

Over papyrusrollen, krabben, en de top 10: voorkómen, genezen en palliëren

Mijnheer de Rector Magnificus,

Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,

Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,

Zeer beminde familie, zeer gewaardeerde collega's, vrienden en overige
toehoorders,

Inleiding

In deze openbare les wil ik u graag meenemen naar de fascinerende wereld van de Gastroenterologie en meer in het bijzonder naar de oncologische aspecten van dit specialisme.

Om niet het gevaar te lopen enkele toehoorders al in de eerste minuten van mijn betoog te verliezen, wil ik kort stilstaan bij de betekenis van de term Gastrointestinale Oncologie, de titel van mij leeropdracht, bestaande uit twee begrippen die ieder voor zich de niet ingevoerde luisteraar in verwarring kunnen brengen.

De term "gastrointestinaal" verwijst naar organen die tot het aandachtsgebied behoren van de maag-darm-lever arts, afgekort MDL-arts. Hier begint de verwarring reeds want de term "gastrointestinaal" doet vermoeden dat we ons gaan beperken tot de maag (Latijnse bronterm: gaster) en de darmen (Latijnse bronterm: intestinum). De L, de lever, een zeer belangrijk aandachtgebied van de MDL-arts, in het bijzonder binnen het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, zijn we al ten onrechte kwijt geraakt. Het wordt nog verwarrender want de term MDL-arts, zelfs als je de L wel meetelt, dekt niet de lading van het werkerrein van dit specialisme; belangrijke organen die ongenoemd blijven zijn slokdarm, galwegen en alvleesklier, en juist deze organen vormen een belangrijk aandachtspunt van mijn klinische en wetenschappelijke belangstelling. Maar daarover later meer. De MDL-arts houdt zich dus bezig met ziekten van de spijsverteringsorganen waartoe behoren de slokdarm, maag, galblaas en galwegen, lever, alvleesklier, dunne darm en dikke darm.

De term oncologie is afgeleid van de Griekse begrippen ὄγκος wat betekent "massa" of "tumor" en λογία wat betekent "studie van". De oudste beschrijving van kanker "een tumor tegen de god Xenus" wordt gevonden op Egyptische papyrus rollen en dateert uit de periode 3000-1550 voor Christus. Getuige de aantekening dat er "geen

kruid tegen gewassen is” (vrije vertaling), was men toen al doordrongen van de slechte prognose van deze aandoening. Het oudste menselijke preparaat van kanker is gevonden in de resten van een vrouwelijke schedel daterend uit het Bronzen tijdperk, ongeveer 1800 voor Christus. Hippocrates die leefde rond 400 voor Christus, de “peetvader” van de moderne Geneeskunde, maakte als eerste onderscheidt tussen goedaardige en kwaadaardige tumoren. Hij beschreef kanker in verschillende organen en merkte op dat de bloedvaten in en rond een kwaadaardige tumor leken op de klauwen van een krab. Hij noemde deze ziekte “karkinos” (Grieks voor krab) wat aan de oorsprong ligt van het huidige begrip “carcinoom” ofwel kwaadaardige tumor.

Samengevoegd betekent “gastrointestinale oncologie” dus de studie van “tumoren” van organen die binnen het aandachtsgebied vallen van de MDL-arts. En u weet nu dat dit meer organen omvat dan de M, de D en de L doen vermoeden.

De top tien

In 2008 deed zich een opmerkelijke ontwikkeling voor in de registratie van de sterftcijfers in Nederland; voor het eerst stierven meer mensen aan kanker dan aan hart- en vaatziekten. Hiermee valt kanker de twijfelachtige eer te beurt de belangrijkste sterfteoorzaak in Nederland te zijn geworden. Dit is een trend die zich aftekent in alle Westerse landen.

Kanker van de spijsverteringsorganen neemt een prominente plaats in als het gaat om nieuwe “gevallen” van kanker en het aantal mensen dat ten gevolge van kanker overlijdt. De American Cancer Society heeft becijferd dat in 2010 bij mannen 11% en bij vrouwen 13% van alle nieuwe kankers hun oorsprong vinden in een spijsverteringsorgaan. Dikkedarmkanker staat op de 3^e plaats. Kanker van de alveesklier op de 10^e plaats. Het beeld wordt nog grimmiger als we de sterfte ten gevolge van kanker in ogenschouw nemen. Bij mannen staan 4 en bij vrouwen 3 spijsverteringsorganen in de top 10 van doodsoorzaken ten gevolgen van kanker. Van alle individuen die aan kanker overlijden is bij ongeveer een kwart van de mannen en één-vijfde van de vrouwen de kanker ontstaan in een spijsverteringsorgaan.

De MDL arts als spil in de oncologische zorg

De MDL-arts wordt vanuit hoofde van zijn aandachtsgebied vaak als eerste geconfronteerd met patiënten met kanker van een spijsverteringsorgaan en vervult een prominente rol in de diagnostiek en behandeling. De MDL-arts heeft een brede expertise niet alleen met betrekking tot de onderscheidende diagnostiek, inclusief uitgebreide en geavanceerde mogelijkheden tot videocamera onderzoek en behandeling met flexibele slangen, ook wel endoscopie genoemd, maar ook wat betreft de behandeling met medicijnen. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit geen

exclusieve rol is; de zorg voor patiënten met kanker is bij uitstek multidisciplinair waarbij een groot aantal van specialismen betrokken is zoals de chirurgie, de interne oncologie, de radiologie, en de afdeling pathologie. Zorg voor kanker patiënten is intensief zowel op het intermenselijke vlak als wat betreft het aantal en de complexiteit van de medisch technische handelingen. De regie en het afstemmen van de zorg die wordt verleend vanuit de verschillende specialismen moet afdelingsoverstijgend worden vormgegeven en vereist een flexibele vorm van interdisciplinaire samenwerking om het behandelproces van de patiënt soepel zonder onnodige wachttijd te laten verlopen. De patiënt mag hierbij nooit het gevoel hebben te zijn overgeleverd aan het systeem, maar er op kunnen vertrouwen dat dit complexe behandelproces wordt aangestuurd door 1 aanspreekbare centrale belangenbehartiger. De MDL-arts lijkt bij uitstek de geschikte persoon te zijn om deze rol te vervullen.

