

Voor het eerst klinisch onderzoek met gekweekte speekselklieren

DRS. RAYMON HEEMSKERK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Het UMC Groningen loopt wereldwijd voorop in het maken van functionerende speekselklieren uit stamcellen. Deze minispeekselklieren, ook wel organoïden genoemd, zouden een uitkomst zijn voor patiënten met hoofd-halskanker die na radiotherapie te weinig speeksel produceren. Radiobioloog prof. dr. Rob Coppes, hoogleraar bij de afdelingen Radiotherapie en Biomedische Wetenschappen van Cellen & Systemen van het UMC Groningen en bedenker van deze onderzoekslijn, vertelt hoe hij met collega's toewerkte naar het eerste klinische onderzoek.

Gemiddeld produceren de speekselklieren 1 tot 1,5 liter speeksel per dag. Maar voor 40% van de patiënten die met radiotherapie behandeld zijn voor hoofd-halskanker geldt dit niet. Zij kampen met hyposalivatie, wat kan leiden tot xerostomie, ook wel het drogemondsyndroom genoemd. “De speekselklieren zijn bij patiënten met xerostomie zo sterk beschadigd door de bestraling dat de speekselproductie ernstig verminderd is. Dat heeft allerlei vervelende consequenties”, vertelt Rob Coppes. “Door het tekort aan speeksel kunnen ze last krijgen van ontstekingen in de mond en van cariës. Ook het spreken en eten gaat minder goed, ze proeven veel minder en hebben de hele dag dorst.” Xerostomie heeft dan ook een behoorlijk negatief effect op de kwaliteit van leven. Coppes wilde iets doen voor deze patiënten en kwam op het idee om speekselklieren te kweken in het laboratorium. Daar was veel preklinisch onderzoek voor nodig, omdat er nog veel onbekend was. “Toen we rond 2004 begonnen, wisten we nog niet eens of er überhaupt stamcellen voorkomen in de speekselklieren.” Coppes, opgeleid tot radiobioloog en geen cli-

nicus, zocht contact met verschillende experts die wilden meehelpen aan het onderzoek, zoals stamcelbioloog prof. dr. Gerald de Haan (UMC Groningen) en prof. dr. Hans Clevers (Hubrecht Instituut, Utrecht), pionier in het

om humane organoïden op te kweken uit stamcellen uit de speekselklier van mensen. Ook deze zijn in staat gebleken om bij muizen de speekselproductie weer op gang te brengen.¹ Na vertaling van het onderzoek naar

“Inmiddels is het tijd voor een fase 1/2-studie om de veiligheid en haalbaarheid bij mensen te onderzoeken”

maken van organoïden. “Het was niet moeilijk om mensen enthousiast te krijgen voor dit onderwerp”, aldus Coppes. Uiteindelijk lukte het zijn onderzoeksgroep om stamcellen uit de speekselklieren van de muis op te kweken tot kleine speekselklierjes.

Proof of principle

De volgende stap was de gekweekte speekselklieren te transplanteren naar een muis. Ook dit had succes. De speekselproductie van de ontvangende muizen, waarbij de speekselklieren vooraf bestraald waren, herstelde bijna volledig. Inmiddels is het ook gelukt

een GMP-protocol bij de apotheek van het UMC Groningen is het inmiddels tijd voor een fase 1/2-studie om de veiligheid en haalbaarheid bij mensen te onderzoeken. In deze door ZonMw gefinancierde studie worden twintig patiënten geïncludeerd met nieuwgediagnosticeerde hoofd-halskanker. De geselecteerde patiënten zullen vanwege de locatie van de ziekte en de noodzaak van bestraling zeker te maken krijgen met xerostomie. Bij deze patiënten worden voorafgaand aan de radiotherapie stukjes speekselklier verwijderd. Hieruit worden stamcellen geïsoleerd die in het laboratorium worden opgekweekt tot

organoïden. Nadat de radiotherapie is afgerond, krijgen de patiënten deze opgekweekte minispeekselklieren getransplanteerd. Hierdoor kunnen zij - als de opzet slaagt - weer meer speeksel gaan produceren. De deelnemers worden regelmatig gescreend met verschillende imagingtechnieken, waaronder MRI, echo en scintigrafie, om de grootte

van de speekselklier te volgen en te kijken hoeveel speeksel deze produceert. De studieopzet is door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) goedgekeurd en de onderzoekers hopen deze zomer de eerste patiënten te kunnen includeren. Dat zullen allemaal patiënten van het UMC Groningen zijn. “Als deze studie een

