

1. Welke doelen bestaan er binnen de behandeling van kanker?

Wanneer wordt er voor welk doel gekozen?

De behandeling van kanker is afhankelijk van de situatie en verschilt dan ook van patiënt tot patiënt. De behandeling van kanker hangt af van verschillende factoren:

- Het type kanker
- De anatomische locatie
- Het stadium waarin de tumor zich bevindt (doorgaans op basis van de TNM-stadiëring)
- De leeftijd en algemene toestand van de persoon
- Het bestaan van andere ziekten bij de patiënt

Er bestaan allerlei soorten behandelingen die los of in combinatie kunnen worden toegepast:

- Chirurgie
- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Hormoonbehandeling
- Immunotherapie
- Nieuwe doelgerichte behandelingen

Voor welke behandeling precies zal worden gekozen moet worden bepaald in door een multidisciplinair medisch team. In een dergelijk team zitten bijvoorbeeld een oncoloog, een chirurg, een radiotherapeut en een patholoog. Doorgaans krijgt iemand een standaardbehandeling voor dat type kanker. Dit zijn vormen van behandeling die wetenschappelijk onderzocht zijn op het effect en op eventuele bijwerkingen.

Aan de hand van het voorbeeld van darmkanker zal ik nu een beeld schetsen van de keuzes die gemaakt kunnen worden.

Tabel 1 Behandeling en prognose van coloncarcinoom

	TNM-classificatie	Standaardbehandeling	Vijfjaars overleving
Stadium I	T1-2 N0 M0	chirurgie, geen adjuvante chemotherapie	90%
Stadium II	T3-4 N0 M0		80-85%
laagrisico		chirurgie, geen adjuvante chemotherapie	
hoogrisico	een van de volgende kenmerken aanwezig: <ul style="list-style-type: none">▪ stadium T4;▪ perforatie bij presentatie;▪ minder dan 10 klieren beoordeeld;▪ veneuze invasie;▪ tumor slecht of ongedifferentieerd	conform stadium III	
Stadium III	Tx N1-3 M0	chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie (fluoropyrimidine in combinatie met oxaliplatine)	60-65%
Stadium IV	Tx Nx M1	systemische therapie (fluoropyrimidinebevattend schema in combinatie met bevacizumab)	5-10%

T = maat voor de grootte en uitbreiding van de tumor, variërend van 1 tot 4.

N = maat voor aantal aangedane lymfeklieren, variërend van 0 tot 3.

M = af- of aanwezigheid van metastasen, respectievelijk 0 of 1.

x = onafhankelijk van gevonden waarde.

In de bovenstaande tabel is te zien hoe darmkanker volgens de TNM-classificatie kan worden ingedeeld, en in welk stadium de kanker zich dan bevindt. Aan de hand van dit stadium zal het multidisciplinair team keuzes gaan maken.

Bij patiënten zonder aantoonbare uitzaaiingen, die zich dus in stadium I, II en III bevinden is genezing het doel. Toch hebben patiënten vanaf een hoog risico stadium II een grote kans om na een tijd uitzaaiingen te ontwikkelen. Om de kans hierop zo klein mogelijk te maken krijgen deze patiënten aanvullende (adjuvante) chemotherapie.

Is er echter sprake van stadium IV dan zal de behandeling meestal niet meer gericht zijn op genezing maar vooral op verlenging van het leven en vermindering van de klachten. De behandeling kan dan palliatief worden genoemd. Bij een klein deel van de patiënten kunnen de metastasen nog chirurgisch verwijderd worden en deze patiënten kunnen dan soms nog genezen worden verklaard.

Curatieve behandeling versus palliatieve behandeling/zorg

In de behandeling van kanker zijn er twee doelen te onderscheiden:

- Curatieve behandeling, die gericht is op het genezen van de patiënt.
- Palliatieve behandeling. Er kunnen eigenlijk twee soorten worden onderscheiden. Het kan gaan over het handelen wat gericht is op de verlenging van de levensduur, of over handelen gericht op de verbetering van het welbevinden of de kwaliteit van leven van de patiënt. Palliatie betekent letterlijk verzachting of verlichting en heeft dus niet per se alleen betrekking op het terminale stadium van ziekten.

Er bestaat een verschil tussen palliatieve behandeling en palliatieve zorg:

- Palliatieve behandelingen bij kanker kunnen belangrijke resultaten opleveren, ook al is definitieve genezing niet meer mogelijk. Iemand heeft bijvoorbeeld een tumor in de slokdarm waardoor hij/zij niet meer goed kan slikken. Als deze tumor door middel van radiotherapie verkleind kan worden, waardoor de persoon wel weer kan slikken, geeft dit een groot resultaat voor de patiënt, maar biedt het geen genezing.
- Door middel van palliatieve zorg wordt geprobeerd de levenskwaliteit van de patiënt zo goed mogelijk te houden.