Dit stelt eisen aan de MDL-arts, zijn opleiding, en aan de organisatie waarbinnen deze zorg wordt vormgegeven. In 2002 werd door de Nederlandse vereniging van MDL artsen het opleidingscurriculum geherstructureerd. De totale opleidingsduur van 6 jaren is opgedeeld in een 2 jarige vooropleiding Algemene Interne Geneeskunde gevolgd door 4 jaren van toegewijde MDL opleiding. In het 6^e en laatste jaar van de opleiding wordt de mogelijkheid geboden tot een meer intensieve training binnen een specifiek aandachtsgebied zoals geavanceerde endoscopie, neuromotiliteit, leverziekten en gastrointestinale oncologie. De praktische invulling van het aandachtsgebied gastrointestinale oncologie staat nog in de kinderschoenen. Dat wij als MDL-artsen hierin geen onafhankelijke koers moeten varen, maar de samenwerking moeten zoeken met onder andere de afdeling Interne Oncologie, zowel op het gebied van patiëntenzorg als opleiding van toekomstige MDL-artsen met een oncologisch profiel, lijkt bij mij geen enkele twijfel. Überhaupt, de vaak kunstmatige scheiding tussen specialismen, terwijl gelukkig veel individuele specialisten al vakoverschrijdend denken en doen, lijkt ouderwets en moet leiders en afdelingshoofden uitdagen om buiten de gebaande paden te denken over nieuwe vorm van geïntegreerde geneeskundige zorg. De nieuw ingeslagen weg naar thematisering binnen het Erasmus Medisch Centrum om tot afdelingsoverstijgende samenwerking te komen in bestuurlijke zin, maar vooral ook op gebied van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek, is in dit opzicht visionair en vooral uitdagend.

Medisch wetenschappelijk onderzoek

Voordat ik u meeneem naar het wetenschappelijke onderzoek op het gebied van de gastrointestinale oncologie binnen de afdeling MDL-ziekten in het Erasmus Medisch Centrum, wil ik even stilstaan bij de omvang en de kwaliteit van het medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland in meer algemene zin. Wat misschien niet bij een ieder bekend is, is dat Nederland op het gebied van medisch wetenschappelijk onderzoek een absolute top positie inneemt in de wereld. In 2009

werd het Erasmus Medisch Centrum uitgeroepen tot het beste Europese instituut op het gebied van klinisch onderzoek. In de top 20 van de ranglijst samengesteld door Times Higher Educations, een toonaangevend instituut op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en onderwijs, worden nog 4 andere Nederlandse Universiteiten vermeld. Een formidabele prestatie en een grote uitdaging om deze toppositie te handhaven en te versterken.

Het wetenschappelijk onderzoek binnen het vakgebied van de MDL-ziekten heeft de laatste jaren een explosieve groei doorgemaakt. Wie je binnen het vakgebied in de wereld ook spreekt, er is grote bewondering en respect voor de kwantiteit maar vooral voor de kwaliteit van het medisch wetenschappelijke onderzoek in Nederland. Als voorbeeld geldt de Nederlandse bijdrage aan één van de meest prestigieuze congressen op het gebied van MDL-ziekten in de wereld, de Digestive Disease Week, welke jaarlijkse in Amerika wordt gehouden; al jaren is Nederland een koploper wat betreft het aantal ingezonden wetenschappelijke abstracts berekent naar het aantal inwoners van het inzendende land. Ook het aantal MDL publicaties in top medische tijdschriften is de afgelopen jaren spectaculair gestegen. Dit is mede te danken aan een open en collegiale sfeer binnen en tussen specialismen die het MDL vakgebied een warm hart toedragen en de bereidwilligheid tot samenwerking in multicentrische studies. Wat hierbij zeker niet onbenoemd mag blijven is het eminente belang van de inbreng van de niet-academische medische centra binnen deze samenwerkingsverbanden. Het is van harte te hopen dat deze trend zich voortzet en dat de precaire balans van onderlinge collegialiteit en individuele wetenschappelijke ambitie onverstoord blijft.

De financiering van medisch wetenschappelijk onderzoek is complex. Het spreekwoordelijk stiefkindje is het klinisch wetenschappelijk onderzoek. Van oudsher werd klinische wetenschappelijk onderzoek, met name onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van medicijnen, gefinancierd door het bedrijfsleven. Er zijn op zijn minst vraagtekens te zetten bij de betrouwbaarheid en volledigheid van de beschikbare gegevens. Voorbeeld is de over-representatie van positieve onderzoeksgegevens in de literatuur ten koste van zogenoemde negatieve studies. Van al ons klinisch medisch handelen is minder dan 20% daadwerkelijk evidence based, dat wil zeggen dat op wetenschappelijke gronden met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid daadwerkelijk is vast gesteld dat een behandeling werkt of dat de ene behandeling beter is dan de andere. In het licht van de tijdsgeest, het belang van kostenbeheersing in de gezondheidszorg en de verwachting van het publiek een onvoorstelbaar laag percentage. Het moge duidelijk zijn verdere bezuinigingen op de financiering van onafhankelijk klinisch onderzoek deze situatie bepaald niet zal verbeteren. Overheid en subsidiegevers moeten zich realiseren dat klinisch onderzoek niet het domein is van hobbyisten. Anno 2011 vereist dit de inzet van professioneel hoog gekwalificeerde medewerkers waarbij een substantiële personele en financiële inzet is vereist.

Wat is kanker?

Maar laat ik mij niet verliezen in een betoog over de inzet en keuze van financiële middelen in de gezondheidszorg en het medische onderzoek, hoe belangrijk dit ook is. Laten we terugkeren naar de reden waarom ik ooit mijn opleiding tot arts ben begonnen en nu voor u mag staan, namelijk de fascinatie voor het menselijk lichaam en mijn passie voor het doen van wetenschappelijk onderzoek.

