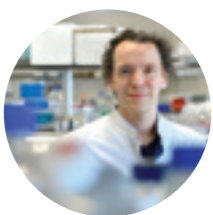


Hormoon- therapie op maat

Bij veel borstkanker- en prostaatkankerpatiënten is sprake van een hormoongevoelige vorm van kanker, die wordt bestreden met hormoontherapie. Wat is dat precies, hormoongevoelige kanker? En hoe werkt hormoontherapie? Wat zijn de meest recente ontwikkelingen op dit gebied?



Onderzoek naar:
Hormoongevoelige kanker en
hormoontherapie.

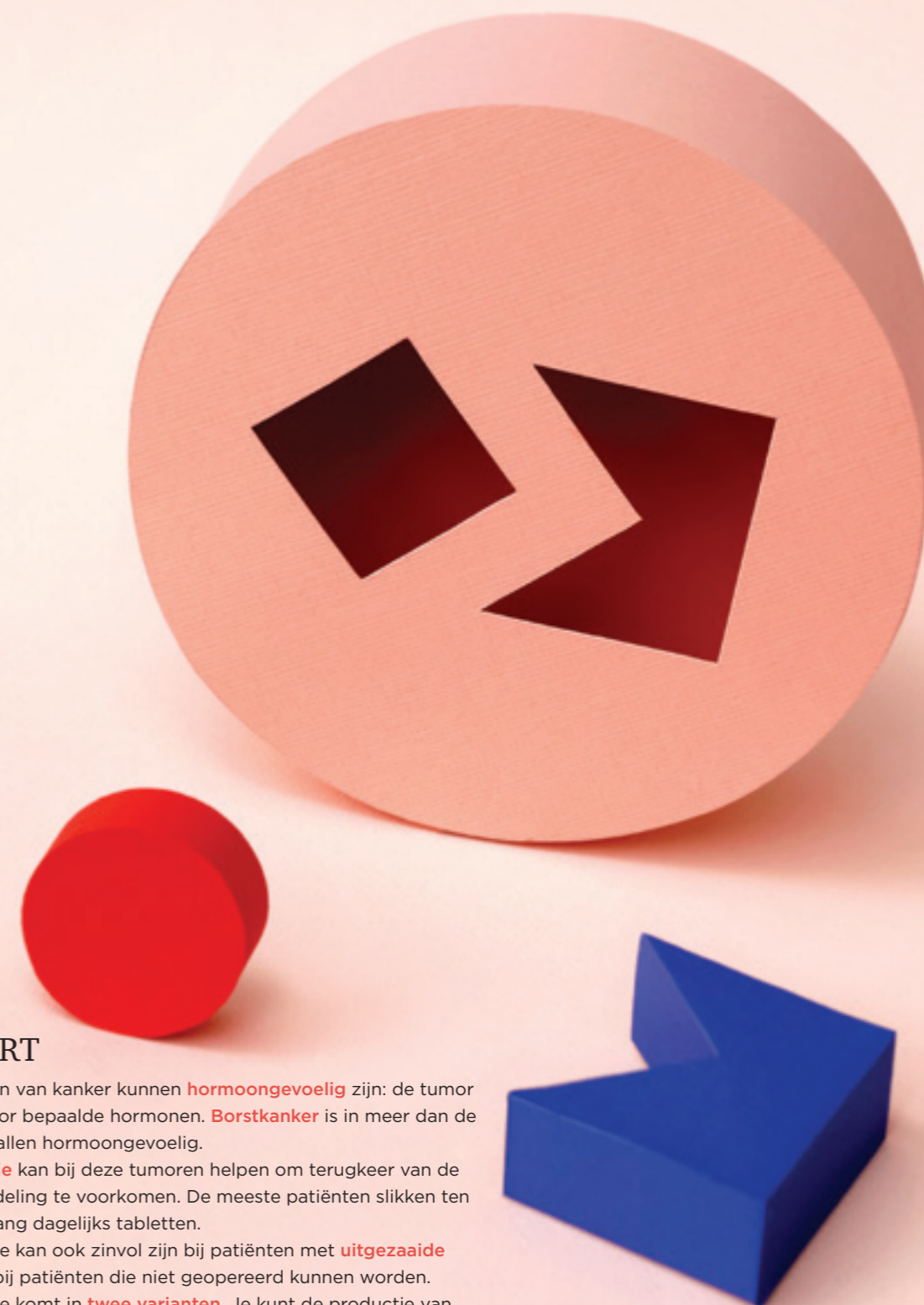
Door wie: Prof. dr. Wilbert Zwart,
geneticus, en anderen.

