

Naar de Toppen van de Kinderhemato-oncologie

Rede uitgesproken door

Prof.dr. R. Maarten Egeler

bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de kindergeneeskunde
in het bijzonder de hemato-oncologie
aan de Universiteit van Leiden
op dinsdag 7 september 2004

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

“Je gaat het pas zien als je het doorhebt”, woorden van voetbalprofeet “Johan Crujff” verwoord in een onlangs verschenen boek van Pieter Winsemius. In het voorwoord staat een kernpunt, waarnaar ik tracht te leven. En ik citeer: ‘Op de vraag waar het om draait in het leven, antwoordde Johan ooit: *“Dat is hoofdzakelijk dat iedereen er is om het meeste uit zichzelf te halen, wat dat ook mag zijn.”* Dat vereist inspanning want in Crujff’s woorden, *“je gaat het pas zien als je het doorhebt. Dat is logisch”*.

Zo ‘n halve eeuw geleden verscheen er een boek van de hand van een andere grootheid met de titel: *“Naar onbestegen Andes-toppen”*. De schrijver was Professor dr. C.G. Egeler. Iets meer dan 20 jaar geleden las ik een stuk uit dit boek voor, namelijk op 4 juni 1983 toen mijn vader naar zijn laatste rustplaats werd gebracht. Graag lees ik deze alinea opnieuw aan u voor, en ik citeer: *“Er zijn bergen in ieders leven, grote en kleine bergen. De toppen daarvan worden zo dikwijls omzeild door een ‘geestelijke traverse’ in de wand, of door een voortijdige terugkeer. Bij het alpinisme is dit anders . . . hier is de top het doel en is van ontwijken geen sprake. Van tevoren worden de risico’s aanvaard . . . wordt gewogen of de gevaren kunnen worden verantwoord. Dan volgt de inzet. Over terugkeren wordt slechts dan gesproken, als doorgaan niet meer verantwoord is. Voor mij persoonlijk is het steeds het belangrijkste geweest te weten, dat ik bereid was, mij totaal te geven op weg naar de top. Daar lag de bevrediging in besloten.”*

Laat ik klimtochten en het bereiken van toppen in het bergklimmen nu eens als rode draad voor deze rede gebruiken. Klimtochten zijn voor een ieder anders en kunnen ook door een ieder verschillend worden ingevuld. Ook de routes die naar de verschillende toppen leiden zijn anders. Er zijn de zogenaamde normaal routes, en er zijn de extreme routes, in de Alpen meestal de Noordwanden. Alpinisten willen telkens hun doelen en grenzen verleggen. Ook binnen de geneeskunde gaat het om het beklimmen van bergen, het zien van nieuwe mogelijkheden en uitdagingen. Het bouwen op je teamgenoten, het genieten van het landschap en van het succes, maar ook het dragen van de teleurstelling en het verdriet. Ik wil u meenemen door mijn landschap met bergen en dalen van de kinderhemato-oncologie en ik hoop dat ik u met mij kan laten genieten van de prachtige beklimmingen en uitzichten.

In de Alpen kan men klimmen in de West-Alpen met zijn vele ijswanden. Meer naar het zuiden vindt men de Dolomieten, alwaar men zich meer bezig houdt met rotsklimmen. Allebei hebben hun specifieke aantrekkingskracht en hun uitdagingen. In deze rede vergelijk ik leukemiën en stamceltransplantatie met de sneeuw- en ijswanden van de West-Alpen. En later neem ik u mee naar de rotsen van de Dolomieten, de bottumoren. Mijn betoog zal enerzijds gaan over stamceltransplantatie met speciale aandacht voor nieuwe donorbronnen, minder intensieve voorbehandeling, het co-transplanteren van mergstromacellen, en de relatie met immunotherapie. Anderzijds voer ik u mee naar de wereld van de bottumoren, met aandacht voor genomics en opnieuw immunotherapie.

Introductie Kinderhemato-oncologie

Kanker in zijn algemeenheid, en zo ook kanker op de kinderleeftijd, is op moleculair-, cellulair- en weefsel niveau een bijzonder complex proces. Het beïnvloedt vele functies met ingewikkelde klinische gevolgen. De optimale behandeling begint met een accurate diagnose van het type en het stadium van de kanker. Op basis hiervan kunnen voorspellingen worden gedaan over het verloop en de meest belovende behandeling. De geavanceerde behandeling van vandaag de dag, alsmede het huidige kankeronderzoek kenmerkt zich door de inzet van meerdere disciplines. Onderzoekers, biologen, immunologen, moleculair biologen, datamanagers en klinici moeten dan ook intensief samenwerken. Daarvoor is het belangrijk dat deze disciplines elkaar verstaan. De praktijk wijst uit dat er tussen de verschillende werkterreinen pas een brug geslagen kan worden als men voldoende op de hoogte is van elkaars mogelijkheden en beperkingen. Dit heeft consequenties voor de opleiding van onderzoekers en klinici, waar ik later op terug zal komen.

Introductie Leukemie

In Nederland worden per jaar zo'n 450 nieuwe gevallen van jeugd kanker gediagnosticeerd. Ofschoon het krijgen van kanker op de kinderleeftijd zeldzaam is, neemt de incidentie van kanker bij kinderen gestaag met een kleine 1% per jaar toe. Een groot deel van deze toename is te vinden binnen de meest voorkomende vorm van kanker op de kinderleeftijd, acute lymfoblastaire leukemie, kortweg ALL genoemd. In Nederland worden per jaar zo'n 120 kinderen geconfronteerd met het bericht dat zij lijden aan leukemie. Honderd hiervan krijgen ALL. Deze hemato-oncologische aandoening wordt ook wel bloedkanker genoemd, een kwaadaardige aandoening van het beenmerg. Beenmerg bevindt zich in onze botten, en dient beschouwd te worden als de fabriek van het bloed. Aldaar bevinden zich de zogenaamde haemopoietische stamcellen, welke na verschillende stappen van differentiatie, uitrijpen tot bloedcellen. En zoals u weet zijn bloedcellen verantwoordelijk voor vele processen in ons lichaam, variërend van transport van zuurstof (rode bloedcellen), tot stolling (bloedplaatjes) en afweer tegen infecties (witte bloedcellen).

Bij leukemie is de aanmaakfabriek ontregeld. De normale differentiatie vanuit de stamcel en normale uitrijping naar de gezonde voorlopers van de witte bloedcellen is verstoord. Eén bepaalde (voorloper) bloedcel wordt te veel en te snel geproduceerd. We spreken dan van kwaadaardige groei.