2. Er zijn uitzaaiingen, wat nu?

De behandeling van metastasen is niet eenvoudig. Vaak is er ook geen sprake van een curatieve therapie. Metastasen kunnen namelijk over het hele lichaam verspreid zijn, of zich in vitale organen bevinden. Het is daarom belangrijk een goed aansluitende behandelstrategie te hebben. Deze strategie hangt af van een aantal zaken:

- De oorspronkelijke soort kanker
- De uitgebreidheid van de kanker
- De plaats van de uitzaaiingen
- De conditie van de patiënt

De specialist overlegt met de patiënt of een behandeling zinvol en gewenst is. In de meeste situaties is de behandeling van uitzaaiingen namelijk gericht op het terugdringen van de ziekte en/of het verminderen van klachten. Voor veel mensen geldt dat zij in deze situatie kiezen voor behoud van hun kwaliteit van leven. De meest toegepaste behandelingen en combinaties van behandelingen bij uitzaaiingen zijn chemotherapie, hormonale therapie, bestraling, immunotherapie en een operatie. Meestal richt een behandeling bij uitzaaiingen zich niet op een bepaalde plek of locatie, maar op het hele lichaam. Afhankelijk van het soort tumor zijn er ook verschillende combinaties van

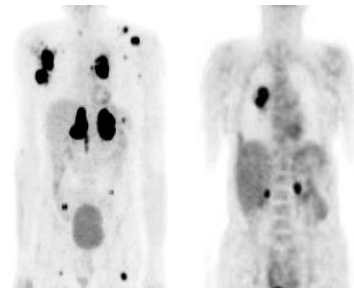
behandelmogelijkheden mogelijk. Een voorbeeld hiervan is een operatie en het bestralen van uitzaaiingen in de hersenen.

Operatieve ingreep bij uitzaaiingen

Voordat een operatieve ingreep aan de orde komt bij uitzaaiingen, moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- De oorspronkelijke kanker waaruit de uitzaaiingen zijn ontstaan moet onder controle zijn, zodat er geen nieuwe uitzaaiingen bij kunnen komen
 - Dit vereist onderzoek naar de locatie van het oorspronkelijke gezwel
- Afwezigheid van andere uitzaaiingen elders in het lichaam
 - Dit wordt onderzocht door middel van een CT-scan of een PET-scan
- Het moet gaan om een beperkt aantal uitzaaiingen
 - De kans op genezing bij operatie neemt sterk af als er meer dan 3 uitzaaiingen zijn

De eerste chirurgische ingreep is meestal een biopsie. Hierbij kan de gehele tumor worden verwijderd (excisiebiopsie) of bij een grotere tumor slechts een deel (incisiebiopsie). Tevens kan tijdens de biopsie een regionale lymfklier worden verwijderd (lymfeklierdissectie). Dit wordt gedaan om duidelijkheid te verkrijgen betreffende de kans van uitzaaiing. De operatieve ingreep wordt vaak gecombineerd met chemotherapie of bestraling (dus voorafgaand aan de operatie of achteraf), bijvoorbeeld bij een rectumcarcinoom of een borstsparende behandeling.



Figuur 1: PET-scan

Combinaties

De meest gebruikte vormen van behandeling bij metastasen zijn de chirurgische ingreep, chemotherapie en bestraling. Deze behandelingsvormen kunnen worden gecombineerd met elkaar, om het effect te versterken. Ook kan het effect van deze behandelingen worden versterkt met behulp van onder andere hormonale therapie en immunotherapie.

3. Radiotherapie

Radiotherapie is één van de behandelingsmogelijkheden bij kanker. Op het moment dat de bestraling is bedoeld als daadwerkelijke behandeling voor de kanker noemen we dit primaire bestraling. Bestraling kan echter ook gebruikt worden als de primaire behandeling een operatie is, bijvoorbeeld vooraf aan een operatie (neoadjuvante bestraling) om de tumor te verkleinen of na een operatie (adjuvante bestraling) om de kans dat de kanker terugkomt te verkleinen. Vaak wordt bestraling ook in combinatie met chemotherapie gegeven.

Het werkingsmechanisme

Bestraling wordt gedaan met röntgenstraling uitgedrukt in Gy (zegt: gray), deze straling wordt ook gebruikt bij bijvoorbeeld het maken van een CT-scan, alleen wordt het nu gegeven in een veel hogere dosis (20 grey = 2000 CT scans). De dosis die gegeven wordt voor bestraling is afhankelijk van de soort tumor en loopt uiteen van 8 tot 80 Gy. Door de straling ontstaan breuken in het DNA, bij een breuk in beide strengen van het DNA zal de cel doodgaan. Bij het geven van bestraling wordt gebruik gemaakt van de therapeutische breedte tussen gezonde cellen en kankercellen. Dat wil zeggen; het verschil van reactie op de bestraling door verschillende cellen. De therapeutische breedte wordt bij bestraling bepaald door:

1. Gezonde cellen kunnen hun DNA repareren, kankercellen kunnen dit niet. Om gezonde cellen hun DNA te kunnen laten repareren, wordt de stralingsdosis altijd in een aantal sessies gegeven, waarbij minimaal acht uur tussen twee bestralingen moet zitten. Dit wordt fractionering genoemd.
2. De hogere gevoeligheid van snel-delende cellen voor straling. Tijdens de deling van cellen vouwt het DNA zich uit, hierdoor kan de straling gemakkelijker een dubbelstrengs breuk veroorzaken.

Hierdoor heeft de bestraling meer effect op de kankercellen dan op gezonde cellen. De therapeutische breedte kan worden vergroot door het geven van chemotherapie, de kankercellen worden zo gevoeliger voor straling waardoor een lagere dosis kan worden gegeven. Een nadeel van tumoren is dat zij soms zuurstofarme gedeelten hebben; dit gedeelte is dan ongevoelig voor straling want straling werkt beter in een zuurstofrijke omgeving. De straling kan namelijk dan indirect de tumor doden door van een zuurstofatoom een vrije radicaal te maken (een elektron weg te stoten), deze vrije radicaal kan DNA schade veroorzaken.

