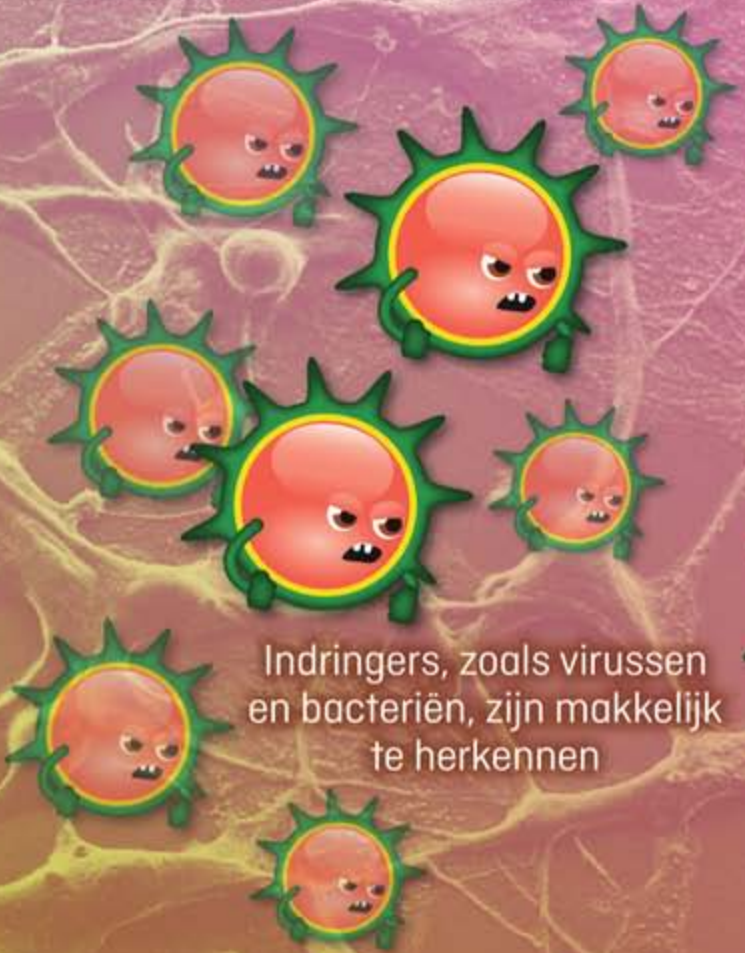
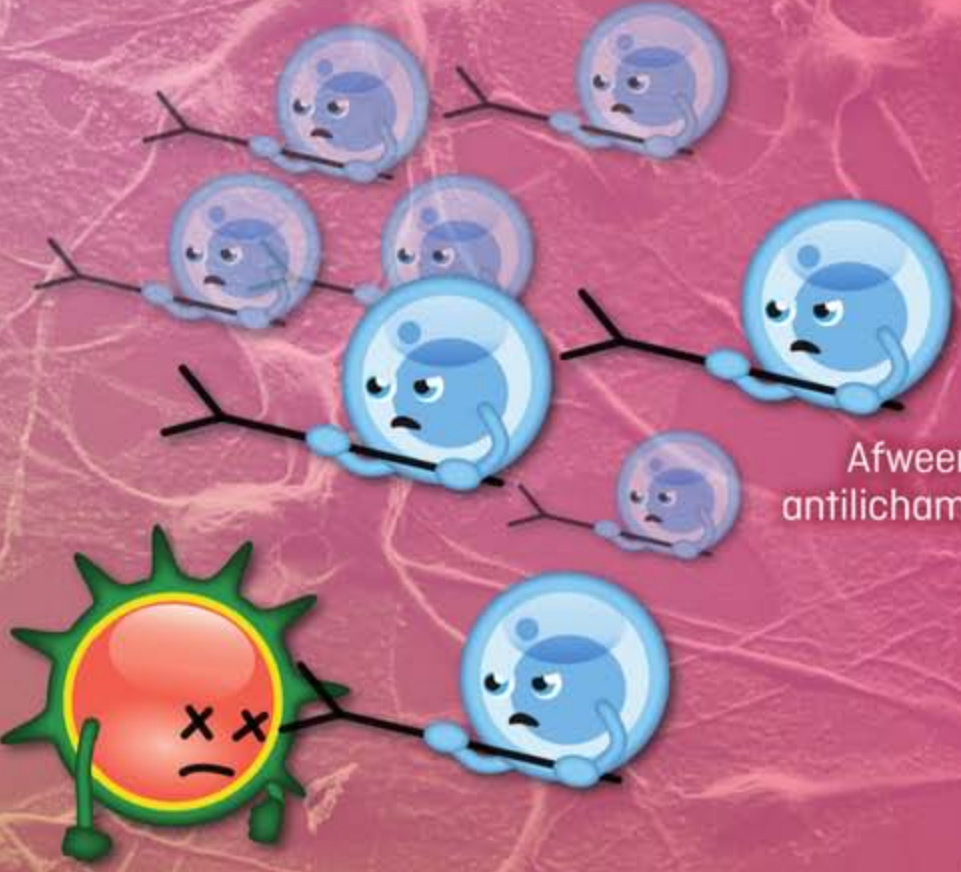


