in 1866 van overerfbare 'eigenschappen' bij erwtenplanten, stond de Augustijner monnik Gregor Mendel aan de wieg van de genetica. Echter zonder het woord 'gen' te gebruiken. Dat komt pas begin 20ste eeuw in gebruik als onderzoekers aantonen dat bepaalde menselijke ziekten worden veroorzaakt door aangeboren fouten en dat volgende generaties deze fouten erven. Weliswaar was hiermee de medische genetica geboren, maar kennis van de samenstelling van chromosomen en genen ontbrak nog volledig. Laat staan van het DNA als drager van dat erfelijk materiaal. Dat wordt in 1943 bekend. Met de ontdekking van de moleculaire structuur van DNA wordt tien jaar later duidelijk hoe de erfelijke eigenschappen worden doorgegeven aan het nageslacht. Later blijkt dat dit niet geheel foutloos gaat. Bij iedere celdeling kan tijdens het verdubbelen één op de miljard DNA-letters foutief gekopieerd worden. Dat valt dan wel mee, zou je denken. Maar omdat het DNA in iedere cel enige miljarden letters telt, het menselijk lichaam miljarden cellen bevat, en cellen vaak kunnen delen, treden deze fouten toch regelmatig op. Meestal herstellen DNA reparatiemoleculen die in iedere cel aanwezig zijn ze, maar soms ook niet. Met als mogelijk resultaat een ziekmakende mutatie.

ten in het niet-eiwit coderende deel verantwoordelijk zijn voor deze complexe regulatie die ons tot mens maakt. En waar bevinden ze zich? Vooral van deze elementen verwachten we dat er in de komende jaren meer worden ontdekt.”

Hooggespannen verwachtingen

Wat weten we nog meer van het genoom? Dat het in zijn geheel zo'n drie miljoen verschillen bevat tussen twee willekeurige individuen. Liggen deze verschillen in eiwitcode-

rende of regulerende DNA-sequenties dan is er een mogelijk effect op uiterlijke kenmerken zoals oog- en haarkleur. Daarnaast kunnen deze verschillen een verhoogde of verlaagde kans op het ontwikkelen van bijvoorbeeld kanker met zich meebrengen. Onderzoek op dit gebied – de samenhang tussen genetische informatie en biologische kenmerken, maar ook ziekten en ziektegevoeligheid – is het gebied van de genoombiologie. De verwachtingen van genoombiologisch onderzoek zijn hooggespannen. Door de

huidige technische ontwikkelingen op het gebied van DNA-sequencing (het 'lezen' van de DNA lettercode) zijn er spectaculaire mogelijkheden, voorspelt Cuppen. "Konden we zo'n tien jaar geleden 2.000 DNA-letters op een dag lezen, nu zijn dat er zo'n 2 miljard. En ook nog eens veel goedkoper. Een niet te stoppen trend, ook door de betrokkenheid van commerciële partijen. Door gebruikmaking van de nieuwste technologieën kunnen we straks het hele erfelijk materiaal van een individu in een enkele analyse aflezen. Daarmee komt de droom van genoombiologen – individuele menselijke genomen snel en goedkoop in kaart brengen – heel dichtbij."

Voorspellend genenpaspoort

Op naar het duizend dollar genoom dus! Dat wil zeggen: een individueel genoom – drie miljard letters – voor nog geen duizend dollar in kaart gebracht. En zo snel, dat je erop kunt wachten. Hamvraag is natuurlijk: wat moet je ermee? Waarom willen mensen over hun persoonlijke genoominformatie – je eigen genenpaspoort dus – beschikken? Bijvoorbeeld omdat een genenpaspoort zou kunnen voorspellen of je een verhoogd risico loopt op bepaalde erfelijke ziektes, hoge bloeddruk, hartfalen, depressiviteit. Maar dat kan alleen maar als je de functie van genomische elementen kent en de gevolgen van genetische variatie. En dat is nu nog niet het geval. Daar is nog veel onderzoek naar nodig, zeker omdat bij veel ziekten vaak meerdere genen en meerdere variaties betrokken zijn. Daarbij: een risico wil niet zeggen dat je ook bepaalde ziektes of aandoeningen krijgt. Omgevingsfactoren zoals roken en voeding spelen hier ook een rol in.

Consequenties

Negatieve consequentie van deze kennis zou zijn dat bijvoorbeeld zorgverzekeraars hun premies op gegevens uit zo'n paspoort afstemmen. Of werknemers die op grond daarvan iemand al of niet zullen aannemen of ontslaan. Maar

Chromosomen zijn onderverdeeld in genen met elk een vaste plaats op een chromosoom. Die genen bestaan uit DNA dat is opgebouwd uit een reeks van vier verschillende DNA-letters G,A, T en C. Deze letters kunnen in oneindig veel combinaties achter elkaar – sequenties geheten – voorkomen. Ze zijn georganiseerd in lange kralensnoeren waarbij de volgorde van die DNA letters de code vormt waarmee de erfelijke informatie is opgeslagen. Twee kralensnoeren tezamen vormen een sterk georganiseerde structuur, de dubbelhelix. Deelt een cel zich, dan raken de snoeren los van elkaar en verdubbelen zich, waardoor er twee dubbelhelixen ontstaan. Daarna gaat de ene dubbelhelix naar de ene dochtercel en de andere naar de andere en is het erfelijk materiaal doorgegeven.

er zitten natuurlijk ook positieve kanten aan. Behandelingen zouden echt geïndividualiseerd kunnen worden, wat veel efficiënter werkt en kostenbesparend is. Verder zou elk individu met behulp van zijn eigen genoominformatie bepaalde preventieve maatregelen kunnen nemen zoals het aanpassen van de levensstijl, regelmatige diagnostische onderzoeken of zelfs preventieve behandelingen of medicatie. In feite gebeurt dit al bij vrouwen met een erfelijke aanleg voor borstkanker die preventief hun borsten kunnen laten amputeren. Maar wil iedereen zijn of haar hele leven op deze manier leiden? Om maar te zwijgen van de ethische aspecten zoals wat kennis van dit al met iemand zelf en zijn omgeving doet. Want het betreft natuurlijk hele families, van ouders tot nakomelingen. Wie is de eigenaar van de informatie en waar wordt het bewaard? En hoe zit het met de privacy?

De ontwikkelingen zijn echter niet meer te stoppen, de technologie is er en met een flinke zak geld kan je via internet je genenpaspoort laten bepalen. Vraag is hoe de maatschappij, van de medische genetica tot het communiceren erover, ermee kan en zal omgaan als het beschikken over je eigen genoominformatie gemeengoed is.

The background of the page is an abstract composition. It features a light blue background with a grid of small, semi-transparent spheres. Some of these spheres are larger and more prominent, appearing in shades of orange, red, and yellow. The overall effect is a sense of depth and complexity, reminiscent of a molecular or cellular structure.

Genenpaspoort van tumor

Een belangrijke nieuwe stap in een betere diagnose en behandeling van de individuele patiënt – en eveneens heel dichtbij – is het ‘genenpaspoort van een tumor’. Daarin is te lezen welke afwijkingen er in de tumorcellen aanwezig zijn die ervoor zorgen dat ze kunnen ontsnappen aan de controlesystemen van het lichaam en zich ongecontroleerd gaan delen. Kanker is immers een ziekte van het DNA. Als daar iets mis gaat en zich over de tijd mutaties (fouten in de DNA letters) opeenstapelen, dan kan een normale lichaamscel op den duur ontsporen tot een tumorcel. Gelukkig zijn hier zeker vijf of zes mutaties voor nodig. Onder andere in genen die zijn betrokken bij de groei en het uitzaaien van de tumor. Maar ook die verantwoordelijk zijn voor de vorming van bloedvaten in het omliggende weefsel waardoor de kankercel een eigen route creëert om zich van bloed te voorzien. Genen die celdeling en -groei remmen zijn in een tumor juist minder actief. Maar welke genen precies zijn veranderd verschilt van individu tot individu. Inzicht daarin helpt bij het aanpassen van een behandeling aan die individuele situatie.

Bij een erfelijke aanleg voor kanker erf je een mutatie van je ouders en is de kans om kanker te krijgen groter, juist omdat je die mutatie al bij de start van je leven hebt. Heel bekend is de erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker door mutaties in het BRCA1 of 2 gen. Deze is terug te vinden in het individuele genespaspoort, zonder dat er sprake hoeft te zijn van een tumor.

Bij de niet-erfelijke vormen van kanker hebben we al met een tumor te maken. Daardoor is de situatie anders en biedt alleen genanalyse van de tumor ofwel het genespaspoort van de tumor uitkomst. Er bestaan al genetische tests die aantonen dat er verschillen zijn tussen genen in die tumor en in normaal weefsel daaromheen. De verwachting is dat met dit doel ook tumorweefsels in de toekomst gesequenced gaan worden, waarmee het genespaspoort van een tumor werkelijkheid is.



Soms werkt het niet en moeten we een ander middel inzetten



Hoe komt het dat kankermedicijnen niet bij alle patiënten even werkzaam zijn? Een vraag die genomics onderzoek bij uitstek kan beantwoorden, zo toonde ook prof. dr. René Bernards aan. “Daardoor hebben we ontdekt dat een bepaald gen veroorzaakt dat trastuzumab (Herceptine) niet (meer) werkt. De vraag is dan natuurlijk: welke behandeling kan ervoor in de plaats komen? Ook daarvoor biedt onze ontdekking een belangrijk aangrijpingspunt.”

Anvankelijk werd trastuzumab alleen ingezet bij uitgezaaide borstkanker met een hyperactief HER2 gen. Dat wil zeggen in ongeveer een kwart van alle borstkankers. Later bleek het ook zeer doeltreffend als adjuvante behandeling van niet-uitgezaaide borstkanker met als resultaat een spectaculaire reductie van de kans op terugkeer van borstkanker.

Geen echt wondermiddel

Helaas blijkt een aantal borstkankerpatiënten om onbekende redenen niet op trastuzumab te reageren. We spreken dan van resistentie. Een onderwerp waar Bernards ons alles over kan vertellen. “Heb je eenmaal uitzaaiingen, dan ontstaat die resistentie voor trastuzumab vroeg of laat. Een echt wondermiddel is het dus niet, want dan zouden al die uitzaaiingen verdwijnen. Het succes ervan als adjuvante behandeling ligt

erin dat het om een relatief klein aantal kankercellen gaat dat het moet aanvallen. Daardoor is de kans heel klein dat die resistent worden: hoe meer cellen er in het geding zijn, hoe groter de kans dat er cellen tussen zitten die resistent worden. Dat zijn de cellen die doorgroeien tot een grote tumor. In ‘t Engels heet dat een ‘acquired resistance’ en in ‘t Nederlands ‘verworven resistentie’. Als je dan geen middel vindt dat wel werkt, is er een probleem.”

