



Dossier Kanker

Samenvatting	2
1. Ongecontroleerde celgroei	8
2. Maatschappelijke impact	12
<i>Doodsoorzaak nr. 2</i>	13
<i>Een ouderdomsziekte</i>	13
<i>Langer leven met kanker</i>	14
<i>Grote economische draagwijdte</i>	14
3. Risicofactoren	19
4. Onderzoek leidt tot nieuwe inzichten	22
<i>Het gelaat van kanker</i>	23
<i>Kennis in volle (R)evolutie</i>	25
5. Diagnose, bevolkingsonderzoek en vaccinatie	33
<i>Diagnose</i>	34
<i>Bevolkingsonderzoek</i>	36
<i>Preventieve kankervaccinatie</i>	39
6. Kankertherapie	40
<i>Conventionele therapie</i>	41
<i>Doelgerichte geneesmiddelen</i>	41
<i>Angiogenese-remmers</i>	43
<i>Immuuntherapie</i>	46
7. De toekomst van therapeutisch kankeronderzoek	54
8. Blijven vechten	66
9. Referenties	68

Samenvatting

In 2012 kregen 14 miljoen mensen in de wereld te horen dat ze kanker hadden. Dat jaar stierven er 8,2 miljoen mensen aan kanker, of 1 op 6 van alle overlijdens. Kanker is een woord dat een schokgolf teweegbrengt bij patiënten en familieleden. Nochtans, vandaag overleeft in België meer dan de helft van de patiënten hun ziekte. Dat is meer dan ooit tevoren.

Kanker is niet één, maar zijn wel meer dan honderd ziekten. Al die ziektebeelden hebben enkele dingen gemeen: het gaat altijd om een ongecontroleerde aangroei van abnormale cellen, die signalen en mechanismen negeren die normaal hun groei afremmen. In de meeste gevallen dringen ze binnen in aangrenzende weefsels en zaaien ze uit naar andere organen.

Kanker kan optreden in elk deel van het menselijk lichaam. Bij vrouwen komen borst-, darm- en longkanker het meest frequent voor. Bij mannen gaat het om prostaat-, long- en darmkanker. De overlevingskansen van patiënten met kanker variëren sterk per type kanker en zijn afhankelijk van het stadium waarin de ziekte werd vastgesteld.

Kanker ontstaat niet zomaar. Het is een proces in meerdere stappen waarbij veranderingen (mutaties) optreden in het DNA. Die DNA-

wijzigingen leiden tot een reeks aanpassingen die de 'normale' cel geleidelijk omvormen tot een kankercel. We sommen in dit dossier tien van de aanpassingen in kankercellen op. Ze vormen het 'gelaat van kanker', de kern van wat we vandaag weten over de biologie van kanker. Er is echter nog veel dat we niet weten. Daarom blijft fundamenteel kankeronderzoek zo belangrijk.

Kanker kan iedereen treffen – jong of oud, vrouw, man of kind, rijk of arm. Omdat het risico op kanker echter toeneemt met de leeftijd en de bevolking veroudert, zal het aantal mensen met kanker - zowel in België als wereldwijd - verder stijgen. Toch is er ook hoop. De behandeling van kanker gaat erop vooruit. Het arsenaal aan geneesmiddelen is de laatste jaren sterk toegenomen. Waar we vroeger beperkt waren tot chirurgie, chemotherapie of bestraling zijn er inmiddels 'doelgerichte' geneesmiddelen bijgekomen, evenals bloedvatremmers, immuuntherapie enz. En er zitten nog veel meer nieuwe behandelingen in de 'kankerpijplijn'.

Bovendien slagen we er vandaag beter in om kanker vroeger op te sporen. Daardoor stijgen de kansen op een succesvolle behandeling. De Vlaamse overheid organiseert screeningprogramma's om borst-, darm- en baarmoederhalskanker in een vroeg stadium op te sporen. Voor sommige vormen van kanker zijn er

zelfs al preventieve vaccins beschikbaar, zoals voor baarmoederhalskanker.

Verder kunnen we zelf, als individu, ook maatregelen nemen om kanker te voorkomen. Bijna de helft van alle kankers wordt toegeschreven aan levensstijl. Niet roken, zwaarlijvigheid voorkomen of terugdringen, minder alcohol drinken, een gevarieerd en gezond eetpatroon en vaker bewegen: het zijn maatregelen die we allemaal kennen omdat ze goed zijn voor hart- en bloedvaten, maar ze verlagen bovendien het risico op kanker.

Ondanks al dat goede nieuws, en de hoerastemingen die je soms hoort en leest in de media over weer een nieuwe, spectaculaire behandeling of kankertest, zijn we echter nog niet klaar met kanker. We kunnen lang niet alle patiënten genezen, behandelingen gaan vaak gepaard met ernstige bijwerkingen en te veel patiënten hervallen na een aantal jaren. Er zijn de voorbije honderd jaar al flink wat hoofdstukken geschreven aan ons kennisboek over kanker. Maar we zijn nog ver verwijderd van de epiloog.

Wel is er de hoop dat we kanker in een niet al te verre toekomst kunnen omvormen tot een chronische, behandelbare ziekte. Ook dat zou reeds een ongelooflijke stap zijn voor die 14 miljoen mensen op aarde die het voorbije jaar vernamen dat ze kanker hebben.



Het verhaal van _____

KATRIEN VANDEROSTYNE

Katrien Vanderostyne, moeder van twee kleuters, stond een jaar geleden onder de douche en ontdekte, heel toevallig, een zwelling in een van haar borsten. Ze had twee jaar voordien een mammo-grafie laten nemen. "Mijn 'nul'-meeting", noemt ze het zelf. Er was ook helemaal niks aan de hand. De gynaecologe had nog gezegd: "Je bent nu

goed voor drie jaar." "Wanneer zijn die drie jaar om", vroeg Katrien zich af, toen die keer onder de douche. Onbewust begon ze een zelfonderzoek, iets wat ze normaal nooit doet. "Ik ontdekte iets hards. Het zal wel niks zijn, was mijn redenering en ik bleef er enkele weken mee rondlopen." Uiteindelijk maakte Katrien toch een afspraak met



de huisarts en toen stapte ze in een rollercoaster: "Een dag later had ik een mammografie en nog een dag verder zat ik bij de oncoloog."

"Met kinderen van vijf en drie jaar oud en een plus-dochter van zestien kwam dit heel hard binnen", zegt Katrien. "Ik was 43, marketingmanager, had een heel druk professioneel leven, een gelukkig maar levendig gezin ... kanker krijgen stond absoluut niet in mijn roadbook."

**"Stel dat ik dat zelfonderzoek
twee maanden later had gedaan.
Waar had het dan overal gezeten?"**

Katriens eerste reactie was nuchter, maar weinig realistisch: "Ik laat dat hier snel even opereren en over twee weken ben ik terug aan het werk. Maar het verhaal bleek toch net iets agressiever en complexer te zijn dan ik mezelf voor ogen hield. De realiteit is dat ik nu, negen maanden later, nog altijd thuis zit en heel mijn ziekte- en revalidatietraject zal al bij al toch een jaar in beslag nemen."

Een borstsparende operatie zat er voor Katrien niet in: "maar daar dacht ik op dat ogenblik niet aan. Snij weg wat er weg moet, ging er door mijn hoofd. Dat ding moest weg uit mijn lichaam, en liever morgen dan overmorgen." Ze werd geopereerd. De volledige tumor werd weggenomen, maar ook de eerste okselklier bevatte tumorcellen. "De andere klieren gelukkig niet", zucht Katrien, maar toch gaf dat nieuws haar een klop: "Stel dat ik dat zelfonderzoek twee maanden later had gedaan. Of nog langer dan enkele weken met dat gezwel was blijven rondlopen. Of later was ge-

opereerd. Waar had het dan overal gezeten? Dat blijft knagen ... stel dat ... stel dat ... stel dat ... daar heb ik het nog steeds lastig mee."

Na de operatie volgde er eerst chemo en dan bestraling. "Chemo vormt een aanslag op je energiepeil. Er zijn momenten geweest dat ik me belabberd voelde, mijn bed niet uit geraakte, heel moe was, maar eigenlijk besef ik dat ik er nog redelijk goed vanaf ben gekomen. Ik wist ook dat ik met de eerste 2 maanden het zwaarste deel achter de rug zou hebben. Daar heb ik me aan opgetrokken. Samen met de kinderen hadden we een afknipkalender gemaakt. Na elk 'toverdrankje' – zo noemden de kinderen die chemokuren – mocht er een stukje worden afgeknipt. We hebben als gezin die countdown echt ingebouwd."

"Ik ben nooit iemand geweest die excessief met mijn uiterlijk is bezig geweest. Maar op het moment dat mijn haar uitviel door de chemo was dat toch wel heel zwaar. Als ook je wenkbrauwen en wimpers uitvallen, krijg je echt die chemoblik. Dan sta je voor de spiegel en je herkent jezelf niet. Heel confronterend."

"Goed luisteren naar alle experts rondom mij en alle hulpmiddelen aanpakken die je worden aangeboden als kankerpatiënt, dat heeft me echt veel geholpen. Bij de intake voor de chemo was er een verpleegkundige die me aanraadde om alles wat me geen energie gaf, te delegeren. Alleen dingen doen die ikzelf plezierig vond en die je energieniveaus terug aanvullen. Die raad was goud waard voor mij."

"Soep koken en de kids, die hebben mij erdoor geholpen", lacht Katrien. "Ik heb me op gezonde voeding en koken gestort – tonnen soep en tientallen gezonde slaatjes heb ik gemaakt. En



dan was er mijn gezin. Elke dag de kinderen van school halen. Dat strookt misschien niet met de visie waar ik als vrouw echt wil staan in het leven, maar in deze omstandigheden zorgde het voor het noodzakelijke ritme in mijn leven. Daaraan kon ik me optrekken."

"Een buurvrouw die af en toe eens eten bracht, vriendinnen die me voor elke chemo een aanmoedigend berichtje stuurden ... kleine dingen, maar die zo veel betekend hebben."

"Ik beseef ook dat ik enorm geprivilegieerd ben met een partner die er altijd stond en met een sterk sociaal netwerk rondom me. Een buurvrouw die af en toe eens eten bracht, vriendinnen die me voor elke chemo een aanmoedigend berichtje stuurden ... kleine dingen, maar die zo veel betekend hebben."

"Ik zit nu in een revalidatietraject: op dinsdag aerobisch en spierversterkende oefeningen, op donderdag fitness. Redelijk pittig allemaal. Maar noodzakelijk om terug op te bouwen, want 'de Katrien voor en na de kanker is (nog) niet dezelfde'. Ik ben veel sneller moe. Vind omgaan met drukte lastig. Toch heb ik altijd vooruit willen kijken."

Ook tijdens de donkerste periode. Al heb ik angst om terug voluit in het leven te stappen. Ik bots nog op grenzen die ik vroeger niet kende. Hoe zal het lukken om terug te gaan werken? Misschien deeltijds opbouwen? ... het zijn nog onbeantwoorde vragen."

"Mijn doel is uiteindelijk de draad terug op te pakken. Maar ik wil wel de goede dingen meenemen die ik nu heb ingebouwd in mijn leven."

"Mijn kanker verhaal is iets dat in mijn rugzak steekt. Het maakt onderdeel uit van wie ik nu ben en in de toekomst zal zijn. Mijn kankertraject was zeker geen 'cool' traject, maar er zijn mensen die nog veel zwaardere trajecten hebben afgelegd."

"Mijn doel is uiteindelijk de draad terug op te pakken", besluit Katrien. "Maar ik wil wel de goede dingen meenemen die ik nu heb ingebouwd in mijn leven. Ik deed al veel aan sport. Dat wil ik zo houden. Yoga, wat ik pas ben gestart, wil ik ook blijven doen. Gezond eten. Bewust tijd maken voor de kinderen ... en a priori toch ook wel terug in die stressvolle job. Waarom niet? Ik heb nu eenmaal die drive nodig. Aan de andere kant beseft ik dat er eigenlijk 'niks moet'. Of toch wel, ik heb een 'moetje' van het jaar ... snel weer beter en gezond worden."





Ongecontroleerde celgroei

Darmkanker is anders dan longkanker, borstkanker verschilt van leukemie, prostaatkanker is niet hetzelfde als huidkanker. Zelfs binnen de groep van de borsttumoren zijn er verschillende types. Net zo voor longkanker, huidkanker, leukemie of eender welke andere vorm van kanker. Kanker is dus een overkoepelende term voor heel veel verschillende aandoeningen. Iedere kanker is uniek.

En toch

Onafhankelijk in welk lichaamsdeel de groeiende tumor zich bevindt, één eigenschap komt steeds terug: het gaat telkens om een ongewenste, ongecontroleerde aangroei en deling van abnormale cellen. Kankercellen hebben een competitief groeivoordeel ten opzichte van normale cellen. Mettertijd overwoekeren ze andere cellen en dringen ze door in omliggende weefsels. Zonder

medische interventie, zullen de meeste tumoren zich tenslotte verspreiden naar andere organen en ook daar verder woekeren. Een proces dat metastase of uitzaaiing wordt genoemd (zie 'Van gecontroleerde naar ontregelde celdeling').

In een mensenlichaam delen en groeien normale cellen ook. Maar dat proces wordt streng bewaakt.

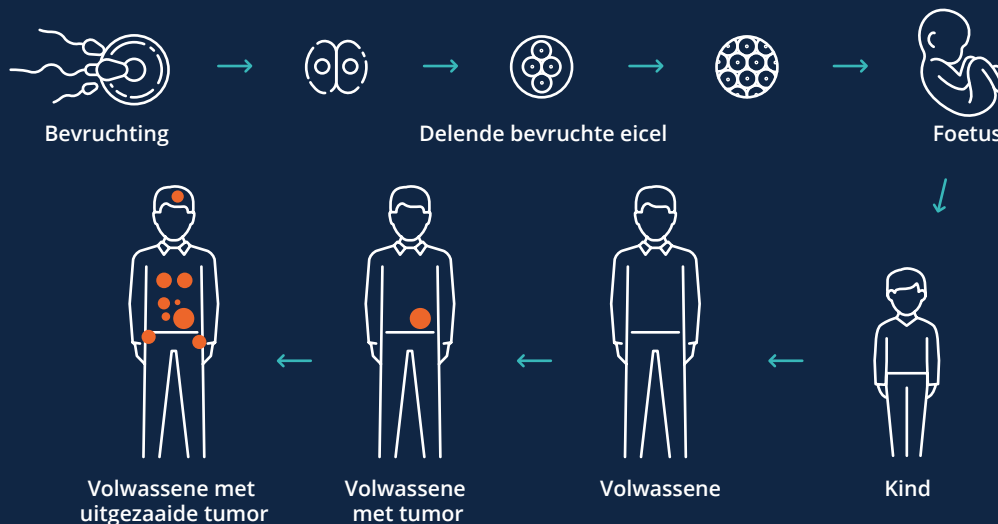
VAN GECONTROLEERDE NAAR ONTREGELDE CELDELING

Elke mens is het resultaat van een spermacel die een eikel bevrucht. Die bevruchte eikel deelt zich tot twee dochtercellen, vier kleindochtercellen, acht achterkleindochtercellen enzovoort.

Vanaf een bepaald stadium beginnen cellen zich te 'differentiëren': sommige cellen worden spiercellen, andere levercellen, nog andere huidcellen of zenuwcellen. Langzaam zie je een mens ontstaan, die groeit, groeit, en groeit ... tot hij of zij volwassen is.