Door de bestraling worden echter ook gezonde cellen vernietigd. Tegenwoordig wordt een tumor rondom bestraald, en wordt er precies berekend hoeveel straling vanuit welk punt moet worden gegeven. Dit zodat het vernietigen van gezonde cellen zo veel mogelijk wordt beperkt. Dit is uit te leggen met het volgende rekenvoorbeeld: Stel een tumor moet worden bestraald met 20 Gy. Doordat de straling door ander weefsel heen moet voordat het bij de tumor is, gaat er een gedeelte verloren. Als je vanuit één punt zou bestralen, heb je bijvoorbeeld 40 Gy nodig om 20 Gy de tumor te laten bereiken. Als je vanuit vier verschillende kanten 10 Gy geeft, komen er vanuit iedere kant 5 Gy in het midden aan, opgeteld zullen de tumorcellen dan ook 20 Gy ontvangen. Omliggende weefsels ontvangen op deze manier dus minder straling.

Bijwerkingen

Van welke bijwerkingen de patiënt last krijgt, hangt af van de plaats die wordt bestraald, de dosis per bestraling, de totale hoeveelheid straling, de duur van de behandeling en de combinaties met andere behandelingen. Het krijgen van wel of geen bijwerkingen, wil niets zeggen over het wel of niet goed werken van de behandeling. Er zijn vroege bijwerkingen die 1-2 weken na het starten van radiotherapie optreden, het gaat daarbij om de sneldelende weefsels en dit proces is ook wel omkeerbaar, bijvoorbeeld haaruitval of een rode huid. Ook kunnen er late effecten optreden, vanaf drie maanden tot jaren na de behandeling. Dit zijn dan vaker de langzaamdelende weefsels en deze effecten zijn ook niet omkeerbaar, bijvoorbeeld staar van het oog of littekenweefsel in de long. Algemene bijwerkingen zijn: vermoeidheid, een minder goede conditie, een gespannen gevoel, haaruitval en huidklachten. Afhankelijk van de behandeling kunnen patiënten last hebben van een droge mond, verminderd proeven en ruiken, pijn bij het slikken, misselijkheid, blaasontsteking, darmkrampen, onvruchtbaarheid en minder zin in seks.

4. Chemotherapie

Algemeen

Chemotherapie is een behandeling met stoffen, die ook wel cytostatica of chemotherapeutica worden genoemd. Ze kunnen via het infuus worden toegediend, maar ook via pillen worden ingenomen of in de vorm van zalf worden gesmeerd. Het doel is om de kanker aan te vallen en de cellen dusdanig te beschadigen dat ze dood gaan, dan wel verdere groei remmen. Het doel van deze aanvallen is veelal om de celdeling te voorkomen. Er zijn verschillende soorten chemotherapie, maar de meeste werken in op

de mitose-fase van de celcyclus; de fase waarin de cel zich deelt tot twee dochtercellen. Dit kunnen ze onder andere doen door aan het DNA te binden, enzymen te onderdrukken die nodig zijn voor DNA synthese, te voorkomen dat de twee DNA strengen uit elkaar gaan, of het maken van vrije zuurstofradicalen. Uiteindelijk gaat de cel hierdoor in apoptose (gecontroleerd dood). Chemotherapie kan op verschillende manieren worden ingezet; zowel als curatieve (genezende) behandeling als als palliatieve behandeling. Ook wordt chemotherapie vaak gecombineerd met andere therapieën om het resultaat zo optimaal mogelijk te maken. Hieronder een korte opsomming van de manier waarop het wordt ingezet en welke typen kanker daar gevoelig voor zijn:

Curatieve behandeling

Bij bepaalde vormen van lymfeklierkanker, zoals Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen, maar ook bij zaadbalkanker, kan chemotherapie de ziekte genezen.

Chemotherapie en chirurgie

Chemotherapie wordt vaak gecombineerd met chirurgie. Als voor de operatie chemotherapie wordt gegeven, spreken we van neoadjuvante therapie. Dit heeft meestal als doel om de tumor te laten krimpen zodat er minder uitgebreid geopereerd hoeft te worden, of om de operatie juist mogelijk te maken. Neoadjuvante chemotherapie kan gegeven worden bij borst-, blaas- en maagkanker.

Wanneer na een operatie chemotherapie wordt gegeven, spreekt men van adjuvante chemotherapie. Dit heeft als doel om de kans op genezing groter te maken of juist de kans op terugkeer kleiner te maken. Dit kan worden gegeven bij borst- en dikke darm kanker.

Sinds enkele jaren kan er in bepaalde situaties ook tijdens een operatie chemotherapie gegeven worden; deze therapie heet een HIPEC operatie en is alleen toepasbaar bij kanker van het buikvlies. Bij deze behandeling wordt er nadat alle oppervlakkige tumoren zijn weggehaald, direct chemotherapie in de buik gegoten. Dit is in eerste instantie een curatieve behandeling.

Chemotherapie en radiotherapie

Deze twee therapieën kunnen bij sommige vormen van kanker ook complementair aan elkaar zijn. Deze combinatie wordt voornamelijk toegepast in het hoofd-hals gebied, maar ook bij long-, rectum-, slokdarm-, maag- en baarmoederhalskanker.

Palliatieve behandeling

Het primaire doel van deze behandeling is om de groei van de tumoren te remmen en daardoor de levensduur te verlengen. Daarnaast hopen ze met palliatieve chemotherapie de klachten van de kanker te verminderen.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn vaak te verklaren door het werkingsmechanisme van chemotherapie. De snelst delende cellen in het lichaam zijn extra gevoelig door de werking op de celdeling. Dat verklaart klachten als vermoeidheid, bloedarmoede, haarverlies, misselijkheid en braken, diarree en obstipatie, droge huid, nagelproblemen en een gebrek aan eetlust. Minder voorkomende bijwerkingen zijn overgevoelighedsreacties, verminderde vruchtbaarheid, overgangsverschijnselen, zenuwbeschadiging, geheugenverlies en concentratiestoornissen.