Verkliekers

De oorzaken voor deze ongevoeligheid kunnen van alles zijn. Bij kanker is de enige manier om daarachter te komen ‘trial and error’, dus eerst proberen, kijken of een middel effect heeft en zo niet, dan een ander middel proberen, etc. Daar gaat natuurlijk kostbare tijd mee verloren. Een ongewenste situatie, temeer daar de kankercellen dan doorgroeien en het



René Bernards
Nederlands Kanker Instituut,
Amsterdam

Bij de behandeling van kanker gaat het altijd om twee basisvragen: wie heeft aanvullende (adjuvante) behandeling nodig na verwijdering van de tumor en welk middel uit de vele is het meest geschikt voor deze patiënt? Van alle patiënten met uitzaaiingen reageert gemiddeld slechts een kwart op een bepaalde behandeling. Daar kom je meestal pas na verloop van tijd achter. Onaangenaam voor de patiënt, want die heeft dan een belastende behandeling met bijwerkingen achter de rug die ook nog eens onwerkzaam was. Lange tijd wist men niets tot weinig van de moleculaire oorzaak van kanker en daarom deelde men kankers in aan de hand van het orgaan waarin het optrad (bijvoorbeeld longkanker, darmkanker). In de afgelopen 25 jaar is bekend geworden dat ook tumoren binnen één orgaan zeer verschillend kunnen zijn omdat elke tumor een unieke set genetische veranderingen heeft ondergaan. Deze heterogeniteit van ogenschijnlijk vergelijkbare tumoren verklaart waarom zij ook verschillend op eenzelfde therapie reageren. Ze hebben dus een individuele behandeling nodig, die gericht is op de specifieke veranderingen in die tumor. Deze geïndividualiseerde behandeling van kanker wordt ook wel 'therapie op maat' genoemd en is de toekomst van kankerbehandeling.

steeds moeilijker wordt de grotere tumormassa te bestrijden. Je zou dus het liefst het meest werkzame middel direct inzetten, maar niet elke individuele patiënt heeft hetzelfde nodig. Er zijn dus 'verklippers' nodig die vertellen of iemand wel of niet op een bepaald kankermiddel zal gaan reageren. Biomarkers heten die verklippers. Om de biomarkers te vinden die kunnen vertellen of een patiënt wel of niet op bijvoorbeeld trastuzumab zal reageren worden genetische hulmidelen ingezet.

Genen uitschakelen

Helaas is nog lang niet van alle 20.000 genen die de mens heeft bekend wat zij doen. Op dit moment is dat van ongeveer 5000 bekend, maar van de overige 15.000 is dit nog een raadsel. Ze zullen wel ergens toe dienen, maar het is onbekend waarvoor. Daartussen zou dus ook een gen kunnen zitten dat een rol speelt bij resistentie tegen trastuzumab, was het idee van Bernards en zijn onderzoekers. "Vandaar dat we al die genen één voor één zijn gaan

uitschakelen om te zien wat er gebeurt. Eigenlijk een heel simpel principe, vergelijk het maar met een enorm paneel met schakelaars waarvan je niet weet waar ze toe dienen. Dan is het 't eenvoudigst om gewoon maar de stroom aan te zetten, de schakelaars één voor één uit te doen en te kijken wat er gebeurt."

Dat stuk voor stuk uitschakelen van 20.000 genen gebeurde in het laboratorium, met behulp van een kweek – een bakje – van een miljoen kankercellen die het HER2 eiwit maken en daarom gevoelig zijn voor trastuzumab. Bernards' lab was de eerste ter wereld die dat uitschakelen van genen op grote schaal onder de knie heeft gekregen." Bij dat laboratoriumonderzoek was voor ons één vraag interessant: stel ik heb een borstkankercel die tot nu toe reageerde op trastuzumab. Kunnen we die cel daar nu ongevoelig voor maken door een bepaald gen uit te schakelen? Dat ging als volgt: in die kweek maakten we een groepje van 500 borstkankercellen waarin gen 1 is uitgeschakeld, een van 500 waarin gen 2 is uitgeschakeld, en zo verder. Dat is zo gepiept, kost een uurtje. Maar de technologie hiervoor ontwikkelen kostte zeker een jaar of twee en ruim 2 miljoen euro! Vervolgens voegden we trastuzumab toe aan die kweek waardoor alle cellen aanvankelijk stoppen met delen, net als bij de kankerpatiënt die het middel krijgt. Maar dat veranderde toen we de kweek een paar weken zijn gang lieten gaan. Toen zagen we ineens in een bepaald groepje een soort kolonie van cellen die gewoon waren doorgegroeid, ondanks de trastuzumab. Uitzoeken welk gen in die resistente cellen was uitgeschakeld was een koud kunstje."

Goede voorspeller

Nu wist Bernards wel welk gen in principe resistentie tegen trastuzumab kan veroorzaken – een gen dat bekend is onder de naam PTEN – maar nog niet of het dat ook bij borstkankerpatiënten zou doen. "Daarvoor zijn we gaan kijken naar tumorweefsel met een HER2-overexpressie van patiënten die hier in het ziekenhuis ooit met trastuzumab zijn behandeld. En

daaruit bleek dat dit gen inderdaad een goede voorspeller is, want dat PTEN gen was ook uitgeschakeld in tumorweefsel dat niet meer op de trastuzumab reageerde." Wel is er nog aanvullend onderzoek nodig voordat deze vinding ook in de praktijk kan worden toegepast. Pas als je in een grote groep patiënten kan aantonen dat een test die respons op een therapie voorspelt ook echt betrouwbaar werkt, kan zoiets in de routine van de borstkankerbehandeling worden ingepast. Bij darmkanker bestaat er een vergelijkbare situatie met het geneesmiddel cetuximab (merknaam Erbitux). Ook dit middel is niet altijd werkzaam. Nu is recent gebleken dat darmkankerpatiënten met een mutatie in het KRAS gen slecht reageren op dit middel. Dus ook hier maakt genonderzoek het mogelijk te voorspellen of het middel cetuximab zal aanslaan. In de EU mag je het dan ook alleen geven als uit een genetische test blijkt dat deze bewuste KRAS genmutatie er niet is. Het KRAS gen is dus de verklikker (biomarker) die voorspelt of de therapie met cetuximab zal werken.

Andere eiwitten

"Om zeker te weten of iemand al dan niet zal reageren op trastuzumab" vervolgt Bernards, "zou je daar in de toekomst dus eerst een voorspellende test voor moeten inzetten die aantoont welke patiënten slecht zullen reageren. Maar daarmee zijn we er natuurlijk niet. Want wat gebeurt er met patiënten die ongevoelig blijken te zijn? Wat geven we die dan? Het zou 't mooist zijn als we direct een ander middel in de aanbieding zouden hebben waar iemand dan wel op zal reageren. Ons onderzoek suggereert dat we bij deze mensen misschien beter andere eiwitten kunnen aanpakken. Het gaat hier om zogenaamde kinase enzymen (zie p. 13) die onregelmatig zijn bij deze trastuzumab-resistente patiënten. Ook dat hebben we ontdekt in celkweekmodellen, maar de route van klinische studies die nodig is voor registratie, is nog lang. Pas daarna kun je zo'n nieuw middel daadwerkelijk aan patiënten die niet meer op trastuzumab reageren aanbieden."



Kinases aan de bron van kanker

Een kinase is een enzym dat fosfaatgroepen aan een eiwit koppelt. Bijna alle activiteit in ons lichaam wordt gecontroleerd door het hangen van fosfaatgroepen aan eiwitten of het weghalen ervan. Dit alles aangestuurd door signalen vanaf het celoppervlak naar de celkern, het zogenaamde signaaltransductiepad. In goed Nederlands ook wel de 'emmertjesbrigade' genoemd omdat een ketting van eiwitten achtereenvolgens allerlei signalen doorkrijgt om iets te gaan doen, wat een keten van activiteiten teweegbrengt. Als laatste signaal krijgt de celkern een opdracht. Om te gaan delen bijvoorbeeld. Die emmertjesbrigade is in kanker vaak ontregeld, waardoor halverwege de keten eiwitten – die kinases – signalen gaan afgeven aan de kern zonder dat er een opdracht was vanaf het celoppervlak. Met als gevolg dat de cel ongecontroleerd gaat delen. Die kinases staan dus vaak aan de bron van kanker. Of doordat ze zelf zijn gemuteerd of doordat ze door een of andere gebeurtenis zijn ontregeld. Gelukkig zijn er geneesmiddelen die precies op die kinases passen en ze remmen. Gleevec doet dat bijvoorbeeld erg goed bij sommige leukemiepatiënten.

Nieuwe therapieën: vooral doelgericht, maar toch ook weer breder

Sinds enige tijd is het begrip 'doelgerichte medicijnen' iets dat ook onder kankerpatiënten steeds bekender wordt. Wat er precies onder wordt verstaan, het onderzoek ernaar en hoe zo'n doelgericht medicijn weet waar het naartoe moet legt dr. Stefan Sleijfer ons uit. "Eigenlijk is 'doelgericht' niet het juiste woord want een pilletje weet uit zichzelf echt niet waar het naartoe moet."

Niet als chemo- of hormoontherapie komen doelgerichte medicijnen via het bloed overal in het lichaam. Daarbij zijn zij niet altijd alleen maar gericht tegen doelwitten die zich in tumorcellen bevinden. Er zijn ook niet-kankercellen die noodzakelijk voor tumorgroei zijn, bijvoorbeeld cellen die bloedvaten vormen waarmee de tumor zich kan voeden. Binnen zowel die tumorcellen als die ondersteunende cellen zitten de doelwitten, vaak eiwitten of enzymen. Omdat deze enzymen chemisch actief zijn kun je daar specifieke stoffen op richten om ze te remmen of blokkeren.

Stuwende krachten

De laatste jaren zijn er voor meerdere kankersoorten middelen op de markt gekomen die hun werking hebben op, zoals de Amerikanen het zo mooi zeggen 'the driving factors of malignancy', de stuwende krachten dus die tumorcellen in staat stellen te overleven. Als zulke middelen in een bepaalde

Neem nu als voorbeeld trastuzumab dat in borstkanker met een HER2 overexpressie effect heeft op dat eiwit HER2. In een normaal, gezond lichaam komt dat eiwit weinig voor, maar in een bepaalde type borstkanker in een grote hoeveelheid. Trastuzumab herkent het op zijn route door het lichaam en bindt eraan. Het stofje is als het ware een sleutel en het eiwit een slot. Zodra de sleutel in het slot zit is er geen activiteit van het slot meer. Om dat te bereiken is er wel een enorme hoeveelheid medicijn nodig, want het grootste gedeelte gaat naar heel andere delen van het lichaam en zal het slot niet vinden. Een doelgerichte therapie zoekt dus niet actief zijn doel op als ware het een hittezoekende raket, hij beweegt alle kanten op en herkent onderweg zijn doel.

Stefan Sleijfer
Erasmus MC-Daniel den Hoed,
Rotterdam



Het genezen of langdurig onderdrukken van kanker is in de huidige klinische praktijk nog lastig. Geen tumor lijkt op een ander; sterker: elke tumorcel verschilt van zijn buurmantumorcel. En allemaal lijken ze weer sterk op normale lichaamscellen, hebben daar allerlei eigenschappen mee gemeen. Daarom is kanker een ziekte die bij mensen hoort. Wat niet wegneemt dat er altijd is gezocht naar manieren om het te genezen. En vaak met groot succes en hoopgevende ontwikkelingen. Maar juist de overeenkomsten tussen gezonde en tumorcellen maakt het ontwikkelen van medicijnen die alleen kankercellen doden zo complex. En als een middel daar goed in is, dan zullen er, juist omdat ze nooit volledig op elkaar lijken, vrijwel altijd kankercellen aan ontsnappen. Verder blijkt het een illusie dat je medicijnen kunt ontwikkelen die alleen in kankercellen actief zullen zijn en normale cellen ongemoeid laten. Wel is het door genomicsonderzoek nu mogelijk de kleine verschillen tussen gezonde cellen en tumorcellen in kaart te brengen, beter te begrijpen waarom een kankercel ontspoord en de moleculaire wissels die daarvoor verantwoordelijk zijn te identificeren. Deze wissels kunnen specifieke doelwitten vormen voor het ontwikkelen van nieuwe, op kankercellen gerichte medicijnen.

