‘De Liefde’ en de maag

Vorige week vrijdag (9 juni 2000) vierde de Leidse universiteit haar 425-jarig bestaan. De Japanse hoogleraar Takashi Sugimura kreeg bij die gelegenheid een eredoctoraat voor zijn baanbrekende werk op het gebied van kanker. Maar uiteraard had de keuze ook te maken met de vierhonderd jaren van Nederlands-Japanse betrekkingen, iets waar vooral ook in Leiden dit jaar ruime aandacht aan besteed wordt. Want in 1600 strandde het Nederlandse schip ‘De Liefde’ (hierboven afgebeeld) in Japan en startte zo onbedoeld een intense uitwisseling tussen hier en daar, met Leiden (in 1600 nog de enige Nederlandse universiteit) als belangrijk bruggenhoofd. Vooral medische kennis werd door de Japanners gretig geabsorbeerd. Sugimura en vele andere Japanse onderzoekers waren vorige week sprekers op een internationaal symposium dat in het Leidse Universitair Medisch Centrum werd gehouden, getiteld “Environment and aging related diseases”.

Dr. Takashi Sugimura

Sugimura (74) is een kleine levendige man die het Engels uitstekend beheerst. Hij heeft namelijk steeds internationaal samengewerkt met vooral Amerikaanse onderzoekers. Die samenwerking had vaak betrekking op kanker door straling, iets waar in Japan veel kennis over is opgebouwd na de massale blootstelling aan de twee atoombommen in augustus 1945. Ons gesprek draait echter rond het thema maagkanker, een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte in Japan. Sugimura is dan ook de auteur van een standaardboek op dat gebied dat in 1997 in Oxford verscheen.

U deed veel onderzoek naar de relatie tussen voeding en kanker. En wel speciaal naar kankerverwekkende stoffen die bij het roken, roosteren en grillen van vis en vlees gevormd worden. Wat bracht u daartoe?

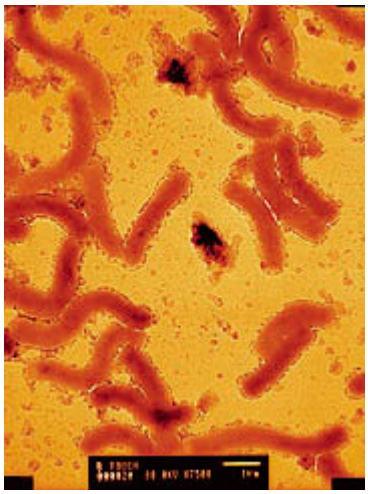
Mijn onderzoek naar mutagene (genetische veranderingen teweegbrengende) en carcinogene (kankerverwekkende) stoffen in aldus bereid voedsel startte toen ik zat te studeren en ineens rook dat mijn vrouw sardines aan het grillen was. Ik dacht: zouden die verbrandingsproducten niet hetzelfde zijn of vergelijkbaar met de stoffen

in sigarettenrook die als kankerverwekkend beschouwd worden? Bedenk dat in die tijd - de vroege zestiger jaren - wel het bewijs van de schadelijkheid van roken geleverd was, vooral door Britse onderzoekers als Rose, maar dat de specifieke schadelijke stoffen nog niet aangewezen waren. Sigarettenrook bevat honderden verschillende stoffen en inmiddels zijn diverse boosdoeners daaronder geïndentificeerd. Wij zijn er in geslaagd om proefondervindelijk te bewijzen welke verbrandingsproducten – met ingewikkelde chemische namen – het kankerrisico bij het verbranden van vis en vlees veroorzaken. En inderdaad zijn die dezelfde als of vergelijkbaar met de schadelijke stoffen in sigarettenrook.

Maar het was toch al lang bekend dat roosteren en roken van vlees en vis samenhing met hogere kansen op kanker, met name maagkanker?

Klopt. In de loop van de twintigste eeuw is er veel over gepubliceerd. Landen als Chili, IJsland en Japan kenden veel maagkanker en men schreef dat terecht toe aan bewaarmethoden als het roken van vlees en vis, maar ook aan het zouten van voedingswaren. Maar dat is niet hetzelfde als het identificeren van de specifieke ziekte-oorzaken. Een vergelijking: in de 18^{e} eeuw toonde Sir Parcival Pott aan dat scrotumcarcinoom zoveel voorkwam bij schoorsteenvegers omdat roet zich ophoopte in de plooien van hun scrotum. Maar het aantonen van díe stoffen in roet die kanker veroorzaken gebeurde pas in de loop van de 20^{e} eeuw. Een andere vergelijking betreft het teerproduct aniline, ontwikkeld in de 19^{e} eeuw. Pas nu weten we hoe het hoge kankerrisico door die stof tot stand komt. Kortom, epidemiologische verbanden zijn nog wel wat anders dan een toxicologisch bewijs.