Door intensief wetenschappelijk onderzoek in combinatie met verbeterde klinische expertise zijn de overlevingskansen voor het kind met ALL in de laatste 20 tot 30 jaar spectaculair gestegen van bijna nihil tot zo'n 80%. De therapie van een kind met deze vorm van leukemie betekent zo'n 2 jaar intensief behandelen met chemotherapie. Helaas is het bovengenoemde resultaat van 80% overleving niet voor ieder kind met slechts één therapieschema van 2 jaar behaald. Een deel geneest pas nadat de ziekte eerst nog is terug gekomen. Dit zijn nu de patiënten die in tweede instantie behandeld worden met stamceltransplantatie. Echter deze patiënten moeten met behulp van meer en intensievere chemotherapie eerst weer leukemie-vrij zijn. Vervolgens ondergaan zij een agressieve voorbehandeling die bestaat uit een zeer hoge dosis chemotherapie, gecombineerd met totale lichaamsbestraling. Dan staat de weg open voor stamceltransplantatie. De nieuwe stamcellen moeten na de voorbehandeling de

ruimte opvullen van het “gedode” zieke beenmerg. Voor een deel van deze kinderen kan deze finale therapie alsnog genezing bieden.

Introductie Stamceltransplantatie

Sinds eind jaren zestig staat de Kindergeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum nationaal en internationaal bekend om allogene transplanteren, dat wil zeggen kinderen met hemato-oncologische of immunologische afwijkingen genezen met hemopoëtische, oftewel de bloedvormende, stamcellen van een ander. Vanaf nu noem ik deze kortweg stamcellen. Deze pionierstocht werd vele jaren geleid door mijn gewaardeerde voorganger Prof. Jaak Vossen. In die tijd had deze rede met recht naar de onbestegen toppen van de kinderhemato-oncologie kunnen heten.

Zoals men bij het bergklimmen eerst moet beginnen met het leren van basisprincipes, zoals het aanknopen van een klimtouw, zo zal ik af en toe even stil moeten staan bij basisbegrippen. Ik realiseer me dat sommige hier te bespreken basisbegrippen mank zullen gaan door simplificaties.

Zo is het mogelijk naast de stamcellen uit het beenmerg, ook andere bronnen van stamcellen te gebruiken. Stamcellen kunnen uit bloed verkregen worden, nadat zij gemobiliseerd zijn uit het beenmerg. Dit zijn de zogenaamde perifere bloedstamcellen. Ook navelstrengbloed is rijk aan stamcellen.

Aanvankelijk werden kinderen getransplanteerd met HLA-gematched beenmerg van een broer of zuster. We spreken van Humane Leukocyten Antigenen typering oftewel weefseltypering. Deze typering is vergelijkbaar met een bloedgroep typering, maar complexer en wordt bepaald op de witte bloedcellen. Identieke weefseltypering, oftewel HLA-identiek, impliceert dat de witte bloedcellen, en met name de lymfocyten van de donor en van de patiënt elkaar niet aanvallen. Normaliter zorgen de witte bloedcellen voor afweer tegen infecties.

U zult begrijpen dat de grootste kans op het vinden van een identieke donor bestaat binnen het gezin. Ieder kind ontvangt namelijk de helft van zijn erfelijke materiaal, inclusief 50% van zijn HLA-genen, van zijn vader en de andere helft van zijn moeder. Als een broer of zuster toevallig dezelfde helft van zijn vader en dezelfde helft van zijn moeder erft als de patiënt, is de HLA-typering identiek en dus een match. Een gematchte HLA-typering geeft de beste kans op aanslaan van de getransplanteerde stamcellen.

De grootste complicatie tijdens stamceltransplantatie is de Graft-versus-Host ziekte. De term Graft-versus-Host zegt het eigenlijk al, de stamcellen van de donor, de graft, gaan hun nieuwe omgeving, namelijk het lichaam van de patiënt (= host) aanvallen. Deze nieuwe omgeving wordt als lichaamsvreemd gezien en de getransplanteerde T-lymfocyten, in het kort T-cellen genoemd, doen dan eigenlijk hun normale werk zoals bij infecties, namelijk lichaamsvreemde cellen aanvallen en afbreken. Daar deze Graft-versus-Host ziekte voornamelijk veroorzaakt wordt door de T-cellen van de graft, worden in gevallen waarbij de kans op deze ziekte groot is, de T-cellen uit het transplantaat verwijderd. Dit noemen wij T-cel depletie. Helaas geeft het verwijderen van de T-cellen weer andere ernstige problemen, zoals (1) een hogere kans op het niet

aanslaan van het transplantaat in de patiënt, het zo genaamde 'non-engraften', (2) het frequenter optreden van een vroege afstoting, (3) het verhoogde optreden van fatale infecties, en (4) bovenal een hogere kans op een recidief van de oorspronkelijke ziekte (geen allo-reactiviteit).

Door de techniek van de T-cel depletie is het mogelijk geworden het arsenaal van mogelijke donoren uit te breiden. Op die manier kunnen ook stamcellen van onverwante, oftewel niet familiedonoren voor transplantatie gebruikt worden. Hierbij speelt Europdonor in Leiden, opgericht door Prof. Dr. Jon van Rood, een cruciale rol. Deze beheert de wereldwijde gegevens van alle mogelijke donoren. Met hun hulp als virtuele donorbank zijn we in staat minimale mismatch en volledig HLA-gematchte donoren te vinden en vervolgens te gebruiken voor een stamceltransplantatie. Ook mijn HLA-gegevens zijn in die bank opgeslagen. Het kan dus zijn dat ik word opgeroepen om mijn stamcellen te laten oogsten voor een patiënt in Australië. Voor alle duidelijkheid: dat oogsten, oftewel afnemen van mijn stamcellen gebeurt dan gewoon hier in Leiden.

De meest recente uitbreiding in het arsenaal van mogelijke donoren zijn 50% niet-gematchte familie donoren, meestal de ouders. Hier praten we dan over haplo-identiek. Ofschoon ouders en kind verwant zijn, heeft ieder kind slechts 50% van de specifieke eigenschappen (inclusief HLA-genen) van één van de ouders. Gezien de eerder genoemde problemen van het T-cel depletieren, dat noodzakelijk is om de Graft-versus-Host ziekte te voorkomen, kunt u zich voorstellen dat deze vorm van transplantatie onze laatste keus is. Echter, soms is er geen enkele geschikte gematchte donor in de familie of in de donorbank aanwezig. Dan is de haplo-identieke stamceltransplantatie van een gezonde ouder een laatste alternatief.

