

“Straks minder maximale

“Je doet iets met je handen dat van direct belang is voor patiënten,” motiveert professor Rob Tollenaar zijn keuze voor de chirurgie en oncologie. Maar deze chirurg is óók heel regelmatig in het laboratorium te vinden. In bloed hoopt hij bijvoorbeeld de ‘handtekeningen’ van tumoren en uitzaaiingen te vinden om toekomstige patiënten beter te behandelen.

Elke maandag voert professor Rob Tollenaar, als hoofd opleiding chirurgie, de regie in een operatiekamer van het Leids Universitair Medisch Centrum. Maar op zijn werkkamer staan naast de mappen met publicaties op het gebied van complexe operaties, minstens zo vele mappen vol wetenschappelijke literatuur over DNA-chips, bioinformatica en massaspectrometrie. “Om een moleculair bioloog of bioinformaticus scherp te kunnen bevragen, moet je hun taal spreken en hun problemen begrijpen”, licht Tollenaar toe. “Laatst zat ik literatuur te lezen over de validatie van DNA-arrays, dat is pure statistiek. Dan denk ik wel eens: Is dit nu mijn sterkste punt?” Toch doet Tollenaar het, hij is er namelijk van overtuigd dat juist deze vakgebieden oplossingen zullen bieden voor de problemen die hij in de kliniek tegenkomt. “Maar het is niet alleen noodzaak. Ik heb er echt lol in om hiermee bezig te zijn. Het is fantastisch om een nieuwe wereld in te stappen. Ik ben nieuwsgierig als wat.” Tollenaar (1959) behandelt in het LUMC vooral patiënten met dikke darmkanker, een zeer agressieve ziekte. Van de jaarlijkse 9.000 nieuwe patiënten sterft bijna de helft binnen 5 jaar. Ter vergelijking: bij borstkanker is de 5-jaarsoverleving zo’n 80 procent. Wetenschappelijk gezien is dikke darmkanker een van de beter begrepen ziekten. Goedaardige darmpoliepen veranderen door genetische mutaties langzaam van goed- in kwaadaardig. In de praktijk resulteert

die grote wetenschappelijke kennis echter nog niet in op maat gesneden therapieën. “Van de patiënten die een chemotherapie krijgen, heeft 95 procent daar niets aan. Toch gebeurt het omdat de andere 5 procent er door overleeft. Dat wil ik anders zien.”

Ook zou Tollenaar graag naar analogie van de borstsparende operatie bij borstkanker, ‘endeldarmsparende’ operaties willen uitvoeren. Een endeldarmoperatie is ingrijpend. Vaak resulteert de operatie in incontinentie, bij ernstige gevallen in een stoma en meer dan eens ook in potentieproblemen omdat zenuwen zijn beschadigd. De harde realiteit is echter dat de laatste jaren juist meer weefsel wordt weggesneden bij darmkanker omdat de praktijk leert dat ‘zuinig snijden’ te vaak resulteert in terugkeer van de ziekte.

“De komende jaren zullen dankzij het bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker meer patiënten binnenkomen in een vroeg ziektestadium,” vertelt Tollenaar. “Een groot deel van hen zou een endeldarmsparende operatie kunnen ondergaan wanneer we zeker weten dat er nog geen uitzaaiingen zijn.” En daar zijn de onderzoeksprojecten op gericht.

Kanker is een earthquake in het menselijk bestaan

Tollenaar haalt alle geavanceerde diagnostische technieken uit de kast. Met arrays wordt gekeken naar chromosoomveranderingen, DNA- en RNA-veranderingen in het primaire tumorweefsel om het ziektestadium en tumoragressiviteit te bepalen. In beenmerg en lymfeklieren wordt naarstig gezocht naar eventuele uitzaaiingen. En in het bloed van patiënten zoekt hij naar specifieke eiwitveranderingen. Tollenaar: “Al deze technologieën kunnen nieuwe methoden opleveren om dikke darmkanker vroeger te ontdekken, beter te karakteriseren en gerichtere therapieën te ontwikkelen. Ik denk niet dat een toekomstige patiënt straks met al deze technieken te maken krijgt, maar ik twijfel er niet aan dat één of meerdere technieken goede biomarkers zullen opleveren. Zo kunnen we een betere inschatting maken van de risico’s voor de individuele patiënt.”