Doel: Een voorspellende test
voor borstkankerpatiënten, die
de beste behandeling voor elke
individuele patiënt aangeeft.

Het menselijk lichaam maakt allerlei hormonen aan die we niet zouden kunnen of willen missen. Maar soms kunnen hormonen de groei van kwaadaardige tumoren stimuleren. 'Je ziet dat vooral bij borstkanker en prostaatkanker', zegt onderzoeker prof. dr. Wilbert Zwart. 'Borstkanker is in 75 tot 80 procent van de gevallen hormoongevoelig, wat betekent dat deze tumoren vaak afhankelijk zijn van hormonen om te groeien. Bij prostaatkanker is dat zelfs 90 procent. Het probleem is dat bepaalde hormonen zich binden aan hormoonreceptoren in de kankercellen, waardoor de cellen ongeremd gaan delen. Die hormoongevoeligheid is ook direct de zwakke plek van de tumor: de tumorcel heeft de hormoonreceptor nodig om te overleven. Met een volledige blokkade van de hormoonreceptor kun je de tumor dus doelgericht bestrijden, waarmee de kans op genezing sterk wordt vergroot.'

TERUGKEER VOORKOMEN

Vroeger werden de eierstokken van vrouwen verwijderd, zodat er geen oestrogenen meer waren om de tumor te stimuleren. Dat gebeurt nog



IN HET KORT

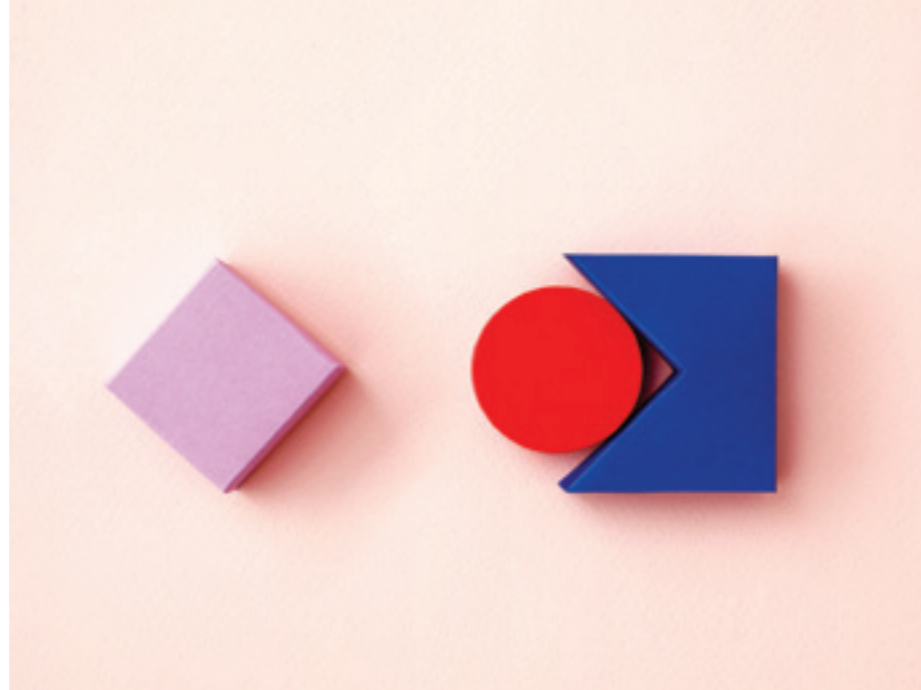
- Sommige vormen van kanker kunnen **hormoongevoelig** zijn: de tumor groeit sneller door bepaalde hormonen. **Borstkanker** is in meer dan de helft van de gevallen hormoongevoelig.
- **Hormoontherapie** kan bij deze tumoren helpen om terugkeer van de ziekte na behandeling te voorkomen. De meeste patiënten slikken ten minste **vijf jaar** lang dagelijks tabletten.
- Hormoontherapie kan ook zinvol zijn bij patiënten met **uitgezaaide borstkanker** en bij patiënten die niet geopereerd kunnen worden.
- Hormoontherapie komt in **twee varianten**. Je kunt de productie van **oestrogenen** remmen of zorgen dat oestrogenen de kankercellen niet kunnen aanzetten tot delen.

steeds wel eens, maar tegenwoordig bestaan er ook minder ingrijpende vormen van hormoontherapie, namelijk met medicijnen. Als in het lab is vastgesteld dat een tumor hormoongevoelig is, krijgen patiënten die medicijnen in combinatie met chirurgie, bestraling en/of chemotherapie. Het doel van de hormoontherapie is de kans op terugkeer van de ziekte te verkleinen. Meestal slikken patiënten minstens vijf jaar lang hormoontherapie. Hormoontherapie wordt ook ingezet als behandeling bij patiënten met hormoongevoelige borstkanker die niet geopereerd kan worden, of als de ziekte is uitgezaaid.