De kleinste levende eenheid binnen het menselijk lichaam is de cel. Er zijn meer dan 200 verschillende celtypen met ieder voor zich unieke en specifieke eigenschappen. Deze cellen zijn de bouwstenen van onze weefsels en organen. Een menselijk lichaam bestaat uit 100 triljoen (100.000 miljard) cellen. Bepaalde typen van cellen leven net zo lang als het organisme waar ze deel van uit maken, andere overleven slechts korte tijd en moeten constant worden vernieuwd. De binnenbekleding van de darm wordt bijvoorbeeld iedere 3 dagen geheel vervangen. Nieuwe cellen ontstaan door middel van celdeling. Gedurende dit proces moet onder andere het DNA, de chemische drager van de erfelijke informatie, worden gesplitst waarbij het de bedoeling is dat twee exacte kopieën ontstaan. Gedurende dit ingewikkelde proces ontstaan fouten in de erfelijke code die meestal op ingenieuze wijze worden gerepareerd. In een enkel geval wordt de fout echter niet hersteld en ontstaat een mutatie. Mutaties kunnen ook onafhankelijk van de celdeling ontstaan, bijvoorbeeld onder invloed van radioactieve straling. Afhankelijk van het aantal en soort van mutaties kan een cel zich gaan onttrekken aan de strenge spelregels die gelden in een gezond lichaam. We spreken van kanker als cellen zich ongecontroleerd delen en de natuurlijke begrenzing van het weefsel waar ze deel van uit maken niet meer respecteren. Dit is ook het moment dat deze cellen zich kunnen verspreiden via bloedvaten, lymfvaten en lichaamsholten naar andere delen van het lichaam en een uitzaaiing veroorzaken.

Aan de ene kant bestaat er dus een gezonde cel zonder mutaties en aan de andere kant een kankercel met vaak een hele reeks van mutaties. Hiertussen bevindt zich een "grijze zone" waarbij een cel wel 1 of meer mutaties draagt, maar zich nog niet gedraagt als een kankercel. Dit worden ook wel dysplastische cellen genoemd en deze cellen hebben de potentie zich in kortere of langere tijd te ontwikkelen tot een kankercel. De goede verstaander zal opveren naar deze uitleg; alles wat dan hoeven te doen om kanker te voorkomen is deze dysplastische cellen op te sporen en te verwijderen; dan is de patiënt genezen en hoeven we ons geen zorgen te maken over eventuele uitzaaiingen. Het was immers nog geen kanker. Dit is een zeer valide en ter zake doende observatie en zoals u zult horen een belangrijke rode draad in mijn verdere betoog als ik u vertel waar het oncologische wetenschappelijke onderzoek op de afdeling MDL-ziekten van het Erasmus Medisch Centrum zich op concentreert.

Alvleesklierkanker

De alvleesklier is relatief klein orgaan dat diep in de buik, achter de maag, is gelegen. De functie van de alvleesklier is tweeledig. Allereerst maakt de alvleesklier spijsverteringssappen aan die via een centrale buis, de alvleesklierbuis, naar de dunne darm worden afgevoerd om daar het eten te verteren. Ten tweede worden in de alvleesklier hormonen geproduceerd die de suikerhuishouding reguleren, waaronder insuline. Kanker van de alvleesklier wordt geschaard onder de meest kwaadaardige vormen van kanker en heeft een zeer slechte prognose. Het is een focus van oncologisch onderzoek op onze afdeling waaraan belangrijke bijdragen worden geleverd door Dr. Jan Werner Poley, Dr. Henri Braat en Dr. Djuna Cahen.

Meer dan 80% van de patiënten met alvleesklierkanker heeft op het moment van presentatie reeds uitgebreide ziekte met ingroei in bloedvaten of uitzaaiingen op afstand. Chemotherapie en radiotherapie, behandelingen die in sommige andere tumoren goede behandelresultaten opleveren, zijn in het geval van alvleesklierkanker weinig effectief en geven maar nauwelijks verlenging van overleving en zeker geen genezing. Ondanks de substantiële vooruitgang in de medische wetenschap is de prognose van alvleesklierkanker in de afgelopen 30 jaar niet wezenlijk verbeterd. Het blijft dan ook van het allergrootste belang dat met grote vasthoudendheid en toewijding onderzoek wordt verricht naar aanvullende mogelijkheden van chemotherapie en andere vormen medicamenteuze behandeling om de overleving van patiënten met alvleesklierkanker te verbeteren.

Met een dergelijke infauste prognose van symptomatische alvleesklierkanker werpt de vraag zich op of er niet andere wegen kunnen worden bewandeld om de prognose van deze ziekte te verbeteren. Begrippen als primaire en secundaire preventie zijn in dit kader van belang en bieden mogelijkheden om dit doel misschien (gedeeltelijk) te bereiken. Ik wil dit graag toelichten.

De enige onomstotelijk bewezen risicofactor die de kans op alvleesklierkanker 2,5 tot 3,7 maal doet toenemen is roken. Indien een kwart van alle rokers stopt met roken heeft dit een groter positief effect op de overleving dan alle medische behandelingen voor alvleesklierkanker, inclusief operaties, bij elkaar. Het bewust maken van dit risico en het trachten mensen hun risicovolle gedrag aan te passen is het terrein van wat men noemt primaire preventie, het voorkomen van ziekte. Hoewel hier de macht van de grotere getallen geldt en zelfs een klein percentage mensen dat stopt met roken al een meetbaar en relevant effect oplevert, is het notoir moeilijk om gezondheidsgedrag van mensen blijvend te beïnvloeden. Primaire preventie ligt voor een belangrijk deel buiten de directe invloedssfeer van medici en heeft een sterk maatschappelijk en cultureel kader.

Secundaire preventie is gericht op het opsporen van ziekten of afwijkingen in een vroeg stadium. De ziekte of afwijking kan daardoor eerder worden behandeld, waardoor de kans op genezing toeneemt. De doelgroep bestaat uit personen die een verhoogd risico lopen of een bepaalde genetische aanleg hebben. Bij tenminste 10%

van patiënten met alvleesklierkanker is er sprake van een erfelijke component en komt de ziekte voor bij meerdere familieleden. Als de oorzakelijke mutatie bekend is kunnen familieleden op deze mutatie worden gescreend zodat precies duidelijk is wie risicodragers zijn. Er zijn meerdere van dergelijke syndromen, waarbij het risico op het ontwikkelen van alvleesklierkanker uiteenloopt van 5 tot 40%.