Stamceltransplantatie - nieuwe voorbehandelingen

Voordat tot de uiteindelijke transplantatie kan worden overgegaan moet de patiënt de al eerder genoemde zware voorbehandeling ondergaan. Het belangrijkste doel van deze zeer agressieve voorbehandeling is het creëren van ruimte in de beenmergfabriek. Het merendeel van de zich aldaar bevindende bloedcellen, zowel gezonde als eventueel nog aanwezige kwaadaardige, moeten worden vernietigd.

Van oudsher bestond de voorbehandeling uit zware chemo- en/of radiotherapie, de zogenaamde myeloablatieve voorbehandeling. Echter, deze voorbehandeling is niet alleen gericht tegen de stamcellen van de patiënt, maar ook schadelijk voor eventueel reeds slecht functionerende organen zoals hart en/ of longen.

Nu krijgen we binnen de kinderhemato-oncologie steeds vaker patiënten aangeboden, waarbij door de vele chemotherapie reeds ernstige orgaanschade is opgetreden.

Stamceltransplantatie, en met name de agressieve voorbehandeling is dan helaas geen optie meer. Een logische stap is dus het geven van minder agressieve voorbehandeling.

Gelijktijdig met het aanpassen van de voorbehandeling werd ontdekt dat patiënten, die na de transplantatie de eerder genoemde Graft-versus-Host ziekte hadden overleefd, een betere kans hadden op een leukemie-vrije overleving. Dit bleek te berusten op het zogenaamde Graft-versus-Leukemia effect. Ook hier weer een basis begrip: Graft-versus-Leukemia loopt nagenoeg synchroon met Graft-versus-Host ziekte.

Echter nu vallen de aangeboden stamcellen niet de gehele nieuwe omgeving in de patiënt aan, maar ze vallen in het bijzonder de nog aanwezige leukemie cellen in de patiënt aan. Deze resterende leukemie cellen worden door de donor cellen als lichaamsvreemd gezien. En om Johan Cruijff nog eens aan te halen: “Elk nadeel heeft zijn voordeel”. Graft-versus-Host ziekte is het nadeel, maar Graft-versus-Leukemia is een voordeel. Echter tussen beiden ligt een uiterst dunne lijn. Maar hematologisch-specialisten zouden geen specialisten zijn wanneer ze niet enerzijds zouden proberen te profiteren van die Graft-versus-Leukemia en anderzijds de Graft-versus-Host ziekte nagenoeg zouden trachten te onderdrukken.

Competitieve celtherapie tegen leukemie

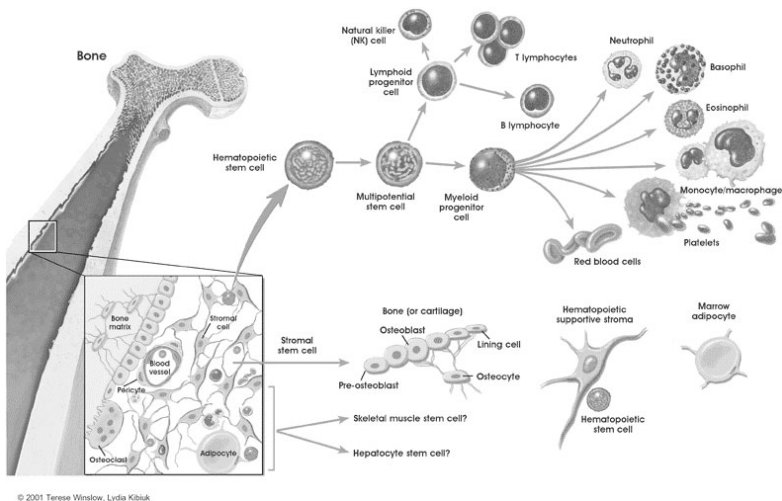
Terug naar de verschillen in voorbehandeling. Het grote verschil tussen de agressieve (myeloablatief) en de minder agressieve voorbehandeling is, dat bij de eerste vorm vóór transplantatie het merendeel van de tumorcellen door de hoge dosis chemotherapie al geëlimineerd wordt. Bij de minder agressieve voorbehandeling wordt een groot deel van de tumorcellen pas ná transplantatie op basis van in-competitie-treden geëlimineerd. De donorcellen, met name de T-lymfocyten, gaan hier strijden met de gastheercellen, het zogenaamde allogene effect. In de afgelopen jaren hebben wij dit met succes toegepast.

Tijdens het verloop van deze competitieve celtherapie wordt de analyse van de aanwezige cellen in het beenmerg essentieel, het zogenaamd bepalen van chimerisme. Hiermee bepaalt men de verhouding van de donorcellen versus de gastheercellen. Het streven is volledig donor chimerisme te bereiken, hetgeen betekent dat het beenmerg voor 100% bestaat uit “gezonde” donorcellen.

Na de transplantatie kunnen op bepaalde indicaties “extra” lymfocyten van de donor aan de patiënt worden toegediend met als doel de strijd tussen de nieuwe en de oude lymfocyten van de patiënt in het voordeel van de donorlymfocyten te laten doen uitkomen. Het uiteindelijke effect van deze procedure binnen de kinderhemato-oncologie zal nog in grote patiëntengroepen moeten worden aangetoond. Echter binnen onze afdeling hebben we na het geven van donorlymfocyten in het laatste jaar enkele fascinerende observaties gedaan zoals: (1) het uitblijven van enkele dreigende recidieven, (2) het voorkomen van mogelijke afstoting van het nieuwe beenmerg, (3) en recentelijk hebben we kunnen constateren dat we enkele mogelijk fatale virusinfecties met donorlymfocyten infusies hebben kunnen vermijden! Hele spannende ontwikkelingen.

Mesenchymale stamcellen en stamceltransplantatie

Een ander spannend gegeven is dat het beenmerg naast de eigenlijke haemopoietische stamcellen, welke uitrijpen tot de ons bekende bloedcellen, ook mesenchymale stamcellen bevat. Deze mesenchymale stamcellen of mergstromacellen hebben het vermogen om in verschillende cellen te differentiëren. Zij kunnen namelijk ontwikkelen tot voorlopers (= progenitors) van onder andere botaanmakers (osteoblasten), vetcellen en kraakbeen (Figuur 1).



Source: Stem Cell Information of the National Institutes of Health

Figuur 1

Differentiatie van pluripotente haemopoietische en mesenchymale beenmerg stamcellen.