Een volwassen mensenlichaam telt zowat 100.000 miljard cellen. Die zijn allemaal afkomstig van die ene bevruchte eikel. Reeds heel vroeg worden de celgroei en celdeling streng gereguleerd. Daarom 'groeien' volwassenen ook niet meer. Toch maakt elk 'volgroeid' mensenlichaam nog dagelijks 50 miljard nieuwe cellen aan. Huidcellen, bijvoorbeeld, of bloedcellen, of cellen aan de binnenzijde van maag en darm.

Kankercellen of tumorcellen (we gebruiken in dit dossier beide termen door elkaar) doorbreken alle controlemechanismen die de celdeling regelen. Ze groeien en delen ongecontroleerd verder en zullen zich uiteindelijk verspreiden en verder groeien in andere delen van het lichaam.

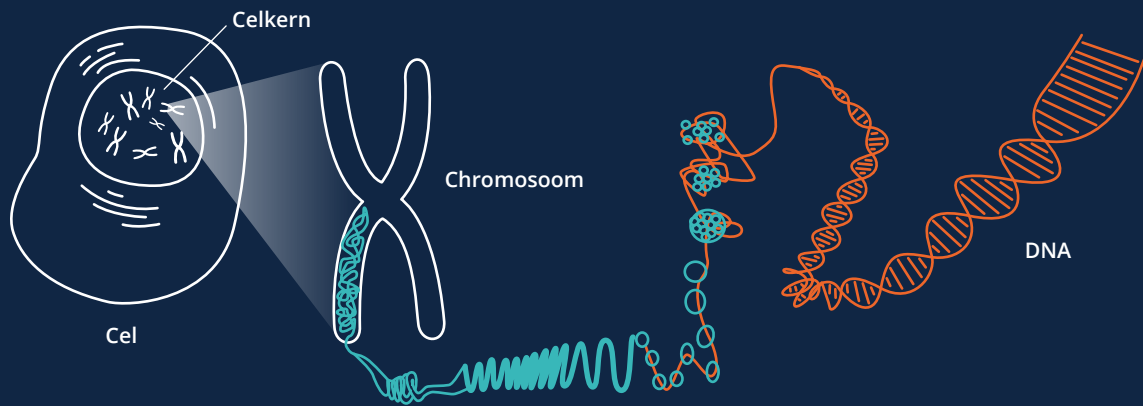


In de eerste plaats delen normale cellen alleen als ze daartoe worden aangezet door groeifactoren. Verder zijn er allerlei mechanismen om celdeling af te remmen. Zo zullen beschadigde cellen, als ze om een of andere reden niet hersteld kunnen worden, een vorm van geprogrammeerde zelfdoding (apoptose) ondergaan. Bovendien hebben cellen ingebouwde mechanismen waardoor ze slechts een beperkt aantal keer kunnen delen. Verder worden cellen in het gelid gehouden door hun buren, zijn ze afhankelijk van bloedvaten voor de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen, en staan ze onder toezicht van het immuunsysteem. Kankercellen ontsnappen ech-

ter aan bovenstaande groeibeperkingen en controlemaatregelen.

Het proces waarbij een normale cel wordt omgevormd tot een kankercel gebeurt niet van vandaag op morgen, maar verloopt stapsgewijs en meestal over vele jaren. Stap voor stap breekt de tumorcel uit de interne en externe ketens die zijn groei beperken. Stelselmatig stapelen DNA-veranderingen zich op (zie 'DNA stuurt cel aan vanuit de celkern') waardoor cruciale genen en eiwitten niet langer behoorlijk functioneren, de groeimotor permanent in overdrive gaat en alle remmen wegvallen.

DNA STUURT CEL AAN VANUIT DE CELKERN



In de kern van elke cel bevindt zich het 'DNA', het menu met de recepten van wat een cel is en kan. Het geheel van het DNA in de kern noemen we het 'genoom'.

DNA, een dubbele draad die een helix vormt, zit in de kern verpakt onder de vorm van 'chromosomen'. Elke menselijk cel heeft 2x23 chromosomen of 2x23 'pakketjes DNA'. Uitgerold en achter elkaar geplaatst vormen die chromosomen een draad van ongeveer 2 meter lang met een diameter van 2 nanometer of 2 miljoenste van een millimeter.

Bij elk chromosomenpaar is er één chromosoom afkomstig van je biologische moeder en één van je biologische vader. Die zijn samengekomen bij de bevruchting van een eicel door een zaadcel.

Wanneer een cel deelt, krijgt elke dochtercel telkens het volledige genoom – alle DNA-pakketjes – van de oudercel. Dat vraagt flink wat kopieerwerk van de cel.

De DNA-lettercode bestaat uit 4 bouwstenen voorgesteld door de letters A,T,C en G. Het totale genoom bestaat uit 3,2 miljard van die letters, of uitgeprint 200 telefoonboeken.

Een opeenvolging van DNA-letters die codeert voor een 'instructie', noemen we een 'gen'.

Heel vaak is zo'n instructie het recept voor een 'eiwit'. De DNA-code of het gen wordt met andere woorden afgelezen en vertaald in een eiwit. Eiwitten zijn belangrijk als structuurelement van de cel, maar ook als uitvoerders van biochemische taken. Ze zorgen ervoor dat we voedsel verteren, bewegen, de wereld rondom ons zien en horen, enz. Slechts 2% van het DNA codeert effectief voor eiwitten. De rest van het DNA is belangrijk voor de regulatie van de vertaling naar eiwitten, het kopiëren van het DNA, het behoud van de structuur van het DNA en de chromosomen enz.

Af en toe sluipt er een foutje in het DNA-kopieerwerk. We noemen dat een 'mutatie'. Een fout in de code van een gen kan leiden tot een defect eiwit. Meerdere van die fouten kunnen op termijn een cel omvormen tot een kankercel.



2 Maatschappelijke impact

Doodsoorzaak nr. 2

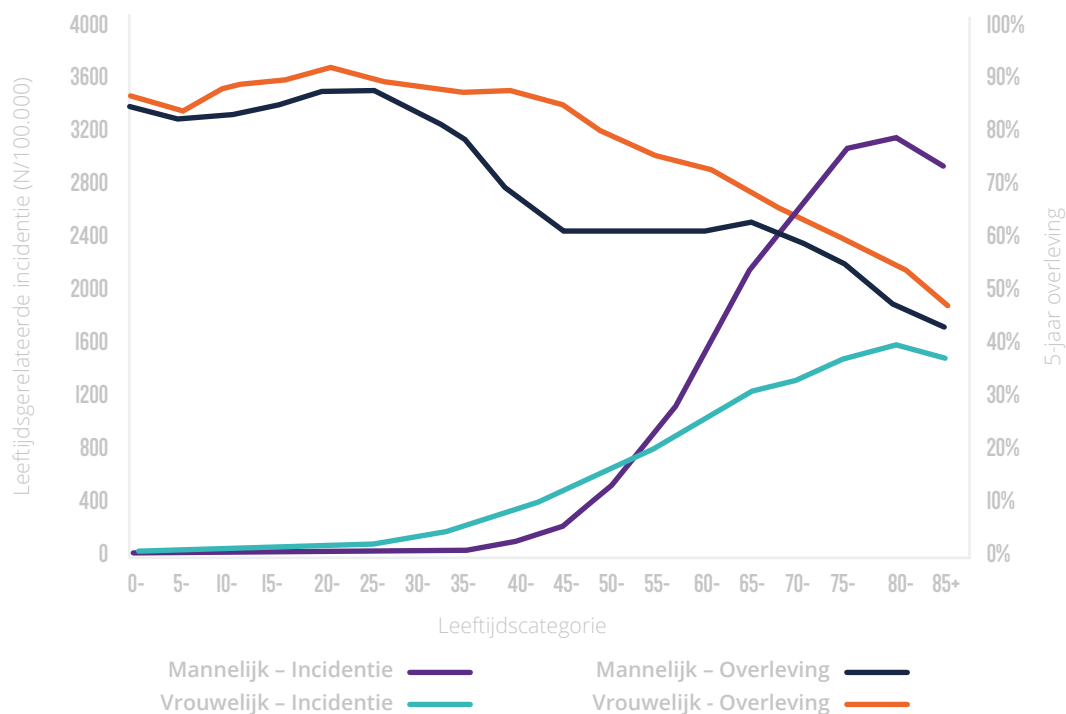
Hart- en vaatziekten zijn nog steeds doodsoorzaak nummer één in België. Kanker komt op de tweede plaats. Ongeveer één man op drie en één vrouw op vier krijgt met kanker te maken voor hij of zij 75 wordt.^{1,2}

- In 2014 kreeg in België elke 8 minuten iemand te horen dat hij of zij kanker had: 35.950 mannen (53%) en 31.870 vrouwen (47%).
- Op nieuwjaarsdag 2014 leefden er in België 331.776 personen bij wie tussen 2004 en 2013 kanker was vastgesteld. Of 3% van de Belgische bevolking. Inmiddels waren velen hiervan door hun artsen 'kankervrij' verklaard, anderen gingen nog dagelijks het gevecht aan met hun ziekte.
- Elke 20 minuten overlijdt in België iemand aan kanker, of ongeveer 27.000 mensen per jaar. 56% daarvan zijn mannen, 44% vrouwen.

Het zijn indrukwekkende cijfers. En het wordt er niet beter op. Het Kankerregister berekende dat in 2025 het aantal nieuwe kankerdiagnoses in België zal stijgen tot bijna 80.000, of 17% méér dan in 2014. Die toename is te wijten aan de stijging van de bevolking, aan vroeger en beter opsporen van kanker, maar vooral ook aan de vergrijzing. Ook opvallend: vrouwen zijn op weg om mannen in te halen. De toename van nieuwe diagnoses blijft bij mannen 'beperkt' tot 12%, bij vrouwen loopt dit op tot 22%, onder meer omwille van het toenemend aantal rokers en het stijgend aantal longkankers bij deze bevolkingsgroep.

Een ouderdomsziekte

Kanker mag dan misschien van alle leeftijden zijn, uit de cijfers – Belgische en andere - blijkt dat het risico op kanker fors toeneemt met de leeftijd.



Figuur 1 Aantal nieuwe gevallen van kanker in België per 100.000 inwoners en per leeftijd en 5-jaar overleving per leeftijdscategorie in 2012 ^{1,2}

Bron: Kankerregister

In België waren twee derde tot driekwart van alle nieuwe kankerpatiënten 60 jaar of ouder op het ogenblik van hun diagnose. Bovendien daalt ook de gemiddelde overleving naarmate de patiënt ouder is bij diagnose.

Dit strookt niet met de verhalen in de media, waar vooral jonge patiënten of mensen in hun volle professionele bloei, de aandacht krijgen. Daardoor leeft de perceptie dat kanker minstens even vaak voorkomt bij jongeren dan bij ouderen. Dit is een absolute misvatting.

Langer leven met kanker

Er is echter ook goed nieuws: 5 jaar na een kankerdiagnose zijn in België nog 59% van de mannen en 69% van de vrouwen in leven. En dat cijfer neemt toe, jaar na jaar, en voor elk van de 10 meest voorkomende tumoren, zowel bij mannen als vrouwen.

Die stijging gebeurt weliswaar met kleine stapjes. Vaak niet meer dan 0,5% tot maximaal 2% per jaar, naargelang de aard van de tumor. Toch zijn die kleine stapjes belangrijk op lange termijn. Dat laten bijvoorbeeld de cijfers van de Scandinavische landen zien die al meer dan 50 jaar een kankerregister bijhouden. In deze landen steeg de 5-jaars overleving voor alle vormen van kanker bij vrouwen van gemiddeld 37,6% naar 65,4% in de periode 1966-2015. Bij mannen was de stijging nog groter: van 26% naar 65%.³

Grote economische draagwijdte

Elke nieuwe kankerdiagnose brengt in de eerste plaats een onberekenbaar menselijk lijden te weeg bij de patiënt, familie, vrienden, kennissen, collega's, klasgenoten...

Daarnaast is er ook de economische prijs die we betalen voor kanker. We besteedden in 2010 wereldwijd ongeveer 260 miljard euro aan de behandeling en de verzorging van kankerpatiënten.⁴ Die kosten zullen wellicht toenemen, niet alleen omdat het aantal kankerpatiënten stijgt, maar ook omdat de kostprijs van nieuwe behandelingen hoog is.

Maar dat is slechts het topje van de ijsberg. De economische gevolgen van kanker beperken zich niet alleen tot de directe kosten voor de behandeling en de verzorging (door professionelen). Er zijn ook de inkomsten die de patiënt verliest door zijn of haar ziekte, het werkverlet van gezinsleden die optreden als 'informele' zorgverleners of mantelzorgers, en bovendien is er het verlies als gevolg van blijvende invaliditeit of voortijdig overlijden.

Het totale kostenplaatje van kanker - inclusief de directe en indirecte verzorgingskosten en de maatschappelijke kosten - wordt daarom door de WHO geschat op 970 miljard euro of 2% van het totale bruto binnenlands product (BBP) van de wereld (in 2010). Even ter vergelijking: dit bedrag komt overeen met het totale BBP van België, Oostenrijk, Denemarken en Finland, ... samengeteld.⁵

KANKER IN DE WERELD

IN 2012 KREGEN WERELDWIJD

14 MILJOEN

MENSEN EEN KANKERDIAGNOSE



ÉÉN DIAGNOSE
ELKE 2 SECONDEN.

8,2 MILJOEN

MENSEN OVERLEDEN
DAT JAAR AAN KANKER. IN 2015
WAREN ER DAT VERMOEDELIJK
AL 8,8 MILJOEN, OF



1 OP 6 OVERLIJDENS

OVER 20 JAAR

ZULLEN ER IN DE WERELD

1,7 KEER MEER

KANKERPATIËNTEN

ZIJN DAN VANDAAG



70%

VAN DE KANKEROVERLIJDENS HEEFT PLAATS
IN LANDEN MET EEN LAAG- TOT GEMIDDELD
INKOMEN. NOCHTANS IS DE KANS OM KANKER
TE KRIJGEN HET HOOGST IN DE
ONTWIKKELDE LANDEN.

NOORD-AMERIKA
WEST-EUROPA
AUSTRALIË
NIEUW-ZEELAND
SPANNEN DE KROON.



MANNEN



DE MEEST VOORKOMENDE:

LONGKANKER (16,7%)
PROSTAATKANKER (15%)
DARMKANKER (10,0%)
MAAGKANKER (8,5%)
LEVERKANKER (7,5%)

VROUWEN



BORSTKANKER (25,2%)
DARMKANKER (9,2%)
LONGKANKER (8,7%)
BAARMOEDERHALSKANKER (7,9%)
MAAGKANKER (4,8%)

DE MEEST DODELIJKE: 1.690.000 LONGKANKER

788.000 LEVERKANKER

774.000 DIKKEDARMKANKER

754.000 MAAGKANKER

571.000 BORSTKANKER



KANKER KOST DE WERELD 2% VAN ZIJN BNP OF BIJNA

1000 MILJARD EURO

PER JAAR.



bron: World Health Organization (WHO), 10 facts about cancer - www.who.int/features/factfiles/cancer/en/



Het verhaal van _____

DIRK VELDEMAN

Dirk Veldeman wandelt elke dag 6 tot 8 kilometer, dwars door bos en velden, en liefst nog op plaatsen waar hij eigenlijk niet mag komen. De tumor in zijn bloed is er niet in geslaagd zijn eigenzinnige en avontuurlijke karakter onderuit te halen. "Temperen misschien wel, maar dat kan ook door de leeftijd komen", grapt de energieke 70-er. Dirk

wilde meteen getuigen over zijn kankerverhaal. Aan de andere kant van de microfoon zitten ... als gepensioneerd Belga-journalist is het eens iets anders, zie je hem denken.