Echter, vanwege bovengenoemde heterogeniteit van tumorcellen is de laatste tendens om medicijnen minder doelgericht, maar juist weer wat breder in te zetten. Het testen daarvan vergt weer nieuw onderzoek, van voren af aan.

dosis alleen deze stuwende factoren aanpakken, kan het gaan om actieve kankermedicijnen. En omdat die zich uitsluitend op die factor richten waar een kankercel afhankelijk van is terwijl gezonde cellen minder afhankelijk van deze factor zijn, hoop je op veel minder bijwerkingen dan bijvoorbeeld een chemotherapie veroorzaakt. Helemaal zonder is nu nog toekomstmuziek. Elk middel, ook de doelgerichte therapieën, laten organen waarin zich dezelfde doelen, de eiwitten dus, bevinden als in de tumor, niet

ongemoeid. Ook daar doet het medicijn zijn werk en ontstaan er dus bijwerkingen.

Doelwitten

Sleijfer's vakgebied is het onderzoeken van nieuwe medicamenten binnen de groep van doelgerichte medicijnen. "Dit gebeurt steeds meer vanuit het doelwit van het medicijn zelf dan vanuit het tumortype. Dat wil zeggen dat het om middelen gaat die mogelijk op meerdere tumorsoorten

toepasbaar zijn. Het is ook wel een logische gedachte aangezien zo'n doelwit vaak een rol speelt in meerdere tumortypen. Maar dat weet je natuurlijk niet zeker." Om daar achter te komen zijn wel zo'n tien jaar sleutelen mee gemoeid. Te beginnen met een onderzoeksinstituut of een fabrikant die in een laboratorium bijvoorbeeld zo'n veelbelovend doelgericht middel heeft ontwikkeld. Maar kun je iets wat in het lab veelbelovend is wel veilig aan mensen geven? Dat onderzoeken is dus stap één: een fase 1 trial waarbij het middel voor 't eerst bij mensen wordt getest en wordt gekeken of het in het lichaam doet wat je ervan verwacht.

In fase 2 is de onderzoeksvraag voor welke tumorsoort het middel toepasbaar is. Reageert er in deze fase een van tevoren bepaald percentage mensen met eenzelfde tumorsoort goed op, dan is het veelbelovend genoeg om naar fase 3 te gaan waarin deze nieuwe behandeling wordt vergeleken met een bestaande (zie p. 30-31).

Sleijfer is veel betrokken bij vroeg klinisch onderzoek, dat wil zeggen aan 't begin van fase 1 en 2. "Wil een middel een nieuwe standaardbehandeling worden, dan weegt een heel aantal zaken mee. Er moet altijd een balans zijn tussen effectiviteit en alle nadelen ervan. Dat zijn de mate van bijwerkingen en (on)gemak voor de patiënt. Daarbij zullen de komende jaren de kosten van zo'n nieuw middel ook steeds belangrijker worden."

Bloedvaten

Een van de laatste ontwikkelingen op het gebied van doelgerichte therapieën zijn de angiogenese- of vaat-groeiremmers. Dat zijn middelen die een factor of receptor aanpakken dat zich op normale cellen bevindt die de bekleding van bloedvaten vormen. Op zich dus geen kankercellen, maar wel cellen die nodig zijn voor de tumorgroei.

Hoe werkt dat? De groei van nieuwe bloedvaten, ook wel angiogenese genoemd, is gecontroleerd door een aantal

Voor het meten of het middel in het lichaam doet wat je ervan verwacht zijn diverse methodes, afhankelijk van het doelwit van het medicijn en waar zich dat bevindt. Soms gaat het om stoffen die in kankercellen voorkomen maar ook in de huid. Dan is het niet erg ingewikkeld om uit een stukje huid af te lezen of dat stofje ook geremd wordt door het bewuste medicijn.

aan- en uitknoppen. De aanknoppen zijn groeifactoren die de vaatgroei stimuleren, terwijl de uitknoppen remmers zijn die de groei juist tegengaan. Als er meer groeifactoren aanwezig zijn dan remmers, dan vindt nieuwe vaatgroei plaats; hebben de remmers de overhand dan stopt de groei. In een gezond lichaam is er een perfecte aan/uit balans en wel zo dat het proces uit staat. Maar in een tumor is die balans zoek en is doorgeslagen naar de 'aan-stand'.

Mechanisme

Zolang een tumor nog geen bloedvaten heeft blijft hij heel klein en gebeurt er verder weinig. Tumoren kunnen wel maanden tot jaren in deze slapende toestand doorbrengen. Pas wanneer een paar tumorcellen nieuwe veranderingen in hun DNA krijgen en daardoor stimulerende groeifactoren gaan maken, wordt de tumor wakker en wil hij gaan groeien. Maar hiervoor heeft hij wel voedsel nodig. Dat ontvangt hij omdat hij nu in staat is een aanvoerend bloedvat te vormen. Heeft de tumor na verloop van tijd een bepaalde omvang, dan wordt de afstand van zijn kern tot het bloedvat te groot om voldoende voeding te ontvangen. Met behulp van zelfgeproduceerde stoffen verleidt de tumor het aanvoerend bloedvat om kleine vaatjes aan te maken waarmee hij weer voldoende voeding vanuit het grote bloedvat haalt en verder kan groeien. Maar dat is niet het enige probleem. Zodra er bloedvaten in een tumor ontstaan kunnen de tumorcellen uit het gezwel ontsnappen en zich naar andere delen van het lichaam uitzaaien. Angiogenese is dus een essentieel mechanisme voor zowel groei als uitzaaiing van kankercellen.

Het bestaan van dit mechanisme was begin jaren '70 van de vorige eeuw al bekend. Maar voordat men doelwitten om dit te stoppen kon identificeren en stofjes die dat ook daadwerkelijk zonder al te veel bijwerkingen deden, duurde vele jaren. Dat komt omdat mechanismen, hoe logisch ze ook klinken, in de realiteit soms weer heel anders werken verduidelijkt Sleijfer. "Maar inmiddels zijn er verschillende effectieve middelen op de markt. Bevacizumab bijvoorbeeld, een monoclonaal antilichaam dat evenals trastuzumab als een sleutel op het slot gaat zitten, maar dan bij een bloedvat. Inmiddels wordt bevacizumab in combinatie met chemotherapie gebruikt en onderzocht bij verschillende tumorsoorten zoals darm- en borstkanker. De andere groep middelen blokkeert de functie van de receptor. Onlangs zijn verschillende middelen die verschillende receptoren remmen geregistreerd voor de behandeling van nierkanker, leverkanker, longkanker, borstkanker en een zeldzaam soort darmkanker, gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST). Verder onderzoek loopt om te zien of deze middelen ook werkzaam zijn in patiënten met andere soorten kanker."

Breder kijken

De ontwikkelingen op het gebied van doelgerichte therapieën zijn veelbelovend, besluit Sleijfer. "Met name omdat ze beter in staat zijn een geïndividualiseerde behandeling te geven in plaats van per kankersoort hetzelfde regime zoals dat vroeger gebruikelijk was. Toch moeten wij als onderzoekers blijven doorgaan met fase 1, 2 en 3 onderzoek zodra zich weer een nieuw perspectief aanbiedt. En beseffen dat we niet op maar één doelwit moeten focussen waar we een medicijn op richten, maar ook weer breder moeten kijken. Verder hebben we de afgelopen tijd steeds meer inzicht gekregen welke doelgerichte behandeling we aan welke patiënt moeten geven. Maar het is absolute noodzaak om dit verder te verbeteren. Dat zal alleen maar kunnen door zoveel mogelijk behandelingen in studieverband te geven."

Doelgerichte therapieën

Cetuximab en panitumumab zijn antilichamen voor darmkankerpatiënten die, net als trastuzumab aangrijpen op een groeifactorreceptor. Evenals bij borstkanker zijn ook hiervoor genen geïdentificeerd die voorspellen of een patiënt op deze middelen zal reageren. Dit wordt tegenwoordig standaard getest bij wie mogelijk voor een van beide middelen in aanmerking komt.

Voorbeelden van doelgerichte medicijnen die geregistreerd zijn of waarvan registratie is aangevraagd en de bijbehorende solide tumortypen:

Middelen die de functie van bepaalde receptoren kunnen remmen

- Imatinib: Gastro-intestinal stromaceltumoren
- Sunitinib: Gastro-intestinal stromaceltumoren, nierkanker
- Sorafenib: nierkanker, leverkanker
- Lapatinib: borstkanker
- Erlotinib: longkanker
- Gefitinib: longkanker
- Temsirolimus: nierkanker

Monoclonale antilichamen

- Trastuzumab: borstkanker
- Bevacizumab: borstkanker, longkanker, darmkanker, nierkanker
- Cetuximab: darmkanker, hoofd-halskanker, longkanker
- Panitumumab: darmkanker



Nacontrole: wat, waarom, wanneer en hoe lang?

Gewoonlijk blijven kankerpatiënten na hun behandeling nog een aantal jaren onder controle, ook wel follow-up genoemd, meestal bij één of meer medisch specialisten. Het doel van zo'n follow-up, hoe deze er inhoudelijk en organisatorisch optimaal uit ziet en hoe lang hij moet duren is op dit moment nog onduidelijk, onderhevig aan nieuwe ontwikkelingen en per tumorvorm verschillend. Weliswaar geven de bestaande klinische richtlijnen aan wat gebruikelijk is, maar wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt tot op heden, evenals onderlinge afstemming tussen en coördinatie van de betrokken specialisten.

Hoewel deze aanpak de praktijk is en aan de behoeftes van patiënten – voorlichting over, signalering van, begeleiding bij en behandeling van de gevolgen van zowel ziekte als therapie(en) – voldoet, ontbreekt de systematiek. Het moet dus anders. Vandaar het advies 'Nacontrole in de oncologie' dat de Gezondheidsraad in 2007 publiceerde.

Geleidelijk aan werd vroege opsporing van een nieuwe tumor de belangrijkste basis voor nacontrole. Voor een aantal tumoren en behandelingen biedt dit een aangetoonde winst, ook nog na vele jaren. In andere gevallen en in de huidige vorm niet, terwijl het zowel patiënten als de zorg aanzienlijk belast. Rekening houdend met de praktijk vindt de raad dat vaststellen van het doel van nacontrole altijd als eerste komt. De inhoud van het programma kan daarop worden toegesneden, maar wel als geheel systematisch onderbouwd met duidelijke al dan niet wetenschappelijke argumenten als bewijsvoering en aan de (sub)doelstellingen gekoppelde activiteiten. Is het programma alleen evidence-based, dan is meer wetenschappelijk onderzoek nodig. Psychologische, maatschappelijke en morele motieven zijn duidelijk vermeld. Ook wanneer organisatorische argumenten de doorslag geven, moet dit duidelijk zijn. Vroege opsporing van nieuwe tumoren komt er alleen – als

afsprakenschema per kankersoort – in als wetenschappelijk is bewezen dat een zinvolle interventie, die in een vroeger stadium effectiever is dan in een later stadium als er klachten ontstaan, mogelijk is. Dit geldt evenzeer voor actieve signalering van asymptomatische late effecten van de behandeling.