Het is dus mogelijk om individuen te selecteren die een ernstig verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van alvleesklierkanker. Dit overwegend en in ogenschouw nemend de zeer slechte prognose van de ziekte als iemand eenmaal klachten ontwikkelt, ligt het voor de hand door middel van secundaire preventie te proberen bij deze hoog-risico personen de ziekte op te sporen in een vroeg stadium wanneer zich nog geen kwaadaardigheid heeft ontwikkeld of een kwaadaardigheid nog heel klein is. Een dergelijk onderzoek wordt ook wel surveillance onderzoek genoemd.

Om de vraag te beantwoorden of jaarlijks surveillance onderzoek bij personen met een hoog risico op het ontwikkelen van alvleesklierkanker nuttig is, zijn we twee jaar geleden gestart met een groot multicentrisch onderzoek. De primaire vraagstelling van dit onderzoek is vast te stellen welke afwijkingen in de alvleesklier bij hoog-risico individuen aanwezig zijn, hoe vaak deze afwijkingen voorkomen, en hoe deze afwijkingen het meest betrouwbaar kunnen worden opgespoord.

Onderzoekstechnieken die worden vergeleken zijn MRI, een scan onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van magnetische velden, en endoscopische ultrasonografie, een techniek waarbij inwendig echografisch onderzoek wordt gedaan met behulp van een flexibele kijk slang vanuit de maag en de dunne darm. Dit onderzoek wordt gesubsidieerd door ZonMw, een organisatie die in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gezondheidsonderzoek en zorginnovatie stimuleert. Het is één van de prachtige voorbeelden van multicentrisch en multidisciplinair onderzoek binnen Nederland. Deelnemende centra zijn het Erasmus Medisch Centrum, het Academisch Medisch Centrum, het Antonie van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI) en het Academisch Ziekenhuis Groningen. Het onderzoeksteam bestaat uit MDL-artsen, klinisch genetici, radiologen, chirurgen en klinisch psychologen. Inmiddels is een groot aantal personen geïnccludeerd en is het onderzoek in volle gang. De voorlopige resultaten lijken te bevestigen dat bij personen met een hoog risico, afwijkingen in de alvleesklier inderdaad frequenter voorkomen. Ook internationaal onderzoek wijst in deze richting. Vervolgonderzoek zal zich richten op de klinische relevantie van de gevonden afwijkingen, met name of en hoe snel deze zich ontwikkelen tot een kwaadaardigheid. Omdat het van groot belang is om ervaringen te delen en te leren van anderen, wordt door onze afdeling en het John Hopkins ziekenhuis te Baltimore in de Verenigde Staten in februari van dit jaar een consensus bijeenkomst georganiseerd waar 50 specialisten uit 4 wereld delen en 20 landen zullen discussiëren met als doel kennis te delen, richtlijnen voor surveillance op te stellen en grootschalig internationaal onderzoek te initiëren.

Alvleeskliercysten

Alvleeskliercysten zijn geassocieerd met alvleesklierkanker. Met het toenemende gebruik van CT en MR scans worden de laatste jaren steeds vaker personen verwezen naar de MDL-arts omdat per toeval een alvleeskliercyste is gevonden. Er bestaat geen eenduidige richtlijn hoe in een dergelijk geval te handelen.

Alvleeskliercysten komen voor in vele soorten en maten. Het grootste deel van de cysten is niet kwaadaardig op het moment van detectie, maar heeft wel de potentie zich zodanig te ontwikkelen. Er is echter relatief nog maar weinig bekend over de kans dat dit daadwerkelijk gebeurt en het tijdsbeloop waarin een dergelijke ontwikkeling zich afspeelt.

Recentelijk publiceerden wij in samenwerking met de afdeling MDL-ziekten van het Academisch Medisch Centrum een onderzoek naar het natuurlijk voorkomen van alvleeskliercysten. Hiertoe werden bijna 3000 MRI scans herbeoordeeld van in principe gezonde personen die op eigen initiatief en op eigen kosten een gezondheidscheck hadden ondergaan in een kliniek in Duitsland. Alvleeskliercysten werden gevonden in 2,4% van de individuen en varieerden in grootte tussen enkele mm's en 5 cm. Alvleeskliercysten kwamen vaker voor naarmate personen ouder waren, tot in 10% van de personen van 70 jaar en ouder. Alvleeskliercysten zijn dus helemaal niet zeldzaam. Dit afgezet tegen de observatie dat er relatief maar een beperkt aantal kwaadaardig ontaarde alvleeskliercysten per jaar wordt gediagnosticeerd, impliceert dat de meeste alvleeskliercysten een indolent bestaan hebben en nooit kwaadaardig zullen ontaarden. Er bestaat dus een groot gevaar voor over-medicalisering als we iedereen met een alvleeskliercyste jaar in jaar uit gaan vervolgen.

Op dit moment zijn we nog niet goed in staat om betrouwbaar vast te stellen welk soort van cyste een patiënt heeft, niet door middel van beeld analyse met bijvoorbeeld MRI of endoechografie, en ook niet door analyse van cyste vocht dat met behulp van endoechografische onderzoek uit de cyste kan worden opgezogen door een dunne naald. Al enige tijd volgen wij patiënten om de natuurlijke ontwikkeling van alvleeskliercysten te bestuderen. Ook is een weefselbank opgericht waarin cystevocht en bloed wordt opgeslagen waarmee hopelijk in de toekomst met behulp van geavanceerde technieken wel een betrouwbaar onderscheid kan worden gemaakt tussen de verschillende cysten typen. Op dit moment ontwikkelen wij een protocol om landelijk het onderzoek bij alvleeskliercysten te standaardiseren en te stroomlijnen. De data die hierbij wordt verzameld zal ons in staat stellen om binnen enkele jaren gefundeerde en wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen met betrekking tot de onderscheidende diagnostiek en behandeling van alvleeskliercysten te formuleren. Het is de verwachting dat patiënten veel onderzoek en mogelijk operaties bespaard kunnen worden. Dit leidt niet alleen tot minder medicalisering, maar ook tot een aanzienlijke kostenbesparing.