Rob Coppes (foto: © Jeroen van Kooten)



SPACE4AYA 2021: de stand van zaken van leeftijdsspecifieke zorg bij jongvolwassenen met kanker



CARMEN PAUS, MSC, MEDICAL WRITER

Jongvolwassenen die in de bloei van hun leven geconfronteerd worden met kanker, hebben andere behoeften wat betreft medische en psychosociale zorg dan oudere kankerpatiënten. Daarom ontwikkelt en implementeert het Nationaal adolescents and young adults (AYA) Zorgnetwerk al zeven jaar zorg en ondersteuning die specifiek is gericht op deze patiëntengroep.¹ Daarnaast organiseert het Zorgnetwerk jaarlijks voor AYA's en hun naasten, zorgverleners en andere betrokkenen het SPACE4AYA-congres. Tijdens de virtuele editie van dit congres op 4 maart jl. was er naast inzichten over de impact van kanker op de ontwikkeling bij jongvolwassenen, aandacht voor arbeidsgerelateerde zorg, AYA's met een jong gezin, seksualiteit bij kanker en de stand van zaken in wetenschappelijk onderzoek.

AYA's met kanker hebben vaak zorgbehoeften die typerend zijn voor hun levensfase, zoals vragen over de gevolgen van hun ziekte op opleiding, werk, zelfstandigheid, het aangaan van relaties, vruchtbaarheid en seksualiteit. “Een veelvoorkomend probleem onder AYA's is dat zorgverleners vaak weinig oog hebben voor leeftijds-specifieke aspecten van kanker. Veel zorgverleners vinden het bijvoorbeeld

moeilijk om de gevolgen van kanker op seksualiteit en intimiteit ter sprake te brengen”, vertelt prof. dr. Judith Prins, klinisch psycholoog bij het Radboudumc te Nijmegen.

Om de zorg optimaal af te stemmen op de behoeften van AYA's, bestaan er naast de reguliere oncologische zorg verschillende mogelijkheden om de kwaliteit van leven bij deze patiënten te verbeteren. Zo kunnen kankerpa-

succes wordt en we *proof of principle* hebben aangetoond, willen we natuurlijk een landelijk, of misschien zelfs internationaal, fase 3-onderzoek gaan doen. Er is al veel belangstelling voor ons onderzoek, dus het zal niet moeilijk zijn centra te vinden die mee willen doen.”

Coppes denkt dat de Groningse onderzoeksgroep nu wereldwijd voorop loopt in het naar de kliniek brengen van een gekweekt orgaan. “Maar je weet natuurlijk nooit precies waar iedereen mee bezig is totdat de resultaten gepubliceerd worden”, nuanceert hij.

E-mails van patiënten

Een speekselklier lijkt een beetje op een tros druiven, legt Coppes uit. “De druiven maken het speeksel en knippen dat door de takjes naar buiten. Door de bestraling worden alle druiven er als het ware afgeplukt, maar de takjesstructuur blijft over. Je hoeft daardoor niet het hele orgaan na te bouwen.” Doordat speekselklieren relatief makkelijk te maken zijn, zou dit weleens het eerste orgaan kunnen zijn waarmee het daadwerkelijk lukt om patiënten te behandelen.

Als er een behandeling komt, zal deze in eerste instantie alleen voor nieuwe patiënten met hoofd-halstumoren zijn, omdat voorafgaand aan de radiotherapie speekselklierstamcellen moeten worden geïsoleerd. Maar Coppes krijgt regelmatig e-mails van patiënten die al xerostomie hebben en kijkt alvast verder of deze groep in de toekomst ook geholpen zou kunnen worden.