Elf jaar geleden werd tijdens een bloedonderzoek de ziekte van Waldenström vastgesteld bij Dirk.



Dat is een abnormale uitrijping van witte bloedcellen in het beenmerg. Gedurende vele jaren moest Dirk alleen maar op controle komen en verder afwachten hoe het evolueerde. Vijf jaar geleden waren er tekenen van bloedarmoede. Een milde chemokuur pepete hem weer op. Een jaar later was er een niertumor. Die werd succesvol weggehaald. Twee jaar geleden viel het verdict grootcellig B-lymfoom, na een zwelling in zijn keel. Twee chemokuren, bestraling en een stamceltransplantatie volgden. "Ik ben eigenlijk een jaar lang in en uit het ziekenhuis geweest", zegt Dirk. "Van de ene kuur in de andere. Je voelt hoe je lichaam wordt afgebroken. Maar je hebt weinig keuze."

"Veel mensen hebben het moeilijk om te luisteren naar je onzekerheden, je verdriet, je twijfels, je broosheid. Het stigma kanker, het is er nog altijd."

"In mijn hoofd leef ik al elf jaar met kanker, vanaf het ogenblik dat de diagnose van de ziekte van Waldenström werd gesteld. Maar ik heb altijd geprobeerd om mijn normale leven verder te zetten. Zelfs tussen mijn chemokuren door. Alleen op de vooravond van de stamceltransplantatie met mijn eigen beenmergcellen beseftte ik 'als dit niet pakt, is het over'. Dat was het meest confronterende ogenblik van mijn hele behandeling. Toen heb ik wel een evaluatie gemaakt van wat ik in het leven had gedaan. Of ik ergens spijt van moest hebben. Of het de moeite waard was geweest. Voor mezelf en voor anderen."

"Kanker is nog altijd een taboe. Hoe je het ook draait of keert. Mensen weten vaak niet hoe ze

met jou als kankerpatiënt moeten omgaan. Terwijl je sociaal netwerk net zo belangrijk is om je er doorheen te helpen. Mensen die leven met kanker ondervinden heel goed op wie ze kunnen rekenen en op wie niet. En toch verwijt ik niemand iets. Veel mensen kampen met angst en onwennigheid om met de ziekte en de zieke om te gaan. Ze hebben het moeilijk om te luisteren naar je onzekerheden, je verdriet, je twijfels, je broosheid. Het stigma kanker, het is er nog altijd."

Na zijn stamceltransplantatie volgde Dirk een revalidatietraject bij KanActief. Samen met een groep van 12 kankerpatiënten van wie de behandeling grotendeels was afgerond. "Aerobiccen, niet evident voor iemand van 70 jaar", lacht Dirk, "bewegingen die ik in geen 20 jaar had uitgevoerd en zeker niet in zo'n aerobic-pakje. Maar ook het contact met mensen, die net als jij trachten om na een ingrijpende kankerbehandeling de draad weer op te nemen ... dat is zo belangrijk. De solidariteit ook die er heerst in zo'n groep lotgenoten is onbeschrijfelijk."

"De verbetering van je fysieke toestand geeft je bovendien een psychische boost. Maar vooral: het traject zorgt voor regelmaat en een dagritme. Een regelmaat die je zelf beheerst en controleert. Je komt immers uit een behandeltraject waarin alles voor jou wordt gepland en gedaan. Je bent letterlijk een lijdend voorwerp geweest dat niet meer in staat was om beslissingen over je eigen leven te nemen. Dat gaat heel ver. Van het ritme waarop je slaapt, eet, medicatie krijgt, mensen ziet... alles wordt voor jou bepaald. En op de dag dat artsen zeggen dat de behandeling is afgerond, val je uit die beschermende cocoon – die met de beste bedoelingen rond je is opgebouwd."



DV

“Met een revalidatieprogramma als dat van KanActief verloopt die overgang geleidelijk. Opnieuw bouw je aan ritme en structuur – je moet immers twee of drie keer per week deelnemen aan dat programma. Maar dit keer is het uit vrije wil en eigen keuze. Een heel verschil met het medische traject.”

“Revalidatietrajecten voor kankerpatiënten moeten integraal deel uitmaken van elke kankerbehandeling”, vindt Dirk. “Nu is dat iets dat er na je behandeling vrijblijvend aan wordt toegevoegd. Eigenlijk zou elke kankerpatiënt daaraan moeten kunnen deelnemen.”

“Mij af en toe te vervelen ... ik laat het nu toe. Dat kon ik vroeger niet. Ik zocht altijd iets om mee bezig te zijn. Nu kan ik gewoon stilstaan – letterlijk zelfs - bij de dagelijkse dingen van het leven. Niet om te klagen en te zeggen hoe erg het allemaal is. Integendeel. Het is veeleer genieten

van een nieuw ingericht leven. Ingericht met de kennis van voordien, maar wel met een nieuwe vorm van creativiteit en openheid. Dingen zien, die je vroeger nooit zag. Stilstaan bij zaken die je vroeger niet eens opmerkte. Ook in relaties met mensen, vooral ook met mijn vrouw. Ja, ik ben een nieuw leven begonnen. Absoluut. Weet je, ik denk daar vaak over na en eigenlijk heb ik het gevoel dat die stamcellen me dat nieuwe leven hebben gegeven. Ik was totaal afgebroken maar ben opnieuw opgebouwd.”

“Nu kan ik gewoon stilstaan
– letterlijk zelfs -
bij de dagelijkse dingen van het leven.
Niet om te klagen en te zeggen hoe erg het
allemaal is. Integendeel. Het is veeleer
genieten van een nieuw ingericht leven.”

A close-up photograph of a person's hand wearing a blue nitrile glove. The hand is holding a black marker with an orange band and is writing on a white microplate. The microplate has a grid of small wells, and some of them are already filled with a yellowish liquid. The background is slightly blurred, showing a laboratory setting with a blue container and a white cloth.

3 Risicofactoren

Er bestaat niet één oorzaak van kanker. Uit decennialang onderzoek weten we ondertussen dat kanker ontstaat door een samenspel van verschillende risicofactoren. De meeste van die factoren verhogen de kans op beschadigingen van het DNA. Sommige risicofactoren hebben we in de hand, andere niet. Denk maar aan erfelijkheid of leeftijd.

Erfelijke aanleg

Bij een kleine minderheid van de kankerpatiënten leiden overgeërfde fouten in het DNA (afkomstig van je biologische vader of moeder) tot een sterk verhoogd risico op kanker. De bekendste familiale of erfelijke kankers zijn borstkanker, eierstokkanker en darmkanker. Maar ook voor die types van tumoren zijn de overgeërfde vormen een minderheid. Bijvoorbeeld erfelijke borstkankers door veranderingen in het BRCA1- of BRCA2-gen (de 'Angelina Jolie-borstkanker') vormen naar schatting 5 tot 10% van alle borstkankers.

Leeftijd

Hoe ouder men wordt, hoe hoger het risico op kanker (zie figuur 1 op pag. 13). Eenvoudigweg omdat we in het DNA meer foutjes opstapelen naarmate we ouder worden. Bovendien funktioneert het afweersysteem van ouderen minder goed zodat abnormale tumorcellen minder efficiënt worden gedetecteerd en vernietigd.

Toxische stoffen

Sommige chemische stoffen zijn kankerverwekkend. Denk aan aromatische koolwaterstoffen uit roet of teer (in sigaretten bijvoorbeeld, maar ook uitlaatgasen), aflatoxine (voortgebracht door schimmels op voedingsmiddelen), benzeen (oplosmiddel), cadmium en andere zware metalen, of asbest.

Verzwakt immuunsysteem

Mensen van wie het immuunsysteem onderuit wordt gehaald door een infectie van de afweercellen (zoals bijvoorbeeld bij hiv) lopen een hoger risico op sommige vormen van kanker. Ook transplantatiepatiënten – bij wie de afweer wordt onderdrukt met medicatie om afstoting te voorkomen – lopen een verhoogd risico op kanker.

Hormoonsubstitutie

Het gebruik van vrouwelijke hormonen kan menopauzeklachten verlichten, maar naast voordelen zijn er ook nadelen. Afhankelijk van het type behandeling, de dosis en de duur verhoogt het risico op bloedklonters, hartaanvallen, beroertes, borstkanker en baarmoederkanker. Bij langdurig gebruik (meer dan 10 jaar) is er een lichte verhoging van het risico op eierstokkanker.

Straling

UV-, röntgen- en radioactieve stralen veroorzaken breuken in het DNA van de cellen die blootstaan aan de stralen. Het risico op kanker wordt bepaald door de frequentie en duur van de blootstelling, en de hoeveelheid en soort straling.

Virussen en bacteriën

Hoewel veruit de meeste infecties met bacteriën en virussen helemaal niet leiden tot kanker, zijn er toch enkele uitzonderingen. Het humaan papillomavirus (HPV), bijvoorbeeld, kan baarmoederhalskanker veroorzaken en hoofd- en halskankers. Chronische infecties met de hepatitis B- of C-virussen geven een verhoogd risico op leverkanker. De bacterie *Helicobacter pylori* veroorzaakt ontstekingen van het maagslijmvlies wat op termijn kan leiden tot maagkanker.

Levensstijl

Roken, alcohol, zwaarlijvigheid, een zittende levensstijl, sommige voedingsmiddelen ... ze verhogen allemaal het risico op kanker (zie 'Vier op tien kankers toe te schrijven aan levensstijl'). Wie gezond leeft, gevarieerd eet, voldoende beweegt, matig is met alcohol, op zijn of haar gewicht let en niet rookt, vermindert zijn of haar risico op kanker.

A microscopic image showing several large, irregular, reddish-orange clusters of cells, likely cancer cells, against a blurred green background. The cells have a textured, bumpy surface.

VIER OP DE TIEN KANKERS ZIJN TOE TE SCHRIJVEN AAN LEVENSTIJL

De Amerikaanse Cancer Society maakte in 2017 een update over 17 vermijdbare risicofactoren voor 26 verschillende kankers.^a De cijfers slaan op de VS, maar gelden ook grotendeels voor Europa.

Roken alleen al was in 2014 verantwoordelijk voor 28,8% van het totale aantal sterfgevallen door kanker. Liefst 81,7% van de longkankers was te wijten aan roken, naast 73,8% van de strottenhoofdkankers, 50% van de slokdarmkankers en 46,9% van de blaaskankers. Veertien verschillende types van kanker komen vaker voor bij rokers dan bij niet-rokers.¹

De cijfers spreken tot de verbeelding: meer dan 8 op 10 patiënten met longkanker zijn roker of zijn het geweest. Longkanker is bovendien een van de dodelijkste kankers: 80% van de patiënten overlijdt binnen de 5 jaar na diagnose. Niet-rokers, daarentegen, krijgen zelden longkanker. Al blijft (passief) meeroken wel een risico!

Naast roken zijn er ook belangrijke bijdragen voor overgewicht/obesitas (7,8% van het totale aantal kankergevallen en 6,5% van de kankerdoden), alcohol (respectievelijk 5,6% en 4,0%), te weinig fruit en groenten eten (5,9% en 2,7%), en fysieke inactiviteit (2,9% en 2,2%). Gebrek aan voedingsvezels en calcium, of een overmaat aan bereide vleeswaren en rood vlees dragen elk minder dan 1% bij.

Slotom: in 2014 waren zowat 42% van alle kankers en 45,1% van alle kankerdoden te wijten aan risicofactoren die te maken hebben met levensstijl. Dat betekent echter niet dat al deze tumoren ook écht te vermijden zijn. Er zal altijd dikkedarmkanker, longkanker of leverkanker blijven bestaan, maar het aantal gevallen kan wel gevoelig lager liggen. Het betekent evenmin dat we patiënten moeten opzadelen met een schuldgevoel en/of de verantwoordelijkheid voor hun tumor bij hen moeten leggen. Wat het wél betekent is dat we mensen moeten sensibiliseren voor het belang van een gezonde levensstijl, dat we van de overheid mogen verwachten dat ze een beleid voert dat gericht is op gezondheid en preventie en dat we elk initiatief om dit te realiseren, sterk moeten ondersteunen.



4 Onderzoek leidt tot nieuwe inzichten

In het midden van de jaren 1970 waren de mechanismen achter kanker een totaal mysterie. Ondanks een halve eeuw kankeronderzoek was er nauwelijks inzicht in hoe de aandoening ontstond, op welke manier kankercellen de signalen en mechanismen negeerden die de groei van normale cellen afremmen, waarom ze erin slaagden om binnen te dringen in aangrenzende weefsels en hoe ze uitzaaiden.

Tot een stel avontuurlijke onderzoekers startte met 'moleculair' kankeronderzoek. Het werd aanvankelijk met scepsis onthaald, want kanker was te ingewikkeld om door eenvoudige moleculaire mechanismen begrepen te worden... Dat vonden althans veel van de toenmalige 'gevestigde' kankeronderzoekers. Maar al snel ontketenden de moleculaire biologen een ware revolutie in het kankeronderzoek.⁷ Ze slaagden erin de moleculaire eigenschappen en stappen in kaart te brengen die een normale cel omvormen tot een agressieve en oncontroleerbare kankercel.^{8,9,10}

We schetsen hieronder 10 van de kenmerken die bepalen waarom kankercellen beter zijn aangepast om te overleven en zich sneller reproduceren dan andere cellen. En waarom ze op zeker ogenblik uitzaaien en andere organen opzoeken om opnieuw een groeispuurt in te zetten. Deze kenmerken vormen de signatuur, de stempel of het gelaat van de kankercel.

Het gelaat van kanker



1. Groeimotor permanent op volle toeren

Normale lichaamscellen delen als ze daarvoor een extern groeisignaal krijgen. Dat kan bijvoorbeeld een hormoon zijn of een groeifactor. Kankercellen hebben echter die externe stimulatie niet meer nodig om te delen. Ze hebben een of meerdere groeischakelaars op 'aan' gezet waardoor de groeimotor niet meer afslaat, alsof het gaspedaal volledig ingedrukt is. Onderzoekers en kankerartsen noemen deze groeischakelaars 'oncogenen'.



2. Kapotte remmen

Cellen beschikken over interne en externe mechanismen om hun groei en deling af te remmen of zelfs volledig stil te leggen. Deze processen worden georkestreerd door eiwitten die we 'tumoronderdrukkers' of 'tumorsuppressors' noemen. In kankercellen raken steeds meer van deze mechanismen onklaar door een opstapeling van fouten in 'tumorsuppressor-genen'. Hun groei-onderdrukkende capaciteit raakt daardoor ondermijnd. Alsof je met een auto met kapotte remmen de berg afrijdt.