TWEE WERKINGSMECHANISMEN

Er zijn grofweg twee varianten van hormoontherapie. De ene remt de productie van oestrogenen. De andere laat oestrogenen ongemoeid maar blokkeert de werking ervan op de tumorcellen. Binnen de eerste categorie gaat het om aromataseremmers, zoals anastrozol, letrozol en exemestaan. 'Aromataseremmers leggen bij postmenopauzale vrouwen de oestrogeenproductie plat', legt Zwart uit. 'Oestrogenen worden geproduceerd vanuit de "mannelijke" geslachtshormonen, androgenen. Het eiwit aromatase is hiervoor verantwoordelijk, en aromataseremmers blokkeren deze omzetting. Vóór de overgang zijn de eierstokken de belangrijkste bron van oestrogenen. Als er onvoldoende oestrogeen wordt aangemaakt, krijgen de eierstokken vanuit de hersenen een seintje om harder te werken. Die samenwerking tussen eierstokken en hersenen is zo sterk dat dit de werking van aromataseremmers tenietdoet. Daarom hebben aromataseremmers alleen effect na de overgang, als de eierstokken niet meer werken.' Het bekendste medicijn dat niet de productie maar de werking van oestrogenen blokkeert is tamoxifen. Dit is een soort nep-hormoon dat wel aan de hormoonreceptor hecht, maar hierdoor de receptor blokkeert en ervoor zorgt dat de kankercellen niet meer gaan delen. Wilbert Zwart:

'Iedere tumor is uniek en kan het beste op zijn eigen unieke manier worden bestreden.'



'Tamoxifen kan zowel voor als na de overgang worden gebruikt.'

NIET ALTIJD BAAT

Hormoontherapie heeft zijn waarde ruimschoots bewezen, maar patiënten betalen wel een prijs in de vorm van bijwerkingen. Vaak zijn die zelfs zo sterk dat ze een reden vormen om met de hormoontherapie te stoppen. 'Bovendien is er nog wel eens sprake van overbehandeling: niet iedereen heeft er baat bij', merkt Zwart op. 'Ten eerste de vrouwen bij wie de kanker ook zonder hormoontherapie niet teruggekomen zou zijn. Maar er zijn ook mensen bij wie de kanker terugkomt ondanks de hormoontherapie. En voor terugkerende borstkanker is de prognose een stuk slechter. Blijkbaar zijn de kankercellen dan zodanig veranderd dat ze de hormonen niet meer nodig hebben. De hormoonreceptor zet ook zónder gestimuleerd te worden de kankercellen aan tot delen.'

VOORSPELLEN WERKZAAMHEID

'De medicijnen die we nu hebben, zijn allemaal uitstekend', zegt Wilbert Zwart. 'Maar ze zijn niet noodzakelijk allemaal even toepasbaar bij iedere patiënt. Helaas weten we nog niet wat de beste keuze is voor de individuele patiënt. Iedere tumor is uniek en kan het beste op zijn eigen unieke manier worden bestreden. Op basis van eerder onderzoek weten we dat sommige tumoren beter reageren op de ene hormonale therapie, terwijl andere tumoren juist weer beter worden bestreden met een andere hormonale therapie. Alleen hebben we nog geen test beschikbaar waarmee we in een vroeg stadium al kunnen voorspellen welke de beste keus is voor de individuele patiënt.' Samen met andere onderzoekers, waaronder prof. Sabine Linn, en met subsidie van de stichting A Sister's Hope en KWF Kankerbestrijding, voert Wilbert Zwart nu onderzoek uit naar hormonale

Prof. dr. Sabine Linn, internist-oncoloog 'ER IS GEEN VERBAND TUSSEN BIJWERKINGEN EN WERKZAAMHEID'