Vriend of vijand

Afweerstelsel maakt onderscheid



Indringers, zoals virussen en bacteriën, zijn makkelijk te herkennen



Afweercellen met antilichamen als wapens



Kankercel lijkt op onze eigen cellen en is dus moeilijk te herkennen



Afweercellen met antilichamen als wapens

Mens versus tumor: kunnen we toch winnen?

Wij hebben een leger dat ons tegen indringers beschermt. Helaas faalt dit bij tumorcellen, omdat die niet vreemd genoeg ogen. Immunotherapie, dé medische doorbraak van deze tijd, versterkt de afweer en werkt het best bij tumoren die deels door eigen schuld ontstaan.

Simon Rozendaal

Kanker is anders dan welke ziekte ook. Het is geen inbreker zoals ebola, aids of tbc. Die worden veroorzaakt door aliens, engerds waarmee we vrijwel niets gemeen hebben. Bij kanker zijn het onze eigen cellen die niet meer in het gareel lopen, die rebelieren en naar God noch gebod luisteren. Dat maakt het zo moeilijk om kanker te bestrijden. Bijna elk middel dat de muitende cellen doodt, tast ook de nog gehoorzame onderdanen aan. En dat vernuftige afweerstelsel dat ons lichaam dag in, dag uit beschermt tegen bacteriën, virussen, schimmels en ander microscopisch gespuis, weet niet wat het met kankercellen aanmoet. Het aarzelt: ja, die cellen zien er misschien een beetje vreemd uit, maar ze horen bij ons. Ze ruiken raar, maar ze deugen. Ja, toch?

Nee. Kankercellen waren brave onderdanen, maar zijn na de muiterij gemener dan welke indringer ook.

Gelukkig is er (weer) goed nieuws van het kankerfront. Sinds kort zijn onderzoekers in staat om ons eigen afweerleger terzijde te staan in de strijd tegen de ontspoorde cellen. Het is een van de revoluties van deze tijd en het gaat hard. 'U bent uitbehandeld,' zo kreeg Hein Jambroers te horen. Maar nee. Dankzij immunotherapie is zijn tumor verdwenen. Het slaat nog niet bij iedereen aan, maar wat niet is, kan komen. Dit nieuwe tijdperk is pas net begonnen.

1. Waarom immunotherapie wel degelijk een doorbraak is

Het is riskant om bij kanker over een doorbraak te spreken. Te veel doorbraken vallen tegen, te veel magic bullets ketsen af. Zo werd twintig jaar geleden gejubeld over het remmen van de bloedtoevoer naar tumoren waardoor ze niet meer zouden groeien. Hoogleraar oncologie Bob Pinedo voorzag dat met de medicijnen die dit konden (angiogeneseremmers) kanker in 2010 niet meer dodelijk zou zijn.

Welnu, het is 2015 en kanker is nog steeds veel te vaak dodelijk. De vooruitgang in de behandeling gaat al een eeuw gestaag door en daar dragen angiogeneseremmers

een steentje aan bij, maar het zijn geen wondermiddelen gebleken. Al is het maar omdat tumorcellen keer op keer slimmer blijken dan we denken.