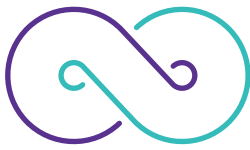
3. Verminderd DNA-herstel en defecte chromosomen

De opstapeling van DNA-wijzigingen versnelt in kankercellen naarmate de ziekte vordert. Oorzaak is de beschadiging van genen en eiwitten die instaan voor de bescherming van het DNA en/of het herstel van fouten in het DNA. Daardoor kenmerken gevorderde kankercellen zich vaak door de aanwezigheid van massieve mutaties of andere genetische afwijkingen waarbij chromosoomfragmenten of zelfs hele chromosomen ontdubbeld zijn en andere aan flarden lijken geschoten.¹¹



4. Geprogrammeerde celdood uitgeschakeld

Als normale cellen te sterk beschadigd raken, activeren ze een mechanisme om zichzelf te vernietigen. Dit proces heet geprogrammeerde celdood of apoptose, zeg maar een vorm van zelfdoding. Bijvoorbeeld, als je huid verbrand is door de zon, vervel je. Dit is een voorbeeld van apoptose. Kankercellen zijn in staat dat programma voor geprogrammeerde celdood uit te schakelen.¹²



5. Het eeuwige leven

Cellen hebben een beperkt groeipotentieel. Ze kunnen slechts 60 tot 70 keer delen. De eindstukjes van de chromosomen, de zogenaamde telomeren, zijn hiervoor verantwoordelijk. Bij elke celdeling worden die telomeren korter tot er te weinig telomeer overblijft. Het chromosoom wordt dan onstabiel. Kankercellen ontsnappen aan deze groeibeperking door de eiwitten te activeren die telomeren terug langer maken.



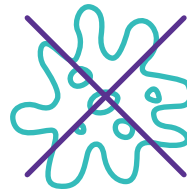
7. Alternatieve brandstof en bouwstof

Ook voor kankercellen blijven suikers een belangrijke voedingsstof. Ze veranderen echter hun metabolisme en vergisten hun suikers in plaats van ze volledig af te breken tot CO₂ en water, zoals de meeste cellen doen. Vergisten levert weliswaar minder energie op, maar leidt wel tot tussenproducten (bv. pyruvaat) die kunnen gebruikt worden als bouw materiaal voor nieuwe eiwitten en DNA.¹⁴



6. Nieuwe bloedvaten

Het proces waarbij nieuwe bloedvaten worden gevormd heet angiogenese. Die bloedvaten voeren zuurstof en voedingsstoffen aan. Ook een groeiende tumor heeft nieuwe bloedvaten nodig om zijn kankercellen te bevoorraden. Tumoren slagen er dan ook in om signaalstoffen uit te zenden waardoor nieuwe bloedvaten aangroeien in de richting van de tumor en zelfs tot in de tumor.¹³



8. Afweer omzeild

Bepaalde types van witte bloedcellen speuren ons lichaam af naar ontluikende kankercellen en trachten deze te elimineren. Ze houden toezicht – de term ‘surveillance’ wordt vaak gebruikt – op elke cel die dreigt kwaadaardige kenmerken te vertonen. Kankercellen slagen erin om deze afweer cellen om de tuin te leiden.¹⁵



9. Invasie en uitzaaiing

Een van de sleuteleigenschappen van kankercellen is hun vermogen om naburige weefsels binnen te dringen (invasie) en uit te zaaien (metastase) naar andere plaatsen in het lichaam. Dit vermogen tot invasie en uitzaaiing vormt het grootste verschil tussen 'goedaardige' en 'kwaadaardige' tumoren. Het zijn in veel gevallen de uitzaaiingen die fataal zijn voor de patiënt.



10. Chronische ontsteking

Ontsteking is een complexe biologische respons op schadelijke prikkels. Een ontstekingsreactie bestaat uit een gecombineerde actie van moleculaire signaalstoffen, afweercellen en bloedvaten. Soms loopt een ontstekingsreactie uit de hand en wordt ze chronisch. Recente epidemiologische studies wijzen erop dat ten minste 20% van alle kankers een direct gevolg zouden zijn van chronische ontsteking.^{16 17} Naast het initiëren van tumoren speelt ontsteking ook een doorslaggevende rol bij de groei en verspreiding van tumoren.¹⁸ Een kankeronderzoeker verwoordde het als volgt: "Als genetische schade de lucifer is die het vuur van kanker ontsteekt, dan is chronische ontsteking misschien wel de brandstof die de vlammen blijft voeden."¹⁹

Kennis in volle (r)evolutie

Toenemende complexiteit

De geschetste 10 kenmerken van kanker bouwen voort op de zogenaamde 'hallmarks of cancer', een concept dat in 2000 werd voorgesteld door kankeronderzoekers Robert Weinberg en Douglas Hanahan. De 'hallmarks' zijn belangrijke stukken van de kankerpuzzel. Ze werden jarenlang als referentiekader gebruikt om de medische en wetenschappelijke kennis over kanker een plaats te geven.

Maar het wordt duidelijk dat de hele kankerpuzzel verre van gelegd is. De antwoorden van jaren geleden, hebben inmiddels geleid tot nieuwe vragen. Vaak moeilijke en complexe vragen. We zijn met kanker nog lang niet aan het einde van het verhaal.

Hieronder een beperkte greep uit de talrijke hoofdstukken die nog ontbreken aan het kanker-verhaal en die de voorbije jaren onder de aandacht van kankeronderzoekers zijn gekomen:^{20 21}

- **Tumordynamiek** – Er is het taaie probleem van het complexe meerstappenproces bij kanker. We schilderen dat proces vaak af alsof het om discrete stappen en fasen gaat die gemakkelijk van elkaar te onderscheiden zijn. In werkelijkheid gaat het om een continu en evolutioneel proces met verschillende biochemische en cellulaire mechanismen die in interactie treden met elkaar. De opeenvolging van die mechanismen en hun onderlinge interacties hebben we nog lang niet allemaal in beeld.
- **Inter- en intra-tumorheterogeniteit** – Binnen een tumortype en zelfs binnen een en dezelfde tumor is er een grote diversiteit aan subpopulaties van kankercellen. Die

subpopulaties of 'subclones' hebben deels een gemeenschappelijke en deels een eigen evolutie doorgemaakt. Met andere woorden: ze verschillen van elkaar op genetisch vlak, hebben andere groei-eigenschappen en dus ook andere competitieve voordelen.

Deze diversiteit aan subpopulaties is een van de sleutels waarom tumoren zich relatief snel aanpassen aan veranderende omstandigheden – bijvoorbeeld de aanwezigheid van een kankergeneesmiddel. Resistente subpopulaties, bij aanvang van de behandeling misschien in minderheid aanwezig in de tumor, kunnen snel de bovenhand nemen over andere populaties.

Bovendien groeien de verschillende subpopulaties in een tumor samen op. Een tumor moet met andere woorden veeleer gezien worden als een gemeenschap van groepen van soorten kankercellen met elk een eigen geschiedenis en een eigen contributie tot de tumor.

- **De tumoromgeving** - Tot slot is er het toenemende inzicht over de rol van de micro-omgeving van een tumor. De voorbije decennia heeft het kankeronderzoek zich in hoofdzaak toegespitst op de tumorcel zelf. Steeds meer wordt echter duidelijk dat er heel veel interacties zijn tussen de tumorcel en de andere cellen in zijn omgeving. Neem het voorbeeld van uitzaaiende kankercellen. Zij komen terecht in een voor hen nieuwe, onbekende, onherbergzame, zelfs ronduit vijandige omgeving. Toch slaagt een aantal onder hen erin om ook in deze vreemde weefsels een competitief groeivoordeel uit te bouwen. We krijgen nu pas voor het eerst zicht op hoe ze zich aanpassen aan die nieuwe omgeving en hoe ze andere cellen in hun eigen voordeel weten te manipuleren.

Systeembioologie en big data

Kortom, in het kankeronderzoek verleggen we de focus van 'de kankercel, in één bepaalde fase, op één bepaalde plaats' steeds verder in de richting van 'het geheel van de tumor, in zijn volledige diversiteit en dynamische evolutie en in samenhang met zijn omgeving'.

Dat vraagt een uitbreiding van de traditionele onderzoeks-aanpak uit het moleculair biologische tijdperk, door sommigen de 'één gen, één eiwit, één eigenschap'-aanpak genoemd. Die aanpak was bijzonder nuttig om tot heel nieuwe inzichten in kanker te komen, en heeft bovendien geleid tot snellere diagnoses, een betere preventie en nieuwe geneesmiddelen (zie volgende hoofdstukken). We zijn nu echter aan een nieuwe onderzoeks-fase begonnen die steunt op een integratieve of systemische benadering van kanker. Met nieuwe onderzoeksinstrumenten, nieuwe methoden en tegelijk ook nieuwe uitdagingen.

Een belangrijke component van die systemische benadering is genomics en zijn afgeleide omics-technologieën. Genomics staat voor het onderzoek van het geheel van het DNA in een tumor. Vandaag al wordt wereldwijd bij duizenden tumoren het volledige patroon van alle DNA-veranderingen in kaart gebracht. Sommige centra slaan er zelfs al in om genomics tot op het niveau van één tumorcel te doen (single cell genomics), nuttig om de subpopulaties in kaart te brengen. Dankzij deze technologie kunnen we vandaag uitgebreide catalogi aanleggen van de genetische veranderingen die tumorcellen ondergaan.^{22 23 24}

Het blijft echter niet bij genetische veranderingen alleen. We zijn ook steeds beter in staat om het geheel van RNA-moleculen en eiwitten in een tumor in beeld te brengen via wat men

noemt transcriptomics en proteomics. Maar ook om een zicht te krijgen op het geheel van bio-chemische en metabole reacties in een tumor (metabolomics). Dergelijk hightechonderzoek hoeft bovendien niet beperkt te blijven tot de tumorcel, maar kan uitgebreid worden tot de cellen in de omgeving van de tumor.

Er wordt een enorme hoeveelheid gegevens gegenereerd via 'omics'-onderzoek en zijn verwante disciplines. Wetenschappers en artsen uit verschillende disciplines werken intensief samen om de complexe en uitgebreide datasets die voortvloeien uit deze disciplines te managen, te analyseren en te integreren met elkaar. Dat computerkracht, bio-informatica en wellicht ook steeds meer artificiële intelligentie daarin een rol spelen is duidelijk. Deze en andere vernieuwingen in het kankeronderzoeksveld – denk bijvoorbeeld aan krachtigere microscopen en nieuwe beeldvormingstechnieken – openen heel nieuwe onderzoeksperspectieven. Die zullen ook nodig zijn, willen we kanker in al zijn aspecten begrijpen.

Stefan Gijssels

“Alle overheden in Europa geven samen elk jaar 715 miljoen euro uit aan niet-commercieel kankeronderzoek; 143 miljoen daarvan gaat naar nieuwe behandelingen, het andere deel is voor basisonderzoek. Sommige mensen noemen dat een gigantisch bedrag. Wel, in mijn ogen is dat ‘peanuts’, zeker wanneer je dat vergelijkt met wat kanker als ziekte aan de samenleving kost. Er wordt dus veel te weinig geld besteed aan basisonderzoek. Niet alleen naar kanker overigens, maar ook naar andere ziekten, zoals alzheimer.”

Nooit méér onderzoek dan vandaag

Het kankeronderzoek draait op volle toeren. Alleen al in 2017 werden er in de medische en wetenschappelijke literatuur 165.000 artikels gepubliceerd met onderzoeksresultaten over kanker. Of 450 artikels per dag, of één artikel elke drie minuten.

Ook in de jaren voordien was dat niet veel minder. Tussen 1 januari 2013 en 31 december 2017 werden 810.000 wetenschappelijke artikels over kanker gepubliceerd. Nog niet zo heel lang geleden, in de periode 1995-2000 bijvoorbeeld, was dat slechts een derde.

Geen enkele andere medische topic komt, wat onderzoeksinspanningen betreft, nog maar in de buurt. Honderden laboratoria over de hele wereld en duizenden ziekenhuizen voeren nog elke dag hun strijd tegen kanker op.

Dirk Veldeman

“Kankeronderzoek is in volle evolutie. Er gaat veel geld naar dat onderzoek. Terecht. Maar je kan van onderzoek niet altijd onmiddellijke resultaten verwachten. Zo werkt dat niet. Bovendien worden veel nieuwe behandelingen bij toeval ontdekt. Penicilline, bijvoorbeeld. Maar als je niet zoekt, kan je ook niet per toeval iets vinden, hé.”

PROEFDIEREN IN KANKERONDERZOEK

Noodzaak

Bij een groot deel van het kankeronderzoek worden geen proefdieren gebruikt. Het gaat dan om experimenten in proefbuizen of op celculturen (in vitro-onderzoek), om klinische studies, of om epidemiologisch of zorggericht onderzoek. Toch is onderzoek op proefdieren (in vivo-onderzoek) niet alleen belangrijk, maar zelfs onvermijdelijk, willen we kanker begrijpen en effectieve behandelingen ontwikkelen.

Een beperkte greep uit de talrijke voorbeelden, sommige met een historisch tintje, die illustreren hoe onderzoek op proefdieren heeft geleid tot een meerwaarde voor kankerpatiënten:

- 1. In 1918 smeerde de Japanse onderzoeker Katsusaburo Yamagiwa een teerachtige substantie afkomstig uit steenkool op de oren van konijnen.^a De konijnen kregen huidkanker. Hiermee bevestigde Yamagiwa de hypothese van de Britse arts Percivall Pott die al in 1775 beweerde dat scrotum- of balzakkanker – iets wat alleen bij schoorsteenvegers voorkwam – werd veroorzaakt door een kankerverwekkende stof aanwezig in schoorsteenroet.*
- 2. Het Rous sarcoma virus (RSV), een retrovirus dat kanker kan veroorzaken, werd eerst ontdekt in kippen.^b Die ontdekking was een hefboom voor de identificatie van het rsc-oncogen en alle latere oncogenen in dieren en mensen.^c*
- 3. Waarom sommige uitzaaiende kankercellen een voorkeur hebben voor lever, longen of hersenen werd ontdekt door kankercellen uit een melanoom (een agressieve vorm van huidkanker) te injecteren in muizen.^d*
- 4. Het cruciale belang van VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) tijdens de embryonale ontwikkeling werd voor het eerst aangetoond in muizen.^e VEGF is een factor uitgescheiden door kankercellen die ervoor zorgt dat er zich bloedvaten ontwikkelen naar en in de tumor. Anti-VEGF-geneesmiddelen mogen niet aan zwangere vrouwen worden gegeven omwille van het gevaar voor de foetus, zoals werd aangetoond in de muizen.*
- 5. Dat het metabolisme van macrofagen – een specifiek type van witte bloedcellen – belangrijk is voor de correcte aangroei van tumorbloedvaten en een rol speelt bij de vorming van uitzaaiingen, werd voor het eerst vastgesteld in muizen waarin bepaalde genen werden uitgeschakeld, zogenaamde knock-out muizen.^f*
- 6. Aan de hand van een muismodel konden onderzoekers bewijzen dat melanoom zijn oorsprong vindt in mature gepigmenteerde melanocyten die ‘de-differentiëren’.^g*

Weloverwogen afwegingen

Onderzoekers doen experimenten op dieren op een weloverwogen manier. Bij elk nieuw project wegen ze het gebruik van proefdieren zorgvuldig af tegenover het belang voor de gezondheid van mensen. Bovendien staat maximalisatie van dierenwelzijn op nummer één in de prioriteitenlijst:

- Onderzoekers mogen alleen met proefdieren werken als ze een scholing en training hebben gevolgd over dierenwelzijn en het ethisch gebruik van proefdieren in experimenten.^h*
- Dierproeven kunnen alleen worden opgestart als ze de goedkeuring hebben van de ‘ethische commissie dierproeven’ van de betrokken universiteit. Daarbij moeten onderzoekers argumenteren waarom ze dieren nodig hebben voor het onderzoek, gedetailleerd de experimenten omschrijven die worden uitgevoerd, aangeven hoeveel dieren zullen gebruikt worden (en waarom er zoveel nodig zijn) en aantonen dat de experimenten voordien nog niet werden uitgevoerd.*

- Van onderzoekers wordt verwacht dat zij strikt het 3V-principe toepassen:¹ vervanging, vermindering en verfijning van dierenexperimenten. Concreet moeten ze er naar streven om dierproeven maximaal te vervangen door proeven in een reageerbuis, met celculturen of via computermodellen. Voorts moeten ze het aantal proefdieren tot een strikt minimum beperken en de experimenten op een dusdanige manier uitvoeren dat dierenleed zo beperkt mogelijk blijft en dierenwelzijn maximaal wordt ondersteund. Ook moet er worden gekozen voor proefdieren met een zo laag mogelijk bewustzijnsniveau: als een experiment dezelfde resultaten geeft bij fruitvliegen als bij muizen of ratten, moeten de onderzoekers stevast kiezen om het experiment uit te voeren op fruitvliegen.