De voorlopers van deze mergstromacellen zijn te verzamelen, te kweken en te vermengvuldigen. Nadat studies in het laboratorium (pre-immune, foetale schapen, en vervolgens in NOD/SCID muizen) hadden aangetoond dat het tegelijkertijd toedienen van (haemopoietische) stamcellen met mergstroma-cellen een aanzienlijke verbetering van het aanslaan van het nieuwe beenmerg liet zien, werd de stap naar de mens gemaakt. Volwassen patiënten met borstkanker en leukemie vertoonden inderdaad deze verbetering. Er traden geen bijwerkingen op en met name de frequentie van Graft-versus-Host ziekte was minder.

Samen met collega Prof. Dr. Wim Fibbe zijn wij sinds kort als eersten binnen de internationale kindergeneeskunde begonnen met het co-transplanteren van stamcellen met mergstromacellen in een aantal van onze patiënten die in aanmerking komen voor haplo-identieke stamceltransplantatie. De rationale van deze studie zijn (1) beter aanslaan van het transplantaat, (2) een lage incidentie van Graft-versus-Host ziekte, en (3) een sneller immunologisch herstel.

Immunotherapie tegen leukemie

Een andere route van het klinisch gerelateerde onderzoek binnen de Leidse kliniek, is de ontwikkeling van immunotherapie tegen jeugdtkanker, waarbij niet de chemotherapie centraal staat, maar optimaliseren van het immuunsysteem van de patiënt. Opnieuw richten wij ons specifiek op kinderen met leukemie en botkanker.

Bij het transplanteren van een patiënt met leukemie staan we altijd in een spagaat. Aan de ene kant de Graft-versus-Host voorkomen, met andere woorden het immuunsysteem van de patiënt onderdrukken. Aan de andere kant het optimaal profiteren van de Graft-versus-Leukemia, waarbij het immuunsysteem juist actief moet zijn. Tot

voor kort stond in de kliniek het onderdrukken van een eventueel fatale Graft-versus-Host ziekte bovenaan.

Verbeterde klinische kennis in combinatie met verbeterde technieken in het laboratorium hebben ons echter nieuwe inzichten geschonken. Met geavanceerde immunofenotypische en moleculair biologische technieken kunnen we tegenwoordig veel gevoeliger de mogelijk achtergebleven leukemie cellen bepalen. Indien na lange behandeling er met deze techniek toch nog leukemie cellen in de patiënt zijn te detecteren, spreekt men van minimal residual disease. Komt een patiënt in aanmerking voor stamceltransplantatie, maar blijkt vlak voor deze procedure toch nog minimal residual disease positief te zijn, dan is de kans op genezing minder dan 20%. Voor deze patiëntengroep met extreem slechte prognose zijn wij in samenwerking met onze collega's van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en met het Immunologische Laboratorium van de Erasmus Universiteit in Rotterdam al enige jaren bezig met het optimaliseren van het vernieuwde immuunsysteem. Onder strikte criteria stoppen we vervoegd de immunosuppressiva om de donorcellen makkelijker te laten uitgroeien. De volgende stap is, wederom onder strikte voorwaarden, de eerder genoemde donorlymfocyten toe te dienen. Ondanks het gevaar van Graft-versus-Host ziekte proberen we de kansen van deze patiëntengroep te verbeteren door het Graft-versus-Leukemia effect maximaal te laten floreren. De resultaten zijn nog prematuur, maar geven een indicatie dat we op het goede spoor zitten.

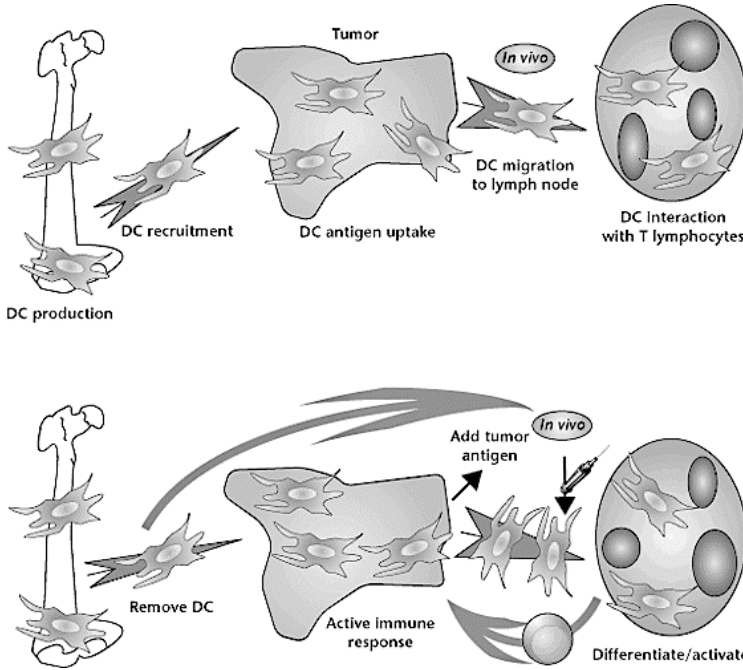
Immunotherapie tegen bottumoren

Analoge technieken op het gebied van de immunotherapie gebruiken we ook in het "andere" klimgebied, de Dolomieten oftewel de bottumoren. Ook hier eerst wat basisbegrippen.

De twee meest voorkomende bottumoren op de kinderleeftijd zijn Ewing sarcoom en osteosarcoom. Kinderen met botkanker worden behandeld met een combinatie van chirurgie, chemotherapie en soms bestraling. Bij een gelokaliseerde tumor is de overleving na therapie redelijk. Echter bij kinderen, bij wie de diagnose pas in een laat stadium gesteld wordt, en bij wie de ziekte reeds naar meerdere plaatsen is uitgezaaid, is de uiteindelijke overleving ondanks zware therapie, zeer slecht: minder dan 1 op de 5 overleeft de ziekte.

Voor de kinderen met een Ewing sarcoom zoeken wij naar een nieuwe aanpak. In deze patiënten zijn, ondanks uitgebreide therapie, vaak lage aantallen kwaadaardige Ewing-cellen aanwezig. We praten dan weer over "minimal residual disease". In samenwerking met de afdelingen Pathologie (Prof. Dr. Hogendoorn), Orthopedie (Prof. Dr. Taminiau) en Immuno-hematologie (Prof. Dr. Melief), wordt een "nieuwe" en "aanvullende" therapie-mogelijkheid ontwikkeld. Wij willen gebruik maken van een specifiek gen-product van het Ewing sarcoom, dat mogelijk als target van de immunotherapie kan dienen. Dit heet "targeted treatment". Middels manipulaties in het laboratorium willen wij specifieke T-lymfocyten tegen eiwitten van dit gen kweken. Enerzijds worden de mogelijkheden bestudeerd om, buiten de patiënt om, het afweersysteem specifiek te stimuleren en dan de gestimuleerde T-lymfocyten terug te geven om hun werk in het lichaam uit te voeren (figuur 2). Anderzijds wordt overwogen om dit genproduct te gebruiken als een soort vaccin.