Maar bij immuuntherapie lijkt het dit keer echt anders. Niet alleen vanwege de resultaten. Die zijn overigens imponerend. Sommige patiënten lijken uit de dood op te staan. Wat gisteren onbehandelbaar was, is vandaag wel behandelbaar. Lees de verhalen van Ger op de Kelder ('Ze zien helemaal niks op de scans' op deze pagina) en Hein Jambroers ('Ik kan niks meer, u bent uitbehandeld' op pagina 70).

Ook voor artsen is immuuntherapie een verademing. Ze staan niet meer met lege handen. Lex Eggermont, directeur van Europa's grootste kankercentrum – nabij Parijs – zei daarover in Elsevier: 'Ik zit al 25 jaar in de melanomen en heb nog nooit zoiets meegemaakt.'

Immuuntherapie slaat niet bij alle kankers aan. En als zij dat wel doet, geneest vooralsnog een minderheid van de patiënten. Maar de ontwikkelingen gaan snel. Mede daarom riep het Amerikaanse tijdschrift Science immuuntherapie uit tot doorbraak van 2013. En datzelfde jaar benoemde de European Journal of Cancer de medicijnen die de afweer tegen kanker versterken uit tot geneesmiddel van het jaar.

De belangrijkste reden voor optimisme is dat dit een totaal ander concept is. Het wordt wel de vierde aanpak tegen kanker genoemd: een aanvulling op opereren, bestralen en medicijnen. Dat maakt het ook mogelijk om combinaties van die vier toe te passen. Zo gaat het UMC in Maastricht experimenteren met bestralen plus immuuntherapie. De door bestraling gedode tumorcellen scheiden stoffen af die de afweercellen alarmeren. De onderzoekers hebben bovendien een truc om de tumorcellen extra herkenbaar te maken voor het afweerstelsel.

De charme van immuuntherapie is ook dat het net als een vaccin een 'natuurlijke' geneeswijze is: het is de eigen afweer van het lichaam die de klus klaart. Het immuunstelsel wordt wel ons tweede brein genoemd en is een dynamisch, voortdurend bijlerend orgaan. Tot nu toe 'zag' het de tumorcellen niet goed, maar met een beetje hulp van de immuuntherapie kunnen we al het vernuft dat in onze afweer zit benutten.

Tumorcellen mogen duivels slim zijn, ons eigen afweerleger kan er ook wat van.

2. Wanneer wordt de grens tussen vriend en vijand overschreden?

Het menselijk afweerstelsel is een tot de tanden gewapend leger. Zo zijn er Y-vormige antistoffen die op een vreemd eiwit gaan zitten om de aandacht van witte bloedcellen te trekken. Die cellen vormen het hart van de afweer en zijn rijk geschakeerd.

Sommige (de B-cellen) zijn fabriekjes waarin antistoffen worden gemaakt, andere (macrofagen) vreten indringers in hun geheel op. Weer andere cellen (T-cellen) ruimen zieke of geïnfecteerde cellen op.

Als geheel heeft de afweer een ijzeren geheugen. Mogen wij mensen nog weleens een gezicht vergeten, ons afweerstelsel is niet zo slordig. Is een indringer eenmaal binnen geweest, dan vergeten onze afweercellen die nooit meer en springen er bij een vol-

gende inbraak ogenblikkelijk bovenop. Daarop berust ook het principe van vaccinatie.

Hoe kan het dan toch dat dit imposante schild niet goed werkt bij kanker? Kankercellen zien er anders uit dan gewone lichaamscellen, maar zijn toch nog enigszins herkenbaar. Daarom aarzelen afweercellen als ze een kankercel tegenkomen.

Alsof wij in een rariteitenkabinet wandelen. Een mens met een neus overdwers, die herkennen we nog als een mens. Maar wat als de afwijkingen te groot worden: koeienkop, staart van een meter, geen benen?

De afweercellen zitten met dezelfde dilemma's. Wanneer is een cel die er raar uitziet nog steeds een van ons, en wanneer is sprake van een cel die echt moet worden kaltgestellt?