Kom zelf in actie!

Heb je een mooie heg in de voortuin staan? En is dat toevallig ook een taxus Baccata? Dan kun jij ook helpen bij de bestrijding van kanker. In vooral de jonge takjes van deze plant zit de stof baccatine,

waaruit na bewerking de stof Taxotere gemaakt kan worden. Van deze stof wordt het medicijn Docetaxel gemaakt, één van het meest gebruikte chemotherapeutica ter wereld. Denk bij het snoeien van die mooie taxus heg nog een keer aan de Gezondheidsuniversiteit en zoek contact met bijvoorbeeld Stolk Medicinal Plants. Dit bedrijf haalt het taxussnoeisel bij mensen thuis op en draagt zorg voor de verwerking. Maar ook gemeentes organiseren inzamelingsacties in de zomer bij hun afvalplaatsen. Het snoeien en inzamelen van deze planten kan tot medio september. Daarna loopt het baccatine gehalte snel terug in de taxus. Zorg er ook voor dat als het gesnoeid wordt, het droog is en wacht niet te lang met het inleveren.

5. Chirurgische resectie

Als een tumor operabel is, in de zin dat de chirurg er bij kan, is een operatie een optie om kankercellen uit het lichaam te verwijderen. Een tumor kan in organen of bloedvaten infiltreren, waardoor het bij sommige vormen van hersenkanker of als er meerdere organen door één tumor zijn aangetast, opereren lastig kan worden. Ook kan de patiënt dusdanig verzwakt zijn dat een operatie te veel risico meebrengt, want de patiënt moet onder narcose en een zware ingreep ondergaan. In veel gevallen kan er toch worden overgegaan tot een operatie. Wat voor operaties zijn er allemaal?

Borstkanker

- **Borstsparende operatie:** de tumor wordt weggehaald, maar de borst blijft verder intact. Na deze operatie is het noodzakelijk dat er bestraald (radiotherapie) wordt, omdat er nog tumorcellen kunnen zijn achtergebleven. Deze operatie wordt niet uitgevoerd als de tumor meer dan 3 cm in diameter is.
- **Borstamputatie:** de gehele borst mét lymfeklieren in de oksel wordt verwijderd. Als er geen tumorresten achter zijn gebleven, is bestraling niet altijd nodig. (Als alleen de borst wordt verwijderd en de lymfeklieren in de oksel worden bespaard heet dit een ablatie).
- **Schildwachtersprocedure:** Als borstkanker zich uitzaait, gebeurt dit bijna altijd via de lymfeklieren vanaf de borst naar de oksel. De lymfeklier die als eerste achter de borst zit, 'filtert' als eerste het lymfevocht, waar kankercellen in aanwezig kunnen zijn. Als de chirurg wil weten of de lymfeklieren in de oksel verwijderd moeten worden, wordt er een zogenaamde 'schildwachtersprocedure' uitgevoerd. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier achter de tumor. Deze klier wordt opgespoord door tijdens de operatie radioactief middel in de tumor te spuiten. Deze stof wordt via de lymfeklieren afgevoerd en hoopt zich als eerste op in de eerste lymfeklier na de tumor. Met een geigerteller (apparaatje dat radioactiviteit meet) wordt de eerste lymfeklier opgespoord. Deze lymfeklier wordt verwijderd en door de patholoog onderzocht op kankercellen. Als deze is aangedaan (er kankercellen in aanwezig zijn), is de kans groot dat er in de andere lymfeklieren 'stroomafwaarts' ook kankercellen zijn, en worden alle lymfeklieren van- en naar de oksel verwijderd. Als de 'schildwachtklier' geen kankercellen bevat, is de kans erg klein dat de lymfeklieren daarna deze wel bevatten, en worden de lymfeklieren in de oksel bespaard.



Maagkanker

Als er sprake is van maagkanker, kan het nodig zijn om de maag geheel of gedeeltelijk te verwijderen. Behalve de gehele maag of een deel ervan, kunnen ook weefsels in de omgeving van de maag worden

meegenomen (soms deel van de slokdarm, de milt, deel van de alvleesklier, of de omgevende lymfeklieren). Dit kan een zeer grote operatie worden, als er sprake is van uitzaaiingen. Soms is het onmogelijk om een deel of de gehele maag te verwijderen omdat ze volledig is vergroeid door woekering van de kanker naar omliggende organen en/of bloedvaten die niet kunnen worden weggehaald.

Huidkanker (melanoom)

Een verdachte moedervlek wordt onder plaatselijke verdoving, met een marge van 5 mm rondom de moedervlek, uitgesneden, doorgaans door de dermatoloog. Het stukje weefsel wordt dan naar de patholoog gestuurd, die een diagnose geeft. Als er sprake is van een melanoom wordt afhankelijk van de dikte van de kwaadaardige moedervlek, extra weefsel rondom weggesneden tijdens een operatie. De Breslow-dikte is de dikte in millimeters van het melanoom. Bij een melanoom met een dikte van meer dan 2mm, moet er om de moedervlek 2cm extra weggenomen worden om ervoor te zorgen dat de kans zeer klein is dat er nog kankercellen aanwezig zijn.