In dit geval spreekt men van tumurvaccinaties. We willen of buiten de patiënt om of in de patiënt zelf de specifieke afweer zo trachten te stimuleren dat het afweersysteem er alsnog in slaagt om 'de laatste restjes botkanker' te vernietigen. Het onderzoek is nu nog in de laboratoriumfase, maar zal zeker onze kennis van immunotherapie en mogelijk tumurvaccinaties verbreden en hopelijk de toekomstige vooruitzichten op genezing voor het kind met een Ewing sarcoom doen verbeteren.



Source: Nat. Med 7:761-765,2001

Figuur 2

Een rationale voor immunotherapie, waarbij dendritische cellen *in vitro* gemanipuleerd worden, waarna zij teruggegeven in de mens een tumor-specifieke T-cel response initiëren.

Naast immunotherapie binnen de groep van de bottumoren, bestuderen we ook de mogelijkheid van het transplanteren van mergstromacellen na operatie. Zoals eerder gemeld kunnen deze mergstromacellen differentiëren in onder andere botaanmaakcellen oftewel osteoblasten. Het toedienen van mergstromacellen na reconstructieve chirurgie bij kinderen met bottumoren ligt voor ons.

Genomics en bottumoren

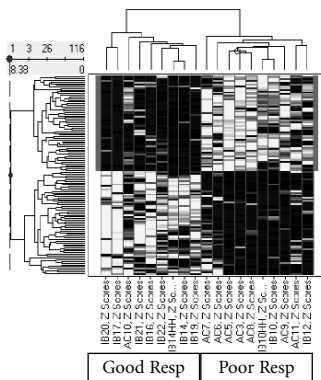
De vervolgtocht door het onderzoek van de kinderhemato-oncologie, leidt mij naar het in kaart brengen en ontrafelen van het humane genoom, de basis voor verder onderzoek. Dit nieuwe onderzoeksgebied draagt de naam genomics, en valt binnen het gebied van de bio-informatica. Genomics, het woord zegt het al, is afgeleid van het woord genoom; oftewel de genen in het DNA, het erfelijk materiaal van de mens

(en andere organismen). Het humane genomeproject heeft geleid tot de identificatie van ongeveer 35.000 genen die in het DNA van de mens liggen opgeslagen. Met de zogenaamde micro-array techniek is het mogelijk geworden om van ieder gen een specifiek stukje op een klein glaasje te printen. Ieder gen dat door een specifieke tumor tot expressie wordt gebracht, hecht zich aan de plaats op de micro-array waar het corresponderende gen zich bevindt. Dit patroon wordt dan weer afgelezen met behulp van een laser en bepaalt in welke mate een gen aanstaat dan wel uitstaat (up-regulatie versus down-regulatie). Met behulp van deze techniek kan dit voor duizenden genen tegelijk bepaald worden en dit geeft een compleet en gedetailleerd beeld van het complexe proces van oncogenese, oftewel het ontstaan van kanker.

Het totale profiel van deze genen kan vergeleken worden tussen verschillende patiëntengroepen met dezelfde vorm van kanker. Deze zogenaamde “high throughput” techniek kan in korte tijd veel informatie opleveren. Het zal moeten leiden tot opheldering van mechanismen die uiteindelijk van groot belang zijn voor preventie en diagnostiek van kanker. Dit inzicht kan dan weer leiden tot een verbeterde aanpassing van therapie op een enkele patiënt toegesneden. Onze collega’s van het Sophia Kinderziekenhuis, onder leiding van Prof. Dr. Rob Pieters, hebben onlangs bij kinderen met leukemie zo’n 124 genen gevonden, die een nauwe relatie vertoonden met het wel of niet reageren op therapie.

Ook wij gebruiken deze techniek in samenwerking met de afdeling Pathologie binnen het veld van de bottumoren. Om een tip van de sluier op te lichten geef ik als voorbeeld patiënten, die allen met dezelfde therapie behandeld zijn. Na chemotherapie volgde operatie. Onder de microscoop werd nu bepaald of de tumor goed of slecht op de chemotherapie gereageerd heeft. We spreken van de zogenaamde “Good Responders” en “Poor Responders”. De uiteindelijke overleving van patiënten binnen de ‘Poor Responder’ groep is 20% slechter.

Met de eerder genoemde micro-array worden de genen van de tumor in de beide groepen vergeleken. In de groep van de Poor Responders staan andere genen aan dan in de Good Responder groep (figuur 3). Dus met behulp van deze techniek kunnen we in bottumoren die niet genoeg reageren op chemotherapie, specifieke hyperactieve genen (up-regulated of juist down-regulated bij minder actieve genen) isoleren. U kunt zich dus voorstellen dat indien je dat gegeven in een vroeg stadium reeds weet dat er dan naar alternatieve therapie-routes gezocht moet worden.



Figuur 3

Genen die onderscheid maken tussen tumoren (osteosarcomen) die goed gereageerd hebben op chemotherapie tegenover tumoren die slecht gereageerd hebben op chemotherapie.

Verticaal: osteosarcoom monsters.

Horizontaal: individuele genen.

Voor de "Good Responder" osteosarcomen zijn de genen in het bovenste kwadrant hyperactief (zwart), terwijl in het onderste kwadrant de genen in-actief dan wel minder actief zijn (wit).

Langerhans cel histiocytose en conclusies

Ik heb getracht u een overzicht te geven van mooie en nieuwe tochten die wij ondernemen in onze strijd tegen jeugdanker. Ik heb mij gericht op kinderen met leukemieën en bottumoren, daar dit onze twee grootste aandachtsgebieden zijn. Binnen het Alpinisme staan klimmers dikwijls bekend om hun bijzonderste of fraaiste bestijging, vaak een Noordwand. Mijn Eiger-Noordwand binnen de kinderhemato-oncologie is de woekering van een dendritische cel, de Langerhans cel.

De antigeen-presenterende cel is één van de belangrijkste cellen in onze immunologische barrière. In de normale situatie kan deze cel beschouwd worden als de poortwachter die ongewenste schadelijke stofjes, de zogenaamde antigenen oppikt.