Kanker begint met mutaties. Genetische veranderingen. Kleine wijzigingen in DNA – het erfelijk materiaal – door roken, alcohol, zonlicht, radioactiviteit. Op zichzelf is zo'n mutatie niets bijzonders. Ze ontstaan spontaan en aan de lopende band, bij elke celdeling en elke keer wanneer we ademen en daarmee die buitengewoon agressieve zuurstof door onze bloedvaten pompen.

Dat doen we al honderdduizenden jaren en dus heeft het lichaam mechanismen ontwikkeld om genetische foutjes te herstellen. Maar een enkele keer glipt er toch een tussendoor. Dat betekent dat de mutatie niet wordt hersteld en blijvend is.

DNA is software op basis waarvan een lichaamscel eiwitten en enzymen maakt. En dus ontstaan door mutaties foutieve eiwitten. Dat hoeft niet erg te zijn. Een paar van die rare eiwitten betekent niet dat een lichaamscel niet meer luistert en gaat woekeren.

Ton Schumacher is hoogleraar immunotherapie en bestudeert bij het Antoni van Leeuwenhoek – waar het Nederlands Kanker Instituut onder valt – in Amsterdam de genetische veranderingen bij kanker. 'Bij veel vormen van kanker is al gauw sprake van een paar honderd mutaties. Een paar daarvan moeten in bepalende genen zijn.'

De bioloog kreeg vorig jaar de onderzoeksprijs van het KWF Kankerfonds (2 miljoen euro) en maakt onderscheid tussen drivers (de chauffeurs, de bepalende mutaties) en passagiers. 'Die drivers zie je bij veel patiënten terug, maar per patiënt is er een groot verschil in toevallige mutaties. Dat zijn de passagiers.'

Een afweercel gaat bij het beoordelen van de vraag of een cel een vriend dan wel vijand is, af op de eiwitten die op de buitenkant van elke cel zitten. Bij een gezonde cel zijn dat vertrouwde eiwitten, maar op een tumorcel zitten rare eiwitten, een beetje zoals de buitenlandse vlaggen op een schip.

Wel reageert het afweerstelsel op sommige vreemde vlaggen sterker dan op andere. Schumacher wil begrijpen hoeveel er nodig zijn en welke de sterkste afweer van het lichaam oproepen. Hij hoopt dat het op termijn mogelijk wordt om voor elke kankerpatiënt te herkennen welke tumoreiwitten de sterkste afweerreactie oproepen. Op basis van die kennis zou het wellicht zelfs mogelijk worden een therapeutisch vaccin op

maat te maken met daarin die eiwitten, om zo de afweer te stimuleren.

Er zijn grote verschillen in vreemdheid tussen de soorten kanker. Tumoren die het gevolg zijn van een bombardement van sigarettenrook of ultraviolet zonlicht hebben veel meer mutaties verzameld dan tumoren zoals leukemie. Die zijn meer langs een 'natuurlijke', toevallige weg gegroeid.

En dus werkt immuuntherapie het best bij tumoren die oneerbiedig ook wel eigenschuld-dikke-bult-kanker worden genoemd. De melanoomcel heeft van alle tumorcellen de meeste mutaties en vreemde eiwitten. En dus is het geen toeval dat de eerste successen zijn gemeld bij melanoom – de gemene huidkanker. Op de voet gevolgd door longkanker.

3. Slimme medicijnen halen de handrem van de afweer

Het versterken van de afweer tegen kanker kan op verschillende manieren. Bijvoorbeeld met medicijnen. Een stuk of acht farmaceutische concerns (waaronder Bristol-Myers Squibb, MSD, Merck, Roche, AstraZeneca) hebben dit tot prioriteit verheven. Er zijn er al twee op de markt en er komen er zeker nog een stuk of vijf aan.

De werking berust op het weghalen van de handrem die op het afweerstelsel zit. Dat stelsel is zo krachtig dat het in toom moet worden gehouden, anders valt het het eigen lichaam aan, zoals onder meer gebeurt bij hevige sepsis (bacteriële bloedvergiftiging) en auto-immuunziekten zoals diabetes type 1 en multiple sclerose.