Geïndividualiseerde therapie bij patiënten met alveesklieerkanker

Van groot belang is onderzoek naar effectieve vormen van chemotherapie, in een genezende setting bijvoorbeeld voorafgaande en/of na een chirurgische resectie, maar ook in de ondersteunende setting om te trachten de overleving te verlengen en een goede kwaliteit van leven zo lang mogelijk te garanderen. Er lijkt een grote toekomst weggelegd voor de zogenaamde “personalized medicine”, ofwel geïndividualiseerd therapie waarbij de patiënt op grond van tumorweefselanalyse dat geneesmiddel krijgen toegediend waar hij of zij de beste respons op zal vertonen. Geavanceerd weefselonderzoek en het ontwikkelen van betrouwbare en effectieve kweekmethoden van vitaal tumorweefsel zijn belangrijke voorwaarden om geïndividualiseerde therapie verder te ontwikkelen en in de klinische praktijk toe te passen. Het is bijvoorbeeld bekend dat een bepaalde populatie van cellen in de alveesklieer die normaliter een nogal ingeslapen bestaan leiden, de zogenaamde stellaat (ster) cellen, tumorgroei en uitzaaing van alveesklieerkanker bevorderen. Het precieze mechanisme van deze interactie is onbekend, maar kennis hiervan zou een belangrijke doorbraak kunnen betekenen in de behandeling van alveesklieerkanker. Dit is één van de terreinen van translationeel onderzoek, onderzoek dat de praktijk van het klinische handelen en basaal onderzoek in het laboratorium verenigt, waar wij in samenwerking met ons MDL-laboratorium onder leiding van Prof. Maikel Peppelenbosch op inzetten.

Recent hebben wij, in samenwerking met een fabrikant en 4 grote zuster academische centra in Europa, te weten Santiago de Compostella, Marseille, Milaan en Rome, een nieuwe echoendoscopische biopsienaald ontwikkeld en getest. Met deze nieuwe naald is het nu mogelijk om tijdens echoendografisch onderzoek bij meer dan 90% van de patiënten een kwalitatief goed weefselbiopt uit een alveesklieertumor te verkrijgen, ook als de tumor zich in de alveesklieerkop bevindt. In het verleden was dit problematisch en moest worden volstaan met zogenaamd cytologisch materiaal, een collectie van losse cellen onttrokken uit hun oorspronkelijke verband. Dit lijkt een futiele ontwikkeling, maar betekent toch een belangrijke stap voorwaarts omdat met echte weefselbiopten waar de onderlinge relatie en verhouding tussen cellen is gespaard met behoud het tussenliggende weefsel, veel meer toegepast en klinisch relevant onderzoek kan worden gedaan waardoor ook de toepassing van “personalized medicine” bij patiënten met alveesklieerkanker een stapje dichterbij is gekomen.

Palliatie

Heden ten dage is genezing van alveesklieerkanker een zeldzaamheid. Voor het overgrote deel van de patiënten is palliatie, het verlichten van pijn en andere klachten met het doel de patiënt zo lang mogelijk met een zo goed mogelijke kwaliteit van

leven te laten overleven, de enige realistisch focus van de behandeling. Dit mag niet uit het oog worden verloren, niet als het gaat om de dagelijkse klinische praktijk bij de zorg voor onze patiënten, maar ook niet als het gaat om wetenschappelijk onderzoek naar het verbeteren van de palliatieve zorg.

In samenwerking met Prof. Casper van Eijck en Dr. Geert Kazemier van de afdeling chirurgie zijn wij een prospectief onderzoek gestart naar de optimalisatie van de voedingstoestand van patiënten met alvleesklierkanker. Zowel bij patiënten die nog een operatie ondergaan als bij hen bij wie dit niet meer mogelijk is, wordt vanaf het moment van diagnose en gedurende hun ziektebeloop vele voedingsparameters gemeten en gemonitord. Speciale aandacht is er voor het vroeg ontdekken van een tekort aan alvleesklier spijsverteringssappen. Bij alvleesklierkanker ontstaat frequent, vroeger of later in de ziekte, door tumorafsluiting van de alvleesklierbuis een tekort aan deze enzymen die noodzakelijk zijn voor een adequate vertering van onder andere vetten en eiwitten. Tekorten aan deze enzymen veroorzaken behalve buikklachten tevens ernstig gewichtsverlies. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat gewichtsverlies is geassocieerd met een slechtere prognose. Alle reden om een proactieve houding te betrachten bij patiënten met alvleesklierkanker en in een vroeg stadium te starten met alvleesklierenzymen en bijvoeding en niet af te wachten totdat de patiënt reeds vele kilo's is afgevallen.

Een ander wetenschappelijk aandachtspunt dat hier nauw aan verwant is betreft een goede doorgankelijkheid van voedsel door maag en darmen. Bij ongeveer 15% van de patiënten zal op enig moment gedurende de ziekte door tumorgroei een afsluiting optreden ter hoogte van de maaguitgang of het eerste deel van de dunne darm. Behalve het optreden van ellendige symptomen als misselijkheid en braken betekent een dergelijke afsluiting ook dat een patiënt geen voedsel meer tot zich kan nemen. De klassieke behandelmethode voor een dergelijke tumorafsluiting is het aanleggen van een chirurgische bypass. De laatste jaren is een endoscopische behandelmethode ontwikkeld waarbij een metalen expandable endoprothese door de tumor vernauwing wordt gebracht en ontplooid om zo de doorgankelijkheid van maag en darmen weer te herstellen. Beide technieken hebben voor- en nadelen. In de wetenschappelijke literatuur is er op dit moment nog een schaarste aan grootschalig vergelijkende onderzoek. In samenwerking met een aantal centra in Zweden, Duitsland en Engeland zijn wij recent een internationale studie gestart waarbij beide behandelopties in een prospectieve studie met elkaar worden vergeleken.