'Bij hormoongevoelige borstkanker is, afhankelijk van het tumorstadium, de kans op terugkeer bijvoorbeeld 1 tot 2 procent per jaar. Die kans kun je optellen, dus 10 jaar na behandeling keert de kanker dan bij 10 tot 20 procent van de patiënten terug. Hormoontherapie maakt daar 5 tot 10 procent van. De meeste vrouwen met hormoongevoelige borstkanker slikken ten minste vijf jaar lang elke dag tamoxifen of een aromataseremmer. Veel vrouwen ervaren daar helaas bijwerkingen van. De meest voorkomende zijn overgangsklachten zoals opvliegers, stijve en pijnlijke gewrichten, droge slijmvliezen en droge huid. Aromataseremmers kunnen ook botontkalking veroorzaken. Daartegen kun je bisfosfonaten geven. Die verbeteren de 10-jaars overlevingskans ook



nog eens met 3 procent. Maar nog niet alle artsen schrijven bisfosfonaten voor. Sommige vrouwen ervaren overigens helemaal geen bijwerkingen. Ze vragen zich dan soms af of het wel werkt. Geen zorgen: er is geen verband tussen bijwerkingen en werkzaamheid. Maar er zijn ook vrouwen die echt heel veel bijwerkingen ervaren. Een derde van de gebruikers stopt daarom zelfs voortijdig met hormoontherapie. Als preciezer te voorspellen is wie uiteindelijk baat zal hebben bij hormoontherapie, vindt die groep die bijwerkingen misschien beter te verdragen. Door wetenschappelijk onderzoek hopen we hormoontherapie in de toekomst heel precies op de patiënt toe te kunnen spitsen. Daar zullen mijn patiënten zeker van profiteren.'

MANNEN MET BORSTKANKER

Wilbert Zwart doet ook onderzoek naar mannen met borstkanker. Mannelijke borstkanker is in 90 procent van de gevallen hormoongevoelig. 'Zij krijgen dan hormoontherapie, maar er is nog heel weinig bekend over de werking daarvan bij mannen, mede omdat het maar om een heel kleine groep gaat. Wij hebben onlangs ontdekt dat de meeste borsttumoren bij mannen en vrouwen biologisch heel erg op elkaar lijken, maar dat er voor een kleine groep patiënten juist interessante verschillen te zien zijn. We moeten nu uitzoeken wat dat betekent voor de prognose en behandeling.'

therapie op maat voor borstkankerpatiënten. 'Dat doen we door patiënten voorafgaand aan de operatie een maand lang hormoontherapie te geven. De ene helft krijgt aromataseremmers, de andere helft tamoxifen. Een maand is te kort om de tumor te genezen, maar zal de celdeling als het goed is wel remmen. Na de operatie vergelijken we de tumorcellen van vóór en na de hormoontherapie om te zien of de hormoontherapie aansloeg. Daarna gaan we inzoomen op de onbehandelde tumorcellen: op welke kenmerken moet je nou letten om te kunnen zien of hormoontherapie bij een patiënt zal aanslaan? Wie heeft meer baat bij tamoxifen, en wie bij aromataseremmers? Met die kennis kunnen we patiënten in de toekomst hopelijk een betere behandeling bieden. En wanneer de tumorcellen op geen van beide hormoontherapieën zullen gaan reageren, kan een toevoeging van chemotherapie bij specifieke patiënten mogelijk wel genezing bieden.'

BELANG FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

Wilbert Zwart voelt het als een persoonlijke noodzaak zijn bijdrage te leveren aan de bestrijding van borstkanker. 'Borstkanker is een drama dat jaarlijks zo'n 1,7 miljoen vrouwen wereldwijd treft. Per jaar overlijden alleen al in Nederland zo'n 3.000 vrouwen aan borstkanker. Dat aantal moet omlaag.'

Volgens Zwart wordt ook de impact van fundamenteel onderzoek naar kanker nog wel eens onderschat. 'Kijk naar immuuntherapie: daar is tientallen jaren uitstekend onderzoek aan vooraf gegaan, waarvan de praktische toepassing toentertijd vaak onduidelijk was. Maar inmiddels redt immuuntherapie mensenlevens. Dat zijn geredde levens dankzij al die jaren ploeteren in het lab.' Met het onderzoek dat hij en zijn collega's nu uitvoeren, verwacht Wilbert Zwart dat hormoontherapie voor borstkanker steeds verfijnder zal worden. 'Door in te zoomen op de tumorbiologie kunnen we de middelen steeds beter toespitsen op het individu: welke patiënt moet je hoe behandelen? Hoe kun je zoveel mogelijk patiënten genezen en zo min mogelijk mensen overbehandelen? Het Antoni van Leeuwenhoek beschikt over de modernste technologieën voor dit soort wetenschappelijk onderzoek. Wat mij ook enorm motiveert, is dat deze studie als prototype kan dienen om andere hormoongerelateerde kankers, zoals prostaatkanker, op een vergelijkbare manier aan te pakken.'