

Patiënt profiteert van synergistische aanpak in radiotherapie



3 oktober 2018

Tijdens een informeel middagsymposium op 11 juli nam radiotherapeut-oncoloog en clusterhoofd Radiotherapie prof. dr. Marcel Verheij na 28 jaar afscheid van het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam. Een aantal collega's en oud-collega's uit de kliniek en het onderzoekslaboratorium presenteerden op uiteenlopende wijze hun visie op het door Verheij gekozen thema 'Therapeutische verbreding'. De genodigde sprekers, waaronder prof. dr. Liesbeth Boersma, radiotherapeut-oncoloog bij Maastric clinic in Maastricht, en prof. dr. Jannie Borst, hoofd van de divisie Immunologie van het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam, speelden in de afgelopen jaren een belangrijke rol in de carrière van Verheij.

Borstkanker

Liesbeth Boersma, die in 1990 tegelijkertijd met Marcel Verheij aan een promotieonderzoek begon waarvan prof. dr. Harry Bartelink als hun beider promotor fungeerde, gaf in het eerste deel van het symposium een klinisch-wetenschappelijke presentatie. In de voordracht getiteld '*Tailoring breast cancer radiotherapy to both patient and tumor*', ging ze in op de verschillende manieren waarop radiotherapeut-oncologen therapeutische verbreding bij borstkanker kunnen bereiken.

Boersma: "Door de verbeterde overleving van borstkankerpatiënten, van 56% in de jaren zestig van de vorige eeuw tot 88% in de afgelopen jaren, moeten we de voor- en nadelen van borstbestraling steeds beter tegen elkaar afwegen. Therapeutische verbreding verkrijgen we enerzijds door de positieve effecten van bestraling te vergroten, bijvoorbeeld door hogere doses of door combinaties met medicijnen zoals PARP- en CDK4/6-remmers, alsmede door het risico op bijwerkingen te verminderen, mogelijk met protonenbestraling. Maar vooral belangrijk is een verbeterde selectie, zodat we kunnen bepalen wie de bestraling echt nodig heeft."

Selectie

Boersma ging dieper in op die verbeterde selectie. “Ik wil graag weten welke tumor gevoelig is voor bestraling, en welke een groot risico op locoregionaal recidief geeft. Maar ik wil ook de bijwerkingen beperken, dus erachter komen bij wie ik de borst slechts partieel hoeft te bestralen, of bij wie ik de bestraling wellicht zelfs geheel kan weglaten.”

“Als we tumoren willen selecteren op stralingsgevoeligheid kijken we momenteel vooral naar subtypes, zoals de aanwezigheid van de oestrogeen-, progesteron- en HER2-receptoren.” Helaas zijn de onderzoeksresultaten niet helemaal eenduidig over de radiosensitiviteit van deze borstkankersubtypes. Selectie op radiosensitiviteit aan de hand van uitgebreide genetische profielen is veelbelovend, maar veelal nog in onderzoek.

Een verbeterde selectie kan ook plaatsvinden op basis van andere parameters. “Zo zijn onder leiding van Bartelink de gegevens van een grote EORTC-trial, de bekende boost/no-boost-trial, gebruikt om nomogrammen te maken om te voorspellen wat de kans op een lokaal recidief of op bijwerkingen, zoals fibrose, is.”

Keuzehulp

Inmiddels kan men uit diverse behandelmethoden kiezen. Boersma legt de keuze niet alleen bij de arts. “Arts en patiënt moeten samen de afweging maken tussen bijwerkingen en lokale controle. Dit is lastig en daarom werken onderzoekers momenteel aan een keuzehulp voor patiënten, waarin de patiënt op overzichtelijke wijze de voor- en nadelen te zien krijgt. Ook kan de patiënt aangeven welke voorkeuren ze heeft. In deze keuzehulp worden voor de lokale controle en de kans op bijwerkingen gemiddelde getallen uit de literatuur genoemd. De patiënt kan vervolgens met het uitgeprinte overzicht samen met de arts in de spreekkamer de keuze maken voor de bestralingsbehandeling.” “Samen met andere onderzoekers werk ik aan een verdere personalisatie gebaseerd op uitkomsten die de patiënt en arts rapporteren. We willen een beslishulp met voorspellingsmodellen toevoegen aan de keuzehulp. In de toekomst zullen er zodoende ongetwijfeld verbeterde patiëntgerichte behandelingen komen”, aldus Boersma.