Dikkedarmkanker

In de inleiding refereerde ik aan het feit dat dikkedarmkanker in Nederland in de top 3 staat van meest voorkomende kankers. Voor darmkanker geldt bij uitstek dat het een vorm van kanker is die in meer dan 95% van de gevallen voorkomen kan worden. Dit omdat bijna alle dikkedarmtumoren een goedaardig voorstadium hebben waarbij er jaren overheen gaan voordat een goedaardige darmpoliep eventueel kwaadaardig

ontaard. Al die tijd bestaat er de mogelijkheid deze poliep tijdig op te sporen en te verwijderen, lang voordat dikkedarmkanker is ontstaan. Opsporen kan relatief gemakkelijk onder andere via een endoscopisch kijkonderzoek van de dikke darm, ook wel coloscopie genaamd. Tijdens dit onderzoek kunnen poliepen met een lisse elektrisch worden “gesnaard” en verwijderd. Dit maakt dikkedarmkanker bij uitstek geschikt voor screening.

In Nederland krijgt ongeveer 1 op 20 mensen dikkedarmkanker. Een klein aantal hiervan betreft mensen met een verhoogd (familiaal) risico. In deze gevallen wordt al surveillance onderzoek van de dikke darm aangeboden door middel van herhaalde coloscopiën. De meeste dikkedarmkankers ontwikkelen zich echter in personen die een laag tot gemiddeld risico hebben, simpelweg omdat er hiervan veel meer zijn. Het invoeren van onderzoek naar dikkedarmkanker in deze groep, een zogenaamd bevolkingsonderzoek, is al vele jaren onderwerp van discussie.

Onder leiding van Prof. Ernst Kuipers en Dr. Monique van Leerdam vormen verdieping van de kennis van erfelijke vormen van dikkedarmkanker, monitoring en kwaliteitsverbetering van coloscopische diagnostiek en behandeling, en de opsporing en behandeling van darm poliepen en dikkedarmkanker bij personen met een laag tot gemiddeld risico al jaren belangrijke onderzoeksthema's binnen onze afdeling.

De zoektocht naar de meest optimale test voor darmkanker screening is daarbij in volle gang. De “Heilige Graal” is de test die met de minste belasting voor de deelnemer en de onderzoeker, met een hoge mate van betrouwbaarheid en veiligheid, tegen de minste kosten, in staat is om poliepen en darmkanker in een vroeg stadium op te sporen. Geen van de thans beschikbare testen biedt alle voordelen, zodat in deze queeste concessies moeten worden gedaan. De beste test is niet per definitie de test die in theorie de hoogste opbrengst heeft. Als een veelbelovende test als te belastend wordt ervaren waardoor maar weinig mensen bereid zijn deze te ondergaan, is de opbrengst alsnog suboptimaal.

Zo lijkt coloscopie het meest betrouwbare onderzoek en biedt het de mogelijkheid om meteen poliepen te verwijderen, maar is het tegelijkertijd ook de meest belastende onderzoeksmethode. Een speciale vorm van beeldonderzoek met een CT of MRI scan is minder belastend dan coloscopie, maar hierbij ontbreekt de mogelijkheid om eventuele poliepen direct te verwijderen. Ook zijn er verschillende vormen van ontlastingsonderzoek waarbij met behulp van chemische teststrips wordt onderzocht of zich in de ontlasting microscopische sporen van bloed bevinden. Inmiddels is wetenschappelijk aangetoond dat het gebruik van een dergelijke ontlastingstest in de setting van een bevolkingsonderzoek de sterfte aan dikkedarmkanker met 15% verlaagt.

Op 17 november 2009 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over de mogelijkheid en de wenselijkheid van een bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Ik citeer: “De Gezondheidsraad vindt dat er voldoende bewijs is om te beginnen met een

bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Zij acht een immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOBT) (dit is een ontlastingstest) de beste screeningsmethode. De Raad adviseert om mensen tussen de 55 en 75 jaar elke twee jaar uit te nodigen voor deelname aan het bevolkingsonderzoek. Mensen met een afwijkende testuitslag worden vervolgens uitgenodigd voor een coloscopie. Naar verwachting kunnen met het bevolkingsonderzoek ieder jaar 1400 sterfgevallen door darmkanker worden voorkomen.”[einde citaat] Vooral nog heeft de Minister van Volksgezondheid dit advies niet opgevolgd en opgeschort. Belangrijke overweging betrof het feit dat er nog geen financiële dekking is gevonden om een dergelijk bevolkingsonderzoek in te voeren. Het is betreurenswaardig dat dit onderwerp met een dergelijke korte termijn visie wordt benaderd. De kosten gaan voor de baten. Immers op de langere termijn wordt minder uitgegeven aan operaties en chemotherapie waardoor een substantiële kostenbesparing wordt gerealiseerd. Een tweede overweging om het advies op te schorten betrof een te verwachten capaciteitsprobleem om alle culdoscopieën die uit een dergelijk bevolkingsonderzoek resulteren uit te voeren. In het verleden heeft de minister aangegeven niet in de uitbreiding van MDL-artsen en endoscopie verpleegkundigen te willen investeren zolang er nog geen definitief besluit was genomen over het bevolkingsonderzoek op darmkanker. Een klassieke Catch 22, frustrerend voor de beroepsgroep, maar met elke maand uitstel potentieel desastreus voor tientallen medelanders die hierdoor in de nabije of verre toekomst aan dikkedarmkanker zullen overlijden, terwijl met de kennis van nu dit eigenlijk voorkomen kan worden.