Eind jaren zeventig toonden Australische onderzoekers aan dat een reeds lang bekende bacterie, Helicobacter pylori, een belangrijke factor is voor het ontstaan van maagslijmvliesontsteking en -kanker. Wordt dit door Japans onderzoek bevestigd?



H. pylori moves around using long protein "tails" called flagella

Zeker. Mijn collega Nomura onderzocht bijvoorbeeld bloedmonsters van Japanse emigranten op Hawaii. Die waren vanaf eind jaren zestig verzameld om vetstoffen daarin te bepalen. Maar hij bracht in 1991 de meer dan 5000 monsters in verband met de inmiddels 109 gevallen van maagkanker onder de donoren en vergeleek de bloedmonsters van die patiënten met die van donoren die geen maagkanker hadden gekregen. In beide groepen had het merendeel helicobacter-infectie blijkens aangetoonde antistoffen; in de kankergroep was dat 94% en in de gezonde groep 76%. Dat lijkt misschien een klein verschil maar draai het eens om: respectievelijk 6% en 24% had *geen* infectie. Statistisch ligt hier een krachtig verband tussen infectie en maagkanker. Maar uiteraard moeten we ook constateren dat de meeste mensen met een helicobacter-infectie geen maagkanker krijgen en dat patiënten niet allen geïnfecteerd zijn.

In Nederland is de incidentie van maagcarcinoom tussen 1955 en 1995 met driekwart gedaald. We schrijven dat vooral toe aan de opmars van de koelkast.

Dat kunt u wel zeggen, maar bedenk dat er tegelijkertijd een heleboel dingen veranderd zijn. Denk alleen al aan het overbodig worden van allerlei bewaarmethoden door de dagelijkse toevoer van verse groenten en vlees naar de supermarkten. En hier zal net als in Japan de overdracht van een co-factor als de helicobacter minder effectief zijn geworden door het minder dicht opeen leven. In Japan zijn we nog wel klein behuisd maar de afname van het gemiddelde kindertal per gezin geeft automatisch een vermindering van de infectiedruk.

Zijn er opmerkelijke patronen van maagkanker in Japan?

Het letterlijk in kaart brengen van het vóórkomen van ziekte, ofwel geografische epidemiologie, heeft ook in Japan interessante resultaten opgeleverd. Zo merkten we in het gebied van Kyoto en Nara een opvallend hoge incidentie van slokdarmkanker op. Wat bleek? Als ontbijt is daar een hete kleverige rijstpap populair die gemengd met hete thee genoten wordt. Die massa zakt heet en traag door de slokdarm en heeft volop gelegenheid om het bedekkingsweefsel daar te beschadigen. Evolutionair is de slokdarm natuurlijk niet berekend op zo'n extreme blootstelling aan hitte.

Een moderne groep mensen met veel kanker van mond, keel en slokdarm vormen medewerkers van de beurs in Tokyo. Naast een hoog gebruik van sigaretten en alcohol, gieten zij haastig veel hete koffie naar binnen in de hitte van de beursstrijd. Al deze factoren zijn afzonderlijk al gevaarlijk maar de combinatie levert nog meer gevaar op.

Er is wel gesteld dat de hoge incidentie van maagkanker in Japan bevolkingsonderzoek onder met name mannen zou rechtvaardigen, vergelijkbaar met het onderzoek naar borst- en baarmoederhalskanker.

Hoewel de incidentie ook bij ons dalende is, is er veel te zeggen voor systematische screening. Er is echter geen sluitend landelijk programma. Daarbij hebben wij, zoals overal in de wereld, het idee dat juist de mensen die er het meest bij gebaat zouden kunnen zijn niet voor screening komen. En dat terwijl er niet eens zo'n grote belasting van uit gaat want de endoscopen zijn slank en soepel geworden. De 'arme-mensen-maagkanker' die samenhangt met gerookt en gezouten voedsel neemt af; die kanker was vaak gelokaliseerd in het overgangsgebied van maag naar darm. Nu zien we relatief veel kanker onder welgestelden in het overgangsgebied van slokdarm naar maag. Dat is heel verraderlijk want er zijn pas laat klachten; een reden temeer voor screening.