Vliegwiel

Hoe belandt een chirurg zo diep in de diagnostiek? Als eerstejaars assistent ontmoette Tollenaar op de borstkankerpolikliniek een jonge vrouw. Twee van haar zussen hadden borstkanker; 3 broers dikke darmkanker. Zelf had ze een borst verloren door kanker en wilde nu graag uit voorzorg haar andere borst laten verwijderen. “Maar op dat moment konden wij daar nog niets mee”, aldus Tollenaar. De kwestie bleef knagen en hij trachtte alle beschikbare informatie te achterhalen. “Je kunt je als chirurg uiteraard ook concen-

Foto: Arno Massee



Rob Tollenaar van het LUMC

snijden dankzij diagnostiek”



Steeds meer patiënten in een vroeg ziektestadium

aan te tonen. Hij vond minieme hoeveelheden van de tumormarker CEA door het RNA dat codeert voor dit eiwit te vermenigvuldigen met RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction). Het leverde een publicatie op in het gerenommeerde *New England Journal of Medicine*. Want dankzij deze nieuwe methode kon de patiëntengroep met 70 procent kans op 5-jaarsoverleving, opgesplitst worden in een groep zonder uitzaaiingen (90 procent overlevingskans) en een groep met uitzaaiingen (50 procent overlevingskans). “Als mensen zien dat je goed werkt levert, krijg je ruimte. Die publicatie werkte als een vliegwieltje voor mijn academisch onderzoek,” vertelt Tollenaar. “Maar,” benadrukt hij, “uiteindelijk gaat het altijd om die individuele patiënt. Ik heb voor de oncologie en chirurgie gekozen omdat het er toe doet. Kanker is een *earthquake* in het menselijk bestaan; het hele perspectief op het bestaan verandert. Dat mijn werk van direct belang is in die ingrijpende periode, maakt het intens en mooi.”

Rob Tollenaar: “Het belangrijkste in klinisch onderzoek is dat je de vonk kunt laten overslaan, want enthousiasme creëert dynamiek.”

teren op het uitsnijden van de tumor, maar dat vind ik een te beperkt niveau.” Het resultaat was destijds een plek in de net opgerichte Leidse werkgroep Erfelijke Tumoren.

De nieuwsgierigheid naar de genetische basis van kanker resulteerde ook in een jaar laboratoriumonderzoek. In 1998, ontdekte hij daar een methode om zeer kleine uitzaaiingen van dikke darmkanker in de lymfeklieren

Bloedtests

In 2002, op het jaarlijkse congres van de *American Association of Cancer Research*, hoorde Tollenaar voor het eerst van serum proteomics. Pioniers Lance Liotta en Emmanuel Petricoin poneerden er het idee dat bloed de ‘handtekening’ draagt van iedere ziekte toestand. In het bloed zijn afbraakproducten van een gezwel of ontsteking te vinden evenals de reac-

tieproducten daarop van het omringende weefsel. Als de meetapparatuur maar gevoelig genoeg is en breed genoeg kijkt, zijn alle ziektes te achterhalen in de eiwitpatronen in bloed of serum. Tollenaar: “Dat idee fascineerde me; het biedt mogelijkheden om onderscheid te maken tussen patiënten: Wie heeft extra behandeling nodig? Wie niet?” Direct na terugkomst in Leiden zocht hij deskundigen bij elkaar en investeerde stevig in geavanceerde massaspectrometrie. “Inmiddels hebben we eiwitprofielen gevonden die specifiek horen bij dikke darmkanker en borstkanker. Maar dit is nog maar preliminair onderzoek; onafhankelijke validatie moet nog plaatsvinden.”

Tollenaar is niet voor niets uiterst voorzichtig met de resultaten. Dit voorjaar werd bekend dat het *proof-of-principle* voor serum proteomics dat Petricoin onderzocht bij het Amerikaanse National Cancer Institute claimde, niet reproduceerbaar is. De ‘ziekteprofielen’ bleken onder meer pieken te bevatten uit het ruisgebied. Tollenaar: “Dit heeft grote twijfel gezaaid over de methodologie en het hele veld veel kwaad gedaan.” Tollenaar’s mede-onderzoekers hebben zeker een jaar aan methodologisch onderzoek besteed. Aan het opstellen van gestandaardiseerde afnameprocedures en het beantwoorden van vragen als: Wat is de invloed van invriezen op de monsters? Welke invloed heeft medicijngebruik? Tollenaar: “Dat is nodig want theoretisch kan zelfs de maaltijd van gisterenavond invloed hebben op de metingen.”

Vonk

Volgens de jonge hoogleraar ligt de basis voor succesvol klinisch onderzoek vooral in sociale vaardigheden, doorzettingsvermogen en enthousiasme. “Natuurlijk heb je een bepaald intellect nodig en in de chirurgie behoeft het geen discussie dat je vaardigheden boven een bepaald niveau moeten liggen, maar waar het op aan komt in modern wetenschappelijk onderzoek is teamwerk. Het belangrijkste is dat je de vonk kunt laten overslaan, want enthousiasme creëert dynamiek.” ●

Marga van Zundert