Barret slokdarm en slokdarmkanker

Slokdarmkanker staat op de vijfde plaats als sterfteoorzaak van kanker bij mannen in Nederland. We onderscheiden 2 typen van slokdarmkanker; het plaveiselcel carcinoom en het adenocarcinoom. Elk vindt zijn oorsprong in ander type cel en is geassocieerd met specifieke risicofactoren. Het adenocarcinoom komt in de Westerse wereld het meest frequent voor en toont de laatste jaren een opvallend stijging. De precieze reden hiervoor is nog niet helemaal opgehelderd. Er lijkt een belangrijke relatie te bestaan met de terugvloed van maagzuur en galzouten vanuit de maag in de onderste slokdarm. Deze zogenaamde reflux zou eigenlijk door een ingenieus klepmechanisme tussen slokdarm en maag verhinderd moeten worden, maar onder andere door ons Westers voedingspatroon, overgewicht en de frequente aanwezig van een middenrifbreuk waarbij een deel van de maag zich in de borstholte bevindt, functioneert dit mechanisme vaak niet optimaal. Bij een aantal mensen treedt hierdoor een verandering op van de binnenbekleding van de slokdarm en wordt de “standaard” binnenbekleding van plaveiselcellen vervangen door darmcellen. Dit zou heel goed kunnen worden aangeduid als een verdedigingsmechanisme waarbij de slokdarm zich zo goed en zo kwaad probeert aan te passen aan de veranderde omstandigheden. Het aanwezig zijn van deze nieuwe binnenbekleding wordt aangeduid als een Barrett slokdarm, naar Norman

Barrett, een Australisch-Brits chirurg die dit fenomeen voor het eerst in 1950 beschreef. Een Barrett slokdarm is te herkennen bij endoscopisch onderzoek van de slokdarm en de diagnose wordt bevestigd door microscopisch onderzoek van weefselbiopten. Bij de meeste patiënten met een Barrett slokdarm lijkt deze aanpassing of adaptatie van de slokdarm binnenbekleding succesvol. Echter, bij een klein deel van de patiënten wordt het Barrett epitheel dysplastisch en kan het zelfs ontaarden in kanker. Om deze reden staat Barrett slokdarm sterk in de klinische belangstelling en worden patiënten met een Barrett slokdarm surveillance aangeboden waarbij regelmatig een endoscopie wordt verricht met afname van biopten. Hoewel er tot op de dag van vandaag geen definitief bewijs is geleverd dat een dergelijke surveillance effectief is, spreekt het geschatte risico op het ontstaan van een adenocarcinoom van 0,5% per jaar en het vooruitzicht dit te voorkomen sterk tot de verbeelding. Toch ontwikkelt het overgrote deel van patiënten met een Barrett slokdarm geen kanker en is minder dan 10% van de patiënten waarbij een adenocarcinoom van de slokdarm wordt ontdekt bekend met een Barrett slokdarm. Verwarrend, maar dit geeft aan waar de schijnbare paradox ligt van deze enigmatische aandoening en hiermee ook de wetenschappelijke uitdaging.

Mede onder leiding van Dr. Manon Spaander is onderzoek bij Barrett slokdarm en slokdarmcarcinoom een belangrijk focus van het oncologisch wetenschappelijke onderzoek binnen onze afdeling. Dit onderzoek heeft een sterk interdisciplinair karakter waarbij er samenwerking is met ons MDL-laboratorium, de afdeling chirurgie vertegenwoordigt door Prof. Jan van Lanschot, Prof. Huug Tilanus, en Dr. Bas Wijnhoven, en de afdeling pathologie vertegenwoordigd door Dr. Katharina Biermann.

Gedurende meerdere jaren vervolgen we in samenwerking met verschillende klinieken in het land een groot aan Barrett patiënten in studieverband. Met behulp van de gegevens die hierbij worden verzameld ontstaat er een steeds betrouwbaarder beeld van niet alleen het risico van een Barrett patiënt om dysplasie en kanker te ontwikkelen, maar ook van de beperkingen die dergelijk surveillance onderzoek met zich meebrengt.

Zo is de klinische informatie van meer dan 600 patiënten zeer detaillistisch in kaart gebracht. Door het uitpluizen van de gehele medicatie historie over de afgelopen jaren, niet alleen door dit bij iedere patiënt na te vragen, maar ook door alle apotheken van alle patiënten te benaderen en schriftelijk te verifiëren wat daadwerkelijk aan recepten is uitgeleverd, hoe lang en in welke hoeveelheid, hebben we recent kunnen vaststellen dat het gebruik van bepaalde medicijnen zoals cholesterolverlagers en ontstekingsremmers (aspirine en NSAIDs) een beschermend effect hebben op de progressie van Barrett en de ontwikkeling van hooggradige dysplasie en kanker.

Ook is er een grote weefselbank aangelegd van vele duizenden biopten waarmee geavanceerd pathologisch onderzoek wordt gedaan. Het feit dat we van individuele patiënten biopten hebben verzameld op verschillende momenten in de tijd, op het tijdstip dat er alleen nog sprake was van Barrett epitheel zonder dysplasie, maar ook op latere tijdstippen nadat dysplasie of zelfs kanker is ontstaan, stelt ons in staat om geavanceerd biomedisch onderzoek te verrichten naar de veranderingen van tot expressie komende genen en eiwitten in cellen. Al deze inspanningen geven ons meer inzicht in de mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan en de progressie van een Barrett slokdarm. Deze kennis zal ons helpen om een wetenschappelijk gefundeerde strategie te ontwikkelen welke patiënten met een Barrett slokdarm nu echt een verhoogd risico hebben en baat hebben bij een frequente endoscopische surveillance en voor welke patiënten dit niet geldt. Dit heeft behalve voordelen voor de patiënt ook belangrijke consequenties voor de inzet van middelen en dus kosten.

De prognose van slokdarmkanker is slecht. Vijf jaar na het stellen van de diagnose is nog ongeveer 15% van alle patiënten in leven. Na een opzet genezende slokdarm resectie is de 5-jaars overleving ongeveer 25 tot 30%. Net als bij andere tumoren is ook hier de prognose sterk afhankelijk van het stadium van de ziekte. Toch lijkt er de laatste jaren voorzichtig vooruitgang te worden geboekt door het combineren van verschillende vormen van behandeling. In de CROSS studie, een Nederlandse multicenter studie, werd bij patiënten met een slokdarm carcinoom de standaard behandeling van alleen opereren vergeleken met een experimentele behandeling waarbij de operatie vooraf werd gegaan door chemo- en radiotherapie. Patiënten die de combinatie behandeling ondergingen hadden een klinische en statistische relevante stijging in overleving.