Vervolgens vervoeren de Langerhans cellen deze antigenen via de lymfebanen naar de lymfeklieren, alwaar deze schadelijke stoffen door T-lymfocyten worden afgebroken.

De pathologische woekering van de Langerhans cel, met de naam Langerhans cel histiocytose, is mijn “route” geweest om de wereld van de hemato-immuno-oncologie te ontdekken. Met Langerhans cel histiocytose als model heb ik de mogelijkheid gehad om met vele onderzoekers het veld van de cytokines, chemokines, en co-stimulatoire moleculen te bestuderen. Naast het ontdekken van prachtige routes heeft het mij ook zeer vele bijzondere “klim-” kameraden opgeleverd die mij geleid en begeleid hebben. En om het verhaal rond te maken bestuderen wij in samenwerking Prof. Dr. Arceci van het Johns Hopkins Cancer Center de mogelijkheid van het bestrijden van Langerhans cel histiocytose door middel van immunotherapie. Het voert helaas te ver om ook hier in detail op in te gaan, hoewel ik dat graag zou doen!

Maar de Langerhans cel staat ook centraal bij tumor-vaccinaties. Tevens is recentelijk aangetoond dat de Langerhans cel een cruciale rol speelt in Graft-versus-Host ziekte. In een muis-model kon Graft-versus-Host ziekte worden voorkomen, indien de Langerhans cellen in de host waren verwijderd. U begrijpt: mijn ontdekkingsreis met mijn Langerhans rugzak door het oncologisch en immunologisch gebergte is eigenlijk nog maar net begonnen.

Organisatie

Naast klinische- en onderzoekstaken gaat een groot deel van mijn tijd naar organisatie en onderwijs. Deze taken zijn essentieel om in een later stadium weer nieuwe toppen te bereiken.

De vraag hoe we in de toekomst de Nederlandse kankerzorg kunnen verbeteren is onlangs door de denktank ‘Het Nationaal Programma Kankerbestrijding’ uitvoerig aan de orde geweest. Deze Commissie bestaande uit vertegenwoordigers van Ministerie, Collectebusfondsen, Zorgverzekeraars en Patiëntenverenigingen, aangevuld met medisch specialisten adviseerde onlangs tot het creëren van 20 tot 30 specifieke kankercentra. Daar ben ik het volkomen mee eens. Naast expertise bieden deze “Center of Cancer Excellence” de mogelijkheid om financieel effectief en transparant te werken. Diagnostische voorzieningen zijn kostbaar en schaars; de verbeterde technieken zijn veelal arbeidsintensiever en de medicamenten voor de adjuvante behandeling zijn duur.

Ook vanuit het tijdschrift *Medisch Contact* kwam een oproep van gelijke strekking, te weten: De oncologische zorg moet beter georganiseerd worden om met name nieuwe behandelingsmogelijkheden optimaal te benutten. En opnieuw viel de term kankercentra. In Leiden is onlangs het LUMC Cancer Center opgericht teneinde het oncologisch onderzoek en de patiëntenzorg duidelijker op elkaar af te stemmen en om zich meer te profileren als Center of Excellence.

Binnen de kinderhemato-oncologie bestaat de intentie tot dit centraliseren gelukkig al jaren. Zo wordt er nationaal officieus gesproken over 5 hemato-oncologische centra en 2 centra voor stamceltransplantatie bij kinderen. Met mijn collegae van de universitaire klinieken, Bierings, Caron, Hoogerbrugge, Kamps, Kaspers, en Pieters, hebben wij een goed samenwerkingsverband.

Kinderen met leukemieën en lymfomen werden al meer dan 25 jaar behandeld volgens nationale protocollen binnen de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK). Het doet mij deugd dat wij 2 jaar geleden de stap gemaakt hebben om ook nationale protocollen voor kinderen met de andere vormen van kanker (solide tumoren) te ontwikkelen. En de SNWLK ging over in de Stichting Kinder Oncologie Nederland, het zogenaamde SKION. Aan het hoofd van het Centraal Bureau staat dr. Anna van der Does, en aan het hoofd van het laboratorium, dr. Elizabeth van Wering. Het SKION heeft tot doel bevordering van onderzoek en het optimaliseren van diagnostiek en behandeling van kinderen en jeugdigen met leukemie, lymfomen, solide tumoren en andere (pre-)maligne aandoeningen. Een duidelijker vorm van centraliseren van de Nederlandse kinderhemato-oncologie bestaat er niet.

Echter een woord van ongerustheid is op zijn plaats. De oorspronkelijk landelijke afspraak dat er in Nederland stamceltransplantaties bij kinderen slechts in 2 centra zouden worden verricht, leidde inderdaad tot 2 gespecialiseerde centra, waarvan Leiden er 1 is. Met jaarlijks 50 tot 60 allogene transplantaties bij kinderen heeft Nederland op dit moment geen behoefte aan een derde centrum. Expertise en leercurves op het gebied van (1) aanpassing voorbehandeling, (2) nieuwe indicaties, (3) donorkeuze, (4) indicaties voor het geven van donor lymfocyten infusies, (5) Graft-versus-Host – Graft-versus-Leukemia, (6) de reactivatie fatale (virale) infecties, en (7) de specialistische (na-)zorg, moeten gecentraliseerd blijven. Om top-referentie-zorg te garanderen blijft concentratie van kennis noodzakelijk. En ik spreek dan ook de wens uit dat de in 2001 vastgestelde *Regeling Haemopoietische Stamceltransplantatie*, uitgesproken door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, door een ieder zal worden nageleefd.

De opleiding tot translationeel onderzoeker

In het begin van deze rede sprak ik reeds over het belang van de koppeling van klinische expertise met onderzoeksnieuwsgierigheid. De verbetering van de behandeling voor de patiënt van morgen hangt af van het onderzoek van vandaag. Wetenschappelijk onderzoek leidt tot het fundamenteel begrijpen van zowel de fysiologische als de pathofysiologische status van de patiënt. De sneeuwbrug van het onderzoek naar de kliniek wordt gevormd door de zogenaamde translationele onderzoeker. Deze onderzoeker heeft de essentiële taak om klinisch gerelateerde problemen

naar het laboratorium en van het laboratorium naar het bed te vertalen. Via klinisch relevante vragen zorgt de translationele onderzoeker voor projecten die een directe link naar de patiënt hebben, met als einddoel: verbeterde therapieën. Translationele onderzoekers spelen tevens een cruciale rol in het medische onderwijs. Naast betrokkenheid en zorg voor de patiënt, kunnen zij de student van morgen bijbrengen dat wetenschappelijke nieuwsgierigheid de geneeskunde naar een hoger niveau leidt.