Er zijn nu eenmaal belangrijke medische en wetenschappelijke vragen die artsen en onderzoekers uitsluitend kunnen beantwoorden via onderzoek op levende dieren waarin alle complexe interacties plaatsvinden tussen cellen, weefsels en organen. Het kan niet genoeg worden benadrukt dat onderzoek met proefdieren nu een van de meest gereglementeerde onderzoeksactiviteiten is. Vaak denkt men dat het hier over onderzoek op apen, katten en honden gaat, maar de meest gebruikte proefdieren zijn muizen, fruitvliegen en zebrafissen, die speciaal voor onderzoek worden gekweekt. De dieren worden in de beste omstandigheden gehuisvest. Hun welzijn wordt zelfs individueel geregistreerd (bij bv. muizen) en opgevolgd. Vanzelfsprekend leidt dit tot een significante meeruitgave voor de laboratoria. Een reden te meer waarom onderzoekers zo 'zuinig' mogelijk zijn op hun proefdieren en alleen proefdieren inzetten wanneer er echt geen alternatieven zijn.



Weloverwogen proefdieronderzoek heeft dan ook zijn plaats in het zoeken naar oplossingen voor kanker. Een idee dat overigens ook wordt gedeeld door toonaangevende patiëntenorganisaties en organisaties die kankeronderzoek ondersteunen.

SG

Het verhaal van _____

STEFAN GIJSSELS

Stefan Gijssels was 'Vice President Communication & Public Affairs' bij Janssen Pharmaceutica. Hij was verantwoordelijk voor de regio Europa, Midden-Oosten en Afrika en had net zijn afdeling met 66 mensen door een reorganisatie en consolidatiefase geloodst. Stefan: "Eerst was er een vermoeden van appendicitis, maar enkele

maanden later bracht een kijkonderzoek dikke-darmkanker aan het licht. Het gesprek met de oncoloog was echter geruststellend: beginnend stadium, een kijkoperatie zou de klus klaren, 90% overlevingskans, niks om bezorgd over te zijn, ...". De kalender staat op voorjaar 2015.



“De kijkoperatie werd echter halverwege stopgezet. Het was veel erger dan men dacht. Niet alleen de dikke maar ook de dunne darm was aangetast. Uitzaaiingen overal. Plots sprak men van stadium IV dikkedarmkanker. Ik moest helemaal worden opengelegd. Op internet had ik gevonden dat, met deze diagnose, mijn overlevingskansen waren gedaald tot 10%. Van 90% naar 10%. Dat was slikken. Zeker voor mijn vrouw en kinderen.”

Zien wat er emotioneel met de leden van je gezin gebeurt, dat is de belangrijkste nevenwerking van kanker.

“Ik heb een zeer zware operatie ondergaan,” vertelt Stefan. “Niet alleen heeft de chirurg alle tumorweefsel uit mijn darmen verwijderd, mijn buikholte werd ook ‘nagespoeld’ met verwarmde cytostatica om eventuele achtergebleven tumorcellen te bestrijden. Als je wakker wordt, voel je je als een orgaan dat op een bed ligt. Aan de ene zijde steek je vol met tubes. Die pompen allerhande vloeistoffen in je lichaam. Aan de andere kant laten tubes andere vochten afvloeien. Twee weken heb ik zo gelegen. Zwaar verdoofd. De eerste vijf dagen ben ik met moeite een paar uur wakker geweest. Na twee weken mag je naar huis, maar je bent totaal hulpeloos en machteloos. Ik had zelfs geen kracht om me om te draaien in bed.”

“Naarmate de weken vorderden, begint dat beter te gaan. Al ben ik niet gespaard gebleven van complicaties. En dan kreeg ik nog 6 maanden chemotherapie. Om de twee weken op maandag binnen in de dagkliniek voor een nieuwe chemopomp en dan weer naar huis. Naarmate die chemo duurde, kreeg ik daar ook echt last van. De ene dag veel

overgeven en totaal geen energie. Andere dagen kon ik een uur tot twee uur gaan wandelen. Vaak met vrienden. Uren praten met mensen die om je geven. Dat doet goed.”

“Het ergste aan kanker is wat je ziet in de ogen van je partner, je kinderen of je ouders”, merkt Stefan op. “Ik kijk naar mijn vrouw en ik zie de angst in haar ogen. Met mijn dochter bellen, en ze kan geen woord over haar lippen krijgen door de emoties. De stem van mijn zoon die plots stokt. Dat zijn de dingen die pijn doen. Veel meer nog dan die operatie of die chemo. Zien wat er emotioneel met de leden van je gezin gebeurt, dat is de belangrijkste nevenwerking van kanker.”

“Wij hebben ongelooflijk veel steun gekregen vanuit onze directe omgeving”, zegt Stefan. “Veel bezoek in het ziekenhuis, veel vrienden en burens die zijn ingesprongen om alle mogelijke en onmogelijke klusjes te doen. Van boodschappen tot tuinonderhoud. Mijn vrouw rijdt zelf niet met de auto. De burens hadden spontaan een beurtrol georganiseerd om haar naar het ziekenhuis te brengen en terug op te halen. Echt chapeau.”

De burens hadden spontaan een beurtrol georganiseerd om mijn vrouw naar het ziekenhuis te brengen en terug op te halen. Echt chapeau.

“Vanuit mijn beroepsleven weet ik dat België heel goed scoort op vlak van kankeroverleving. Bijvoorbeeld de 5-jaarsoverleving voor dikkedarmkanker bedraagt 67,7%. Dat is een enorme toename tegen 10 of 20 jaar geleden. We leggen te weinig uit wat we al hebben bereikt. Vooral in West-Europa

doen we het goed met onze toegankelijke en tegelijk hoogkwalitatieve gezondheidszorg. Heel veel mensen zijn hier nog in leven, die elders – ook in de VS – al lang zouden overleden zijn.”

“Er zijn meer dan 2000 geneesmiddelen voor kanker in ontwikkeling. Dat is enorm. Farmaceutische bedrijven spenderen een kwart van hun onderzoeksinspanningen aan kanker. In Europa investeren farmaceutische bedrijven daar meer dan 7 miljard euro aan. Maar we moeten ook realistisch zijn: veruit de meeste van die 2000 geneesmiddelen in ontwikkeling zullen geen doorbraak betekenen. Sommige echter wel. Een aantal doelgerichte therapieën en de huidige immuuntherapie maken toch echt wel het verschil voor bepaalde patiëntengroepen.”

Vooraf in West-Europa doen we het goed met onze toegankelijke en tegelijk hoogkwalitatieve gezondheidszorg. Heel veel kankerpatiënten zijn hier nog in leven, die elders – ook in de VS – al lang zouden overleden zijn.

Opnieuw aan de slag gaan bij zijn vroegere werkgever lag voor Stefan Gijssels moeilijk: “Vanuit het hoofdkwartier in de VS was er tijdens mijn afwezigheid een grote reorganisatie opgelegd met serieuze implicaties voor mijn team. Met die strategische ommezwaai kon ik niet leven. Dus de eerste dag dat ik van mijn artsen opnieuw aan de slag mocht, ben ik mijn bureau gaan opruimen. Niet lang daarna heb ik mijn eigen bedrijf opgericht. Nu werk ik als zelfstandige consultant. Echt hééél boeiend.”

SG





5

Diagnose, bevolkingsonderzoek
en vaccinatie

Diagnose

Scan en biopt

Kanker kan een veelheid aan symptomen veroorzaken, maar soms ook helemaal geen. Zeker in de beginfase ervaren veel patiënten nauwelijks last of pijn. Daarom hebben patiënten soms op het ogenblik van de diagnose al uitzaaiingen. Kankersymptomen hangen af van de aard van de tumor, de plaats van de tumor, de snelheid waarmee de tumor groeit, welke omliggende weefsels aangetaast worden door de tumor, enzovoort.

Een kankerdiagnose is een proces in meerdere stappen. Na een grondig klinisch onderzoek zal de arts een bloedonderzoek doen en/of doorverwijzen naar een dienst radiologie om de mogelijke tumor in beeld te brengen. Er bestaan verschillende vormen van medische beeldvorming in de kankergeneeskunde: echografie, klassieke

röntgenopname, nucleaire scan, CT-scan, NMR-scan enz. Voor een aantal tumoren kan de arts een visuele inspectie doen (huidtumoren) of een endoscoop gebruiken (bv. maag-, long-, blaas-, baarmoeder- en darmtumoren).

Er zijn de voorbije decennia heel wat betere detectiemethoden ontwikkeld in de medische beeldvorming om tumoren in beeld te brengen, maar 'dé gouden standaard' van de kankerdiagnose is nog steeds het microscopisch onderzoek van een biopt, een stukje weefsel van de tumor. Dit onderzoek, uitgevoerd door een patholoog, geeft meestal, maar niet altijd, een antwoord op de vraag of er kankercellen aanwezig zijn, van welk type ze zijn en in welk stadium ze zich bevinden (zie 'Het oog van de patholoog').

HET OOG VAN DE PATHOLOOG

Indeling van kankertypes

Omdat er verschillende soorten kanker zijn, is het nuttig om deze te catalogeren en te ordenen. Vaak wordt kanker geordend op basis van het orgaan waarin het is ontstaan. We spreken dan van borst-, long-, huid- of leverkanker. Dat is vooral een 'aansprekende' en 'begrijpelijke' indeling, maar voor onderzoek en behandeling is deze indeling onvoldoende.

Daarom worden tumortypes door de patholoog gecatalogeerd op basis van het celttype waaruit de tumor is ontstaan. Dat leidt al onmiddellijk tot twee grote categorieën van tumoren:

- **Carcinomen:** zijn tumoren die zich ontwikkelen vanuit afdekcellen of epitheelcellen. Dit zijn bijvoorbeeld de cellen van de huid, maar ook de slijmvliezen aan de binnenzijde van longen, darm, mond, slokdarm enzovoort. Men spreekt bijvoorbeeld van een adenocarcinoom (bv. darmkanker, maar ook pancreaskanker), plaveiselcelcarcinoom (bv. longkanker en sommige vormen van slokdarmkanker), enz.
- **Sarcomen:** zijn tumoren die zich ontwikkelen vanuit steunweefsel als bot, spieren, bloedvaten, kraakbeen, vet enz. Voorbeelden zijn osteosarcoom (bottumor) en liposarcoom (tumor gegroeid uit vetweefsel). Sarcomen zijn zeldzamer dan carcinomen.

Carcinomen en sarcomen behoren tot de 'vaste' of 'solide' tumoren. Daartegenover staan de 'vloeibare' tumoren. Deze tumoren ontstaan vanuit de voorlopercellen van witte bloedcellen en vinden we terug in het bloed. Voorbeelden zijn leukemie en lymfomen.

Tumorstadium

Voor de meeste kankersoorten worden vier stadia onderscheiden:

- *Stadium I: Betekent dat de tumor zich nog precies op de plek bevindt waar hij ontstaan is. Hij is nog niet in de omliggende weefsels doorgroeid. Stadium I is het beginstadium.*
- *Stadium II: De kanker is in het omliggende weefsel doorgroeid maar blijft zeer dicht bij die primaire tumor zitten. Er zitten meestal nog geen cellen in de lymfeklieren of in andere organen.*
- *Stadium III: Kankercellen hebben zich verspreid in de lymfeklieren die de omgeving van de originele tumor draineren.*
- *Stadium IV: De tumor heeft zich ook verspreid in de rest van het lichaam. Tumoren in stadium IV worden ook vergevorderde tumoren genoemd.*

Moleculaire diagnostiek

Maar ook de patholoog slaagt er niet altijd in een sluitend antwoord te geven of een tumor(biopt) in al zijn details te karakteriseren. Daarom wordt ook steeds meer de nadruk gelegd op moleculaire diagnostiek waarbij via laboratoriumonderzoek (door bijvoorbeeld de genetische centra of de laboratoria voor klinische biologie) gezocht wordt naar specifieke veranderingen in het DNA van de tumor of naar eiwitten of biomoleculen die specifiek zijn voor bepaalde tumoren. (zie 'Bestaande moleculaire tests en tests in ontwikkeling', p. 37).

Een van de meest geavanceerde manieren om een tumor te karakteriseren is het volledige DNA-profiel van de tumor in kaart te brengen, of alleszins een groot deel. Dat kan vandaag via 'next generation sequencing': met behulp van gesofisticeerde toestellen wordt het genoom van de tumor van 'a tot z' afgelezen. We krijgen daardoor zicht op de diversiteit aan DNA-veranderingen die de tumor aansturen.^{25 26 27 28}

Toch hebben ook dergelijke analyses – zelfs al zijn ze diepgaand – hun beperkingen: het biopt levert slechts een momentopname van het moleculaire profiel van de tumor. Enkele maanden later kan de tumor sterk geëvolueerd zijn en reeds een profiel hebben dat meer aansluit bij een gevorderde tumor. Bovendien vormt een biopt slechts een representatie van een deel van de tumor, nooit van zijn volledige samenstelling. Er bestaat een kans dat we het profiel van minder sterk uitgegroeide subpopulaties in de tumor missen. En tot slot is het niet altijd mogelijk een biopt van de tumor te nemen.²⁹

Van bloedtests tot vloeibaar biopt en kankerchip

Er wordt dan ook intensief gezocht naar laboratoriumtests die in een bloedstaal kanker kunnen opsporen en/of karakteriseren. Sommige van die tests zijn niet nieuw en bestaan al jaren, andere zitten in de fase van het laboratoriumonderzoek

of de klinische validatie (zie 'Bestaande moleculaire tests en tests in ontwikkeling').

