

Op zoek naar de Achilleshiel van zeldzame kanker Zeldzaam, maar niet alleen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. CARLA M.L. VAN HERPEN

•
inau
gurele
rede

change perspective

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. CARLA M.L. VAN HERPEN



Per jaar krijgen ongeveer 22.500 mensen in Nederland de diagnose van een zeldzame kanker. Dit houdt in dat één op de vijf patiënten met kanker een zeldzame kanker heeft. Hun overleving is veel slechter dan die van patiënten met een niet-zeldzame kanker.

Speekselklierkanker is één van de zeldzame kankers. Het onderzoek richt zich vooral op nieuwe systemische therapieën en biomarkers.

Om de prognose van patiënten met een zeldzame kanker te verbeteren zal er meer samengewerkt moeten worden in (wereldwijde) netwerken. Daarnaast is het maken van biobanken en het opzetten van registries essentieel. De toegankelijkheid voor nieuwe geneesmiddelen moeten worden vergroot door een andere opzet van studies voor zeldzame kankers. Voor goede zorg is het van belang dat we voor iedere zeldzame kanker expert centra hebben.

Carla van Herpen (Breda, 1964) studeerde Geneeskunde aan de Radboud Universiteit en behaalde in 1989 haar artsexamen. Daarna volgde ze de opleiding interne geneeskunde in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis en het Radboudumc. Na afronding van de vervolgopleiding tot internist-oncoloog, in 1997, werkt ze als staf lid op de afdeling Medische Oncologie van het Radboudumc. In 2004 promoveerde ze aldaar. Haar onderzoek is gefocust op speekselklierkanker, hoofd-halskanker, en onderzoek met experimentele geneesmiddelen. Ze is coördinator van de Moleculaire Tumorboard in het Radboudumc. Ze is landelijk actief als bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie en van de Stichting Oncologische Samenwerking. Sinds januari 2018 is zij hoogleraar Rare Cancers aan de Radboud Universiteit.

Radboud Universiteit



OP ZOEK NAAR DE ACHILLESIEL VAN ZELDZAME KANKER
ZELDZAAM, MAAR NIET ALLEEN

Op zoek naar de Achilleshiel van zeldzame kanker Zeldzaam, maar niet alleen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Rare Cancers aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 8 juni 2018

door prof. dr. Carla M.L. van Herpen

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Carla M.L. van Herpen, Nijmegen, 2018

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Geachte rector magnificus, leden van de raad van bestuur van het Radboudumc, zeer gewaardeerde collegae, beste patiënten, lieve familie en vrienden,

Omdat ze niet de enige zijn. Zeldzaam, maar niet alleen. Ook zeldzame kankers komen vaak voor. En het is voor ons als artsen, andere zorgverleners en wetenschappers belangrijk om ze te herkennen. Voor patiënten geeft dit erkenning van hun zeldzame ziekte en de specifieke kenmerken die daar mee samengaan. (figuur 1)



Figuur 1. 'De Schreeuw', door Edvard Munch, 1893.

Mijn leeropdracht is *Rare Cancers* of te wel zeldzame kankers. Ik zie het dan ook als mijn opdracht om kennis te delen, beter samen te werken, ervaringen uit te wisselen, en meer onderzoek te doen om de zorg voor patiënten met een zeldzame kanker te verbeteren. Het gaat er uiteindelijk om dat we eerder goed diagnosticeren, steeds beter behandelen en patiënten met elkaar in contact brengen. De mogelijkheid tot verbondenheid met gelijkgestemden zal hun eenzaamheid verlichten.

PROBLEMATIEK VAN ZELDZAME KANKER

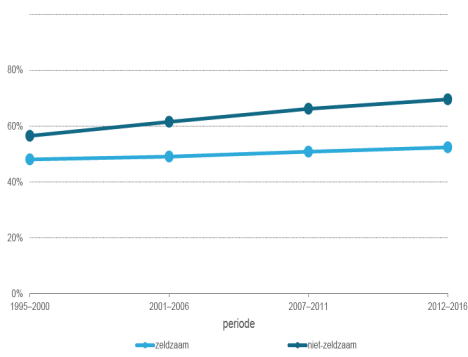
Wat is de specifieke problematiek van het hebben van een zeldzame kanker? Ik zal u eerst uitleggen wat een zeldzame kanker is. We spreken van een zeldzame kanker wanneer minder dan 6 nieuwe patiënten per jaar per 100.000 mensen gediagnosticeerd worden. Voor Nederland betekent dit minder dan ongeveer 1000 nieuwe gevallen per jaar. Voorbeelden van een zeldzame kanker zijn sarcomen (dit zijn tumoren van de weke delen of het bot), schildklierkanker, hersentumoren, hoofd-halskanker en speekselklierkanker. Per jaar krijgen ongeveer 22.000-23.000 mensen in Nederland de diagnose van een zeldzame kanker, wat inhoudt dat één op de vijf patiënten die te horen krijgt dat hij kanker heeft een zeldzame kanker heeft (figuur 2). In een grootschalig Europees onderzoek van vorig jaar, het RARECARE-project werd aangetoond dat van de 260 kankersoorten, die in totaal bestaan, er 223 zeldzaam zijn; dit is maar liefst 86 procent (Gatta et al., 2017).