Voorlichting en psychosociale zorg zijn een integraal onderdeel van nacontrole. Het programma is ingebed in professionele richtlijnen per kankersoort; hulpverleners zijn bevoegd en bekwaam en wie coördineert is helder. Er is een moment van systematische heroverweging wat betreft noodzaak, inhoud en vormgeving van de nacontrole; meestal een jaar na het begin ervan. Voor het beëindigen zijn expliciete zorgvuldigheidseisen opgenomen in een nazorgplan met alle benodigde informatie, instructie en afspraken over blijvende aandachtspunten.

Tenminste eens in de vijf jaar is er een toets/aanpassing aan de hand van nieuwste wetenschappelijke inzichten. Voor het opstellen van de programma's zijn de beroepsgroepen en richtlijncommissies voor de verschillende tumoren verantwoordelijk. Ten behoeve van kwaliteit zijn er tussen de zorgverleners afspraken gemaakt over communicatie, coördinatie, continuïteit en complementariteit.

Nazorg is voorzorg!

Nazorg: een onderwerp waarin behandelaars nog erg zoekend zijn. Wat is nu precies goede nazorg? Wat willen patiënten, wat hebben ze nodig, hoe weten ze wat er is en hoe komen ze er aan? Overal in Nederland zijn onderzoekers hiermee bezig.

Onder nazorg valt een heel divers aanbod dat je op diverse plaatsen kunt vinden. In het ziekenhuis zelf bijvoorbeeld een verpleegkundig spreekuur, een psycholoog of maatschappelijk werk. Buiten het ziekenhuis zijn er de psycho-oncologische centra, een revalidatieprogramma als Herstel & Balans en de talrijke inloophuizen. Ook thuis is het ontvangen van nazorg mogelijk, bijvoorbeeld door thuisbezoek van een verpleegkundige, thuiszorg en natuurlijk de huisarts en niet te vergeten de mantelzorger. Veel patiënten hebben baat bij lotgenotencontact, een cursus waarin zij leren hoe je je beter kunt gaan voelen door uiterlijke verzorging of – in Nederland nog geen gebruik – een kuurreis.

Wie wijst de weg?

Een heel pakket dus. Vraag is hoe kankerpatiënten die er behoefte aan hebben weten wat dan 't beste is en welk moment 't meest geschikt om ermee te beginnen. Wie wijst de patiënt de weg? Wie coördineert het en in hoeverre is er een multidisciplinaire aanpak? Zou het opzetten van aparte centra voor revalidatie buiten het ziekenhuis, waar patiënten na hun behandeling terecht kunnen, het probleem oplossen?

Allesomvattende zorg

Misschien moet het woordje 'nazorg' worden vervangen door 'voorzorg'. Als deze al direct bij de eerste stappen van diagnostiek, uitslag en begin van de behandelingen – in het ziekenhuis dus – start, is meteen al de juiste voorlichting beschikbaar. En begint na je operatie de revalidatie al in je bed en het behoud van energie – bijvoorbeeld sporten met Herstel & Balans – al tijdens je chemokuren. Dus geen aparte nazorg – en eigenlijk ook geen aparte voorzorg – maar allesomvattende zorg, geïntegreerd in de behandelingen. Op deze manier is ook de 'Nazorgwijzer' van het Integraal Kankercentrum Amsterdam opgesteld, waarmee deze als geheugensteun voor de hulpverleners dient. Niet alleen als raamwerk om de nazorg op elk moment te kunnen aanbieden maar ook als inspiratie voor een nog op te stellen richtlijn. Totaalzorg uit voorzorg!

Valt nazorg in de behandelrichtlijn en zijn kankerpatiënten er via hun basispakket voor verzekerd dan is het de standaardmethode om je weer 'heel' te krijgen en om schade door of na behandelingen te voorkomen of deze te verminderen.



Onderzoek naar wat kanker nu eigenlijk is, nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen en de nawerkingen van ziekte en behandeling, er komt (gelukkig) geen eind aan. Maar wie beslist nu eigenlijk welk onderzoek op de agenda komt? En is daar ook een rol voor patiënten in weggelegd? Welke behoefte bestaat hieraan bij patiënten en hoe is deze te realiseren? Om hier inzicht in te krijgen gingen patiënten, onderzoekers en artsen met elkaar in gesprek.

De patiënt en de onderzoeksagenda

Dit alles ter voorbereiding van deze workshop, met als doel: hoe bereiken we een gelijkwaardige discussie waarin we gezamenlijk onderwerpen voor een onderzoeksagenda aandragen? Vier 'onderzoekswaardige' thema's werden tijdens deze bijeenkomst besproken: verbetering vroegdiagnostiek, late gevolgen van de behandeling, korte termijneffecten en communicatie. Deelnemers aan deze workshop horen in detail de resultaten van deze bijeenkomst en zijn van harte uitgenodigd daar tijdens een discussie hun inbreng aan toe te voegen.

Hoe kwamen deze thema's tot stand?

Voorafgaand aan de bijeenkomst brachten de aanwezige patiënten(vertegenwoordigers) onderwerpen in. Deze werden gebundeld tot de vier thema's. Tijdens de bijeenkomst vertelden de patiënten onderling en in duo's, hun ervaringsverhalen binnen de thema's. Volgende stap was deze

verhalen te vertalen naar vragen die voor meerdere patiënten en voor wetenschappelijk onderzoek van belang zijn. Daarvoor moeten de thema's de persoonlijke ervaring overstijgen en door meer mensen gedeeld worden. Vervolgens schoven de onderzoekers en artsen aan om de thema's mee te bespreken. Ook weer in duo's, maar dan in combinaties van telkens twee patiënten/twee onderzoekers of artsen. In de vorm van 'speeddaten', zodat alle thema's aan bod kwamen. Met de professionals voornamelijk als vragensteller, maar ook als vertaler van het patiëntenverhaal naar de onderzoekspraktijk.

Op deze manier werd het belang van de verschillende thema's, aan de hand van relevantie voor kankerpatiënten enerzijds en mogelijkheden/relevantie voor onderzoek anderzijds, duidelijk. Met als resultaat een lijst met onderzoeksvragen/thema's die wat betreft alle deelnemers prioriteit verdienen.

Voor het thema **vroegdiagnostiek** zweren de onderzoekers/artsen bij een multidisciplinaire aanpak. “En een open mentaliteit, zodat wij naar de juiste specialist verwijzen”, aldus een van hen. “Gelukkig houdt het multidisciplinair overleg je wel waakzaam.” Maar ook betere voorlichting, bijvoorbeeld naar huisartsen en bijscholing over zeldzame tumoren werden genoemd. Volgens de patiënten is vroegdiagnostiek ook een kwestie van goede organisatie binnen het ziekenhuis en meer intercollegiaal overleg met snellere doorverwijzing bij onbegrepen klachten. Eigenlijk ook multidisciplinair, dus. Maar daar komt nog iets bij, zo vond een patiënt. “Ook tussen arts en patiënt moet er overleg zijn, over waar ze op moeten letten, op welk signaal van het lichaam. En dan de apotheker er veel sneller bij betrekken.”

We zouden veel alerter moeten zijn op **late bijwerkingen**, zo moesten de professionals toegeven: ook als zich die na tien jaar voordoen. En ze moeten, zeker bij nieuwe behandelingen, in kaart worden gebracht. “Misschien zou daar zelfs een soort ‘late effectenpoli’ voor moeten komen”, opperde een arts. Eigenlijk moet je voor kankerbehandelingen levenslange dossiers hebben. Is het EPD hiervoor niet geëigend? Men was het eens met de patiënten dat voor late bijwerkingen het bijhouden van een dagboek een goed instrument is. Onderzoekers voegden daar nog aan toe dat dit niet alleen in klinisch verband geldt, maar ook in onderzoeksverband. “Daarin zou analyse van dagboeken nieuw licht kunnen werpen op het voorkomen van late effecten.” Of bijwerkingen goeddeels verdwijnen door frequenter toepassen van doelgerichte therapieën, daar is pas over tien à twintig jaar iets over te zeggen, zo hoorden de patiënten tot hun teleurstelling.

De door patiënten veelgenoemde **korte termijn effecten** betroffen vooral neuropathie (zenuwpijn) en Vitamine B12 tekort. Artsen erkennen de ernst van met name perifere neuropathie. “Er wordt veel onderzoek naar gedaan en er zijn

inmiddels zeker verbeterde behandelingen beschikbaar” wist een van de onderzoekers. Volgens hem zouden patiënten vooral snel moeten worden doorverwezen naar de neuroloog om te voorkomen dat de pijn permanent wordt. Patiënten wezen op het belang van onderzoek naar gevolgen van B12 deficiëntie. Onderzoekers beaamden dat hier een lacune is. “De stem van patiënten zou zeker gehoord moeten worden en vertaald naar voorstellen voor cohort onderzoek.”

Op het gebied van **communicatie** tussen arts/patiënt valt nog wel het een en ander te verbeteren. Zowel van arts naar patiënt als andersom! Aan het eind van een gesprek terugkoppelen zou al een heel eind helpen, maar natuurlijk ook meer aandacht voor communicatie in de opleiding van artsen. Zelf vonden dezen dat ze patiënten meer assertief zouden kunnen maken door bijvoorbeeld betere voorlichting, hen op het bestaan van patiëntenverenigingen wijzen evenals op psychosociale ondersteuning. De patiënten waren zeer tevreden over belangstelling en gevoel voor begeleiding van de aanwezige artsen. Maar hoe zit het met al die anderen?

Met welke verwachtingen en intenties stapten de deelnemers in deze bijeenkomst? En hoe beviel de vorm ervan en werkte die voor iedereen? Hadden de deelnemers het gevoel echt met elkaar in gesprek te zijn geraakt? Waren ze samen tot nieuwe inzichten gekomen? Was er balans tussen de inbreng en belangen van patiënten en onderzoekers (wederzijds begrip en interesse voor elkaars verhaal) en was er sprake van inhoudelijke ontwikkeling in de loop van de bijeenkomst? Allemaal zaken waar de organisatie heel benieuwd naar was. “Ik vond in de eerste fase de gesprekken te kort, we moesten eerst aan elkaar wennen waardoor er weinig diepgang was”, zo verwoordde een onderzoeker. “Maar in de tweede sessie ging het al een stuk beter en was er een goede interactie.” Patiënten vonden het over ‘t algemeen een nuttige bijeenkomst. Helaas zonder concreet resultaat, “maar wel met begrip van de zijde van de onderzoekers voor onze problemen.”

Lichaamsmateriaal voor onder

Wetenschappers die onderzoek doen met behulp van menselijk materiaal hebben te maken allerlei privacy-beschermende maatregelen. Wetgeving laat echter al jaren op zich wachten. Wel is er de Code Goed Gebruik, ontwikkeld door de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen. En de patiënten zelf? Moeten die specifiek toestemming geven voor gebruik van hun lichaamsmateriaal? En van wie is het daarna?

Meestal hoef je als patiënt slechts wat bloed of een stukje weefsel af te staan, bijvoorbeeld voor diagnostisch onderzoek ten behoeve van een behandeling. Maar soms bestaat de behandeling zelf uit het verwijderen van een heel orgaan. Dit alles wordt restmateriaal genoemd en wordt in de eerste plaats bewaard als vergelijkingsbron ingeval de patiënt later opnieuw klachten krijgt. Maar dit restmateriaal is ook goed bruikbaar voor allerlei wetenschappelijke doeleinden. Voor de uitkomst van een onderzoek met patiëntengegevens of weefsel is het wel belangrijk dat dit bij voorkeur van alle patiënten beschikbaar moet zijn. Weigert een deel van hen toestemming, dan zouden door deze selectie van de patiëntenpopulatie de onderzoeksresultaten vertekend kunnen zijn.