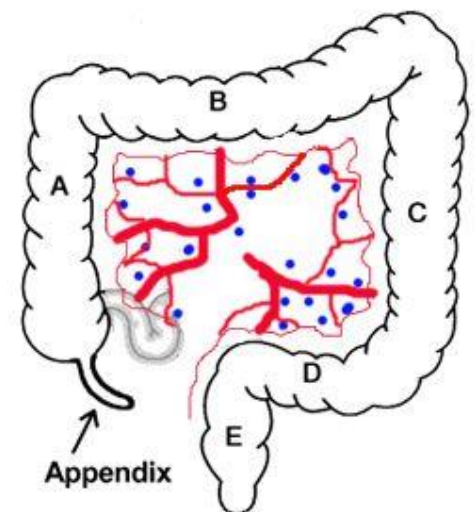
Breslow-dikte melanoom (mm)	Marge re-excisie
0 mm Voorstadium (in situ)	0,5 cm
tot en met 2 mm	1 cm
meer dan 2 mm	2 cm

Dikke darm kanker

Op de tekening rechts is een schematisch overzicht van de dikke darm met de aanvoerende bloedvaten (rood) en bijbehorende lymfeklieren (blauwe stippen). (Appendix = blinde darm in de volksmond). Het voedsel gaat van A naar E.

Afhankelijk van hoe de bloedvaten lopen, kunnen stukjes darm verwijderd worden en andere delen op elkaar worden aangesloten. Zolang de darm dan nog maar wel kan functioneren en via de vaten voldoende bloed en voedingsstoffen krijgt.

Afhankelijk van hoever de tumor in de darm is ingegroeid en of er uitzaaiingen zijn, wordt besloten óf- en hoeveel er geopereerd gaat worden. Ook bij deze operatie worden er lymfeklieren verwijderd om te kijken of er daar kankercellen inzitten. Als dit zo is, wordt er na de operatie gestart met chemotherapie, omdat de kans groot is dat er uitzaaiingen zijn. Uit diverse medische onderzoeken is vast komen te staan dat een nabehandeling met chemotherapie in dat geval de kans op terugkomst aanzienlijk kan verkleinen. Dit betekent dus een verbetering van de prognose.



Longkanker

Longtumoren kunnen chirurgisch worden verwijderd, maar soms is dit niet mogelijk. Dit kan komen doordat de tumor heel groot is en/of vast zit aan andere weefsels (zoals het hart of de luchtpijp). Als er uitzaaiingen zijn in de lymfeklieren (of elders in het lichaam), is het niet meer zinvol om te opereren aangezien er dan met zekerheid uitzaaiingen zijn die vaak al lang gaande zijn. Longkanker wordt vaak pas laat ontdekt, dus als er uitzaaiingen zijn, zijn er doorgaans helaas geen operatieve mogelijkheden (wel wordt er chemotherapie aangeboden).

Een operatie wordt meestal alleen maar uitgevoerd als de longkanker nog in een vroeg stadium is (dit is helaas voor de meeste patiënten dus niet meer het geval). De chirurg opereert via de borstkas en verwijdert dat deel van de long, waarin de tumor zich bevindt.

6. Hormoontherapie

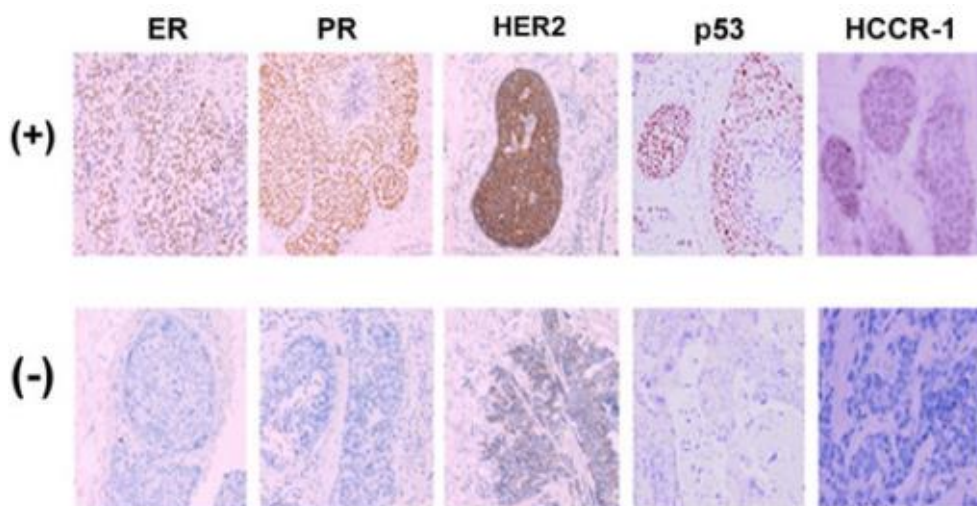
Ruim honderd jaar geleden beschreef een schotse chirurg dat twee op de drie vrouwen met een uitgebreid mammacarcinoom gunstig reageerden op het verwijderen van de eierstokken. Pas later bleek dat dit kwam door afwezige vrouwelijke geslachtshormonen. In feite is dit dus de eerste beschreven systemische behandeling van borstkanker.

Welke soorten kanker kunnen behandeld worden met hormoontherapie?

Naast borstkanker is er nog een aantal vormen van kanker dat behandeld kan worden met hormoontherapie. Voorbeelden hiervan zijn carcinomen van het ovarium, de nier of de lever en maligne lymfomen, plasmacytomen, melanomen en sommige vormen van leukemie. Het hoeft niet altijd te gaan om geslachtsorganen, er kunnen ook receptoren bijvoorbeeld van corticosteroïd hormonen (dit zijn stoffen die lichamelijke reacties bij ontstekingen en infecties onderdrukt) aanwezig zijn.