De prognose van patiënten met een zeldzame kanker is slechter dan die van patiënten met een niet-zeldzame kanker. Het RARECARE-project heeft laten zien dat in Europa na 5 jaar van de niet-zeldzame kanker patiënten nog 63 procent in leven is, tegenover slechts 49 procent van de patiënten met een zeldzame kanker; dat scheelt dus maar liefst 14 procent. Op deze dia is te zien dat de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) recent heeft aangetoond dat in Nederland de 5-jaarsoverleving van patiënten met een zeldzame kanker in de periode van 1995 tot 2016 nagenoeg gelijk is gebleven, deze steeg van 50 naar 56 procent (dus 6 procent), terwijl deze voor de niet-zeldzame kankers in



Figuur 2. Een op de vijf patiënten met kanker heeft een zeldzame kanker.

voor huisartsen en specialisten. Met een knobbeltje in de borst weet de patiënt zelf, doorgaans een zij, dat ze naar de huisarts moet gaan, die vervolgens zorgt dat ze meteen doorgestuurd wordt naar een snel-diagnostiek polikliniek, waar meestal binnen één dag de juiste diagnose wordt gesteld. Met een knobbeltje in het gelaat ligt het anders. De patiënt zelf herkent het niet of pas laat en dit geldt vaak ook voor de huisarts, tandarts of specialist. In meerdere studies is aangetoond dat patiënten met een zeldzame kanker bij binnenkomst bij de specialist, ook wel bij presentatie genoemd, vaker uitzaaiingen hebben dan patiënten met een niet-zeldzame kanker. Toch is dit niet de enige en mogelijk zelfs niet de belangrijkste oorzaak van een later stellen van de diagnose. Want als - uiteindelijk - bij de patiënt een stukje weefsel is afgenomen van zijn tumor, zal ook voor de patholoog, die het weefsel onder de microscoop bestudeert, bij een zeldzame kanker waar hij weinig ervaring in heeft of nog nooit eerder onder zijn microscoop was tegen



Figuur 3. Vijfjaarsoverleving van zeldzame versus niet-zeldzame kanker-soorten van 1995 tot 2016 (bron IKNL, 2018).

dezelfde periode steeg van 59 naar 72 procent (dus 13 procent) (Blaauwgeers et al., 2018) (figuur 3). Het huidige verschil is dus uitgegroeid tot 16 procent. Mogelijke verklaringen voor deze verschillen ga ik nu bespreken.

Zeldzame kankers hebben een aantal gemeenschappelijke problemen, die een oorzaak kunnen zijn voor deze slechtere prognose. Zo wordt de diagnose vaak laat gesteld. Wat je niet kent, herken je niet (figuur 4). En dit geldt zowel voor patiënten zelf, als ook

gekomen, vaak meer moeite hebben met het stellen van de juiste diagnose. Zo werd in een Franse studie in 2012 aangetoond dat in het weke delen sarcoom, een zeldzame kanker, bij meer dan 40 procent van de patiënten de diagnose werd veranderd, nadat deze in een expertpanel was beoordeeld. Dit leidde ook nog eens in een groot deel van de gevallen tot een ander behandelplan, dan aanvankelijk was bedacht (Ray-Coquard et al., 2012). Deze veertig procent is natuurlijk een schrikbarend hoog percentage verkeerde diagnoses.



Figuur 4. Boomkanker | Foto Carla van Herpen, 2018.

Naast het knelpunt van het stellen van een gemiddeld latere diagnose is er ook minder ervaring met de behandeling. Als een zeldzame kanker nog niet zo groot is, beperkte lymfeklieruitzaaiingen dichtbij de tumor heeft, en geen uitzaaiingen op afstand heeft, zal de patiënt in het algemeen een behandeling kunnen ondergaan die tot genezing leidt. De behandeling bestaat dan uit een operatie. Of een nabehandeling nodig is, bijvoorbeeld bestraling of systeemtherapie, is afhankelijk van de plaats van ontstaan van de tumor, met hoeveel marge de tumor verwijderd is en of er uitzaaiingen gevonden zijn in de verwijderde lymfeklieren.

Indien er in het lichaam uitzaaiingen op afstand zijn of komen, of de ziekte komt terug op de plaats van ontstaan, is een patiënt meestal niet meer te genezen. Hoe later een kanker wordt gediagnosticeerd, hoe groter de kans dat dit gebeurt. Bij een zeldzame kanker zijn er over het algemeen minder palliatieve systemische behandelingen voorhanden. Palliatief wil zeggen dat een patiënt niet meer geneest, maar dat het doel is om klachten te verminderen en de duur van het leven te verlengen met een zo goed mogelijke kwaliteit van leven.

Alleen al sinds 2005 zijn er meer dan 50 nieuwe geneesmiddelen voor kanker geregistreerd door de FDA, de Amerikaanse *Food and Drug Authority*, en de Europese tegenhanger, de EMA, de *European Medical Affairs* (figuur 5). Helaas kan van deze 50 nieuwe geneesmiddelen, maar een klein deel ingezet worden voor patiënten met een zeldzame kanker. U vraagt zich wellicht af hoe dit komt.

Van oudsher worden geneesmiddelen tegen kanker, ook wel systemische therapie genoemd, per soort kanker onderzocht en als een nieuw geneesmiddel effectief blijkt te zijn wordt deze geregistreerd voor alleen dit type kanker. Effectief: dat wil zeggen dat het werkzaam is. Maar wat bedoelen we met werkzaam? In 1948 publiceerde Sidney Farber - naar hem is het befaamde Dana-Farber kankerinstituut in Boston genoemd - voor het eerst een artikel over de werkzaamheid van chemotherapie, één van de soorten systemische therapie, bij 16 kinderen met acute lymfatische leukemie. Tot dan toe was de ziekte snel dodelijk, meestal binnen een paar weken; van de zestien kinderen die met de chemotherapie, antifolaten, behandeld waren door het team van Farber, hadden er tien op de behandeling gereageerd. Een aantal konden weer naar school en leefden na vijf maanden nog, wat toentertijd opmerkelijk lang was. Uiteindelijk overleden helaas wel alle kinderen, omdat de ziekte altijd terug kwam (Farber *et al.*, 1948). Sinds dit eerste

wetenschappelijk artikel over effectiviteit van chemotherapie heeft de ontwikkeling van systemische therapie een enorme vlucht genomen.



Figuur 5. Sinds 2005 zijn er meer dan 50 nieuwe geneesmiddelen voor kanker geregistreerd.

Naast chemotherapie werden ook hormonale therapie, doelgerichte therapie en immunotherapie ontwikkeld, behandeling met geneesmiddelen die kankercellen vernietigen. Ik wil u de verschillen uitleggen.