Neem de T-cel, genoemd naar de thymus (zwezerik) waar deze wordt gemaakt. Dat is een witte bloedcel die in staat is om de eigen lichaamscellen te doden. Dat is nodig wanneer lichaamscellen zijn gekaapt door virussen. Dan ruimen de T-cellen deze op, wat helpt tegen de infectie.

Zoals soldaten in een echt leger het bevel 'plaats rust' krijgen, krijgen ook de T-cellen in het lichaam 'bevelen' in de vorm van boodschapperstoffen. Er is sprake van een evenwicht tussen gas geven en remmen. Ton Schumacher: 'Bij een infectie hebben de activeringssignalen de overhand; als de infectie voorbij is, domineren de remsignalen.'

Tumorcellen maken misbruik van de rempedalen op de afweercellen. Een voorbeeld hiervan is het PD-1 eiwit op T-cellen. Tumorcellen maken met een eigen eiwit (PD-L1) een brug naar dit eiwit. De afweerversterkende medicijnen beschermen het rempedaal of maken het verstorende tumoreiwit onschadelijk. Neem ipilimumab. Dit antilichaam (vandaar dat mab op het eind: van monoclonal antibody) haalt de handrem van de afweercellen. Het is sinds 2013 onder de merknaam Yervoy op de markt tegen uitgezaaide melanoom.

De Nederlandse oncoloog Lex Eggermont heeft het getest bij patiënten met melanoom toen hij nog in het Erasmus MC in Rotterdam werkte. In 2010 jubelde hij in een interview in Elsevier: 'Het is een ongekennde revolutie. Na twee jaar is de overlevings-tijd verdubbeld.' Inmiddels wordt ipilimumab ook samen met een ander antilichaam,

nivolumab, toegepast. In de testen met deze combinatie blijkt dat 80 procent van de patiënten met een uitgezaaid, niet meer te opereren melanoom na één tot twee jaar nog in leven is. Vroeger stond die diagnose, met slechts 10 tot 20 procent overleving, zowat gelijk aan een doodvonnis.

Toch zijn de medicijnen niet ideaal. Het ontremde afweerstelsel kan de eigen cellen aanvallen – met colitis (darmontsteking) of huidafwijkingen tot gevolg. Ook kosten ze al gauw 100.000 euro per patiënt per jaar en moeten een paar jaar worden ingenomen. Neem longkanker. In Nederland komen jaarlijks drieduizend patiënten voor die nieuwe medicijnen in aanmerking. Alleen al voor longkanker kosten die dus 300 miljoen euro extra per jaar.

Er is ook een geheel andere benadering. In veel tumoren zitten afweercellen. Die zogeheten tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL) gaan daar de strijd aan met de tumor. Dat ze er zijn, geeft al aan dat ze de tumorcellen hebben herkend als smeerlappen. Maar doordat ze in de minderheid zijn of doordat de slimme tumorcellen hen uitschakelen, verliezen ze niet zelden toch de strijd. Het is tegenwoordig mogelijk om deze afweercellen uit een stukje tumorweefsel te winnen en buiten het lichaam te vermenvuldigen. Daarbij kunnen de beste afweercellen worden geselecteerd, bijvoorbeeld met genetische manipulatie.

Na enige tijd worden de cellen per infuus teruggeplaatst en is het afweerleger niet meer in de minderheid. Bovendien zitten in dat leger ware serial killers: cellen die in hun eentje meer dan duizend tumorcellen doden. Er zijn in de literatuur patiënten beschreven die per maand een kilo tumorweefsel kwijtraakten.

Deze TIL-therapie wordt toegepast door John Haanen van het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam – hij is tevens hoogleraar immuuntherapie in Leiden – en is op termijn wellicht nog aantrekkelijker dan de middelen die de afweer versterken. En dan te bedenken dat deze aanpak nog in de kinderschoenen staat. Ook dat maakt immuuntherapie zo'n belofte. Nu al houdt het sommige kankerpatiënten die waren opgegeven in leven en het kan alleen maar beter worden.