Geen bezwaar

In de Code Goed Gebruik staan alle voorwaarden waaraan 'nader gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek' moet voldoen. Een van de belangrijkste daarvan is dat de patiënt hier geen bezwaar tegen heeft. Het gaat hier om een passieve instemming, zodat er, uitzonderingen daargelaten, geen expliciete, actieve toestemming nodig is voor specifiek onderzoek. Patiënten krijgen alleen informatie via de algemene ziekenhuisfolder waarin staat dat er wetenschappelijk onderzoek gedaan kan worden met

weefsel dat tijdens diagnose en behandeling afgenomen is. Wel wordt op dit moment nagedacht over de vraag of er wellicht speciale regels moeten komen voor onderzoek naar bijvoorbeeld kiembaanmutaties. Voor biobanken zijn nieuwe richtlijnen voor in de Code in de maak.

Anoniem

Alle restmateriaal waarvoor ten behoeve van gebruik passieve toestemming is gegeven mag ter bescherming van de privacy alleen anoniem of gecodeerd gebruikt worden. Op het niveau van de onderzoekers is gecodeerd materiaal anoniem; koppeling van materiaal aan persoonsgegevens is alleen mogelijk met behulp van een sleutel waarvoor het hoofd pathologie/weefselbank en onderzoeker samen verantwoordelijk zijn. Zijn er in het restmateriaal zogenaamde gevoelige bepalingen gedaan dan kan de onderzoeker de sleutel eventueel in bewaring geven bij een notaris of een andere 'trusted third party'. Daarmee is de uitslag zonder onevenredige tijd en moeite en zonder tussenkomst van de sleutelbewaarder nooit tot een persoon te herleiden. Verder moet het onderzoek worden verricht aan de hand van een onderzoeksprotocol en is er een klachtenregeling. In veel gevallen moet een medisch-ethische toetsingcommissie toestemming hebben gegeven.



zoek: wil de eigenaar zich melden?

Toestemming

Inmiddels is het Nederlands Kankerinstituut zelf gestart met een onderzoek naar de respons en de mening van patiënten wat betreft de procedure van toestemming vragen voor het nader gebruik van lichaamsmateriaal. Een deel van dat onderzoek is gewijd aan borstkankerpatiënten die tussen 1995 en 1997 gediagnosticeerd werden. Zij ontvingen onlangs een brief waarin werd gevraagd om hun toestemming voor (nader) gebruik van hun opgeslagen weefsel in een onderzoek naar BRCA1/2 kiembaanmutaties en borstkankeroverleving. Daaruit moet blijken wie draagsters van deze mutaties zijn en of het ziektebeloop bij hen anders is dan bij niet-draagsters. Bijna alle vrouwen gaven uiteindelijk desgevraagd toestemming. Een tijdrovende en achteraf gezien onnodige procedure gezien het resultaat. De meesten vonden het niet specifiek vervelend of moeilijk dat het gebruik van hun weefsel onderzoek naar erfelijke mutaties betrof. Integendeel, ze vonden dat juist waardevol. Opvallend was dat ongeveer de helft een voorkeur aangaf voor een procedure met geïnformeerde – dus actieve – toestemming. Precies het tegenovergestelde dus van de huidige (geen) bezwaar regeling. Uit aanvullende interviews bleek echter dat patiënten vooral goed geïnformeerd willen worden en dat zij al of niet actief toestemming geven veel minder belangrijk vinden. Resultaten die werden bevestigd door het tweede deel van deze studie onder recent gediagnosticeerde borst- en darmkankerpatiënten in het VUMC. 60 procent daarvan gaf eveneens aan een voorkeur te hebben voor een (geen) bezwaar procedure. Maar ook zij willen wel actief geïnformeerd worden over opslag van weefsel en mogelijk nader gebruik daarvan voor wetenschappelijk onderzoek.

Controle

Op de hoogte blijven van incidentele onderzoeksresultaten die gevolgen hebben voor toekomstige behandelingen vinden veel patiënten belangrijk. Dat strookt ook met het gevoel dat bij velen leeft dat zij graag wat controle over hun lichaamsmateriaal willen houden. Zij blijven het beschouwen als iets dat nog steeds bij hen hoort of waar zij eigenaar van zijn. De term ‘restmateriaal’ klinkt dan niet zo sympathiek, laat staan ‘afval’ (Eng.: waste). Zijn zij eenmaal overtuigd dat alles goed geregeld is en dat toekomstige patiënten ervan zullen profiteren, verdwijnen mogelijke bezwaren als sneeuw voor de zon. Ook vindt eigenlijk niemand het nodig dat – na hun dood – nabestaanden extra toestemming zouden moeten geven voor gebruik van het lichaamsmateriaal. Ongeveer eenderde deel van de patiënten in de derde studie binnen het NKI-project (zie boven) gaf eveneens aan zich nog steeds eigenaar te voelen van hun uitgenomen weefsel. Deze groep vond actief toestemming geven voor onderzoek overigens belangrijker dan patiënten die zich geen eigenaar voelden van hun lichaamsmateriaal.

Maar van wie is het lichaamsmateriaal nu in feite?

Wie tijdens diagnose of behandeling materiaal afstaat, doneert dit niet aan het ziekenhuis. Patiënten hebben er blijvend zeggenschap over, er is niets definitief. Tenzij er specifiek toestemming wordt gevraagd voor gebruik ervan of er specifiek materiaal wordt afgenomen. Maar dan nog kunnen patiënten hun toestemming te allen tijde intrekken, evenals bij de passieve toestemmingsprocedure. Dat patiënten op de hoogte moeten zijn dat hun weefsel ligt opgeslagen blijkt in de praktijk niet altijd te kloppen. Op dit punt is zeker enige verbetering nodig wat betreft voorlichting.

Uit talrijke onderzoeken blijkt dat veel kankerpatiënten naast hun reguliere behandeling ook gebruikmaken van andersoortige therapieën, ook wel 'complementaire en alternatieve therapieën' (CAT) genoemd. Waarom doen zij dat? Op welke manier helpt het hen? En wat als CAT de reguliere therapie in de weg zit of deze er zelfs gevaar door loopt? Een gewaarschuwd mens telt voor twee.

Iets uit de natuur, dat kan toch nooit slecht zijn?

Vrijwel alle mensen met kanker gaan naar het ziekenhuis en krijgen een reguliere kankerbehandeling in de vorm van chirurgie, radiotherapie en medicamenteuze therapie. Onder de laatste vallen chemotherapie, hormoonbehandeling en immunotherapie. Toch gebruikt wereldwijd zo'n 10 tot 75 procent – per land loopt dat nogal uiteen – van alle kankerpatiënten daarnaast een of andere vorm van CAT. Van kinderen met kanker zijn zelfs percentages van rond de 50 bekend.

CAT bestaat uit zeven categorieën: 1: speciale diëten (bijvoorbeeld veganistisch), 2: psychotherapie (individueel of in gespreksgroepen), 3: bewegingstherapie (met yoga als voorbeeld), 4: geestestherapie (zoals hypnose), 5: spirituele therapie (bijvoorbeeld gebed), 6: medicamenteuze therapie (zoals vitaminen, kruiden), 7: overige (meest voorkomend zijn acupunctuur en homeopathie).

Uiteenlopende redenen

In de Westerse wereld blijkt dat vooral de hoger opgeleiden in de leeftijdscategorie van de 30 tot 50-jarigen tot de CAT gebruikers behoren en dat vrouwen er opvallend vaker hun toevlucht toe nemen dan mannen. Vandaar ook het hoge percentage borstkankerpatiënten dat CAT gebruikt.

Deze hoge percentages wijzen erop dat de talrijke vormen van CAT klaarblijkelijk voorzien in een behoefte bij patiënten. Toch gebruikt niet iedereen CAT om dezelfde reden. Redenen lopen uiteen van onzekerheid over de afloop van de reguliere behandeling, adviezen van vrienden en familieleden, vertrouwen in CAT, tot behoefte aan zelfcontrole. Met de toename van het aantal mensen met kanker en verbetering van de overleving is de verwachting dat ook het gebruik van CAT in de komende jaren verder zal toenemen. Economen spreken zelfs van een groeiemarkt met een miljardenomzet!

Niet werkzaam of zelfs gevaarlijk

Hoe zit het met onderzoek naar de effecten van CAT bij de kankerbehandelingen? Weliswaar zijn er verschillende studies wat dit aangaat bekend, maar de meeste hiervan zijn niet goed opgezet of met (te) kleine aantallen patiënten uitgevoerd. Desondanks is de conclusie gerechtvaardigd dat CAT geen bewezen gunstige invloed heeft op de uitkomst van het kankerproces. Ook leven patiënten door CAT niet langer. Tegen het voortschrijden van het kankerproces zijn homeopathische middelen per definitie onwerkzaam.

Bij welke toepassing van CAT dan ook, er is nooit sprake van 'evidence based medicine'. Integendeel, het wordt de afgelopen jaren steeds duidelijker dat er aan de verschillende vormen van CAT zelfs gevaren kleven. Met als grootste risico wellicht de situatie waarin een patiënt voor CAT kiest en daarbij een bewezen, effectieve reguliere behandeling afwijst. De tragische afloop van de ziektegeschiedenis van de Nederlandse actrice Sylvia Millecam is daarvan een schrijnend voorbeeld. De enige manier om dit te voorkomen is dat patiënt en arts CAT in alle openheid met elkaar bespreken en daarbij juiste informatie met elkaar uitwisselen. Hierbij zouden artsen altijd moeten nastreven dat de patiënt met een CAT behoefte zich ook bij de reguliere geneeskunde geborgen voelt.

Natuurproducten

In deze workshop gaat de aandacht voornamelijk naar het waarom van CAT in de vorm van medicamenteuze therapie en komt de invloed van bijvoorbeeld vitaminen en kruiden ter sprake.

Onder de noemer van zelfzorggeneesmiddelen is er een scala aan vitaminen, mineralen, voedingssupplementen, natuurstoffen, kruiden en homeopathische middelen op de markt. Vooral als het natuurproducten betreft zijn patiënten vaak gerustgesteld door de opvatting dat een natuurlijk product toch nooit slecht kan zijn. De werkelijkheid is echter anders.

De natuurlijke herkomst zegt niets over de veiligheid van het product. Sterker: je kunt zelfs stellen dat juist de meest toxische of giftige stoffen uit de natuur afkomstig zijn! Voorbeelden zijn strychnine uit de braaknootzaden (*Strychnos nux vomica*) en ricine uit de bonen van de wonderboom (*Ricinus communis*). Ook een aantal sterk werkzame chemotherapeutica zijn van oorsprong natuurproducten. Voorbeelden zijn vincristine, geïsoleerd uit de bladeren van de maagdenpalm (*Catharanthus roseas*) en taxol, afkomstig uit de bast van een taxussoort of conifeer, de *Taxus brevifolia*.

Kwaliteitscontrole

Kortom, herkomst vanuit de natuur is geen enkele garantie voor veiligheid. De middelen die je bij de apotheek haalt zijn doorgaans onderworpen aan een zorgvuldige kwaliteitscontrole. Op anderszins, of via internet verstrekte middelen ontbreekt ieder toezicht. Een zeer onwenselijke situatie. Ook voor deze middelen zou wettelijke regulering zoals die voor reguliere geneesmiddelen geldt, van toepassing moeten zijn. Het belang van kwaliteitscontrole wordt nog eens onderstreept door het voorbeeld van enkele Belgische vrouwen die afslankkruiden gebruikten. Door een productiefout was daar het giftige, aristolochiazuur bevattende Chinese kruid *Aristolochia fangchi* of pijpbloem in terecht gekomen met als gevolg nierfalen en kanker van de urinewegen (urotheelcelcarcinoom).