Ik zou dan ook graag zien dat de opleiding tot kinderhemato-oncoloog verbreed wordt. Naast klinische zorg moet er meer ruimte gemaakt worden om te participeren in translationeel onderzoek. Helaas is er onvoldoende maatschappelijke aandacht en waardering voor onderzoek in zijn algemeenheid, waardoor aankomende artsen in mindere mate voor de wetenschap kiezen. De financieringsmogelijkheden zijn te beperkt. Andere negatieve aspecten zijn de wettelijk ingestelde 36-urige werkweek, beperkte infrastructurele ondersteuning en toenemende bureaucratie. Er is te weinig 'protected time' voor klinici voor het uitvoeren van onderzoek. We moeten oppassen dat Nederland niet achterop raakt, en zeker niet in die gebieden waar we altijd een voortrekkersrol hebben gespeeld, zoals in Leiden binnen de stamceltransplantatie en de immunotherapie.

De kinderhemato-oncologische drijfveer

Wat drijft iemand om kinderarts te worden en dan ook nog te werken met kinderen die lijden aan kanker? Een vraag die mij veelvuldig gesteld wordt. Misschien zoek ik wel altijd naar die heerlijke open- en eerlijkheid van het kind. Zo zal ik nooit vergeten dat ik als assistent visite liep met een collega. Nadat mijn collega, op zijn bekende manier, de patiënt besproken had, zei dat manneke onverwacht tegen hem: "Ik vind jou een lul".

En waarom kinderen met kanker? Een kind hoort niet dood te gaan. En ofschoon we het redelijk binnen de hemato-oncologie doen, gaan er nog steeds per jaar zo 'n 100 kinderen dood aan kanker. Er is hier nog zoveel winst te halen.

En opdat we ouders dat intense verdriet kunnen besparen of op z 'n minst 't kunnen verzachten. Zo schreef de vader van één van mijn vroegere patiënten Josh, een jongen van 14 jaar met een bottumor, een toneelstuk. Ik citeer: *"Het is als lopen door vuur. Je hebt het gevoel dat de vlammen je constant raken. En veelvuldig, wel 12 keer per dag stort je in, begin je te huilen en tril je van de pijn die dit gevoel je geeft. Dan sta je weer op en loop je weer verder door die alles omvattende vlammen. Er is geen richting, maar je blijft slechts doorgaan. Je moet wel, je weet dat in een paar weken het vuur verdwenen zal zijn, je kind zal over enkele weken niet meer bij je zijn. Dan blijf je achter met onverwerkte emoties en met gloeiende littekens die in je hart branden?"*

Het uiteindelijke streven van de kinderhemato-oncologie is overleving van kinderen met kanker. Ook willen we de kwaliteit van leven van hen die de ziekte hebben overleefd optimaliseren.

Naast al het klinische werk, de contacten met patiënten en families, het werk aan onderzoek of onderwijs, heeft de wereld van de kinderhemato-oncologie mij heel veel gegeven. Toen ik net als jonge dokter begon in deze fascinerende wereld heb ik mij veelvuldig, en velen met mij, afgevraagd of ik wel helemaal lekker was. Gelukkig ont-

dekte ik dat er in Nederland en daarbuiten vele vakidioten zijn. Zo zat ik eens tijdens een congres in een bus naast een collega kinderhemato-oncoloog uit de Filippijnen. We praatten honderd uit over het vak en met name over de voldoening en de liefde voor het vak en bovenal over de liefde voor het kind. Daar zat een evenbeeld, maar werkend aan de andere kant van de wereld.

Kinderhemato-oncologen wereldwijd willen samenwerken. Ik voel mij dan ook bevoorrecht om deel uit te maken van een groep mensen die niets anders willen dan de wereld van het kind met kanker verbeteren. Het heeft mij gevormd in de persoon die ik nu ben. Ik voel mij dan ook vereerd met het hoogleraarschap binnen de kinderhemato-oncologie, en voorzie overweldigende stappen voorwaarts. De grootste uitdagingen zijn het zoeken naar evenwicht tussen klinische zorg en onderzoek, en binnen het onderzoek tussen samenwerken en competitie, en binnen het Leids Universitair Medisch Centrum tussen de belangen van de eigen subafdeling en de kindergeneeskunde in het geheel.

Dankwoord

Aan het einde van deze rede wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, alsmede de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum danken voor het in mij gestelde vertrouwen resulterend in deze benoeming.

Binnen het Willem-Alexander Kinder-en Jeugd Centrum wordt de koers uitgestippeld door het Dagelijks Bestuur. Onder de bezielende leiding van Robert Holl, en in samenwerking met Jan Maarten Wit, Ram Sukhai, Frans Walther en Maria de Taeve, en voorheen met Willy Broekhof zit er weer “schwung” in de Leidse Kindergeneeskunde.

De nationale en internationale kinderhemato-oncologie kent zijn grootheden. Ik heb het voorrecht gehad met meerderen van hen te hebben samen gewerkt. Echter ik wil speciaal de hooggeleerden Tom Voûte, Mark Nesbit en Giulio D’Angio noemen. Tom, als pionier en grondlegger van de kinderhemato-oncologie in Nederland. Zonder mijn grote voorbeelden Professor Mark Nesbit en Professor Giulio D’Angio had ik hier wellicht niet gestaan. It has been a pleasure and an honour to experience both your vision and dedication towards Pediatric Hemato-Oncology. Wat ben ik bevoorrecht geweest om onder hen te hebben mogen werken en de eerste stappen in dit prachtige vak te mogen bewandelen. Bergwandelen, aan de hand van de ware goeroes!

Binnen het Leids Universitair Medisch Centrum is mijn allergrootste “partner in crime” de hooggeleerde Hogendoorn. Waarde Pancras vanaf het begin klikte het. Naast gewoon plezier, hebben we heel wat fundamentele gesprekken gehad, die mij altijd op een nieuw spannend spoor zetten en waar veel waardevolle onderzoeks-ideeën uit voortgevloeid zijn. Dank daarvoor. Ik stop hier nu over jou, want je zou maar naast je brooks gaan lopen.

Binnen het Leids Universitair Medisch Centrum is ons werk sterk afhankelijk van de samenwerking van met name BMT-coördinatrices, data-managers, verpleegkundigen, het psychosociale team, alsmede de ondersteuning van andere afdelingen.