“We zijn bezig met een protocol om volwassen cellen, zoals huid- of bloedcellen, om te zetten naar geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). Die embryo-achtige cellen kunnen we dan gebruiken om speekselkliercellen van te maken. Je moet dat wel zo snel mogelijk na de radiotherapie doen, want als je te lang wacht, kan er plaat-

selijk littekenvorming optreden. In zo'n omgeving werken stamcellen minder goed. We kijken nu ook of we dat littekenweefsel zo veel mogelijk weg kunnen krijgen voor patiënten die al langer geleden behandeld zijn.”

Optreden van mutaties

Hoofd-halskanker komt met name voor bij mensen van zestig jaar en ouder bij wie de tumor onder andere door roken en alcohol ontwikkeld kan zijn. Maar het aandeel patiënten met hoofd-

halstumoren gerelateerd aan het hu- maan papillomavirus groeit. Die patiënten zijn over het algemeen jonger en zullen dus nog tientallen jaren met gekweekt speekselklierweefsel moeten doen. Coppes is zich ervan bewust dat er risico's aan organoïden kunnen kleven, daarom worden er allerlei voorzorgsmaatregelen genomen. Patiënten met speekselklierkanker zijn bijvoorbeeld uitgesloten van de studie om te voorkomen dat er tumorcellen mee worden getransplanteerd.

Coppes heeft ook gekeken naar het

optreden van mutaties tijdens het maken van de organoïden. “Het zou kunnen dat je door het kweken van de speekselklierstamcellen mutaties introduceert, maar die zagen we niet.” Uit eerder onderzoek is gebleken dat mutaties bij organoïden niet vaak optreden. Bij het maken van iPS speelt dit probleem veel meer. “Dat komt doordat de cellen die je daarvoor gebruikt veel meer handelingen moeten ondergaan dan de speekselklierstamcellen die nu voor organoïden gebruikt worden. We doen dit sinds 2008

bij muizen en hebben inmiddels bij honderden proefdieren organoïden getransplanteerd. Daarbij hebben we na de transplantatie nooit een tumor zien ontstaan”, aldus Coppes. “We verwachten bij onze opzet daarom geen problemen met de veiligheid, maar om het zeker te weten doen we nu natuurlijk de fase 1/2-studie naar de haalbaarheid en mogelijke bijwerkingen.”

Referentie

1. Pringle S, et al. *Stem Cells* 2016;34:640-52.

tiënten hulp krijgen om hun werk te blijven uitoefenen of om terug te keren naar de arbeidsmarkt.

Ontwikkeling

De ingrijpende gebeurtenissen van kanker vormen vaak een grote uitdaging voor het leven van patiënten, met name voor jongeren die zich in een leeftijdsfase bevinden waarin ze zelfstandig worden. Prins: “Jongvolwassenen hebben zogenoemde normatieve ontwikkelingsstaken, zoals het ontwikkelen van een eigen identiteit, het verwerven van een plek in de maatschappij en het aangaan van relaties. Niet-normatieve gebeurtenissen zoals ziekte kunnen leiden tot stagnatie in de normale ontwikkeling, met psychische problematiek tot gevolg. Zo ervaren AYA's vaak eenzaamheid,

onzekerheid of identiteitsproblemen. Dit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden doordat patiënten zichzelf vergelijken met gezonde leeftijdsgenoten, een gebrek aan controle ervaren of te veel beschermd worden door personen in hun naaste omgeving.”