Geslachtshormonen zoals testosteron, progesteron en oestrogeen zijn belangrijk voor de groei en functie van de borstklier, de baarmoederwand en bij de man de prostaat. Oestrogenen hebben een stimulerend effect op de deling van borstkliercellen, en ook op cellen van de baarmoederwand. Een vorm van testosteron stimuleert de deling van cellen in de prostaat.

Vroeg zwanger worden heeft een beschermende functie tegen borstkanker. Voor de baarmoederwand geldt dat het langdurige blootstelling aan oestrogenen in combinatie met lage progesteron spiegels zorgt voor een verhoogde kans op kanker. In de westerse wereld verschuift de eerste menstruatie bij meisjes naar een steeds jongere leeftijd, de leeftijd waarop vrouwen een eerste kind krijgen verschuift echter naar een latere leeftijd. De onrijpe borstklieren en de baarmoederwand zijn hierdoor dus langer blootgesteld aan oestrogenen, dit leidt tot voortdurende deling waardoor er een verhoogde kans is op het ontwikkelen van kanker. Geslachtshormonen spelen dus een belangrijke rol in de ontwikkeling van een aantal kankers. Voor deze vormen is het extra belangrijk dat de patholoog kijkt naar hormoon receptoren in de tumorcellen. Deze kunnen met kleurstoffen gekleurd worden en onder de microscoop bekeken worden. Wanneer er bijvoorbeeld oestrogeen receptoren worden aangetoond bij borstkanker kan hormoon therapie worden ingezet.



Wat is hormoon therapie en hoe werkt het?

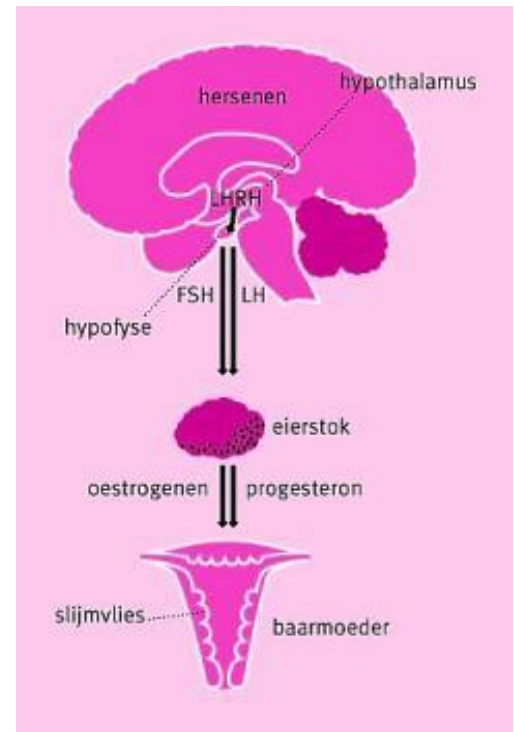
In sommige kankers, bijvoorbeeld borst en endometrium(baarmoederwand)kanker zijn de tumorcellen afhankelijk van geslachtshormonen. Wanneer deze afwezig zijn, leidt dit tot apoptose (dood) van de cel. Dit komt omdat de binding van hormoon aan de receptor op de tumorcel zorgt voor anti-apoptose,

productie van groeifactoren, deling en bijvoorbeeld de productie van groeifactoren voor bloedvaten. Hormoontherapie is gericht op het verminderen van concentraties hormonen in het bloed, of op het blokkeren van receptoren voor deze hormonen. Om te begrijpen hoe dit werkt is het belangrijk dat het regelmechanisme achter de geslachtshormonen bekend is.

Oestrogeen en progesteron worden geproduceerd in de eierstokken, de regulatie hiervan gaat echter via andere hormonen die worden geproduceerd in specifieke gedeeltes van de hersenen. Deze hormonen zijn LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikel stimulerend hormoon). Hormoontherapie kan zich richten op elk onderdeel van deze cyclus:

- In de hypothalamus (onderdeel van de hersenen) wordt LHRH geproduceerd. Dit is een hormoon dat zorgt voor de stimulering van LH in de hypofyse (ander onderdeel van de hersenen). Blokkeren van LHRH zorgt dus voor minder LH productie en uiteindelijk minder oestrogeen productie in de eierstokken. Dit kan door LHRH-analogen en LHRH-antagonisten. Een andere optie is de verwijdering van de eierstokken. Wanneer er geen eierstokken meer zijn kan er ook geen oestrogeen en progesteron meer geproduceerd worden.
- Het is ook een mogelijkheid om antihormonen te geven. Dit zijn stoffen die lijken op bijvoorbeeld oestrogenen en zich binden aan oestrogeen receptoren. De 'echte' oestrogenen kunnen dan niet meer aan de receptor binden en hun functie vervullen. Een voorbeeld hiervan is Tamoxifen. Een nadeel van Tamoxifen is dat het oestrogeen receptoren op borstweefsel blokkeert, maar receptoren op de baarmoederwand stimuleert. Het geeft dus een verhoogde kans op baarmoederwand carcinoom.
- Al de vorige mogelijkheden berusten erop dat er minder oestrogeen aankomt bij de receptoren. Er bestaat echter ook behandeling die berust op overstimulatie van de receptoren. Er worden hoge doseringen van bijvoorbeeld oestrogeen toegediend, dit zorgt ervoor dat receptoren uiteindelijk ongevoelig worden voor oestrogeen.