Het lijkt geen twijfel dat combinatie behandelingen en de inzet van nieuwe klassen van medicijnen die selectief ingrijpen op belangrijke intracellulaire processen een voorname rol gaan spelen bij de behandeling van patiënten met slokdarmkanker. Ook hier speelt de reeds aangehaalde “personalized medicine” een belangrijke rol. In dit kader hebben we in samenwerking met het MDL-laboratorium en de afdeling Chirurgie een slokdarmkanker weefselbank opgebouwd. Patiënten met slokdarmkanker die endoscopisch onderzoek ondergaan in verband met diagnostiek en staging wordt toestemming gevraagd om extra tumorweefsel te mogen bioteren voor wetenschappelijk onderzoek. Eén van de onderzoeksdoelen is het opkweken van slokdarmtumorcellen van individuele patiënten om vervolgens niet alleen te kunnen kijken naar typische eigenschappen van individuele tumoren zoals de aan- of afwezigheid van bepaalde mutaties, maar ook de gevoeligheid van de slokdarmtumor voor specifieke medicijnen en chemotherapie te kunnen testen in het laboratorium voordat deze daadwerkelijk aan de patiënt worden toegediend. Op deze wijze wordt de behandeling van kanker op de individuele patiënt toe gesneden waarbij niet alleen het potentieel meest effectieve medicament wordt toegediend, maar ook wordt vermeden dat patiënten ineffectieve medicijnen krijgen die soms wel ernstige bijwerkingen hebben.

Dankwoord

Ik ben aan het einde gekomen van mijn betoog en hoop dat het mij is gelukt u enig inzicht te geven in wat “gastrointestinale oncologie”, de titel van mijn leeropdracht, inhoudt en hoe ik hier binnen het Erasmus Medisch Centrum invulling aangeef.

Graag wil ik nog enkele mensen danken die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn carrière en mijn huidige benoeming.

In de eerste plaats wil ik de Rector Magnificus, het college van Bestuur van de Universiteit van Rotterdam, de studenten, en de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum, in het bijzonder onze decaan Prof. Huib Pols, bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn collega staf leden die ik nog niet heb vernoemd, Dr. Janneke van der Woude, Dr. Henk van Buuren, Dr. Jelle Haringsma, Dr. Arjun Koch, Dr. Pieter de Windt, Prof. Harry Jansen, Prof. Herold Metselaar, Dr. Rob de Man, Dr. Rob de Knecht, Dr. Pavel Taimr, en Dr. Jeoffrey Schouten wil ik bedanken dat zij deze “Amsterdammer” zo hartelijk in hun midden hebben opgenomen.

Ik ben veel dank verschuldigd aan mijn oude thuis en opleidingskliniek, de afdeling MDL-ziekten van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Nadat ik door Dirk van Leeuwen voor de duur van 1 jaar werd aangenomen als arts-onderzoeker om een onderzoeksproject op te zetten betreffende alvleesklierenzymen, ben ik in Amsterdam blijven plakken, gepromoveerd, opgeleid tot MDL-arts, en heb ik me als beginnend stafarts mogen specialiseren in ziekten van de lever, galwegen- en alvleesklier. Ik heb zeer veel te danken mijn Amsterdamse collega's onder wie in het bijzonder Prof. Joep Bartelsman, Prof. Kees Huibregtse, Prof. Paul Fockens, en Dr. Erik Rauws. Mijn endoscopische talenten, voor zover deze mij worden toegedicht, zijn door jullie tot volle bloei gekomen.

Ik heb altijd het voorrecht gehad omringd te zijn door hele bijzondere en getalenteerde personen die door hun vaak eigenzinnige manier van denken en doen een belangrijke inspiratie en motivatie vormden gedurende mijn professionele ontwikkeling en carrière. Alhoewel hij bij vele andere gelegenheden al tot in de treuren is gelauwerd en bejubeld, mag 1 daarvan zeker niet onvernoemd blijven; Prof. Guido Tytgat. Als je een jonge dokter bent, vol van energie en ambities, gaat het om kansen nemen, maar ook om kansen krijgen. Guido Tytgat heeft mij heel veel kansen geboden en ik heb die altijd met beide handen aangegrepen. Ik vond hem maar een rare man toen ik 19 jaar geleden als jonge onderzoeker aan hem werd voorgesteld, in zijn werkkamer omringd door honderden manuscripten en duizenden dia's. Zo afstandelijk als ik me hem toen herinner, zo dierbaar is mijn relatie met hem nu. Ik moet hierbij direct bekennen dat als rolmodel mij niet onmiddellijk al zijn karaktereigenschappen in het oog springen, maar zijn kennis, passie voor het vak,

betrokkenheid en werklust zijn ongeëvenaard. Ik ben je dankbaar voor mijn opleiding, je steun en je vertrouwen en hoop dat we elkaar nog heel veel op het internationale podia zullen tegenkomen.

Een heel bijzonder woord van dank gaat uit Prof. Ernst Kuipers, hoofd van de afdeling MDL-ziekten van het Erasmus Medisch Centrum, een pluripotent mens, MDL-arts, wetenschapper, organisator en bestuurder die mij 3 jaar geleden naar Rotterdam wist te lokken, een beslissing waar ik tot op de dag van vandaag geen moment spijt van heb gehad. De veelzijdigheid van onze afdeling met 19 stafleden, 18 opleidingsassistenten MDL met nog eens 15 assistenten in de vooropleiding Interne Geneeskunde, 60 promovendi, een endoscopie afdeling waar meer dan 15000 procedures per jaar worden uitgevoerd, en een prominente Hepatologie sectie medeverantwoordelijk voor 45 levertransplantaties per jaar, maken dat in Rotterdam het vak MDL-ziekten in zijn volle breedte wordt beleeden en beleefd.

Ten slotte noem ik hen waarmee ik eigenlijk had moeten beginnen. Bettina, de liefde van mijn leven al meer dan 30 jaren lang, die al mijn grillen en streken niet alleen verdraagt, maar me zelfs aanmoedigt, omdat ze weet hoe belangrijk mijn werk voor mij is. En natuurlijk onze sterspelers Carlo, Alain en Simon. Ik ben trots op jullie en verschrikkelijk benieuwd waar de toekomst jullie en ons als gezin zal brengen.

Ik heb gezegd.

Marco Bruno

Rotterdam, 7 januari 2011