Naast directe toxische effecten kunnen CAT ook ongewenste interacties vertonen met andere geneesmiddelen zoals chemotherapie of hormoonbehandelingen met bijv tamoxifen. CAT kunnen de werkzaamheid doen afnemen of juist bijwerkingen versterken. Een bekend voorbeeld hiervan is het populaire Sint Janskruid waar veel mensen naar grijpen bij depressieve klachten. Daarom is het van het grootste belang dat arts en apotheker op de hoogte zijn welke geneesmiddelen en CAT de patiënt gebruikt. Als deze op elkaar worden afgestemd behoedt dat de patiënt voor ongewenste effecten.



Verstoorde seksualiteit: wees e

Een workshop over kanker en seksualiteit. Een 'eng' onderwerp voor een workshop? Moet je dan met je billen bloot? Dat zal wel meevallen. Deelnemers wordt vooral gevraagd eerlijk te zijn naar zichzelf en te onderkennen dat dit thema speelt als je wordt behandeld voor kanker. Vooral als seks en intimiteit op een laag pitje staan en de partner er ongelukkig mee is maar er niet gemakkelijk over kan praten. Met als gevolg dat beiden van elkaar verwijderd raken en in een neerwaartse spiraal terecht dreigen te komen. Dat hoeft echter niet.

Een verstoord seksleven, niet meer toekomen aan vrijen of zelfs maar op andere manieren intiem zijn. Ook dat kunnen kanker en vooral de behandeling teweegbrengen. Toch is het niet zozeer de medische ingreep, maar zijn het vooral psychologische factoren die de gevolgen voor seksualiteit en intimiteit bepalen. Daarom is de emotionele verwerking van het hebben van kanker zo belangrijk en zou aandacht voor seksualiteit standaard bij de behandeling moeten horen. Zowel voor het psychologische herstel, als voor herstel van de seksuele relatie.

Voor het psychologische herstel zijn intimiteit in de partnerrelatie en steun en betrokkenheid van de partner onmisbaar. Helaas kan deze dat lang niet altijd opbrengen vanwege slaapproblemen, nachtmerries, verlies aan eetlust en concentratieproblemen veroorzaakt door langdurige stress. Of stemming van 'de patiënt' kan de partner beïnvloeden, bijvoorbeeld met angstgevoelens en als het mannen betreft erectieproblemen. En wie kent niet de verhalen over partners die het niet meer aankunnen en de patiënt ontwijken of zelfs in de steek laten.

Seksualiteit hangt vooral samen met het ontvangen van seksuele prikkels en juist daarin zijn stoorzenders actief. De

patiënt twijfelt bijvoorbeeld aan zijn/haar seksuele aantrekkelijkheid en heeft angstige of depressieve gevoelens. Door angst nemen het seksuele verlangen, de opwinding en het orgasme af en bij depressie vaak ook de zin in vrijen. Bij sommige patiënten kan dat lang duren. Ze vinden hun eigen lichaam niet meer aantrekkelijk door een operatie of door de gevolgen van een chemokuur, zoals kaalheid of veranderde lichaamsgeur. Soms ook laat de partner dat blijken. Ook dat kan de vrijfrequentie en -kwaliteit verminderen en de partners uit elkaar drijven.

Echter, beleving van seksualiteit staat niet op zichzelf en ook het omgaan met kanker niet. Laat staan de relatie daartussen. Wat zijn daarbij bijvoorbeeld de man-vrouw verschillen? En hoe het is om 'patiënt' te zijn of 'partner van'? Ook daarin verschillen mannen en vrouwen, evenals in hoe bij koppels de seks er uitzag vóór de ziekte. Voor wie een partner heeft en geen genoeg neemt met een verstoord seksleven, is het in ieder geval belangrijk dat bij hem of haar neer te leggen. Soms zal de partner dat initiatief nemen, soms de patiënt, afhankelijk van wie het meest teleurgesteld is of wie de meeste moed heeft dat aan te kaarten. Vaak kun je er samen zelf al veel aan doen. En als je vastloopt, schroom dan niet bij een hulpverlener op dit gebied aan te kloppen.

erlijk en kaart het aan

De diverse (schriftelijke) opdrachten in deze workshop zijn met name bedoeld om het voor jezelf zo duidelijk mogelijk te krijgen waarover je in je seksuele leven of je intieme relatie teleurgesteld bent na de kanker of de behandeling. Of om voor je partner zo goed mogelijk te formuleren wat je graag

weer zou willen. Maar ook hoe je het – als patiënt of partner – aan je arts of andere hulpverlener vertelt.

Wie hier actief aan meedoet zal deze workshop zeker de moeite waard vinden.

Vorig voorjaar werden de resultaten bekend uit een onderzoek onder jonge borstkankerpatiënten, uitgevoerd door de Rutgers Nisso Groep in opdracht van de Borstkanker Vereniging Nederland. Een groep waarbij een zichtbaar geschonden lichaam zijn invloed had op seks en intimiteit, evenals de vaak optredende menopauzale klachten als gevolg van de behandeling. Factoren die bij andere kankersoorten wellicht een kleinere rol spelen, maar in zijn algemeenheid zijn de uitkomsten toch interessant genoeg om samengevat te vermelden.

Zoals de invloed die de tijd op problemen met seksualiteit en intimiteit heeft. Patiënten – in dit geval vrouwen – die nog onder behandeling staan vertonen minder seksuele activiteit, beoordelen hun seksuele leven slechter en hebben beduidend meer seksuele functieproblemen dan patiënten die niet meer onder behandeling staan. Daaruit valt af te leiden dat seksuele gezondheid en het seksuele leven zich herstellen na beëindiging van de behandeling. Ook voelen de onderzochte vrouwen zich tijdens de behandeling meer schuldig over hun seksuele gedrag, hebben zij meer seksuele stress en zijn minder tevreden over hun seksleven dan daarna. Of en in hoeverre het herstel zich verder doorzet valt uit de onderzoeksgegevens niet af te leiden, hiervoor is lange termijnonderzoek wenselijk.

Bij hoeveel patiënten is van dit alles sprake? Ruim de helft van de betrokken vrouwen heeft er last van, tegenover 20 procent onder de Nederlandse populatie. Hierbij zijn noch het soort operatie noch de behandeling (met uitzondering van hormoontherapie) van invloed. Wel veroorzaken bijwerkingen veelvuldig seksuele disfuncties.

Veranderde seksualiteit blijkt in gesprekken met de arts nog steeds een moeilijk onderwerp dat aanmerkelijk minder vaak aan bod komt dan de meer medische onderwerpen. De meeste patiënten beginnen er niet zelf over, maar laten het initiatief aan de hulpverlener. Doet die ook niets, dan blijft het probleem bestaan. Daarnaast maken seksualiteit en seksuele gezondheid nog te weinig deel uit van zorg- of behandelprogramma's bij kanker. En, heel belangrijk, mogelijk zijn er te weinig medische hulpverleners in de kankertzorg deskundig op dit gebied of ervaren zij barrières om over het onderwerp te beginnen.

Eten, drinken en kanker. Wat

Heb je eenmaal kanker, hoe helpt voedsel dan bijvoorbeeld om je behandelingen beter te doorstaan? Of de bijwerkingen daarvan enigszins te verlichten? En wat kun je in je verdere leven wel of niet eten en drinken om te voorkomen dat de kanker terugkomt?

Om met dat laatste te beginnen: er gaat bijna geen week voorbij of er verschijnt weer ergens een bericht dat een of ander voedingsmiddel het risico op een bepaalde vorm van kanker vergroot, of juist verkleint. Meestal wordt zo'n bericht later tegengesproken aan de hand van uitkomsten van weer ander onderzoek. Wat kan je nog geloven als onbevangen consument? En wat als je ex-kankerpatiënt bent die zich een nieuwe, gezondere levensstijl wil aanmeten?

Bescheiden rol

Om duidelijkheid te scheppen zette in 2004 de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding de wetenschappelijke inzichten over dit onderwerp op een rijtje. En wat blijkt? Al met al is de directe rol van voeding tamelijk bescheiden. Groenten en fruit lijken het risico op sommige vormen van kanker te verlagen; alcohol en overgewicht verhogen juist de kans. De voornaamste aanbeveling is en blijft daarom: eet per dag 200 gram groente en twee stuks fruit, eet gevarieerd, wees matig met alcohol en voorkom overgewicht. Dat laatste geeft namelijk zeker een verhoogd risico. Zoals op borstkanker bij vrouwen tijdens en na de overgang en bij zowel vrouwen als mannen op darmkanker.

Risicovol drinken

Is overmatig alcoholgebruik al nooit verstandig, het draagt ook bij aan een verhoging van het risico op allerlei soorten

kanker. Zoals in het hoofd/halsgebied en van de slokdarm. Mannen hebben een risico bij meer dan drie glazen per dag; boven deze grens tevens op andere aandoeningen, zoals leverziekten, hoge bloeddruk en beroertes. Vrouwen zouden om risico's op allerlei ziekten te voorkomen niet meer dan een glas per dag moeten drinken. Intussen is het verband tussen alcoholgebruik en borstkanker overduidelijk geworden: in Nederland wordt ongeveer 7 procent van alle borstkanker veroorzaakt door alcoholgebruik. Neemt dit toe, dan vergroot ook het risico: een vrouw die dagelijks één glas alcoholische drank neemt en dit over een langere periode volhoudt, verhoogt daarmee haar risico op borstkanker met 7 tot 9 procent. Dat lijkt weinig, maar omdat borstkanker veel voorkomt zijn de aantallen toch aanzienlijk: omgerekend 740 nieuwe borstkankerpatiënten per jaar. Aan de andere kant wordt dit verhoogde risico op borstkanker ruimschoots goed gemaakt door risicoverlagen voor ziekten als hart- en vaatziekten en ouderdomsdiabetes.

Experimenteren en uitproberen

En wat als je middenin je behandelingen zit en de bijwerkingen maken dat je niets meer lust? Voedingsproblemen door kanker en/of de behandeling ervan verschillen van persoon tot persoon. Niet iedereen krijgt dezelfde klachten. Iedereen heeft zijn eigen voedingsgewoonten, voorkeuren en smaak. Daarom is zelf experimenteren en voedingsmiddelen

is wijs?

uitproberen eigenlijk het enig mogelijke. Bijvoorbeeld met bepaalde gerechten die voor je behandeling niet favoriet waren. Ook het afwisselen van zoete, zure, zoute en bittere producten kan meer zin in eten geven. En heel belangrijk: zorg dat de maaltijd er aantrekkelijk uitziet! Om misselijkheid te voorkomen is het verstandig te eten wanneer je trek hebt, in kleine porties en niets te forceren. Angst dat daardoor een tekort aan bepaalde voedingsmiddelen ontstaat is ongegrond; waar je vandaag geen trek in hebt kun je de volgende dag inhalen. Over 't algemeen is het verstandig om alleen dat te eten waar je trek in hebt en niets wat je ook maar enigszins tegenstaat. Daar is vast wel een vervanging voor.