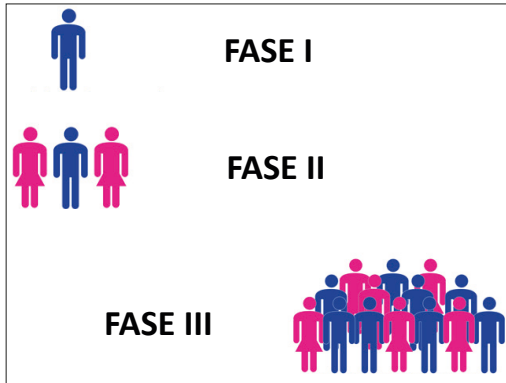
Chemotherapie werkt op het DNA in de kern van de kankercel, waardoor een kankercel niet meer kan delen en daardoor kapot gaat. Helaas werkt het ook op alle andere snel-delende cellen van het lichaam, wat de bijwerkingen, zoals onder andere kaalheid, onvruchtbaarheid, misselijkheid en

beschadiging van het mondslijmvlies verklaart.

Hormonale therapie is eigenlijk een anti-hormonale therapie en wordt gebruikt sinds de jaren zestig. Sommige kankercellen, vooral van borstkanker en prostaatkanker, hebben bij wijze van spreken een slot op hun oppervlak waar een lichaams-eigen hormoon op past als een sleutel. Hierdoor groeit de kankercel. Het blokkeren van dit pad is (anti-) hormonale therapie. Hierdoor stopt de kankercel met groeien en kan zelfs afsterven. De bijwerkingen zijn milder en ook anders dan van chemotherapie en afhankelijk van welk lichaamseigen hormoon geblokkeerd wordt.

Doelgerichte therapie is in gebruik sinds 2005. Deze therapie blokkeert een pad van activatie en groei in de kankercel. Dit pad kan ontstaan óf door een mutatie, wat een verandering in het DNA is, óf door een veranderd eiwit op het celoppervlak van de kankercel. Doelgerichte therapie remt de mutatie of het ontregelde eiwit, waardoor de kankercel stopt met groeien. Vaak wordt doelgerichte therapie langdurig gegeven. Het geeft ook bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld hoge bloeddruk, acne of diarree.

Immunotherapie of te wel afweerverhogende therapie wordt al gebruikt sinds de jaren zestig, maar heeft een nieuwe impuls gekregen sinds de ontdekking van een nieuw soort immuuntherapie, de zogenaamde checkpoint remmers in 2015. De therapie werkt doordat het de eigen witte bloedcellen activeert, die de tumorcel kunnen vernietigen. De bijwerkingen hierbij zijn te verklaren doordat de eigen witte bloedcellen soms te actief kunnen worden en de gezonde cellen van het lichaam ook aanpakken. Dit uit zich in bijvoorbeeld longproblemen of ernstige diarree.



Figuur 6. De verschillende fases van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Nieuwe geneesmiddelen voor kanker leggen een lange weg af van werkzaamheid bij proefdieren in het laboratorium naar registratie, waarbij het middel door de beroepsbeoefenaren voorgeschreven mag worden en vergoed wordt door de ziektekostenverzekeraars (figuur 6). De eerste onderzoeken, die we bij de mens doen met een nieuw middel of een nieuwe combinatie van middelen, noemen we een *fase I onderzoek*. Het doel is de juiste dosis te vinden, die veilig is om te geven bij de mens. Dit is een intensief

onderzoek, waarbij patiënten met allerlei soorten kanker mogen deelnemen. Het nieuwe middel wordt meestal in totaal tussen de 20 en 50 mensen uitgetoetst. Patiënten moeten hiervoor vaak naar het ziekenhuis komen. Alle bijwerkingen worden nauwkeurig geregistreerd. Aan een fase I studie doen meestal maar twee of drie ziekenhuizen mee. In het Radboudumc hebben we een speciale fase I unit waarin we met een team van zeer betrokken oncologen, te weten Ingrid Desar, Niven Mehra en ik zelf, research-verpleegkundigen, datamanagers en studietoelators patiënten met experimentele geneesmiddelen behandelen en zorgen dat ze een zo goed mogelijke kwaliteit van leven behouden. Als de juiste dosering van het nieuwe middel vaststaat zal een *fase II onderzoek* van start gaan. Het belangrijkste doel is om te zien of het nieuwe geneesmiddel werkzaam is in een beperkt aantal soorten kanker. Meestal participeren ongeveer honderd patiënten in een fase II studie, die behandeld kunnen worden in om en nabij de twintig deelnemende ziekenhuizen. Als de resultaten van dit fase II onderzoek veelbelovend zijn wordt er een *fase III onderzoek* gedaan. Hierbij wordt het nieuwe geneesmiddel getest en vergeleken met een al bestaand geneesmiddel waarvan de werkzaamheid al is aangetoond. Er wordt geloot, oftewel gerandomiseerd, wie welke behandeling krijgt en vaak worden er honderden, soms duizenden patiënten in een fase III onderzoek geïncorporeerd en in wel meer dan honderd ziekenhuizen. Het belangrijkste doel van zo'n gerandomiseerde klinische studie is aan te tonen of de overleving langer is met het nieuwe middel ten opzichte van het bestaande middel. Sinds 1970 eisen de eerdergenoemde FDA en EMA dat een gerandomiseerde fase III studie gedaan wordt, voordat een geneesmiddel tegen kanker geregistreerd wordt (Bothwell *et al.*, 2016). Deze autoriteiten vinden gerandomiseerde fase III onderzoeken nodig, zodat farmaceuten echt aantonen dat hun nieuwe middel veilig en effectief is en daarnaast ook een winst in de duur van de overleving geeft voor een bepaalde soort kanker. En dat is natuurlijk goed.