Het advies van Prins aan patiënten is dan ook om zichzelf niet te vergelijken met anderen, en eventueel samen met een hulpverlener de balans op te maken tussen problemen en positieve aspecten in hun leven. Hierbij is het volgens haar belangrijk dat zorgverleners weten wat er in de leeftijdsfase van de patiënt speelt. “Mijn advies aan zorgverleners is om niet alleen te vragen naar kankerspecifieke ervaringen, maar om ook te kijken naar de andere rollen en ontwikkelingstaken van de patiënt. Praat met de AYA, vraag naar leeftijdsspecifieke gebeurtenissen en zoek waar de patiënt zijn of haar kracht uit put. Ten slotte is het belangrijk om de patiënt ook weer los te laten wanneer hij of zij dit aangeeft”, aldus Prins.

Samenwerking

Tijdens SPACE4AYA 2021 werd er ook gesproken over de stand van zaken van lopende projecten en wetenschappelijke studies, zoals de SURVAYA-, COMPRAYA- en INVAYA-studies.² Hierbij was er speciale aandacht voor de rol van patiënten in zowel het verbeteren van onderzoek als het opzetten van projecten om de zorg voor AYA's te verbeteren.

“De afgelopen jaren hebben we samen met patiënten veel bereikt om de AYA-zorg te verbeteren en een aantal belangrijke onderzoeksprojecten geïnitieerd”, aldus prof. dr. Winette van der Graaf, voorzitter van het stichtingsbestuur van het Nationaal AYA ‘Jong & Kanker’ Zorgnetwerk en internist-oncoloog bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam. Een voorbeeld van de interactie tussen onderzoekers en patiënten is de nauwe samenwerking tussen de COMPRAYA-onderzoeksgroep, het AYA Zorgnetwerk en de patiëntenorganisatie Stichting Jongeren en Kanker (SJK).¹⁻³

Via het AYA-denkmee-panel kunnen patiënten en naasten meedenken over onderzoek, zorg en (online) ondersteuning voor AYA's.⁴ Onderdeel van COMPRAYA is ook om samen met AYA's een online platform te realiseren waar AYA's hun kennis en ervaringen kunnen delen.

Referenties

1. AYA Zorgnetwerk. Te raadplegen via aya-zorgnetwerk.nl
2. Lopend onderzoek van het AYA Zorgnetwerk. Te raadplegen via ayazorgnetwerk.nl/onderzoek/lopend-onderzoek
3. Stichting Jongeren en Kanker. Te raadplegen via jongerenenkanker.nl
4. AYA-denkmee-panel. Te raadplegen via www.profielstudie.nl/aya-denkmee-panel

Onderzoek geeft impuls aan gepersonaliseerde radiotherapie longkankerpatiënt

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Physician assistant dr. Margriet Kwint (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) promoveerde op 18 mei jl. op de evaluatie van verschillende strategieën om de bestralingsbehandeling te optimaliseren voor patiënten met lokaal gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom.¹

Margriet Kwint is niet de eerste physician assistant die promoveert, maar wel de eerste binnen de radiotherapie. Het proces hier naartoe verliep gaandeweg. Kwint studeerde af op onderzoek naar dysfagie bij patiënten die radiotherapie krijgen. Haar bevindingen leidden tot een artikel in een medisch tijdschrift en een presentatie op een congres. “Zo werd ik wegwijs in de wereld van het onderzoek”, vertelt ze. “Volgende onderzoeksprojecten leidden in 2017 tot het begin van mijn promotietraject. Het past in mijn streven om het werk in de kliniek en onderzoek met elkaar te verbinden in mijn werk. Met mijn promotie laat ik ook meteen aan mijn collega-physician assistants zien dat die ruimte er dus is.”

Beperkt behandelresultaat

De focus in het onderzoek van Kwint ligt op patiënten met lokaal gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom (LA-NSCLC). De standaardbehandeling in dit ziektestadium is gelijktijdige chemo-radiotherapie (CCRT) met adjuvante immunotherapie bij patiënten zonder progressie na CCRT. Een behandeling die gepaard gaat met toxiciteit (onder andere dysfagie, haar eerdere studieonderwerp) en waarvan de algehele overleving, ondanks dat het een op genezing gerichte behandeling is, nog steeds slecht is. “Deze patiënten zijn net het stadium voorbij dat een operatie nog technisch uitvoerbaar is om het tumorweefsel 100% te verwijderen”, zegt Kwint. “Slechts bij 5% is dit in tweede instantie, na de standaardbehandeling dus, toch nog geïndiceerd. Een hoge dosis radiotherapie gecombineerd met systemische behandeling is momenteel de beste beschikbare behandeling.”