Smaakveranderingen

Naast de bekende misselijkheid – waarvoor prima medicatie bestaat – kunnen bijwerkingen van met name chemotherapie ook andere vormen aannemen, zoals geur- en smaakveranderingen. Meestal staat hierdoor koffie als eerste tegen, gevolgd door de warme maaltijd. Daarbij geven gebakken vlees of soep de meeste problemen, maar ook alcohol en sigaretten. Maar die moest je toch al laten staan... Een opvallend verschijnsel is dat door aantasting van het smaakgeheugen bepaalde smaken niet eens meer herkenbaar zijn. Of dat de smaakbeleving een heel andere is dan je door je smaakgeheugen zou verwachten, waardoor een voorheen geliefd gerecht plotseling tegenstaat. Door het verminderd reukvermogen kan ook het goed proeven van wat je eet niet meer zijn wat het was.

Energiegebrek

Gebrek aan eetlust heeft vaak ingrijpende gevolgen: de behoefte aan energie neemt toe, maar door te weinig eten

ontstaat er juist gewichtsverlies en gebrek aan energie. Om dat te compenseren breekt het lichaam vet en spieren af, maar dat vermindert de conditie weer sterk. Zo ontstaat er een neerwaartse spiraal.

Een van de voedingsstoffen die zorgt dat er minder energie wordt verspild, maar gewicht en spiermassa behouden blijven is EPA (eicosapentaeenzuur), een vetzuur dat in vette vissoorten voorkomt. Inmiddels in bepaalde calorierijke drinkvoedingen te koop, evenals in visoliecapsules. Omdat er nog geen sluitende onderzoeksresultaten zijn, is overleg met arts of diëtist geboden.

Verder is er een overstelpend aanbod van voedingsmiddelen die een gunstig effect op de gezondheid zouden hebben omdat ze zijn 'verrijkt' met speciale voedingsstoffen. Yoghurt met bacterieculturen of sinaasappelsap met toegevoegd calcium zijn daar voorbeelden van. Soms zijn dergelijke producten een goede aanvulling bij eetproblemen. Wie naast vitamineverrijkte voedingsmiddelen ook vitamine/mineralen-tabletten gebruikt, moet opletten niet de veilige bovengrens te overschrijden. Ook hier is overleg met een diëtist altijd zinvol.

Kortom: om een behandeling beter te doorstaan en ervan te herstellen zijn een goede voedingstoestand en met name een stabiel lichaamsgewicht essentieel. Bovendien houdt een goede voedingstoestand de weerstand op peil.

Kijk op www.kwfkankerbestrijding.nl > kanker > leven met kanker > voeding bij kanker voor de voedingschecklist die aangeeft welke voeding daarvoor in aanmerking komt.



Trials: hoe werken ze en wie k

Nieuwe behandelingen, combinaties van oud en nieuw, nieuwe toedieningsschema's of andere doses, of nieuwe diagnostische methodes. Het onderzoek hiernaar staat nooit stil. Voordat nieuwe of verbeterde therapieën worden goedgekeurd hebben zij een lange weg afgelegd die wel tien jaar kan duren. Na laboratoriumonderzoek en testen met proefdieren volgt het testen op mensen. Dat gebeurt in zogenaemde trials die in drie fasen worden ingedeeld.

Anleiding voor het starten van trials is meestal dat een onderzoeksinstituut of een fabrikant in een laboratorium een veelbelovend medicijn heeft ontwikkeld, een doelgericht middel bijvoorbeeld. De eerste vraag is hoe precies je iets wat in het lab veelbelovend is aan mensen moet toedienen. Daarvoor start een fase 1 trial waarbij een voor mensen geschikte dosering wordt bepaald en het middel soms ook voor 't eerst bij mensen wordt getest. Doel is te onderzoeken welke dosering en welk toedieningsschema het beste toepasbaar is in de volgende fase. Ook wordt onderzocht hoeveel bijwerkingen er zijn en welke – indien mogelijk – of het middel in het lichaam doet wat je ervan verwacht.

In fase 1 zijn over 't algemeen kleine groepen patiënten met uitzaaiingen betrokken waarvoor geen standaardbehandeling (meer) voorhanden is. Kandidaten moeten nog in goede conditie verkeren en gemotiveerd zijn om aan een experimentele behandeling mee te doen. Welk soort kanker ze hebben is hier minder belangrijk.

In fase 2 is de onderzoeksvraag voor welke tumorsoort het middel een gunstig effect heeft. De keuze voor de tumorsoorten vindt plaats op theoretische overwegingen, maar de

veel voorkomende tumoren (borst, long, darm) worden bijna altijd onderzocht, evenals soorten waarop in fase 1 een gunstig effect bleek. Speelt bijvoorbeeld het doelwit van de doelgerichte therapie waarschijnlijk in leverkanker een belangrijke rol, dan ligt het voor de hand het fase 2 onderzoek ook op die groep te richten. Reageert daar weer een van tevoren bepaald percentage goed op, dan is het veelbelovend genoeg om naar fase 3 te gaan. Hierin zijn grote aantallen patiënten betrokken, vaak in internationaal verband. Dan wordt een nieuwe behandeling in een eerder geteste dosis vergeleken met een standaardbehandeling. Wat geeft de beste kansen op langere overleving of terugdringen van de ziekte met de minste bijwerkingen? Door de resultaten uit de eerste twee fasen is de verwachting dat de nieuwe behandeling in elk geval niet slechter is dan de standaard.

Uitskomsten kunnen in alle fasen twee kanten uitgaan, maar behandelen in studieverband is de basis van de vooruitgang in het ontwikkelen van nieuwe therapieën en inzicht in hoe tumoren zich gedragen.

unnen eraan meedoen?

Een verzoek om zo'n grote studie te starten komt vaak van een farmaceutisch bedrijf waar het laboratoriumgedeelte dan al grotendeels achter de rug is. Dergelijk onderzoek duurt lang en is heel kostbaar. Vandaar dat het vaak in samenwerking met commerciële partijen gebeurt. Ook instanties als KWF Kankerbestrijding kunnen bijdragen. Wil een middel een nieuwe standaardbehandeling worden, dan weegt een heel aantal zaken mee. Er moet altijd een balans zijn tussen effectiviteit en alle nadelen ervan: de mate van bijwerkingen en (on)gemak voor de patiënt. Daarbij zullen de komende jaren de kosten van zo'n nieuw middel ook steeds belangrijker worden.

Meestal is het een arts die aan zijn patiënten vraagt of zij aan een trial willen meedoen. Hij informeert hen zowel mondeling als schriftelijk over het doel van het onderzoek en hoe dit in zijn werk gaat. Is de patiënt geheel op de hoogte en stemt hij of zij in, dan gebeurt dat door ondertekening van een 'informed consent'. Patiënten wordt aangeraden niet over één nacht ijs te gaan, maar rustig alle voor- en nadelen voor henzelf op een rijtje te zetten. Bijvoorbeeld door erover te praten met (ervarings)deskundigen, patiënteninformatiecentra, de huisarts, maar ook met de partner en familie of een goede vriend. Wie achteraf spijt krijgt kan op elk moment zijn of haar toestemming intrekken.

Omdat weinig oudere kankerpatiënten – zeg boven de 75 – aan klinisch onderzoek meedoen ontbreekt voor behandelaars de basis voor een afgewogen behandelkeuze voor deze groep of is deze basis te klein. Hoe komt dat? Fysiologisch zijn oudere mensen niet echt anders dan andere volwassenen. Het enige waar je in onderzoek op moet letten is de co-morbiditeit. Daarmee zou je leeftijdsgrenzen in protocollen kunnen vermijden en de inschatting aan de onderzoekers overlaten. Feit is dat veel studies zulke strenge uitsluitingscriteria opvoeren dat ouderen vrijwel niet in aanmerking komen.

Farmaceutische bedrijven hebben een groot belang bij snelle registratie voor hun nieuwe medicament en willen voor alles 'serious adverse events' voorkomen die tot meer vragen van de registratieautoriteiten kunnen leiden en nieuwe studies vereisen. Daarom willen zij vooral in fase 1 en fase 2 studies patiënten in goede conditie met weinig co-morbiditeit en een ruime reserve wat betreft orgaanfuncties etc. Ook zonder formeel leeftijdscriterium vallen oudere patiënten er hierdoor buiten. Verder behoren bij de centra waar fase 1 en 2 onderzoek plaatsvindt – en waar vooral de iets jongere patiënten naar worden doorverwezen – vrijwel nooit de regionale ziekenhuizen. Deze zijn niet of nauwelijks toegerust voor dit vroeg klinisch onderzoek maar het zijn wel de plekken waar oudere patiënten worden behandeld. Regionale ziekenhuizen hebben hier dan ook veel ervaring mee en passen met succes chemotherapeutische behandelingen bij overigens gezonde ouderen toe. Maar de beslissing blijft een klinische inschatting van de arts waarvoor weinig goed gedocumenteerde regels bestaan.

Erfelijke kanker: het treft hele

Bij een erfelijke aanleg voor kanker erf je een genmutatie van je ouders. Deze is terug te vinden in je individuele genenpaspoort, zonder dat er sprake hoeft te zijn van een tumor. Wel is, omdat je die mutatie al bij de start van je leven hebt, de kans om kanker te krijgen groter. Hoeveel groter in vergelijking met mensen zonder erfelijke aanleg is bij de tot nu toe bekende erfelijke kankersoorten en genmutaties verschillend. Een risico wil echter nog niet zeggen dat je ook kanker krijgt. Omgevingsfactoren zoals roken en voeding spelen eveneens een rol.

Wie een erfelijke aanleg voor kanker in zijn of haar familie vermoedt kan een erfelijkheidsonderzoek laten doen. Dit achterhaalt of er inderdaad sprake is van deze aanleg en of deze bij meer familieleden voorkomt. Binnen één familie is er altijd dezelfde mutatie; zodra die is vastgesteld kan de hele familie zich daarop laten testen. Daarvoor wordt een stamboomonderzoek en zo mogelijk ook DNA-onderzoek verricht. Zonodig komen ook al bepaalde voorzorgsmaatregelen ter sprake.

Duidelijkheid

Dit klinkt allemaal heel nuchter, maar vergis je niet: zo'n erfelijkheidsonderzoek kan emotioneel erg belastend zijn. Zowel voor de initiatiefnemer als voor de familieleden. Wie deze procedure als eerste in werking zet kan de familie immers met slecht nieuws confronteren. Het verdriet en de emoties door eerdere ervaringen met kanker in de familie kunnen opnieuw spanningen oproepen. Of er zijn familieleden die het niet willen weten en dus ook niet meedoen. Anderzijds geeft erfelijkheidsonderzoek ook duidelijkheid. Wellicht hadden veel familieleden al langer een vermoeden

en zien zij daar een bevestiging van in een mutatie-uitslag. Na een spannende tijd van wachten op de uitslag van de DNA-test kan de familie een plan gaan maken. Maar wat als eenmaal een mutatie is vastgesteld? Hoe valt het risico op kanker te verkleinen? Door intensieve controles (screening) ten behoeve van vroege ontdekking en behandeling? Of toch een operatie die dat risico aanzienlijk vermindert?