De heilige graal voor elke onderzoeker die zich toelegt op kankerdiagnostiek is het 'vloeibaar biopst' of de 'liquid biopsy'. In het vloeibaar biopst vertrekt men van een kleine hoeveelheid bloed en wenst men met grote zekerheid te kunnen vaststellen of iemand kanker heeft, welke vorm van kanker, liefst in een zo vroeg mogelijk stadium en met informatie over de plaats waar de tumor groeit. Het idee achter vloeibare biopsten is dat biologisch materiaal van vaste tumoren – hetzij eiwitten, DNA-fragmenten of afbraakproducten van het metabolisme – in het bloed van de patiënt terecht komt en daarin gedetecteerd kan worden.³⁰

In januari 2018, publiceerde een Amerikaanse onderzoeksgroep de resultaten van een experimentele bloedtest, CancerSEEK genoemd, voor het vroeg opsporen van diverse kankertypes.³¹ De test speurt in het bloed van de patiënt naar afwijkingen in DNA-fragmenten afkomstig van tumorcellen die zich elders in het lichaam bevinden (bv. van een dikkedarmtumor, een longtumor, een borsttumor enz.). Wat deze test zo uniek maakt, is dat het zoeken naar DNA-afwijkingen – in 16 genen – gecombineerd wordt met een panel van acht specifieke kankereiwitten. De test werd getoetst op 1005 kankerpatiënten met uiteenlopende kankers en op een grote groep personen die geen kanker hadden. In 70% van de gevallen slaagde de test erin om kanker op te sporen als ook een indicatie te geven van de aard en locatie van de tumor. Het uiteindelijke doel is om dergelijke analyses nog verder te verfijnen zodat kanker in een vroeg stadium, nog voor er zichtbare symptomen opduiken, via een weinig invasieve bloedafname kan opgespoord worden. Vooral eer een dergelijke test beschikbaar wordt voor

patiënten, zijn nog heel wat validatiestappen nodig. Maar dat het 'proof of concept' nu is geleverd, is een grote stap vooruit richting vroegtijdige detectie van kanker.

Moleculaire diagnostiek hoeft zich echter niet te beperken tot DNA-afwijkingen en eiwitten alleen. Er zijn onderzoekers die inmiddels sterk inzetten op de bepaling van metabolieten om kanker te detecteren. Tumorcellen hebben immers een andere stofwisseling dan normale cellen. Hier van zijn sporen terug te vinden elders in het lichaam, o.a. in bloed, maar ook in urine, speeksel of stoelgang.³²

Ook in de elektronica en nanotechnologie doen zich ontwikkelingen voor die de diagnose van kanker ondersteunen. In een aantal onderzoeksinstituten wordt gewerkt aan chips die in een bloeddruppel cellen, eiwitten, DNA, RNA en/of andere moleculen afkomstig van kankercellen detecteren. De testgegevens worden binnen enkele minuten verzameld, verwerkt en als gestructureerde resultaten doorgegeven aan de computer of smartphone van de arts.³³

Dit zijn allen hoopgevende diagnostische ontwikkelingen, en we staan slechts aan de vooravond van een vloedgolf aan nieuwe technologieën.

Bevolkingsonderzoek

Hoe vroeger in de kankerontwikkeling een diagnose wordt gesteld, hoe sneller men kan starten met de behandeling en hoe hoger de kansen op overleving en genezing. Vanuit die optiek organiseert en financiert de Vlaamse overheid drie bevolkingsonderzoeken voor de vroegtijdige opsporing van kanker: dikkedarm-, baarmoederhals- en borstkanker.³⁴

BESTAANDE MOLECULAIRE TESTS EN TESTS IN ONTWIKKELING

Enkele bestaande tests

- *De PSA-test die het 'prostaatspecifiek antigeen' in het bloed meet, is nog steeds de meest gebruikte test om prostaatkanker te detecteren en op te volgen.*
- *Andere markers worden vooral gebruikt voor opvolging tijdens en na een kankerbehandeling. Voorbeelden zijn het 'cancer antigeen 15.3' (CA 15.3) voor de opvolging van borstkanker, CA 125 voor eierstokkanker, NSE voor longkanker, AFP voor testikelkanker en leverkanker.*

Een greep uit moleculaire tests in ontwikkeling:

- *De MammaPrint is een genetische test om borstkankerweefsel te onderzoeken. De test geeft een indicatie over de aard en de agressiviteit van de tumor. Bij een agressieve tumor is er een grotere kans op herval en is preventieve chemotherapie dus aangewezen. Dankzij de MammaPrint kan er beter ingeschat worden of een patiënt baat heeft bij chemotherapie.^a*
- *Sommige suikervarianten in het serum kunnen gebruikt worden als biomerker om te voorspellen welke patiënten met levercirrose een verhoogd risico lopen op leverkanker (GlycoCirrhoTest).^b*
- *Het immuunsysteem schakelt bepaalde afweercellen in om tumoren op te ruimen. Een voorbeeld van afweercellen die door ontluikende darmtumoren worden geactiveerd zijn perifere monocyten. De Colonokit meet aan de hand van een set van 23 monocyt-specifieke genen of iemand darmkanker heeft in een vroeg stadium.^c*

Het is wel opmerkelijk dat over de drie screeningsprogramma's heen, slechts iets meer dan de helft van de doelgroep ook werkelijk deelneemt. Dat zou veel hoger moeten liggen. Er zijn immers grote voordelen als kanker eerder wordt ontdekt. Al kunnen er voor sommige patiënten ook nadelen zijn aan het bevolkingsonderzoek.

Om te beslissen of je al of niet wenst deel te nemen, is het belangrijk dat je je goed informeert bij je arts of via een van de websites op pagina 38. Op die websites vind je neutrale informatie over wat het onderzoek inhoudt, wat de bedoeling ervan is en wat je ervan mag verwachten.

Finaal beslis je zelf of je deelneemt. Maar maak die beslissing wel bewust én geïnformeerd!

'Waarom geen bevolkingsonderzoek voor prostaatkanker?', is een vraag die vaak wordt gesteld. Prostaatkanker is immers de meest voorkomende kanker bij mannen. Het antwoord is eenduidig: preventief onderzoek bij de bevolking is slechts nuttig wanneer men beschikt over een test die betrouwbaar, eenvoudig, betaalbaar, aanvaardbaar en voldoende comfortabel is voor de patiënt. We verlangen van een screeningstest dat ze kanker met grote zekerheid in een vroeg stadium – of liever nog een voorloperstadium – weet te ontdekken en dat er een behandeling bestaat met een hoge kans op genezing. De betrouwbaarheid van de meest gangbare test voor prostaatkanker – de PSA-test – is echter onvoldoende om uitgerold te worden in een bevolkingsonderzoek.

DRIE BEVOLKINGSONDERZOEKEN VOOR KANKER

Dikkedarmkanker - Het screeningsprogramma voor dikkedarmkanker geeft mannen en vrouwen van 55 tot en met 74 de kans om elke twee jaar een stoelgangtest te doen. Daarbij wordt onderzocht of er sporen van bloed aanwezig zijn in de stoelgang. Dit kan wijzen op dikkedarmkanker of darmpoliepen, de voorlopers van dikkedarmkanker. Bij een afwijkende test wordt een coloscopie of kijkonderzoek van de binnenzijde van de dikke darm voorgesteld.

Van alle 1000 deelnemers werden 50 personen doorverwezen voor bijkomend coloscopisch onderzoek (cijfers 2015). Bij 15 werd niets vastgesteld, bij 30 werden darmpoliepen gedetecteerd (en weggenomen). Vijf patiënten werden doorverwezen voor een darmkankerbehandeling.

Meer info op: dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be

Baarmoederhalskanker - Het bevolkingsonderzoek voor baarmoederhalskanker spoort alle vrouwen van 25 tot en met 64 jaar aan om elke drie jaar een uitstrijkje te laten nemen. Dit uitstrijkje wordt dan in het laboratorium onderzocht op het voorkomen van afwijkende cellen.

Baarmoederhalskanker ontstaat heel langzaam. Cellen vertonen vaak al detecteerbare afwijkingen nog vóór ze kankercellen zijn. Het gaat dan om een voorstadium dat ofwel niet moet worden behandeld of alleszins via een relatief eenvoudige ingreep (<1%).

Meer info op: baarmoederhalskanker.bevolkingsonderzoek.be

Borstkanker - Al in juni 2001 startte de Vlaamse overheid met het bevolkingsonderzoek borstkanker. Het screeningsprogramma is bedoeld voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar. Om de twee jaar wordt hen voorgesteld een mammografie te laten nemen.

Van alle 1000 vrouwen die in 2015 werden gescreend kregen 975 de melding dat er geen afwijkingen waren. Bij 25 vrouwen was bijkomend onderzoek nodig, waarna bij 5 vrouwen borstkanker werd vastgesteld.

Meer info op: borstkanker.bevolkingsonderzoek.be

Preventieve kankervaccinatie

Naast vroegtijdige opsporing via screening, is voor sommige kankertypes ook preventieve vaccinatie mogelijk.

Baarmoederhalskanker

Van het humaan papillomavirus (HPV) bestaan er meer dan 150 subtypes. Een beperkt aantal daarvan kan bij vrouwen baarmoederhalskanker of cervixkanker veroorzaken. HPV wordt vooral overgebracht door seksueel contact. Uit onderzoek blijkt dat een groot deel van de seksueel actieve vrouwen besmet is met HPV. In België zijn drie vaccins tegen HPV geregistreerd. Sedert 2010 maken HPV-vaccins deel uit van het basisvaccinatieschema voor kinderen en jongeren. Meisjes krijgen – nog voor ze seksueel actief zijn – het vaccin gratis aangeboden via het CLB (in het eerste jaar secundair onderwijs), of kunnen zich laten inenten door hun huisarts of gynaecoloog. In sommige landen worden ook al jongens ingeënt tegen HPV. Ook zij kunnen drager zijn van HPV en dit via seksueel contact doorgeven aan vriendinnetjes.

Leverkanker door hepatitis B

Mensen met een chronische vorm van leverontsteking als gevolg van een infectie met het hepatitis B-virus hebben een verhoogde kans op leverkanker. Naar schatting krijgen in België elk jaar 150 mensen leverkanker als gevolg van chronische hepatitis B. Vaccinatie tegen dit virus is opgenomen in het basisvaccinatieschema en wordt tegenwoordig toegediend aan baby's op de leeftijd van 8, 12 en 16 weken en herhaald op 15 maanden. Hoewel het hepatitis B-vaccin hoofdzakelijk wordt toegediend om een leverinfectie met dit virus te voorkomen, is een neveneffect ongetwijfeld dat op lange termijn het aantal slachtoffers van leverkanker als gevolg van chronische hepatitis B-infectie zal afnemen.

Dirk Veldeman

Als het over de bevolkingsonderzoeken voor dikkedarmkanker, baarmoederhalskanker en borstkanker gaat, argumenteert Dirk vanuit een gevoel van maatschappelijke solidariteit: "Door die screenings kan de samenleving veel geld besparen en onnodig lijden voorkomen. Wie er vroeg genoeg bij is, kan meestal geholpen worden met een minder ingrijpende behandeling. Dat is niet alleen goed voor de patiënt, maar ook voor de portemonnee van de gezondheidszorg. Maar er doen te weinig mensen aan mee. We moeten echt zoeken naar communicatie- en sensibiliseringsstrategieën die doelgroepen ervan overtuigen om aan die screenings deel te nemen. Het zou populair en vanzelfsprekend moeten worden. Even vanzelfsprekend als elk jaar met de auto naar de technische controle gaan."



6 Kankertherapie

Conventionele therapie, nog steeds de behandeling voor de meeste kankerpatiënten

Voor veruit de meeste kankerpatiënten vormen chirurgie (heelkunde), bestraling en/of chemotherapie nog steeds de basis van hun behandeling. Chirurgie heeft als grote voordeel dat de chirurg in een aantal gevallen de tumor radicaal kan verwijderen (bijvoorbeeld bij borstkanker). Bij radiotherapie wordt een bundel ioniserende stralen gericht op de plaats waar de tumor zich bevindt. De gebruikte dosis straling doodt de kankercellen of vertraagt hun groei door het tumor-DNA ernstig te beschadigen.

Chemotherapie is een behandeling met geneesmiddelen die een remmend (cytostatisch) of dodelend (cytotoxisch) effect hebben op snel delende kankercellen. Deze middelen maken echter nauwelijks onderscheid tussen delende kankercellen en delende gezonde cellen. Daardoor krijgen ook het beenmerg, de mond, darm, huid en haarfollikels het soms hard te verduren bij chemotherapie en ontstaan de gekende neveneffecten, zoals haaruitval en spijsverteringsproblemen.

Ook in deze 'conventionele' behandelingen zijn er nieuwe ontwikkelingen. Chirurgen experimenteren bijvoorbeeld met toestelletjes die hen tijdens de operatie vertellen of ze in tumorweefsel dan wel gezond weefsel snijden,³⁵ terwijl protontherapie een recente bestralingstechnologie is waarbij diep in het lichaam, heel nauwkeurig, tumoren worden vernietigd door bestraling met kleine deeltjes.³⁶ Met deze technologie wordt de schade aan weefsel dat rond de tumor ligt, sterk beperkt. Daardoor treden er minder bijwerkingen op.

Een vorm van kanker die in feite nooit chirurgisch wordt behandeld is leukemie of bloedkanker. Hoewel de behandeling van leukemie met de nieuwe geneesmiddelen (zie volgende hoofdstukken) er spectaculair op vooruit is gegaan, is het soms toch nodig om over te gaan tot een beenmergtransplantatie met stamcellen van de patiënt of van een donor. Stamceltransplantaties worden ook steeds vaker toegepast bij patiënten met vaste tumoren, als zij een intensieve voorbehandeling ondergingen met chemotherapie of bestralingen. Dergelijke zware voorbehandelingen kunnen de patiënt sterk verzwakken.

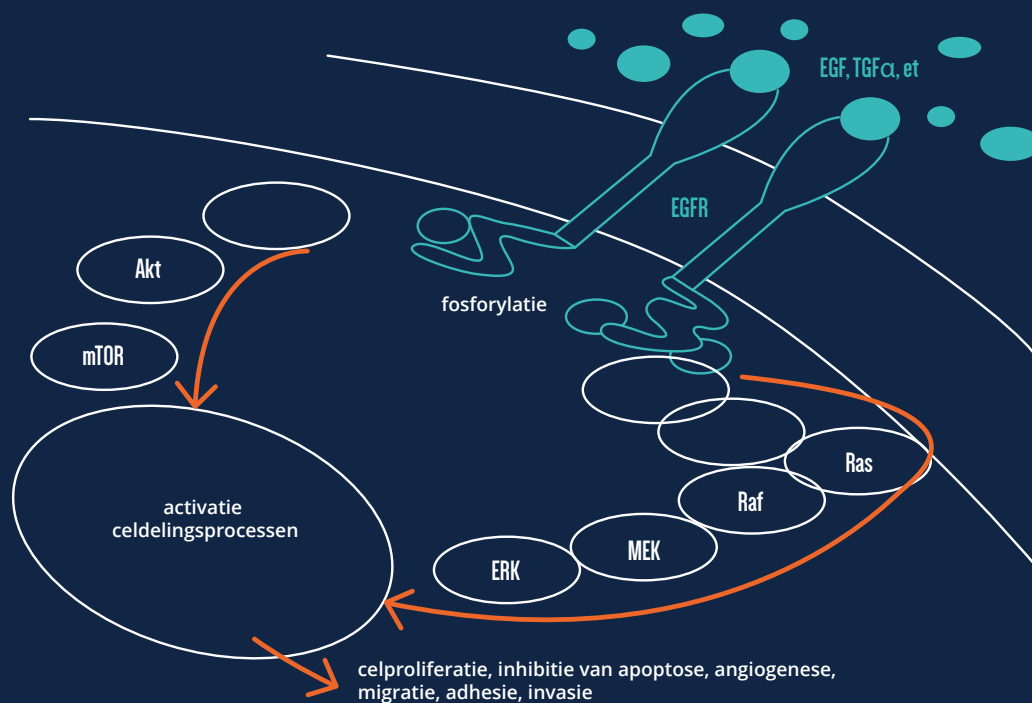
Doelgerichte geneesmiddelen

Dankzij het moleculair en cellulair basisonderzoek op kankercellen (zie hoofdstuk 4) hebben we niet alleen inzicht gekregen in de biologische signaalketens die kanker aansturen, we hebben deze kennis ook gebruikt om nieuwe geneesmiddelen te ontwerpen. Het gaat hier om geneesmiddelen die veel gericht zijn dan klassieke chemotherapie omdat ze specifiek de gewijzigde biologische reacties in kankercellen gebruiken als doelwit ('target'). Men spreekt daarom ook wel van 'precisiegeneesmiddelen', 'doelgerichte' geneesmiddelen of gepersonaliseerde geneesmiddelen op maat van de patiënt, tegenover klassieke chemotherapie die men dan 'one size fits all'-geneesmiddelen noemt.