U begrijpt dat een fase III onderzoek met honderden patiënten voor niet-zeldzame kankers, zoals borstkanker, prostaatkanker of longkanker goed uitvoerbaar is, maar helaas is het zo dat we voor de zeldzame kankers geen honderden patiënten bij elkaar kunnen brengen om zo een onderzoek uit te voeren. Zoals we het wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen nu hebben georganiseerd, zouden er duizenden ziekenhuizen wereldwijd aan mee moeten doen om genoeg patiënten met zeldzame kanker te kunnen vinden voor participatie aan een fase III studie, die dan ook nog eens vele jaren zou duren. Dit is niet haalbaar en ook niet wenselijk. Maar duidelijk is dat voor zeldzame kankers nieuwe geneesmiddelen bijna niet geregistreerd kunnen worden.

Begrijpelijkerwijs, leidt dit alles tot een diepere eenzaamheid van de patiënt met een zeldzame kanker.

Resumerend: de diagnose wordt vaak laat gesteld, er zijn weinig behandelaren en zorgverleners die de ziekte kennen, er zijn weinig of geen richtlijnen, er zijn weinig geneesmiddelen onderzocht en geregistreerd en er lopen weinig studies met innovatieve geneesmiddelen, waaraan patiënten kunnen deelnemen. Daarnaast is het moeilijk om terecht te komen bij een expert, iemand die veel verstand heeft van de zeldzame ziekte en een goed netwerk heeft om mee te overleggen. Door dit alles blijft de overleving van patiënten met een zeldzame kanker achter. Dat we dit werkelijk anders moeten gaan doen voor deze patiënten lijkt mij overduidelijk.

SPEEKSELKLIERKANKER

Eén van de zeldzame kankers is speekselklierkanker. In Nederland krijgen ieder jaar ongeveer honderd zestig patiënten te horen dat ze speekselklierkanker hebben. Dat is slechts 2 per 100.000 mensen. Stel we nemen een praktijkduur voor een huisarts van dertig jaar. Van elke drie huisartsen zal één op de drie nooit een speekselklier patiënt tegen komen en twee van de drie wel, maar slechts één keer in die dertig jaar. Dit geeft aan hoe moeilijk het voor een huisarts is om een klacht als speekselklierkanker te herkennen. Vaak wordt er aanvankelijk aan een oorontsteking, een speekselkliersteen, of een goedaardige zwelling gedacht.

Speekselklierkanker kan ontstaan in de grote speekselklieren, waarvan we er aan iedere zijde van het gelaat drie hebben: de parotis-klier voor het oor gelegen, de submandibularis-klier, onder de kaak gelegen, en de sublingualis-klier, onder de tong gelegen (figuur 7). Daarnaast kan speekselklierkanker ook ontstaan in de kleine speekselklieren in de mondholte, zoals bijvoorbeeld bij de tongbasis. Eén soort speekselklierkanker, het adenoid cysteus carcinoom, kan ook ontstaan op andere plaatsen in het lichaam, te weten de traanklier, luchtpijp, long, borst en baarmoederhals. We kennen vierentwintig verschillende soorten speekselklierkanker, waarvoor een classificatie is gemaakt door de *World Health Organisation*, ook wel WHO genaamd. Als speekselklierkanker in



Figuur 7. De grote speekselklieren, waarin speekselklierkanker kan ontstaan.

de parotis-klier, die voor het oor gelegen is, ontstaat, dan is vaak een eerste symptoom een aangezichtsverlamming aan de kant van de kanker. Het hebben van een aangezichtsverlamming naast het hebben van kanker maakt het leven extra zwaar.

In figuur 8 ziet u een beeld gemaakt door Gerrie Oplaat, kunstenaars en een patiënte van mij, waarmee ze uit wil drukken dat haar gezicht, waarin ze een aange-

zichtsverlamming heeft, ook liefdevol is en kan zijn.

Als we bij iemand speekselklierkanker diagnosticeren, dan zullen we eerst onderzoeken hoe uitgebreid de ziekte is. Als deze beperkt is tot de speekselklier en de lymfeklieren in de hals, zal een operatie plaatsvinden. Als het risico op terugkeer van de ziekte groot is, wordt ook bestraling na de operatie gegeven. Hiermee geneest een deel van de patiënten met speekselklierkanker.

Als er uitzaaiingen op afstand zijn, meteen bij de presentatie of na enige tijd, of als de ziekte plaatselijk terugkomt, is iemand met speekselklierkanker helaas niet meer te genezen. De overleving van patiënten is dan zeer wisselend en kan variëren van slechts enkele weken tot zelfs meer dan tien jaar. Hoe lang de overleving is, ligt aan verschillende factoren, waarvan één van de belangrijkste de soort speekselklierkanker is.

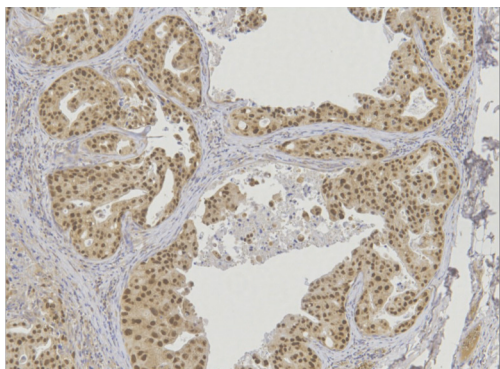


Figuur 8. 'Mijn gezicht' door Gerrie Oplaat.

Het is ook bij speekselklierkanker niet gemakkelijk om goed vast te stellen om welke soort het gaat. Recent hebben we gevonden, dat onze patholoog bij herbeoordeling van het weefsel van elders in maar liefst 35 procent van de patiënten die bij ons komen voor een tweede of zelfs derde mening, een andere soort speekselklierkanker vindt dan elders was vastgesteld. Vaak heeft dit consequenties voor de behandeling en prognose.