Meestal wordt er gekozen voor een combinatie van deze behandelingen. Anders dan met normale chemotherapie komt genezing bij hormonale therapie dus door blokkade van hormoon gestimuleerde deling en ongehinderde celdood. Verder is het vaak zo dat tumor verkleining pas na een tijdje (1-3 weken) optreedt, er is eerst een fase van toename. Het is dus belangrijk dat de patiënt hierover goed geïnformeerd wordt.



7. Immunotherapie

Techniek en toepassing in de praktijk

Wat is immunotherapie?

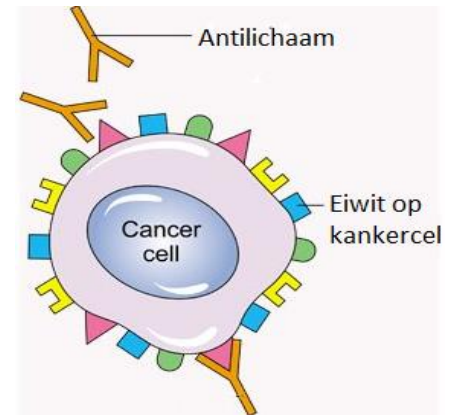
Immunotherapie is een therapie tegen kanker waarbij gebruik wordt gemaakt van het lichaamseigen immuunsysteem (afweersysteem). De therapie kan direct gericht zijn tegen de kanker of kan het immuunsysteem in het algemeen verbeteren. Binnen de immunotherapie kunnen verschillende soorten therapieën worden onderscheiden. Hieronder volgen enkele soorten.

Verschillende soorten

Antilichamen

Eén type witte bloedcel (afweercellen van je lichaam) kan in het lichaam een antilichaam aanmaken. Dit doet hij wanneer hij een lichaamsvreemde stof (antigeen) in het lichaam heeft ontdekt. Denk hierbij aan bijvoorbeeld een bacteriële infectie.

Het antilichaam is een groot molecuul en kan binden aan het antigeen. Binding zorgt er o.a. voor dat het antigeen door andere cellen wordt afgebroken en dus onschadelijk wordt. In het laboratorium kunnen kunstmatig antilichamen worden gemaakt. Deze kunnen zo worden gemaakt dat ze een kankercel als een antigeen zien. De antilichamen kunnen bij een patiënt worden ingespoten; deze binden zich aan de kankercel en de kankercel wordt, wanneer de therapie aanslaat, vervolgens door het eigen lichaam afgebroken.



Interferonen

Interferonen vallen onder de groep cytokinen. Cytokinen zijn eiwitten die het lichaam aanmaakt om een infectie te bestrijden. Ze zijn o.a. verantwoordelijk voor het veroorzaken van koorts bij een infectie. Een bepaalde subgroup van de interferonen blijkt te helpen bij het bestrijden van bepaalde kankers. Ze kunnen de celdeling remmen door minder oncogenen (bevordering celdeling) te activeren. Door deze vermindering worden er minder eiwitten gemaakt die de celdeling bevorderen. Ook zorgen ze juist voor verdere activatie van tumorsuppressorgenen (remming celdeling). Dit betekent dat er juist meer eiwitten worden gemaakt die de celdeling afremmen.

Vaccins

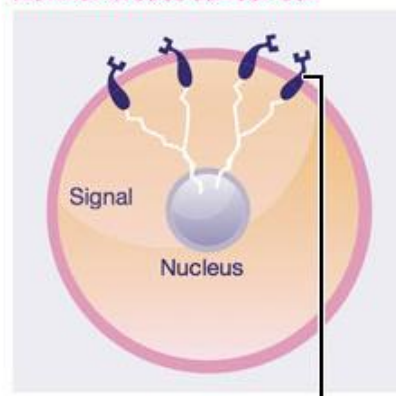
Momenteel is er volop onderzoek bezig naar de mogelijkheid om een immunreactie tegen kankercellen op te wekken d.m.v. vaccinatie. Bepaalde eiwitten op het celoppervlak van kankercellen worden in het laboratorium ingebracht in één type immuuncel. Deze cellen worden het lichaam ingespoten en activeren het immuunsysteem om de (kanker) cellen op te ruimen die deze eiwitten op hun celoppervlak hebben.

Klinische toepasbaarheid

Antilichamen

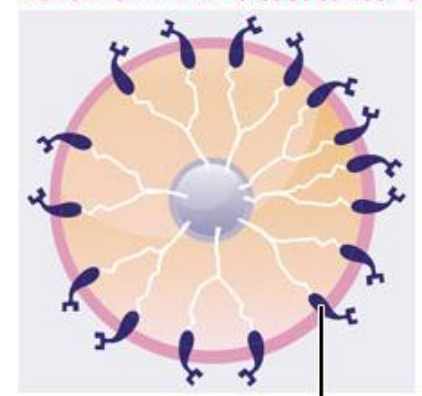
In de behandeling van borstkanker en dikke darmkanker wordt soms gebruikt gemaakt van monoklonale antilichamen. Bij borstkanker is er in 20-25% van de gevallen overexpressie van Her2/Neu. Her2/Neu is een groeifactorreceptor, die op de cellen van het borstweefsel tot expressie wordt gebracht. Wanneer een groeifactor bindt op Her2/Neu, wordt de borstweefselcel aangezet tot deling. Als uit onderzoek van het tumorbiopt blijkt dat een borstkanker Her2/Neu tot overexpressie (er zit meer Her2/neu op