Hierbij wil ik de uitstekende samenwerking met Europdonor, onder het huidige leiderschap van Dr. Machteld Oudshoorn, onderstrepen. De wekelijkse besprekingen zijn de basis voor de optimale resultaten van de stamceltransplantaties binnen de Kindergeneeskunde.

Met de hooggeleerden Taminiau, Fibbe, Goulmy, Nortier, Noordijk, Melief en Willemze heb ik medestanders in het klinische en translationele onderzoek. Beste Antonie, Wim, Els, Hans, Ed, Kees en Roel jullie deuren staan altijd voor mij open en ik hoop dan ook dat we gezamenlijk nog vele bergen zullen beklimmen.

Binnen de kinderhemato-oncologie van de Leidse kinderkliniek bepaalt de inzet van alle medewerkers van de afdeling het niveau. Waarde en beste Abbink, Anninga, Ball, Bredius, Bresters, ten Cate, Lankester, Kollen, Korthof en Smiers, ons team is nog jong. Als wij zo door blijven groeien kunnen wij de allergrootste tochten aan. Ik voel mij bevoorrecht om aan deze multi-disciplinaire groep van kinderartsen, immunologen, hemato-oncologen en reumatologen leiding te geven.

Naast de kliniek denk ik dat de kracht van de Immunologie, Hematologie, Oncologie, Beenmergtransplantatie en Auto-immuunziekten (IHOBA) mede bepaald wordt door het Immunologische Laboratorium. Onder de bezielende leiding van de zeergewaardeerde Van Tol, met aan zijn zijde Schilham, Annels, Veltrop-Duits en De Hooge staat er een ploeg van zo'n 20 onderzoekers, laborantes, etc, die garant staan voor de fundamentele ondersteuning van ons werk. Het samenwerken is niet alleen heel belangrijk, maar vormt de basis van al onze ontwikkelingen binnen de kinderhemato-oncologie. Ik kan het niet vaak genoeg zeggen!

Beste Arts-assistenten in opleiding, niet-in-opleiding, wel of niet gecombineerd met een promotie-onderzoek, jullie zijn de toekomst van de academische en niet-academische Kindergeneeskunde. Jullie zijn een heel groot deel van mijn doel in het leven. De altijd enerverende interacties zijn voor mij essentieel. Ik hoop dat het enthousiasme binnen het vakgebied kinderhemato-oncologie nooit verloren gaat.

Dames en heren studenten. Jullie zullen merken dat er zo langzamerhand veel regels binnen de geneeskunde zijn. En hier en daar mijns inziens te veel. Maar, als ik het opnieuw zou mogen doen, zou ik weer geneeskunde gaan studeren. Jullie hebben een prachtig vak gekozen en blijf strijdbaar om het vak ook zuiver te houden, met alle aspecten erop en eraan.

Het secretariaat.

Niet velen hier weten het, maar het echte kloppende hart van de Kindergeneeskunde binnen het LUMC bestaat uit het uitstekend draaiende secretariaat onder leiding van Mirjam Vollebregt. Met jullie inzet worden de mij zo geliefde bergen verzet!

Naast mijn vader daarboven, blijft mijn moeder mijn grootste supporter. Haar trots wordt gepast gedeeld, maar ook weer in perspectief gezet, door mijn broers en zuster. Of één van hen HLA-identiek is, hopen we nooit te hoeven onderzoeken.

Mijn hoofdprijzen in het leven zijn Mark, Michiel en Mees. De offers die jullie je

hebben moeten getroosten om jullie vader dit te laten bereiken, heeft er mede toe geleid dat het familie-leven niet zo is gelopen zoals ik mij dat had voorgesteld. Echter ik streef er naar om ook in ons samenzijn veel kwaliteit te stoppen.

Voor mij is het werk binnen de kinderhemato-oncologie vergelijkbaar met klimtochten in de mij geliefde bergen. De allereerste zin van deze rede: *“Je gaat het pas zien als je het doorhebt”* is ook binnen de kinderhemato-oncologie zo waar. We ontdekken nieuwe gebieden, we krijgen het door en vinden oplossingen. Echter na iedere beklimming zien we weer nieuwe uitdagingen. Die uitdagingen hebben ervoor gezorgd dat ik veel uit mezelf heb gehaald. Ik haal intense bevrediging uit de inzet en het samenwerken en ben bereid mij volledig te geven voor het bereiken van het doel. Op die manier hoop ik nog vele hemato-oncologische toppen te bestijgen.

Ik heb gezegd.

Gebruikte bronnen

- Egeler CG. Naar onbestegen Andes-toppen. Uitgeverij Scheltens & Giltay, 1953.
- Van Engelshoven JMA. Dokter of doctor. *Medisch Contact* 57: 285-287, 2002.
- Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJP, Kazemier KM, Pei D, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Janka-Schraub GE, Pieters R, Evans WE. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *New Engl J Med* 351: 533-542, 2004.
- Laman JD, Leenen PJM, Annels NE, Hogendoorn PCW, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis; "insight in dendritic-cell biology". *Trends Immunol* 24:190-196, 2003.
- Merad M, Hoffmann P, Ranheim E, Slaymaker S, Manz MG, Lira SA, Wolf NA, Charo I, Cook DN, Weissman IL, Strober S, Engleman EG. Depletion of host Langerhans cells before transplantation of donor alloreactive T cells prevents skin graft-versus-host disease. *Nat Med* 210: 510-517, 2004.
- Nestle FO, Banchereau J, Hart D. Dendritic cells: on the move from bench to bedside. *Nat Med* 7: 761- 765, 2001.
- Oncologie. Van onderzoek naar innovatieve geneeskunde. Ed. Seysener M. Uitgeverij Mark Two Communications bv., 2003.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-147, 1999.
- Regeling haemopoietische stamceltransplantatie. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2001.
- Rosenberg LE. Physician – Scientist – Endangered and essential. *Science* 283: 331-332, 1999.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since 1970s: the ACCIS project. *The Lancet in press*.
- Tang TT, Lu H, Dai KR. Osteogenesis of freeze dried cancellous bone allograft loaded with autologous marrow derived mesenchymal stem cells. *Materials, Science and Engineering* 20: 57-61, 2002.
- Vos E, Rodenhuis S, Van Harten W. Oncologie vraagt om kankercentra. *Medisch Contact* 59: 1066-1068, 2004.

Wilson A. *Walking upright through fire; based on a true story. A Play*, 2001.

Winsemius P. *Je gaat het pas zien als je het doorhebt; over Cruijff en leiderschap*. Uitgeverij Balans, 2004.