In het verleden werd onderzoek naar geneesmiddelen tegen speekselklierkanker gedaan in studies waarbij alle soorten speekselklierkanker mee konden doen. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten. Onder andere hierdoor zijn er in het verleden maar

weinig vorderingen gemaakt in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor speekselklierkanker.



Figuur 9. Salivary duct carcinoom met immunohistochemische aankleuring van de androgeen receptor (mannelijke hormoonreceptor).

Ik wil u meenemen naar een overleg van de tumorwerkgroep hoofd-halskanker in 2007. Daar heeft de start van ons onderzoek naar speekselklierkanker plaatsgevonden. We bespraken een patiënt met een bijzondere speekselklierkanker, een zogenaamd salivary duct carcinoom of een SDC. Hij had uitzaaiingen in de longen en botten. Prof. Piet Slootweg - expert op het gebied van speekselklierkanker in Nederland en betrokken bij de WHO - classificatie van speekselklierkanker - gaf aan dat dit SDC erg leek op prostaatkanker.

Het had dezelfde receptor, slot, op het oppervlak, namelijk de mannelijke hormoonreceptor. In figuur 9 is de mannelijke hormoonreceptor, die in dit geval op alle kankercellen zit, goed te zien omdat hij bruin gekleurd is. Voor een SDC met uitzaaiingen bestond er op dat moment geen goede systemische therapie. Chemotherapie was een optie, maar daar waren weinig data over, het gaf veel bijwerkingen en de winst in overleving was onbekend. We besloten de patiënt voor te lichten over chemotherapie maar ook over eventuele hormonale therapie. Heel 'gewone' hormonale therapie die we ook aan de meeste prostaatkankerpatiënten geven. Met wel enige bijwerkingen, maar van een andere orde dan van chemotherapie. De patiënt hoefde niet lang na te denken en besloot voor de hormonale behandeling te gaan. Iedere dag tabletten slikken. Na drie maanden maakten we opnieuw een CT-scan om zijn ziekte vast te leggen en te vergelijken met de CT-scan die we voor start van de hormonale therapie hadden gemaakt. Tot onze grote vreugde waren de uitzaaiingen kleiner geworden. Nadat we zo tien patiënten hadden behandeld, de grootste serie op dat moment in 2011, hebben we de resultaten gepubliceerd in de *Journal of Clinical Oncology* (Jaspers *et al.*, 2011). Bij vijf van de tien patiënten was het werkzaam. Bij twee van die vijf was er zelfs sprake van een grote volume-afname. Dit effect hield ongeveer elf maanden aan. Inmiddels hebben we vijfendertig patiënten behandeld met hormonale therapie. De verhoudingen van de effectiviteit bij deze vijfendertig patiënten zijn hetzelfde gebleven. We vroegen ons natuurlijk wel af - net zoals de patiënten - of de overleving ook toegenomen was door de hormonale therapie.

We konden deze vraag beantwoorden omdat we in de tussentijd het weefsel en klinische gegevens van 175 patiënten met een SDC uit heel Nederland verzameld hadden. Het weefsel konden we verzamelen door gebruik te maken van PALGA, wat uniek is voor Nederland, en staat voor Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief. Hierin konden we alle patiënten waarbij een SDC gediagnosticeerd was opzoeken. Onze patholoog heeft ze opnieuw bekeken. Daarnaast hebben we de klinische gegevens, zoals bijvoorbeeld de soort behandeling, of de ziekte was terug gekomen en de overleving opgezocht. Dit konden we doen door samenwerking met de centra van de Nederlandse Werkgroep Hoofd Hals Tumoren. Kanker in het hoofd-halsgebied wordt van oudsher gecentraliseerd behandeld in Nederland, met acht centra en een beperkt aantal eraan verbonden centra. Hierdoor was het goed mogelijk binnen dit netwerk alle klinische data anoniem te verzamelen.

Uit deze database konden we de patiënten met uitzaaiingen of een recidief die niet behandeld waren met hormonale therapie, maar wel een ondersteunende behandeling voor bijvoorbeeld pijn hadden gekregen, vergelijken met onze vijfendertig patiënten die met hormonale therapie behandeld waren. De overleving was opmerkelijk verschillend, namelijk 17 maanden in de patiënten die met hormonale therapie waren behandeld versus 5 maanden in de historische controlegroep. Zelfs al valt er wellicht methodologisch iets op deze vergelijking aan te merken, het verschil is opmerkelijk groot.

Omdat we zagen dat de hormonale therapie bij patiënten met een SDC met uitzaaiingen werkte, zijn we ook gestart met onderzoek naar hormonale therapie bij SDC-patiënten die net geopereerd waren en bestraling kregen. De kans dat de ziekte bij hen terug komt is erg groot. Naar analogie van borstkanker, waarbij we vrouwen met een hoog risico op terugkeer van ziekte na de lokale behandeling ook hormonale therapie geven - dit noemen we adjuvante therapie - zijn we bij deze SDC-patiënten ook begonnen met adjuvante hormonale therapie. Samen met het Kanker Instituut uit Milaan hebben we 22 patiënten behandeld en dit vergeleken met patiënten met dezelfde uitgebreidheid van de tumor, die in het verleden geen hormonale therapie hadden gehad. Dit waren 111 patiënten. De 3-jaarsoverleving voor de hormonaal-behandelde patiënten was 78 procent versus 54 procent voor de patiënten die geen hormonale therapie hadden gehad. Dit was net niet significant. De ziektevrije overleving - dat wil zeggen in leven zonder ziekte - was significant verschillend, te weten respectievelijk 64 versus slechts 28 procent. Zulke grote verschillen in ziektevrije overleving maakt het doen van een fase III studie, waarbij vergeleken zou worden tussen adjuvante hormonale behandeling versus geen adjuvante hormonale behandeling, zo goed als onmogelijk. Dit nog afgezien van de aantallen die daar voor nodig zouden zijn. En nog belangrijker: met de kennis van de huidige data zou geen enkele patiënt gerandomiseerd willen worden en de kans lopen niet behandeld te worden met hormonale therapie.