'Ze zien helemaal niks op de scans'

Ger op de Kelder (62) Zijn longkanker was niet te behandelen, maar lijkt nu weg

In 2010 werd bij Ger op de Kelder longkanker geconstateerd. Nadat een deel van zijn linkerlong was weggenomen, dacht hij er vanaf te zijn, maar in 2012 dook de kanker weer op. Toen bleek dat er ook een moeilijk te opereren uitzaaiing bij zijn aorta zat.

Alles was geprobeerd – chemo, bestralingen – en het was over en sluiten. In 2013 kreeg Op de Kelder te horen dat hij was uitbehandeld. 'Daar was ik niet gelukkig mee en ik ben naar mijn vroegere longarts in Haarlem gegaan. Zij zei: "Ik heb goede contacten bij het Antoni van Leeuwenhoek en ik zal eens bellen."'

Op de Kelder, die tot 2004 stevig rookte ('vroeger was je een buitenbeentje als je dat

niet deed'), mocht meedoen aan een test met een medicijn dat de rem van de afweercellen haalt. Om de drie weken kreeg hij een infuus en werd zijn bloed gecontroleerd. 'Na een paar maanden zeiden ze: "Hé, uw tumoren groeien niet meer." Weer een paar maanden later bleken ze kleiner te worden. En twee maanden geleden kreeg ik te horen dat de tumoren niet meer meetbaar waren. Ik voel me goed en ik hoef ook geen medicijnen meer te gebruiken.

'Ik voelde die knobbel kleiner worden'

Saskia van der Zee (43) heeft dankzij medicijnen de uitzaaiingen onder controle

'Ga toch met dat plekje naar de dokter!' In 2005 deed de Amersfoortse wat haar moeder zo vaak had geadviseerd. Het plekje – geen moeder-vlek, meer een roze muggenbult zonder bult – bleek een melanoom.

De tumor werd weggehaald en volgens de foto's waren er geen uitzaaiingen. Tot in 2013 een van haar kinderen op haar sprong. Pijn in haar borst. Er bleken toch uitzaaiingen te zijn. 'Mijn wereld stortte in.'

Eind 2013 werd ze in een klinische studie ondergebracht waarbij twee medicijnen die de afweer tegen melanoom versterken – ipilimumab en nivolumab – worden vergeleken. Het is dubbelblind onderzoek, dus zij noch de arts weet wat ze krijgt. Wel had Saskia in de gaten dat het werkte. 'Ik kreeg steken in het knobbeltje in mijn borst. Eerst wist ik niet wat dat betekende, maar in de loop van de weken voelde ik het kleiner worden.'

De uitzaaiing in haar borst is verdwenen, wel zijn er op de foto's nog kleine vlekjes te zien. 'Die zullen niet compleet verdwijnen, maar de situatie is stabiel. Ik heb jeuk door de medicijnen en ben altijd een beetje moe. Maar als ik 's middags wat bijslaap, kan ik weer genieten van alles en iedereen om me heen.'

'Ik kan niks meer, u bent uitbehandeld'

Hein Jambroers (49) kreeg twee keer te horen dat hij slechts drie maanden had

Hein Jambroers had een moeder-vlek op zijn bovenbeen die in 2009 begon te groeien. Het bleek een melanoom – de agressieve vorm van huidkanker. Datzelfde jaar werd hij geopereerd. Een jaar later kwamen de tumoren terug. Hij kreeg in de Daniël den Hoed Kliniek in Rotterdam te horen dat er niets aan te doen was. 'U bent uitbehandeld.'

Hij kwam via via terecht bij John Haanen van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam. Eerst kreeg hij medicijnen die de afweer versterken. Dat hielp slechts tijdelijk en opnieuw werd hij uitbehandeld verklaard.

Een maand later mocht hij meedoen aan een experiment. Uit een van zijn tumoren werd een stukje weefsel gehaald. De afweercellen die daarin zaten, werden in het laboratorium vermenigvuldigd en na een week kreeg Jambroers 196 miljard van die cellen toegediend.

Na drie maanden waren alle tumoren verdwenen en weer drie maanden later werd Jambroers kankervrij verklaard. De 49-jarige Roermonder en eigenaar van een evenementenbedrijf is nu al weer drie jaar zo gezond als een vis. 'Ze kunnen er zelfs geen sporen van ontdekken dat ik kanker heb gehad.'