Stelt U leefregels voor ter voorkoming van maagkanker?

Maagkanker is nog steeds de meest voorkomende vorm van kanker in derdewereldlanden. Je zou dat gevolg van manieren van voedselbewaring en -bereiding een ziekte van de armen kunnen noemen. Ware het niet dat juist de welgestelden in de rijke landen inmiddels dol zijn geworden op barbeques, broodroosters en grills en zo zonder noodzaak weer een oud risico doen herleven.

Er is veel te zeggen voor de magnetron: je gebruikt geen of weinig vet en alles wordt egaal heet (dus geen verbrande buitenkant en onderverhitte binnenkant). Verder moeten we mensen instrueren om verbrande delen selectief te verwijderen. Japan is tenslotte een land waar koks speciale diploma's moeten hebben om gevaarlijke delen van

de kogelvis verantwoord te verwijderen ter voorkoming van vergiftiging van de consument. Maar het jaarlijkse handjevol slachtoffers van acute kogelvisvergiftiging valt natuurlijk in het niet bij de duizenden doden door maagkanker als gevolg van chronische blootstelling aan verbrandingsproducten.

Bent U een epidemiologisch moralist?

Nee, ieder moet na kennisneming van voorlichting over risico's zelf maar zijn verantwoordelijkheid nemen. Maar op sommige gevaren moet wel indringend gewezen worden. Tabaksrook geeft bijvoorbeeld, naast longkanker, nog tal van andere problemen als hart- en vaatziekten en kanker van het spijsverteringskanaal, van mond tot endeldarm, en van de urineblaas. Maar voordat je de bevolking bestookt met waarschuwingen en vermaningen moet je wel stevig in je schoenen staan. Want we hebben 'hypes' beleefd als vezelrijke voeding tegen dikkedarmkanker (blijkt niet te helpen), iso-flavonoïden (in o.a. uien, appels en wijn) tegen hart- en vaatziekten (momenteel sterk gerelativeerd) en vergeet niet vitamine A: straffe rokers kregen daardoor juist een verhoogde kans op longkanker. In Japan moeten zwangeren spaarzaam zijn met onze veelgeprezen sojaproducten omdat gebleken is dat hun kind daardoor een verhoogde kans heeft op leukemie.

Wat heeft de medische samenwerking tussen Nederland en Japan concreet opgeleverd inzake maagkanker?

Wel, die samenwerking is uiteraard voor beide partijen van belang geweest. Maar recente evaluaties hebben aangetoond dat de vijfjaarsoverleving van Nederlandse patiënten na de behandeling van

maagkanker met tien procent verbeterd is als gevolg van de gewijzigde aanpak die in Japan ontwikkeld is. Daarbij worden massaal de lymfeklieren in het gebied van de maag chirurgisch verwijderd. Inmiddels is duidelijk dat maagkanker in beide landen vergelijkbaar is en dat de voorheen betere Japanse resultaten niet voortkwamen uit vroegere opsporing.

Gevraagd naar zijn liefhebberijen vermeldt Sugimura speciaal het vangen van vlinders. Uit esthetische bevlogenheid, zoals bij Nabokov, of ook met een wetenschappelijk oogmerk?

Wel, ik vind vlinders prachtig. Maar er is ook een duidelijke samenhang met mijn wetenschappelijke drijfveren, het één sluit het ander niet uit. Wat zich voltrekt in het traject ‘eitje-rups-pop-vlinder’ is fascinerend. Het proces wordt bepaald, als in een embryo, door verhoogde groei van bepaalde weefsels maar evenzeer door versterf van andere weefsels. De geprogrammeerde celdood, de apoptosis, kan een sleutel zijn voor de bestrijding van kankercellen. De boodschapperstoffen die dat proces teweegbrengen en reguleren zouden ook losgelaten kunnen worden op kankercellen, in de verre toekomst. Dus los van hun grote schoonheid, kunnen vlinders ons ook helpen bij het zoeken naar remedies tegen kanker.

Dr. P. Bol, juni 2000