Gepersonaliseerde behandeling

Kwint onderzocht mogelijkheden om in de radiotherapeutische behandeling voor deze patiënten tot personalisatie te komen. “Een aanpak die op meer fronten in de kankerbehandeling vaste

grond onder de voeten krijgt”, zegt ze. “Kijk bijvoorbeeld naar de DNA-typing die bij borstkanker wordt gebruikt om de beste behandeloptie te bepalen. Ook voor de LA-NSCLC-patiënten is een gepersonaliseerde behandeling no-

dig, om de behandelresultaten te verbeteren en toxiciteit te verminderen.” Kwint wilde weten of de afname van het tumorvolume tijdens de behandeling voorspellend is voor de uitkomst ervan. “Dat verliep teleurstellend”, vertelt ze. “We hadden een mooi plan voor een dynamisch predictiemodel waarmee per individuele patiënt de uitkomst van de radiotherapie kon worden voorspeld en daarmee dus de keuze kon worden gemaakt voor een gepersonaliseerde adjuvante behandeling, maar dat bleek een dood spoor.”

Stralingsdosis aangepast

Wel lukte het om het specifieke dosisvoorschrift voor de LA-NSCLC-patiënten te optimaliseren. Kwint vertelt: “In een Amerikaanse studie waren patiënten gerandomiseerd tussen een hoge of een standaard dosis radiotherapie, op basis van de aanname dat een hogere dosis een beter resultaat zou geven. Maar het tegengestelde bleek het geval. Mede hierom zijn we in het Antoni van Leeuwenhoek teruggekomen op onze handelswijze om niet de standaard 60 Gy, maar 66 Gy toe te dienen. We zijn voor de lymfeklieren teruggegaan naar 60 Gy, om de bijwerkingen te reduceren. We wisten uit eerder onderzoek al dat volume heel voorspellend is voor de lokale controle en dachten dat dit ook voor de lymfeklieren zou gelden. Toen we dit in retrospectief onderzoek bekeken, bleek dat de overleving in de groep met de gereduceerde dosis op de lymfeklieren beter was en dat zij minder bijwerkingen

hadden. In de radiotherapie wordt vaak gedacht dat meer beter is, maar we moeten echt rekening houden met de bijwerkingen, want die hebben ook invloed op de overleving.”

In hoeverre is hiermee de toxiciteit van

de behandeling daadwerkelijk vermindert? “Lastig te zeggen, want het hangt af van de grootte van de tumor”, zegt Kwint. “We zagen wel dat bij verlaging van de dosis op de lymfeklieren de graad 3-toxiciteit significant verminderde: de acute toxiciteit van 12,9%

naar 3,6% voor dysfagie en de pulmonale toxiciteit van 4,1% naar nul.”

Patiëntselectie

Kwint analyseerde ook de patiëntselectie voor de behandeling van oligometastatische ziekte. Het hoofdstuk uit haar proefschrift hierover dateert nog uit de tijd waarin de aanpak van oligometastasen niet standaard was en patiënten in deze fase vaak nog palliatief werden behandeld in plaats van zowel de primaire tumor als de metastasen maximaal agressief te behandelen. “De patiënten die we daarvoor in het multidisciplinair overleg selecteren, komen met die agressieve behandeling tot een betere overleving”, vertelt ze. “We zijn ook goed in staat om tot een afgewogen patiëntselectie te komen. Andere gerandomiseerde studies op dit gebied zijn eerder gestopt, omdat het resultaat dermate duidelijk was dat het niet meer ethisch verantwoord was patiënten te randomiseren.”

Kwint introduceerde voorts een beslissingsondersteunend systeem om de

Margriet Kwint