Helaas werkt hormonale therapie niet bij iedereen. Samen met het laboratorium experimentele urologie van Jack Schalken en zijn team doen we onderzoek naar resistentie van deze tumoren. Waarom is het niet werkzaam in alle patiënten en waarom stoppen uiteindelijk alle tumoren met reageren? Daarnaast werken we ook met Philips Health Care samen om te kunnen voorspellen welke patiënt het goed zal doen op hormonale therapie en welke niet. Ook dit is een mooie samenwerking, die naar ik hoop veel vruchten zal gaan afwerpen.



Figuur 10. Het logo van de patiëntenvereniging 'Speekselklierkanker'.

In december 2015 heb ik samen met twee patiënten, Frans van Nunen en Joost Veerman, de eerste bijeenkomst voor patiënten met speekselklierkanker georganiseerd (figuur 10). We hebben van gedachten gewisseld over wat goede zorg is en over het doen van onderzoek en hoe dat er uit moest zien. Het bleek een startschot te zijn. Binnen no time

zetten een aantal patiënten allerlei acties op touw, zoals een facebookactie, een bijeenkomst in een prachtige tuin en een fietstocht. Daarnaast werd door hen beiden en hun partners samen met Wicher en Saskia Löhr in 2016 een gala in het Okura in Amsterdam georganiseerd. Het was een fantastisch mooie en bijzondere avond met 38 koks, tezamen goed voor 45 sterren. Uiteindelijk werd meer dan twee ton opgehaald en hiervan werd de eerste onderzoeker - Wim van Bortel - op speekselklierkanker gebied aangesteld. Daarnaast hebben we ook contact met de Amerikaanse patiëntenvereniging voor speekselklierkanker. Zij hebben ons een *grant* gegeven voor een recente studie naar nieuwe beeldvorming voor speekselklierkanker. Inmiddels starten we steeds meer studies op, ook voor alle andere soorten speekselklierkanker.

Natuurlijk proberen we iedere patiënt met speekselklierkanker ook buiten studies om de beste behandeling te geven. Dit doen we bijvoorbeeld op basis van onderzoek naar eventuele mutaties in de tumor of veranderde eiwitten op het oppervlak, die beide behandeld kunnen worden met doelgerichte therapie. In het Radboudumc hebben we een moleculaire tumorboard waarin we kennis over mutaties, veranderde eiwitten en mogelijke doelgerichte behandelingen hiervoor samen bespreken. Het is een multidisciplinaire werkgroep waarin tumorgenetici, pathologen, klinisch genetici, oncologen, longartsen en hematologen samenwerken.

Zo bespraken we ook 6 SDC patiënten met een veranderd eiwit op het oppervlak, het zogenaamde HER-2. Dit HER-2 komt ook bij borstkanker voor. In 2015 was in een fase III onderzoek voor borstkanker aangetoond dat een behandeling met chemotherapie gecombineerd met twee eiwitten, trastuzumab en pertuzumab genaamd, een winst gaf van 15 maanden in overleving ten opzichte van de chemotherapie met 1 eiwit, alleen trastuzumab.

Deze eiwitten behoren tot de dure geneesmiddelen en zijn niet geregistreerd voor SDC. De kosten voor een behandeling zijn meer dan 100.000 per jaar. De farmaceut hebben we gevraagd het voor deze patiënten kosteloos beschikbaar te stellen, omdat wij het als ziekenhuis niet konden betalen en de ziektekostenverzekeraar dit niet wilde doen. In alle zes de patiënten is werkzaamheid te zien en dat voor een belangrijke duur van leven. Ziektekostenverzekeraars vergoeden deze therapie wél voor borstkanker maar niet voor deze zeldzame kanker. Ook niet nu aangetoond is dat het bij patiënten werkzaam is. De vraag is hoe we dit echt beter kunnen gaan doen.

OP ZOEK NAAR DE ACHILLESHIEL

De zeenimf Thetis, de moeder van Achilles, dompelde haar zoon direct na zijn geboorte in de wateren van de Styx om hem onkwetsbaar te maken. Achilles bleef daarbij alleen kwetsbaar aan zijn hiel, de plek waar zijn moeder hem tijdens het onderdompelen had vastgehouden. Achilles overlijdt uiteindelijk doordat een speer hem daar dodelijk raakte (figuur 11).



Figuur 11. Beeld van Achilles met zijn zwakke plek, op Corfu, ca 1895.

De vraag is wat we moeten doen om de zwakke plek, de Achilleshiel, van zeldzame kankers te raken. Opdat de overleving juist toe zal nemen. Net zoals we ook de afgelopen vijftien jaar hebben gezien bij de niet-zeldzame kankers, en uiteraard met behoud van of verbetering van de kwaliteit van leven.

Om dit te bereiken zijn mijns inziens een aantal zaken nodig. Allereerst zullen we beter moeten samenwerken, kennis delen en toegankelijkheid tot kennis moeten vergroten. Dit kan door samen te werken in *wereldwijde netwerken*, zoals bijvoorbeeld in de IRCI netwerken, het *International Rare Cancer Initiative* netwerk, in netwerken in Europa, zoals bijvoorbeeld in EURACAN, het Europese

netwerk voor zeldzame kankers, en ook in Nederland, zoals bijvoorbeeld met PALGA en de Nederlandse kankerregistratie.

Het rapport 'Kanker in Beeld; Zeldzame Kanker', dat begin dit jaar is uitgebracht door het Integraal Kanker Centrum Nederland brengt de huidige stand van zaken in Nederland getalsmatig in beeld. Het geeft ons een goed handvat om samen nader onderzoek te gaan stimuleren naar oorzaken en oplossingen van genoemde knelpunten.

Om de zorg voor zeldzame kanker te verbeteren hebben we vanzelfsprekend ook de samspraak met patiëntenorganisaties, zoals de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten, nodig. Zij maakt zich er ook hard voor dat iedere patiënt met kanker, ook zeldzame kanker, de beste behandeling krijgt.