Normal breast cancer cell



Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.¹

Abnormal HER2+ breast cancer cell



Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.¹

de buitenkant van de cel dan normaal) brengt, dan kunnen antilichamen worden gegeven die binden aan Her2/Neu. Doordat deze antilichamen binden aan Her2/Neu kan deze receptor niet meer worden geactiveerd door groeifactoren, waardoor de groei van de tumor wordt geremd. Daarnaast zorgt de binding voor celdood. Een voorbeeld van zo'n monokonaal antilichaam tegen Her2/Neu is trastuzumab. Bij dikke darmkanker (coloncarcinoom) kan ook overexpressie van een bepaalde groeifactorreceptor optreden, namelijk EGFR. Hiertegen kan cetuximab worden gegeven. Cetuximab is ook een antilichaam dat bindt aan EGFR en zorgt ervoor dat deze groeifactorreceptor niet meer kan worden gestimuleerd waardoor minder tumorgroei optreedt.

Vaccins

Zoals reeds in avond 3, bij onderwerp '9. Het uitstrijkje en de HPV vaccinatie', is behandeld, bestaan er ook verschillende vaccins tegen HPV 16 en HPV 18 die de kans op ontwikkelen van baarmoederhalskanker sterk verlagen. Daarnaast bestaat ook een vaccin tegen het hepatitis B virus. Dit virus geeft een ontsteking van je lever. Deze ontsteking kan chronisch worden wanneer je lichaam het virus niet goed kan opruimen en kan dan uiteindelijk leiden tot leverkanker. Tegenwoordig bestaat er dus gelukkig een vaccinatie tegen HBV, waardoor veel gevallen van leverkanker door een hepatitis B virus infectie kunnen worden voorkomen.

8. Een blik op de toekomst?

Wat is er al bekend over toekomstige behandelingen voor kanker?

De huidige behandeling van kanker bestaat uit verschillende technieken: chirurgische ingrepen, bestraling en medicamenteuze behandeling. De moeilijkheid is echter om alle kankercellen te verwijderen, om het snel optreden van een recidief te voorkomen. Met de huidige behandelingen worden ook normale, gezonde cellen aangetast. Bij bestraling en chemotherapie bijvoorbeeld, krijgen ook gezonde cellen een deel van de klap mee, met allerlei vervelende bijwerkingen. Daarnaast zijn kankercellen binnen één tumor soms net wat verschillend onderling qua mutaties, omdat kankercellen door het continue en ongecontroleerde delen, ook nieuwe mutaties kunnen oplopen. Dit zorgt ervoor dat sommige behandelingen niet aanslaan bij een tumor, of slechts bij een deel van de tumor. Nieuwe therapieën zijn volop in ontwikkeling, en bij sommige vormen van kanker zijn deze al in gebruik.

Behandeling gericht op p53

Een nieuwe behandelingsoptie heeft te maken met p53. Dit gen speelt een centrale rol in het controleren van de celcyclus en het beperken van schade aan het DNA. In vele kankersoorten, is het p53 gen zelf gemuteerd en ineffectief geworden. Een mogelijke behandeling zou kunnen bestaan uit het injecteren van een specifiek virus, dat alléén cellen kan infecteren die geen normaal p53 hebben. De kankercellen met gemuteerd p53 raken dan geïnfecteerd, en worden door het virus gedood, terwijl de normale cellen met normaal p53 gespaard blijven.

Nano-oncologie

Een andere nieuwe vorm van behandeling zouden mogelijk kunnen zijn door middel van nanodeeltjes. Dit zijn minuscule kleine deeltjes, waar men van alles mee kan doen. Men kan bijvoorbeeld energie opslaan in deze deeltjes. Als deze nanodeeltjes specifiek gericht kunnen worden tegen kankercellen, dringen de nanodeeltjes alléén deze cellen binnen. Eenmaal binnen, kunnen de nanodeeltjes hun opgeslagen energie uitzenden als lokale straling, waardoor heel lokaal, alléén bij kankercellen het DNA verwoest wordt.

Een andere optie is om moleculen van chemotherapie te koppelen aan nanodeeltjes. Zo kan de chemotherapie heel gericht inwerken op de kankercellen, terwijl de gezonde cellen gespaard blijven.

Een derde optie zou zijn om specifieke genen, die gemuteerd zijn bij bepaalde kankersoorten, uit te schakelen. Dit kan gedaan worden door speciaal RNA (enkelstrengs DNA) te maken. Dit speciaal ontworpen RNA zorgt ervoor dat het RNA dat ontstaat na het aflezen van de gemuteerde genen gebonden wordt, en dus onbruikbaar wordt.

Apoptose therapie

Een andere nieuwe behandel optie zou kunnen liggen in het geven van medicatie die apoptose (geprogrammeerde celdood) kan veroorzaken in tumorcellen. Op deze manier zou het mogelijk kunnen zijn, om alle kankercellen te laten sterven. Dat de kankercellen dan gecontroleerd zelfmoord plegen, biedt nóg een voordeel; als kankercellen acuut doodgaan door chemotherapie of bestraling, kan dit gepaard gaan met ontstekingen of een opstapeling van afvalstoffen. Bij apoptose is dit gecontroleerd, waardoor er geen ontstekingen ontstaan, en de afvalstoffen gecontroleerd kunnen worden afgevoerd en opgeruimd. De vraag is dan wel hoe je ervoor kunt zorgen dat de medicatie alléén op de kankercellen werkt. Mogelijk is dit te bereiken met behulp van de nanodeeltjes, of door gebruik te maken van specifieke receptoren van de kankercellen.