De meest gekende voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn trastuzumab (Herceptin) tegen een specifieke vorm van borstkanker, imatinib (Glivec, Gleevec) tegen specifieke vormen van leukemie en GIST-tumoren, cetuximab (Erbix) tegen sommige darmkankers enz. (zie 'De biologie achter precisiegeneesmiddelen', p. 42).

DE BIOLOGIE ACHTER PRECISIEGENEESMIDDELEN – ENKELE VOORBEELDEN

- **Cetuximab** (Erbix) is een antilichaam dat de werking van de EGF-receptor (epidermale groeifactor receptor) afremt. Het geneesmiddel wordt ingezet voor de behandeling van specifieke vormen van uitgezaaide dikkedarmkanker en hoofd- en halskanker. EGFR is een eiwit dat doorheen het celmembraan steekt (zie figuur). Aan de buitenzijde heeft het voelhorens voor signaalmoleculen als EGF en transformerende groeifactor- α (TGF α). Na binding van EGF of TGF α zal EGFR aan de binnenzijde van de cel een reeks eiwitten activeren – onder meer de Ras-Raf-MEK-ERK-keten en de Akt-mTOR-keten – die op hun beurt de cel aanzetten om te delen.^a Cetuximab zorgt ervoor dat EGFR niet meer kan geactiveerd worden door EGF of TGF. De tumordeling van darmkankercellen is afhankelijk van de interactie tussen EGFR en het signaalmolecuul Ras (een onderdeel van de eerder genoemde keten). Heeft er zich echter een mutatie voorgedaan in Ras, dan blijft de cel delen, onafhankelijk van de interactie tussen EGFR en Ras. Blokkering van deze interactie met Cetuximab is dan nutteloos.



- **Trastuzumab** (Herceptin) is een antilichaam dat de werking van ERBB2 afremt (of ook Her2/Neu genoemd). ERBB2 behoort eveneens tot de familie van de receptoren voor EGF. In 15% tot 30% van de borsttumoren komt de ERBB2-receptor in veel hogere concentraties voor. Trastuzumab schakelt de functie van ERBB2 uit. Door voor patiënten met dit type van borsttumoren chemotherapie te combineren met trastuzumab vermindert het sterfterisico met 20% en neemt de gemiddelde overleving toe met vijf maanden.^b
- **Imatinib** (Gleevec of Glivec) remt het fusie-eiwit BCR-ABL1. ABL1 is een zogenaamde tyrosinekinase: het plaatst fosfaatgroepen op verschillende andere eiwitten waardoor deze geactiveerd worden. Door te fuseren met BCR wordt ABL1 permanent actief. Het heeft dan ook een ontwrichtende impact op tal van cellulaire

processen waaronder celdifferentiatie, celadhesie, stressrespons en celdeling. Imatinib wordt gebruikt tegen chronische myeloïde leukemie (CML) en sommige andere vormen van leukemie, maar is ook succesvol tegen gastro-intestinale stromale tumoren (GIST).^{c,d}

- **Olaparib** (Lynparza) remt het poly ADP-ribosepolymerase (PARP). PARP behoort tot een familie van eiwitten die enkelstrengige DNA-breuken herstellen. In combinatie met DNA-beschadigende platinaverbindingen zorgen PARP-remmers voor zoveel DNA-schade dat er apoptose van de tumorcellen optreedt. Olaparib is succesvol tegen tumoren van de eierstokken die veroorzaakt worden door BRCA-mutaties.^e

‘Gepersonaliseerde geneeskunde’

De keerzijde van de medaille is wel dat zeker *niet elke* patiënt in aanmerking komt voor gerichte therapieën. Daarom wordt een therapie met een gericht geneesmiddel meestal voorafgegaan door een biomerkertest – vaak een DNA-test - die moet nagaan of het profiel van de tumor voldoet aan de vereisten van het precisiegeneesmiddel. Voorbeelden hiervan zijn de Ras-test bij darmkanker of de Her2/Neu-bepaling bij borstkanker (zie ‘De biologie achter precisiegeneesmiddelen’).

Sommige onderzoekers en artsen gebruiken voor dergelijke biemerker-gestuurde therapie de term ‘gepersonaliseerde geneeskunde’. In feite gaat het om een vorm van geneeskunde die patiënten in subgroepen indeelt: zij die wel of niet gebaat zijn bij een bepaald geneesmiddel. Pas na een test wordt de geschikte behandeling gekozen. Deze manier van behandelen is efficiënter en er gaat minder kostbare tijd verloren dan wanneer je met ‘trial-and-error’ de juiste behandeling moet vinden.

Opbouw van resistentie

Toch kennen ook gerichte geneesmiddelen hun beperkingen. Het werd al snel duidelijk dat veel tumoren erin slagen om net zoals bij chemotherapie resistentie op te bouwen als gevolg van de accumulatie van bijkomende mutaties en de uitgroei van resistente subpopulaties van tumor-

cellen. Dit is een evolutionair proces waarbij de therapie selectieve druk veroorzaakt op de tumor en de tumorcellen ontsnappingswegen gebruiken om onder die selectieve druk uit te komen. Dergelijke resistentie kan al enkele maanden na de start van de behandeling optreden. Bij andere patiënten kan dat jaren duren. Gerichte geneesmiddelen worden dan ook zelden als monotherapie gegeven, maar wel in combinatie met klassieke therapieën of zelfs in combinaties met andere precisiegeneesmiddelen (zie het hoofdstuk ‘De toekomst van therapeutisch kankeronderzoek’, p.54).

Angiogenese-remmers

Signaalmoleculen als VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) zetten bestaande bloedvaten aan om zich te vertakken en nieuwe bloedvaten te vormen. Dit proces heet angiogenese. Ook kankercellen zetten VEGF en andere signaalstoffen vrij om nabijgelegen bloedvaten te activeren. De bloedvaten vormen zijtakken en groeien naar en in de tumor. Zonder die bloedvaten blijven de tumorcellen verstoken van zuurstof en voedingsstoffen. De voorbije decennia werden diverse geneesmiddelen ontwikkeld die VEGF of de achterliggende signaalketens blokkeren. De bekendste angiogenese-remmer is ongetwijfeld bevacizumab (Avas-tin), een antilichaam dat bindt aan VEGF en zo de werking ervan belemmert.^{37 38}

Angiogenese-remmers werden oorspronkelijk ontwikkeld om primaire en uitgezaaide tumoren te 'verhongeren' door de aangroei van bloedvaten te blokkeren. Maar dit blijkt niet zo voor de hand te liggen. Avastin werkt – net als andere doelgerichte therapieën – niet op dezelfde manier in kankers van verschillende organen en is meestal slechts beperkt werkzaam in monotherapie: het slaagt er lang niet altijd in om de overleving van patiënten significant te verlengen, ondanks de observatie dat tumoren wel degelijk afgeremd worden in hun groei.^{39 40}

Daarom wordt Avastin meestal toegediend in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen.

Bijkomend onderzoek toont aan dat ook andere signaalstoffen die inspelen op bloedvatvorming, potentieel hebben als kankergeneesmiddel. Er is ook gebleken dat het mechanisme achter de werking van angiogenese-remmers weleens heel anders zou kunnen verlopen dan tot voor kort werd aangenomen (zie kaderstuk 'Lekkende vaten ... de achilleshiel van tumoren').

LEKKENDE VATEN ... DE ACHILLESHEL VAN TUMOREN

Anti-PlGF als alternatief voor anti-VEGF

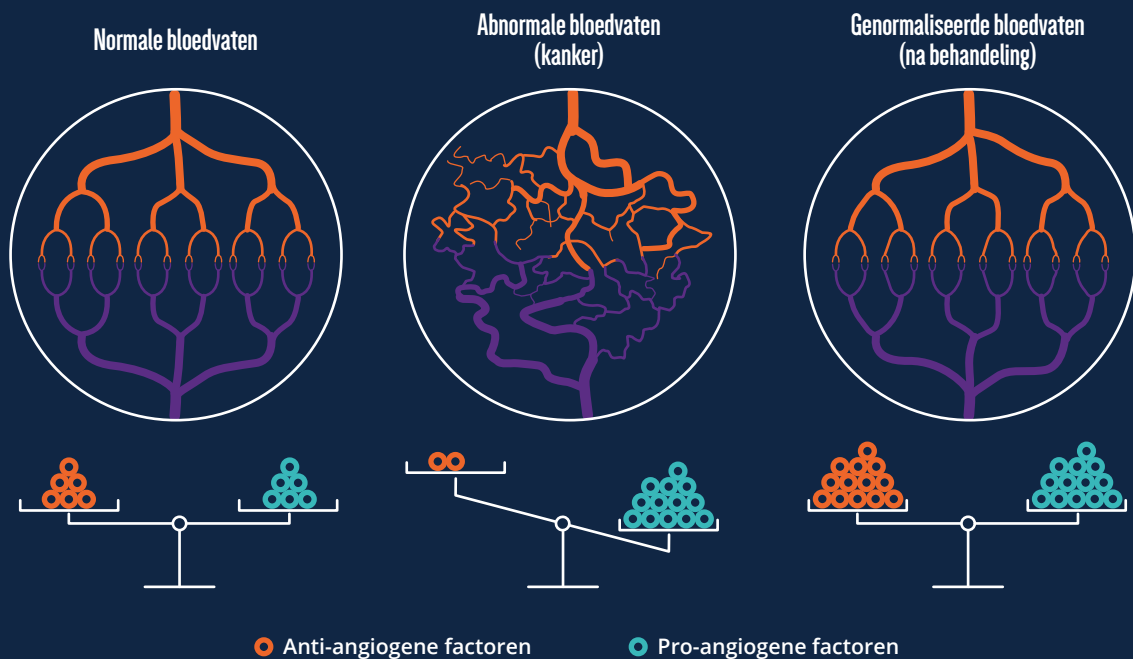
VEGF en zijn zustermolecule PlGF (placentale groeifactor) spelen een kritische rol bij de groei van bloedvaten in een tumor. Zij zorgen ervoor dat bloedvaten naar de tumorcellen groeien om hen van zuurstof en voedingsstoffen te voorzien. De bestaande VEGF-remmers blokkeren echter ook de bloedvatvorming in gezond weefsel. Ze kunnen bijvoorbeeld niet aan zwangere vrouwen worden gegeven omdat ze de ontwikkeling van de foetus in gevaar brengen. Tumorcellen slagen er ook vrij snel in om resistentie op te bouwen tegen VEGF-remmers, net als tegen andere middelen. Er is dus nood aan andere anti-angiogene doelwitten. PlGF lijkt een waardevol alternatief. PlGF stimuleert alleen bloedvatvorming bij kanker en andere ziekten en is -in tegenstelling tot VEGF- weinig belangrijk bij normale ontwikkelingsprocessen. Anti-PlGF remt angiogenese in kankerweefsel, lijkt minder snel resistentie te induceren en heeft geen effect op de normale bloedvatgroei in gezond weefsel. Het is dus een bruikbare kandidaat om verder te testen als nieuw geneesmiddel voor bepaalde vormen van kanker, bijvoorbeeld medulloblastoom, een hersentumor die bij kinderen voorkomt.^{a b}

Naar een nieuw behandelingsconcept: bloedvaten normaliseren

Onderzoekers hebben vastgesteld dat nieuwgevormde bloedvaten in tumoren zowel structureel als functioneel abnormaal zijn. Door een overmaat aan pro-angiogene factoren (o.a. VEGF) en een tekort aan anti-angiogene factoren groeien bloedvaten in tumoren te snel en rijpen (matureren) ze onvoldoende. Het gevolg is dat ze lekken, alle richtingen uitgroeien en niet de juiste connecties maken. Hierdoor ontstaat in de tumor een vijandige micro-omgeving gekenmerkt door een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen, een hoge zuurtegraad en een sterk verhoogde fysische druk. Die omstandigheden voeden de tumorprogressie en verhogen de neiging tot uitzaaiing.^c

Daarom is bij kankeronderzoekers het idee gegroeid dat VEGF-remmers veeleer het evenwicht tussen pro- en anti-angiogene factoren herstellen i.p.v. tumoren te 'verhongeren'. Door VEGF-remmers kunnen tumorale bloedvaten zich 'normaler' ontwikkelen waardoor het zuurstoftekort en de vloeistofdruk verminderen en kankercellen minder snel de neiging hebben om uit te zaaien. Dat opent een alternatief therapeutisch venster: geneesmiddelen kunnen

door het genormaliseerde bloedvatstelsel veel efficiënter en gemakkelijker tot diep in de tumor doordringen. Ze kunnen daardoor hun tumordodende taak op een meer doeltreffende manier uitvoeren.^d



Het metabool perspectief van bloedvatcellen

Nog recenter is het inzicht gekomen dat ingrijpen in de stofwisseling van bloedvatcellen (endotheelcellen) een nieuwe en veelbelovende therapeutische strategie kan zijn tegen kanker. Endotheelcellen, de cellen aan de binnenzijde van de bloedvatwand, sturen angiogenese mee aan. Uit onderzoek is gebleken dat de verbranding van suikers (glycolyse), oxidatie van vetzuren en het glutaminemetabolisme belangrijke regulatoren zijn voor de bloedvatvorming bij kanker. Zo hebben normale bloedvatcellen suiker nodig om voldoende energie te kunnen produceren om nieuwe bloedvaten te vormen. Bloedvaten in tumoren groeien aan een snel tempo. Hierdoor hebben de bloedvatcellen grote hoeveelheden suiker nodig en geraakt hun stofwisseling 'oververhit'. Die oververhitting kan mogelijk worden afgeremd door het suikermetabolisme te blokkeren, zodat de bloedvatcellen weer op 'normale snelheid' draaien en beter functioneren. Mogelijk liggen hier onontgonnen therapeutische pistes.^{e f g h}

Die andere vaten ... lymfevaten

Kankercellen hebben uitvalswegen nodig om zich te verspreiden, om uit te zaaien. Naast bloedvaten maken kankercellen veel gebruik van lymfevaten die het weefsel rondom de tumor draineren. Kankercellen slagen er echter ook in om nieuwe lymfevaten te laten ontstaan. Tot nu toe hadden wetenschappers weinig zicht op de factoren die de aangroei van nieuwe lymfevaten reguleren. Daar lijkt langzaam verandering in te komen. Uit recent onderzoek blijkt dat lymfevaten verzot zijn op specifieke vetten – evenwel niet de vetten die we in onze klassieke voeding vinden. Ingrijpen in de beschikbaarheid van die erg specifieke vetten kan mogelijk de aangroei van nieuwe lymfevaten controleren ... en dus ook de uitzaaicapaciteit van tumoren.ⁱ

Immuuntherapie

Dé nieuwste telg onder de innovatieve kankerbehandelingen is immuuntherapie. Op zich is immuuntherapie niet nieuw. Vele tientallen jaren geleden dienden artsen mengsels van bacteriën toe om de afweer van kankerpatiënten te versterken – succes was lang niet altijd gegarandeerd. Toch is het een concept dat ook vandaag nog wordt toepast: verzwakte tuberculosebacillen worden nog steeds gebruikt als behandeling tegen blaaskanker. Er zijn verschillende vormen van immuuntherapie, maar de gemeenschappelijke eigenschap is de versterking of stimulatie van het afweermechanisme om kanker op te ruimen. Hieronder bespreken we drie vormen van immuuntherapie: immuuncheckpoint-blokkers, CAR T-cellen en dendritische vaccinatie, maar er zijn nog diverse andere vormen in ontwikkeling. Sommige immuuntherapieën worden vandaag al in de praktijk toegepast, andere zitten nog in de onderzoeksfase.