Ten tweede moeten we ons er op toelleggen om het diagnostisch traject te versnellen. Behalve bewustwording dat zeldzame kankers zich anders presenteren is het ook van belang dat pathologen beelden met elkaar gaan delen. Deze beweging is al bezig met het in gebruik nemen van de digitale pathologie. De patholoog komt vanachter zijn microscoop vandaan, zit meer achter zijn pc en kan met anderen via digitale netwerken beelden delen. Hierdoor wordt kennis verspreid en krijgt de patiënt sneller de juiste diagnose.

Een derde punt is verbetering van de behandeling. Zoals ik u hiervoor heb verteld registreren de FDA en de EMA alleen maar geneesmiddelen die hun werkzaamheid in gerandomiseerde studies hebben aangetoond voor één bepaalde soort kanker. Recent echter heeft de FDA pembrolizumab, een afweerverhogend middel, toegelaten voor patiënten met allerlei soorten kanker met een bepaalde eigenschap van het DNA. In een niet-gerandomiseerde studie werd aangetoond dat pembrolizumab effectief was bij patiënten met allerlei soorten kanker met een zogenaamde microsatelliet instabiliteit, ook wel MSI genoemd. Dit houdt in dat er heel veel kleine veranderingen zijn in het DNA van de cel, waardoor deze gevoeliger is voor afweerverhogende therapie. In deze studie zaten ook een aantal zeldzame kankers (Le et al, 2017). Dat dit een doorbraak is juist ook voor de zeldzame kankers moge duidelijk zijn: er is voor het eerst een geneesmiddel geregistreerd niet voor kanker in een bepaald orgaan, maar op basis van een biologisch kenmerk wat vóór kan komen in alle tumoren, dus ook in zeldzame kankers.

Helaas heeft de EMA het nog niet beoordeeld, omdat zij het vanuit regulatorisch oogpunt nu nog te lastig vindt om te beoordelen. Omdat het niet goedgekeurd is door de EMA kan onze Nederlandse commissie BOM, die normaal voor onze beroepsgroep beoordeelt of wij geneesmiddelen tegen kanker mogen inzetten, dit óók niet beoordelen. Mijns inziens zou het goed zijn als de commissie BOM nú al gaat nadenken hoe ze dit soort studies gaat beoordelen voor de Nederlandse situatie.

Voor een verbetering van de klinische zorg voor patiënten met een zeldzame kanker hebben we een innovatieve opzet van studies nodig. Te denken valt aan een andere statistische opzet, $n=1$ studies en vergelijking met historische controles. Ook basketstudies, waarbij patiënten met verschillende tumoren maar met één bepaalde mutatie, behandeld kunnen worden met het geneesmiddel dat deze mutatie aanpakt, zijn studies die waardevol kunnen zijn voor patiënten met een zeldzame kanker. Een voorbeeld hiervan is de Nederlandse DRUP-studie, waarbij patiënten op basis van hun mutatie geïnccludeerd kunnen worden en doelgerichte therapie kunnen krijgen.

Het zal echter nooit zó zijn dat er voor iedere patiënt met een zeldzame kanker een studie open is. Als op basis van tumorkarakteristieken het verstandig kan zijn te starten met een doelgerichte therapie, zonder dat deze middelen geregistreerd zijn voor deze

indicatie, zoals bijvoorbeeld in de zes beschreven SDC-patiënten, dan zal nagedacht moeten worden over een vergoeding. Het is namelijk dure medicatie. Meestal krijgen we deze medicatie van de farmaceutische industrie omdat de ziektekostenverzekeraars dit niet wensen te vergoeden. Als deze patiënten echter reageren zou het wel degelijk terecht zijn als de ziektekostenverzekeraar het wél gaat vergoeden. Er zal dus naar een alternatieve financiering voor zeldzame kankers gezocht moeten worden waarbij alle stakeholders betrokken dienen te worden. Dit zijn behandelaren, patiëntenverenigingen, farmaceuten, ziektekostenverzekeraars, het zorginstituut Nederland en het ministerie van VWS. Hier ligt een belangrijke uitdaging.

Als vierde punt wil ik graag benoemen dat het maken van biobanken, waarin weefsel van patiënten met een zeldzame kanker opgeslagen ligt, zeer van belang is voor het onderzoek naar zeldzame kankers. Ook het sequencen, oftewel het ontrafelen van het DNA van tumoren, waarbij we zoeken naar mutaties, zou bij patiënten met een zeldzame kanker eerder regel dan uitzondering moeten worden. Ook hiervoor zal financiering gezocht moeten worden.

Door het registreren van de drie bovengenoemde punten, te weten de pathologische diagnose, de sequencedata, de uitkomsten van de behandeling en het delen van al deze informatie het liefste wereldwijd en op basis van real-world data zal er een enorme slag geslagen kunnen worden in de verbetering van de zorg voor patiënten met een zeldzame kanker.

Als laatste punt wil ik nog mijn droom naar voren brengen dat ik vind dat iedere patiënt met een zeldzame kanker minstens éénmaal door een expert op het gebied van zijn of haar zeldzame kanker gezien moet worden. Dit om uitleg te krijgen, optimaal voorgelicht te worden over zijn of haar kanker, de mogelijkheden van behandeling en deelname aan studies te bespreken en natuurlijk ook de inschatting van de prognose te horen.

Mijn benoeming stelt mij in de gelegenheid met mijn kracht en inzet en die van mijn collega's de zorg voor de patiënt met een zeldzame kanker te verbeteren. Dit wil ik bereiken door een op de patiënt afgestemde, persoonlijke begeleiding en het verrichten van onderzoek, waardoor we morgen weer beter zullen zijn dan vandaag.

We doen dat gezegd samen. Samen met collega-artsen, collega-onderzoekers, de nieuwe generatie onderzoekers die promotieonderzoek doen, de farmaceuten, die vaak onder vuur liggen, maar zonder wiens nieuwe geneesmiddelen we moeilijk verder zouden komen in onze behandelmogelijkheden, en natuurlijk samen met patiënten.