Laboratorium en kliniek

In het tweede deel van de middag lag de nadruk van de presentaties op tumorbiologie en radio-immuuntherapie. Jannie Borst gaf een lezing getiteld ‘*Achieving synergy between radiotherapy, cell death and immunity in lab and clinic*’.

Borst beschreef het gezamenlijke wetenschappelijke werk dat zij met Verheij in de afgelopen ruim twintig jaar in het NKI verrichtte, en sprak over de drijfveren van Verheij. “In zijn wetenschappelijke werk legde Marcel altijd sterk de nadruk op combinaties van medicijnen met radiotherapie, om zodoende met doelgerichte middelen, bij lage maar biologisch effectieve doses, kankercellen gevoeliger te maken voor bestraling. Daarnaast tracht hij ontdekkingen zo snel mogelijk voor klinische toepassingen in te zetten.”

Daarna lichtte Borst het thema van haar lezing toe: “Synergie is de creatie van een geheel dat groter is dan de som van de afzonderlijke delen, en dat geldt ook voor de samenwerking van klinici en

laboratoriumwetenschappers. En een van de eerste effecten van synergie, in relatie tot bestraling, waar ik begin jaren negentig van de vorige eeuw mee in aanraking kwam, was de vinding dat een lage dosis cisplatine in combinatie met bestraling voor verbeterde lokale controle van de tumor zorgde. Deze waarneming legde voor mij de grondslag voor onze samenwerking.”

Apoptose

De presentatie van Borst ging verder met een selectie van een aantal gezamenlijke onderzoeksonderwerpen waarin apoptose, ofwel cellulaire zelfmoord, een rode draad vormt. “Resistentie tegen apoptose is namelijk een van de kenmerken waarin kankercellen verschillen van gezonde cellen. Apoptose-inductie kunnen we gebruiken om kankercellen selectief te doden.” Apoptose-inductie verloopt via een enzymgereguleerd signaleringsmechanisme, en er bestaan pro-apoptotische middelen om apoptose te stimuleren. Een voorbeeld van een interessante klasse van pro-apoptotische middelen zijn de *death receptor ligands*, zoals TRAIL. Dergelijke stoffen kunnen specifiek aan celdoodinducerende receptoren binden en zo de apoptotische signaleringsroute in tumorcellen activeren. In combinatie met bestraling geeft dit, in preklinische modellen, aanleiding tot synergie. De groep van Borst en Verheij heeft een van de moleculaire mechanismen van deze synergie opgehelderd.

Immunotherapie

Ook immunotherapie, de veelbelovende vierde behandelwijze bij kanker, kwam ter sprake. “Bestraling van een tumor kan namelijk een tumorspecifieke T-celrespons geven doordat antigenen uit de vernietigde tumorcellen het immuunsysteem activeren. Door nu gebruik te maken van immunotherapie in combinatie met bestraling proberen we een systemische synergie te bewerkstelligen. Dáár ligt op dit moment een van onze meest veelbelovende onderzoekslijnen”, sloot Borst af.

Verheij zet zijn carrière voort als afdelingshoofd Radiotherapie van het Radboudumc in Nijmegen. Voorlopig blijft hij één dag in de week werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek om zijn promovendi te begeleiden en betrokken te blijven bij een aantal klinische studies.

Shuraila Stoppel, MSc, wetenschapsjournalist

Oncologie Up-to-date 2018 vol 9 nummer 5