Bij al deze fases is psychosociale hulp voorhanden. Vooral mensen die zo'n risicoreducerende operatie overwegen, hebben baat bij 'decisional counseling'. Bij deze speciale vorm van psychosociale hulp gaat het om het zelf maken van een weloverwogen besluit rond risicomanagement. Het blijkt dat wie weloverwogen heeft gekozen voor operatie of screening ook op een later moment in zijn of haar leven goed achter die keuze kan staan, eerder een nieuwe balans vindt en weinig psychosociale zorg behoeven. In veel gevallen hebben familieleden vooral veel steun aan elkaar, zo blijkt uit onderzoek

Bekendste mutaties

Het meest bekend is wel de erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker door mutaties in het BRCA1 of 2 gen (BRCA = BReastCAncer). Van de ruim 12.000 vrouwen en rond 80 mannen in Nederland die jaarlijks de diagnose borstkanker horen, gaat het bij ongeveer 5 - 25 procent van de vrouwen om een erfelijke vorm. In ongeveer 15 procent van de families waar DNA-onderzoek plaatsvindt naar deze aanleg, gaat het om deze mutatie. Draggers ervan worden ook wel 'genmutatiedrager' genoemd. Niet alle familieleden zijn mutatiedrager, maar mannen kunnen het ook zijn. Ook hebben niet alle families dezelfde mutatie, er zijn heel veel verschillende BRCA1- en BRCA2- genmutaties bekend. Daarnaast is er ook een aantal minder vaak voorkomende mutaties in andere genen die gepaard gaan met een hoog risico op borstkanker en een aantal veelvoorkomende kleine genmutaties die slechts een klein risico betekenen. Echter, de kennis over erfelijke kanker is nog in ontwikkeling. Het is dan ook aannemelijk dat andere, nu nog onbekende erfelijke eigenschappen eveneens een risico op borstkanker kunnen veroorzaken. Dat geldt evenzeer voor de kankersoorten waar eveneens een erfelijke aanleg voor bestaat. Zoals dikkedarmkanker of endeldarmkanker (Lynch syndroom, Familiäre Adenomateuze Polyposis (FAP)), melanoom, prostaatkanker, maagkanker en nierkanker. Meestal zijn zowel de percentages als de aantallen klein.

Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) is het onderzoeken van een embryo, na in vitro fertilisatie (ivf, ofwel reageerbuis-baby's), met als doel een van tevoren bekend sterk verhoogd risico op een erfelijke aandoening uit te sluiten. Een onderwerp dat vorig jaar zomer door politiek ingrijpen veel media-aandacht trok. Voor mensen met een erfelijke vorm van kanker is het risico groot dat zij deze ziekte doorgeven aan hun kinderen. Want ook al leidt de afwijking in het DNA niet altijd tot het daadwerkelijk krijgen van kanker, in sommige gevallen kan het risico oplopen tot 95 procent. Vandaar dat een aantal ouders dan, zij het ongewenst, kinderloos blijft. Ondanks dat ivf als een zware behandeling wordt ervaren, zou PGD voor ouders met een erfelijke aanleg een welkome uitkomst zijn.

Bij PGD worden de embryo's die tijdens ivf ontstaan getest op het gen van de betreffende erfelijke aandoening. Een of twee embryo's die het ziekmakende gen niet hebben, worden teruggeplaatst in de baarmoeder. De andere embryo's zijn onbruikbaar. Al in 2006 adviseerde de Gezondheidsraad om bij erfelijke tumoren per geval te beoordelen of PGD een mogelijkheid is, afhankelijk van de ernst van de ziekte, de behandelmogelijkheden en de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert. Na een politiek debat en goedkeuring van een nieuw voorstel door de Tweede Kamer medio 2008, is dit ook wettelijk geregeld. Een onafhankelijke commissie die aanvragen voor nieuwe indicaties voor PGD moet gaan toetsen en beoordelen, is in de maak. Wat betreft een defect borstkankergen moesten dragers daarvan lange tijd uitwijken naar België voor PGD, maar eveneens vanaf medio 2008 kunnen zij, als zij dat willen, daarvoor terecht in het academisch ziekenhuis Maastricht. De aanvragen daarvoor zijn tot dusver echter sporadisch.

Sinds enkele jaren kopen zorgverzekeraars namens hun verzekerden zorg in bij zorgaanbieders, zoals ziekenhuizen en gezondheidscentra. Dit gebeurt, zoals de overheid voorstaat, in toenemende mate samen met patiëntenorganisaties. Zo kunnen zij gezamenlijk eisen stellen aan de kwaliteit van de ingekochte zorg. Wat is de meerwaarde van patiënteninbreng? En hoe zijn de ervaringen ermee?

Zorgverzekeraars en patiënten:

Bij het afsluiten van contracten in de zorg zijn drie partijen betrokken: patiënten, zorgverzekeraars en zorgaanbieders. De verzekeraar vertegenwoordigt daarbij de patiëntenbelangen. Maar dat kan alleen als patiënten een stem hebben bij zorginkoop; hun inbreng van ervaring en kennis stellen verzekeraars in staat meer op de kwaliteit van de zorg te letten en deze gedifferentieerd in te kopen. Echter, wil dit alles gestalte krijgen dan zullen de patiëntenorganisaties hun kwaliteitscriteria gereed moeten hebben en de ziekenhuizen hun zorg transparanter moeten maken. Daarvoor moeten ze naar hun klanten gaan en vragen wat zij van de geboden zorg vinden. Voor vele is dat beslist een nieuwe weg, maar wel een onomkeerbare.

Dit standpunt is echter nog geen gemeengoed. Veel zorgverzekeraars letten bij hun inkoop eerder op de kosten. Hoeveel zijn geïnteresseerd in kwaliteit? En welke criteria hanteren zij daarvoor? Uit onderzoek van het Integraal Kankercentrum Noord Oost blijkt dat deze criteria, inclusief de bijbehorende indicatoren die zijn opgenomen in de Zorginkoopgids van ZN (Zorgverzekeraars Nederland), nogal verschillen van die van patiëntenorganisaties, in dit geval de BorstkankerVereniging

Nederland en de Nederlandse Stomavereniging. In het betrekken van patiënten bij de zorginkoop zijn zorgverzekeraars Menzis en Agis koploper. Wel werken zij elk op hun eigen wijze samen met patiënten. In deze workshop belichten alle betrokken partijen hun visie op kwaliteitscriteria en patiëntenparticipatie in zorginkoop. Van de onderzoekster van het IKNO, een zorgverzekeraar die met de kankerpatiëntenorganisaties samenwerkt, zorgverzekeraars die dat (nog) niet doen tot patiënten die betrokken zijn bij het formuleren van kwaliteitscriteria en deze te betrekken bij zorginkoop en verbetertrajecten. De aanwezigen zijn vervolgens van harte uitgenodigd om mee te discussiëren.

“Er ontstaat echt een gezamenlijk belang”

Dat zorgverzekeraars, zorgaanbieders en patiënten heel goed kunnen samenwerken tonen enkele projecten waarin patiëntenorganisaties actief en als volwaardig partners participeerden en dat nog steeds doen. Met name voor de inbreng van patiëntenwensen bij de kwaliteitsslag in de oncologische zorg.

In 2008 liep ook het project 'Topzorg' van Menzis waarin de verzekeraar voor vijf aandoeningen, waaronder borstkanker, ziekenhuizen de mogelijkheid biedt zich te contracteren voor topzorg. Dat wil zeggen dat de ziekenhuizen moesten voldoen aan de door Menzis opgestelde kwaliteitscriteria, een combinatie van die van de BVN en van Menzis zelf. De BVN selecteerde hiervoor criteria die zij niet alleen belangrijk vindt, maar waarmee ziekenhuizen zich tevens kunnen onderscheiden.

Onlangs verscheen ook de brochure 'De verzekeraar en de patiënt: een succesvolle coalitie' van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ), waarmee de samenwerking tussen de RVZ en de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) werd bezegeld. Beide partijen willen hiermee de aandacht vestigen op de belangrijke positie van de patiënt in het inkoopproces en tegelijkertijd benadrukken dat ook verzekeraars veel goede initiatieven nemen om patiëntgestuurde zorginkoop in de praktijk te brengen.

samenwerken in kwaliteitsslag

Afgelopen jaar zijn er diverse projecten uitgevoerd: ten eerste de pilot 'Zorginkoop' in Groningen in het kader van 'zekere zorg'. Een pilot waarin Menzis, Agis, NPCF en Zorgbelangorganisaties waren betrokken, samen met de NFK- lidorganisaties BorstkankerVereniging Nederland (BVN), Nederlandse Stomavereniging (NSV) en Stichting Contactgroep Prostaatkanker (SCP) en in Groningen met Zorgbelang Groningen verenigd in het Regionaal expertteam (RETeam). De vierde deelnemende patiëntenorganisatie was de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN).

Greta Antuma vertegenwoordigde er de BVN. "In het tripartiet overleg (de vijf Groninger ziekenhuizen, de zorgverzekeraar en de drie patiëntenorganisaties) zijn we begonnen met het gezamenlijk kiezen van verbeterprojecten. Heel uniek, want door deze samenwerking hebben de betrokken verzekeraars hun focus verlegd naar kwaliteit. De afronding van het 'zekere zorg' project in 2008 betekent zeker niet dat deze manier van samenwerken ook is beëindigd. In diverse ziekenhuizen lopen nog projecten door of zijn vervolgprojecten gestart."

Gemeenschappelijk in de projecten zijn de kwaliteitscriteria van patiëntenorganisaties als leidraad in de gesprekken met de ziekenhuizen. Evenals de zorgtrajecten van de zorgaanbieders,

mits die er waren. In hoeverre de deelnemende ziekenhuizen aan de criteria voldoen kreeg veel aandacht. De afspraken over de verbeterprojecten golden de te behalen resultaten, met name op het gebied van voorlichting en transparantie.

"Toch ging het niet alleen om de resultaten" benadrukt Greta. "De weg ernaartoe was even belangrijk: het gesprek tussen de partijen, duidelijk maken wie wat zou doen en onze positie als gelijkwaardig gesprekspartner. Dat laatste is een voorwaarde voor het slagen gebleken. Vervolgens ga je gezamenlijk, aan de hand van die kwaliteitscriteria en het zorgtraject, verder in gesprek. Voor bepaalde criteria die nog niet gerealiseerd kunnen worden, maak je afspraken. Soms bleek dat ziekenhuizen gaandeweg behoefte hadden hun eigen zorgtraject nader onder de loep te nemen, waarin onze expertise zeer welkom was. Ondanks dat het soms een zaak van lange adem was het patiëntenperspectief op de agenda te krijgen, ontstond een gezamenlijk belang en dat heeft een krachtig effect. Een van de mooiste resultaten is de paradigmashift van patiëntgericht naar de patiënt als partner!"

Genenpaspoort voor kanker: betere kansen voor de patiënt

De laatste ontwikkelingen in kankeronderzoek

Een uitgave ter gelegenheid van de Kanker Genomics Marktplaza, 28 maart 2009

Aangeboden door het Cancer Genomics Centre

Mede mogelijk gemaakt door

Het Centre for Society and Genomics en het Netherlands Genomics Initiative



Het Cancer Genomics Centre dankt iedereen die op welke wijze dan ook aan het totstandkomen van dit boekje heeft bijgedragen voor hun medewerking

Tekst/organisatie Tekst / Redactiewerk, Nicoline J. Ekama van Dorsten, Amsterdam

Eindredactie Annelies Speksnijder, managing director Cancer Genomics Centre

Vormgeving i am Grafische Vormgeving, Annemarike Pieterse, Amsterdam

Fotografie Henk Rougoor, Amsterdam

Productie Ecodrukkers, Nieuwkoop



ISBN/EAN 978-90-810122-3-2

Cancer Genomics Centre

Stratenum 3.223

Universiteitsweg 100

3584 CG Utrecht

www.cancergenomics.nl

Colofon