SAMEN, DUS NIET ALLEEN!

Ik wil u dan ook allen hartelijk bedanken. Zonder u allemaal had ik hier niet gestaan. Daarnaast wil ik een aantal mensen in het bijzonder noemen.

Allereerst wil ik mijn college van bestuur van de Radboud Universiteit hartelijk bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. De raad van bestuur van het Radboudumc wil ik graag dankzeggen voor het instellen van deze nieuwe leerstoel Rare Cancers en dat ik deze dus als eerste mag bekleden: een prachtige leerstoel met veel mogelijkheden en kansen.



Figuur 12. 'Vogel frontaal tegen glas', door Pieter de Mulder, 2004.

Voor mij is de in 2007 overleden prof. Pieter de Mulder, oncoloog en mijn leermeester, zeer belangrijk geweest bij mijn ontwikkeling tot internist-oncoloog. Ook was hij mijn promotor bij mijn onderzoek naar immunotherapie in het hoofd-halscarcinoom. Bij de gelegenheid van mijn promotie kreeg ik deze ets, die nog altijd boven mijn bureau in het Radboudumc hangt (figuur 12). Het is voor mij nog dagelijks een stimulans altijd verder te vliegen, zoals Pieter toen in zijn speech aangaf. Willemien, dank dat je er bij bent. Heel fijn.

En ik heb mijn weg gevonden, waarvoor ik nog een aantal mensen met name wil bedanken.

Hooggeleerde Van der Hoeven, beste Koos, veel woorden zijn niet nodig. Ik wil je bedanken voor waar ik nu sta. Ik heb steeds je onvoorwaardelijke steun gevoeld.

Hooggeleerde Wagener, beste Theo, jij hebt me, toen ik in opleiding was, de kneepjes van het vak van internist-oncoloog bijgebracht. Ik wil je daar hartelijk voor danken.

Hooggeleerde Van der Graaf, beste Winette, jij hebt een belangrijke versnelling aan mijn wetenschappelijke loopbaan gegeven. Ik ben je daar zeer erkentelijk voor en hoop nog veel met je samen te werken in de nabije toekomst.

Hooggeleerde Slootweg, beste Piet, ik wil je bedanken voor het delen van je inzichten die van onschatbare waarde zijn geweest voor het onderzoek naar speekselklierkanker. Zonder jouw kennis en opmerkzaamheid had het onderzoek nooit zó van start kunnen gaan.

Hooggeleerde Schalken, beste Jack, ik wil jou met je team van het laboratorium experimentele urologie bedanken voor je steun en je altijd creatieve ideeën om nieuwe wegen van onderzoek te verkennen.

Beste Frans van Nunen en Joost Veerman, ik wil jullie bedanken voor jullie initiatief om de patiëntenvereniging speekselklierkanker op te richten. En samen met de vorig jaar

overleden Wicher Löhr en jullie drie partners hebben jullie een pracht gala georganiseerd waardoor de eerste onderzoeker speekselklierkanker aangesteld kon worden. In gezamenlijkheid wil ik alle patiënten en hun betrokken familieleden danken voor deelname aan onderzoek en initiatieven om tot fondsenwerving te komen.

De hoofd-halsketen van ons ziekenhuis onder leiding van Robert Takes en professor Thijs Merkx, wil ik bedanken voor ieders inzet om onze patiënten met speekselklierkanker en kanker in het hoofd-halsgebied de best mogelijke behandeling te geven, waarbij we samen veel oog hebben voor de kwaliteit van leven van onze patiënten. We mogen met recht trots zijn op onze CQ-index van 9.14.

De staf en de fellows van onze afdeling medische oncologie en mijn betrouwbare rechterhand Anja Houben, wil ik danken voor de constructieve samenwerking. Ik ga iedere dag met plezier naar ons ziekenhuis. De researchgroep, bestaande uit studiecoördinatoren, datamanagers en researchverpleegkundigen wil ik danken voor hun niet aflatende inzet om studies zo goed mogelijk op te starten en uit te voeren. En alle verpleegkundigen van onze afdeling, dagbehandeling en polikliniek wil ik ook danken: voor de zorg van onze patiënten zijn jullie *'het goud van het Radboudumc'*.

Lieve Ans en Kees van de Klooster, dank jullie wel voor alles wat jullie met toewijding voor mij en mijn gezin doen. Jullie staan altijd voor ons klaar.

Mijn ouders had ik graag willen bedanken voor hun stimulans om vooral mijn eigen keuzes te maken. Ik heb me altijd gesteund gevoeld door hun vertrouwen in mij.

Lieve Floor, Gijs en Jaap, jullie vinden alle drie al je eigen weg en ik heb veel vertrouwen in jullie. Mijn lieve Floor, ik geniet ervan om te zien hoe jij dierbare vriendschappen opbouwt en onderhoudt. Het is mooi om te zien hoe goed je het met Arthur hebt. Mijn lieve Gijs, ik hou ervan om te zien hoe soepel jij samenwerkt en hoe je altijd behulpzaam bent. Mijn lieve Jaap, met een glimlach zie ik hoe jij doelgericht je eigen weg door het leven baant.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- 1 Blaauwgeers H, Ho V, Kwast A, van der Zwan JM. *IKNL rapport. Kanker in Beeld. Zeldzame kankers*. 02-2018
- 2 Bothwell LE and Podolsky SH. History of Clinical Trials: The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 501-504
- 3 Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *The New England Journal of Medicine* 1948; 238: 787-793
- 4 Gatta G, Capocaccia R, Botta, L et al. RARECAREnet working group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncology* 2017; 18: 1022-1039
- 5 Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R, Mattijssen V, Slootweg PJ, van der Graaf WT, van Herpen CML. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: e473-6
- 6 Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413
- 7 Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM. 'Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions.' *Annals of Oncology* 2012; 23: 2442-2449