Immuuncheckpointblokkers

Onderzoekers stelden vast dat er in de meeste tumoren sowieso afweercellen aanwezig zijn. Maar die cellen zijn op de een of andere manier niet actief. Alsof de kankercellen hen in slaap hebben gewiegd. Dit alles heeft te maken met zogenaamde immuuncheckpoints.

Spectaculair maar genuanceerd

De eerste publicaties over het gebruik van deze immuuncheckpointblokkers waren spectaculair. Bij sommige uitbehandelde patiënten met uitgezaaide huidkanker (melanoom) of uitgezaaide longtumoren leidden checkpointblokkers tot een quasi volledig herstel. Normaal hadden deze mensen nog hooguit enkele maanden te leven!

Vandaag worden checkpointblokkers ingezet tegen melanoom, niet-kleincellige longkanker, nier- en blaaskanker, hoofd- en halstumoren, en Hodgkin lymfoom. De resultaten zijn nog steeds veelbelovend, maar lang niet voor alle patiënten. Zo waren van de 1861 patiënten met uitgezaaid melanoom die behandeld werden met een CTLA-4-antilichaam, na drie jaar nog 'slechts' 22% in leven. De vooruitzichten voor deze groep van 'overlevers' waren echter wel bijzonder goed.⁴¹

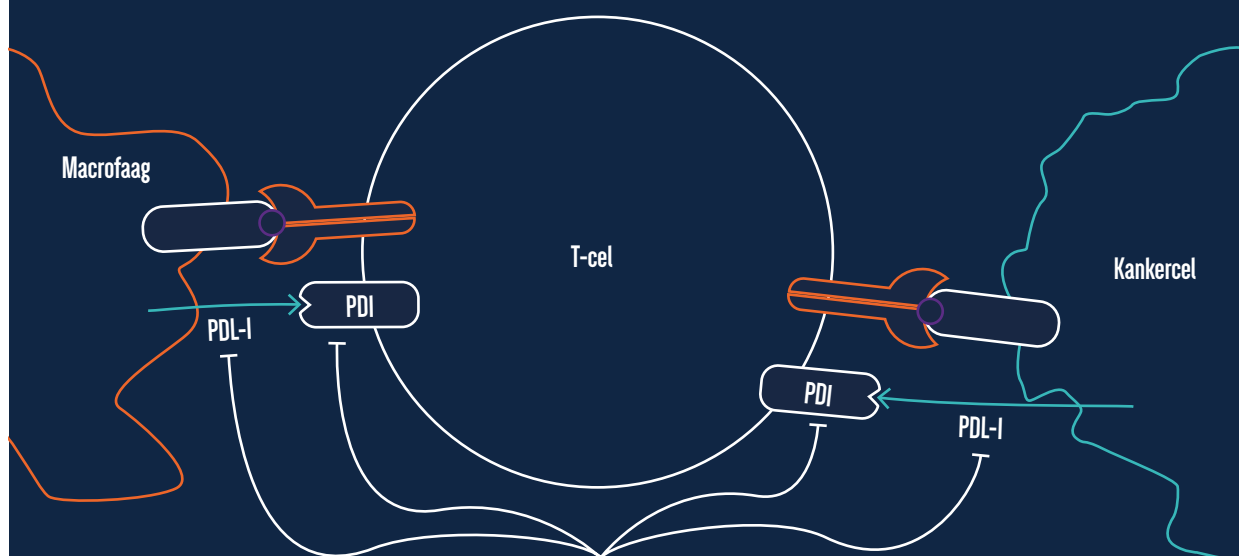
Eenzelfde effect werd gezien voor uitbehandelde longkankerpatiënten die een checkpointblokker kregen. Na vijf jaar lag de overleving op 16%. Zonder deze immuuncheckpointblokker werd de 5-jaaroverleving in deze groep geschat op 4 tot 5%.⁴²

Conclusie: er is inderdaad een groep patiënten die dankzij deze nieuwe therapie veel langer leeft, zelfs al waren ze voordien 'uitbehandeld' verklaard. Waarom werkt de immuuntherapie bij deze patiënten wel en slaat ze bij anderen niet aan? Kunnen we ook voor deze behandelingen de patiënten pre-selecteren via een biomerkerprofiel, zoals we met precisiegeneesmiddelen doen? Het onderzoek loopt volop.

Daarnaast verwachten onderzoekers dat de effectiviteit van immuuncheckpointblokkers kunnen opkrikken door ze in combinatie met andere (precisie)geneesmiddelen toe te dienen. Naar schatting lopen er op dit ogenblik niet minder dan 1000 klinische kankerstudies om de effectiviteit van checkpointblokkers te verhogen bij een grotere groep van patiënten.^{43 44}

DE BIOLOGIE ACHTER PD-1, PD-L1 EN CTLA-4 IMMUUNCHECKPOINTBLOKKERS

Het menselijk lichaam gebruikt checkpoints om te vermijden dat de afweer massaal eigen lichaamscellen aanvalt. Een voorbeeld van zo'n checkpoint is PD-1, een eiwit aan de buitenzijde van T-cellen (zie figuur). PD-1 is een receptor voor PDL1 ('PD-Ligand-1'). Als er een binding optreedt tussen beide, wordt de afweeractiviteit van de T-cel stilgelegd, alsof er een rempedaal wordt ingedrukt. Zowat elke kankercel produceert PDL1. Vandaar dat T-cellen en kankercellen vaak rustig naast elkaar kunnen leven. Een gelijkaardig immuuncheckpoint is CTLA4, maar er worden er steeds meer ontdekt.



Nivolumab (anti-PD-1), Pembrolizumab (anti-PD-1), Atezolizumab (anti-PD-L1)

Om de verlamming van T-cellen te counteren, ontwikkelden onderzoekers antistoffen tegen bijvoorbeeld PD-1, PDL-1 en CTLA-4. Het gaat om respectievelijk de PD-1-blokkers nivolumab (Opdivo) en pembrolizumab (Keytruda), de PDL1-blokker atezolizumab (Tecentriq) en de CTLA-4-blokkers ipilimumab (Yervoy) en tremelimumab. Deze antilichamen zorgen ervoor dat kankercellen niet langer de rempedalen kunnen indrukken om zich tegen de afweer te beschermen. Hierdoor herkent het afweersysteem opnieuw de kankercellen en kan ze hen vernietigen.^a

Dendritische celvaccinatie

In een heel andere strategie proberen onderzoekers T-cellen te activeren tegen kankercellen via een vaccinatie-strategie. Kankercellen dragen op hun celoppervlak moleculen – lichaamsvreemde antigenen – die hen onderscheiden van de andere lichaamscellen. Een normaal functionerend

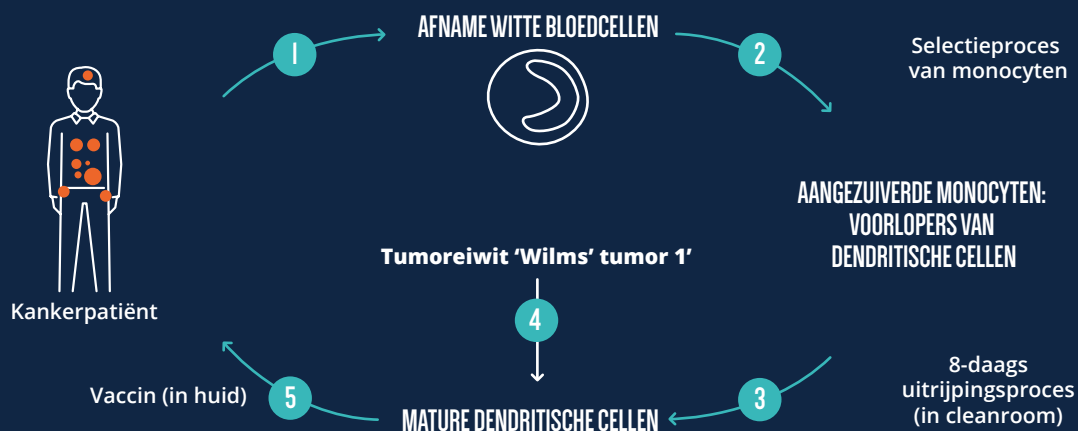
afweersysteem herkent deze antigenen en probeert de kankercellen te vernietigen. Met tumorvaccins wordt dit natuurlijke vermogen van het immuunsysteem aangewakkerd en zelfs versterkt (zie 'De biologie achter dendritische celvaccinatie').⁴⁵

DE BIOLOGIE ACHTER DENDRITISCHE CELVACCINATIE

Een actief onderzochte vorm van immuuntherapie is dendritische celvaccinatie. Dendritische cellen behoren tot de witte bloedcellen en fungeren als de voelhorens van het immuunsysteem. Zij controleren het lichaam voortdurend op de aanwezigheid van vreemde stoffen, maar ook van kankercellen. Ze hebben de eigenschap om deze vreemde stoffen 'op te eten' en fragmenten ervan aan de buitenzijde van hun celmembraan te presenteren aan T-cellen, waaronder T-killercellen. Hierdoor worden de T-cellen geactiveerd tegen de tumor en trachten ze deze te vernietigen.

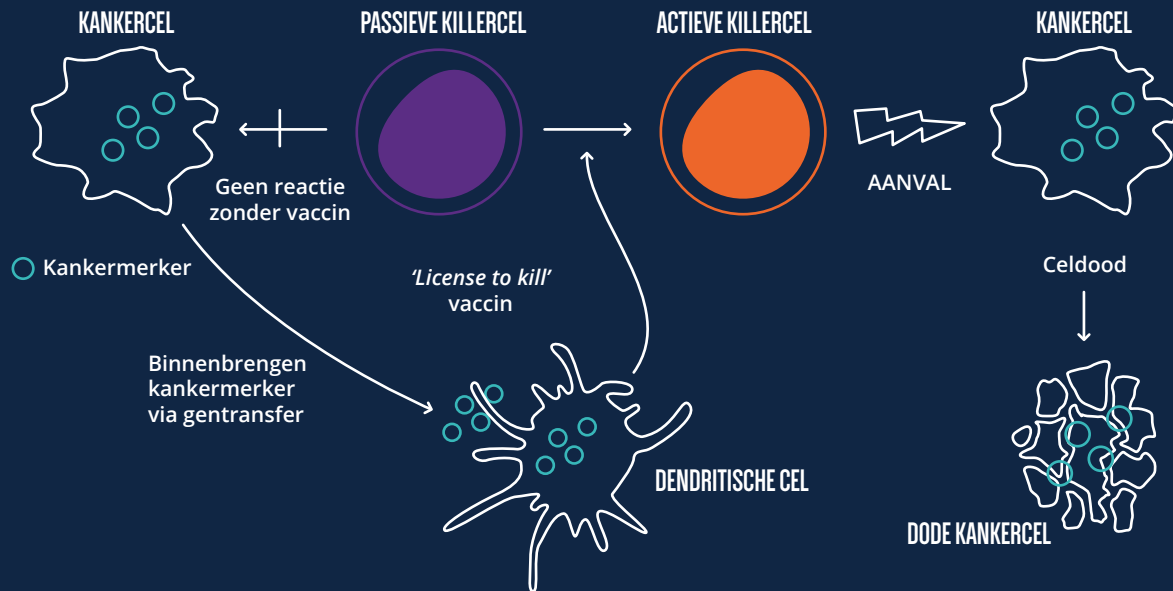
Het zijn deze 'antigen presenterende cellen' die gebruikt worden in dendritische celvaccinatie. De procedure gaat als volgt: uit het bloed van de kankerpatiënt worden monocytten – een type van witte bloedcellen - afgezonderd en deze worden in het laboratorium gedifferentieerd tot dendritische cellen. Deze dendritische cellen worden opgeladen met een eiwit dat – gedeeltelijk of volledig - specifiek door de tumorcellen wordt geproduceerd. Dat is in dit voorbeeld het Wilms-tumor 1-eiwit (WT1). De dendritische cellen, die nu aan hun buitenzijde delen van het WT1-eiwit presenteren, worden opnieuw ingebracht in de patiënt. (Tekening 1)

De dendritische cellen zullen in het lichaam van de patiënt WT1 aan T-killercellen presenteren die daardoor geactiveerd worden tegen de tumorcellen die het WT1-label dragen. (Tekening 2)



Tekening 1. Bron: Dr. Sébastien Anguille, prof. Viggo Van Tendeloo & prof. Zwi Berneman, Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG), UZ Antwerpen

Dendritische celvaccinatie of DC-Vac is een behandeling die werkelijk op maat van de patiënt gemaakt is. Er worden immers lichaamseigen cellen van de patiënt geïsoleerd, in het laboratorium opgekweekt en gemanipuleerd, en nadien terug in het lichaam geïnjecteerd om killercellen te activeren die kankercellen kunnen opruimen. DC-Vacs werden en worden in klinische studies getest tegen hersentumoren, leukemie, blaas-, huid-, nier-, darm-, borst-, baarmoederhals- en prostaatkanker. ^{a, b, c, d, e} In de Verenigde Staten is op dit ogenblik één geneesmiddel op basis van celvaccinatie geregistreerd, met name sipuleucel-T (Provenge) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker. ^f



Tekening 2. Bron: Dr. Sébastien Anguille, prof. Viggo Van Tendeloo & prof. Zwi Berneman, Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG), UZ Antwerpen

CAR T-cellen

Vergelijkbaar met dendritische celvaccinatie, maar toch met een andere inslag, zijn CAR T-cellen. Ook bij deze methode worden witte bloedcellen van de patiënt verzameld – in dit geval T-cellen. Vervolgens krijgen deze cellen in het laboratorium via een verzwakt virus het gen voor een ‘chimere antigeenreceptor’ (CAR) ingeplant. Dit zijn kunstmatig geconstrueerde receptoreiwitten die specifieke moleculen op de buitenzijde van kankercellen herkennen. Eens de genetisch gewijzigde T-cellen opnieuw worden ingebracht in de patiënt, zullen ze zich verder vermenigvuldigen. Daarnaast zullen ze, gestuurd door hun nieuw-ontworpen

receptor, kankercellen herkennen en een mechanisme op gang brengen om deze te doden.⁴⁶

Op dit ogenblik worden diverse klinische studies met CAR T-cellen uitgevoerd overal in de wereld. In 2017 keurde het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap (FDA) de eerste twee CAR T-immunotherapieën goed. In beide gevallen werden de T-cellen geladen met een receptor tegen het B-cel antigeen CD19. Deze therapieën waren gericht tegen specifieke vormen van leukemie. De FDA-goedkeuring is zonder twijfel een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling van de CAR T-therapie voor de behandeling van kanker.



Het verhaal van _____

FLO DE GEYNDT

"Nu leef ik", zegt Flo De Geyndt, 24 jaar, jongste van drie, "maar een jeugd heb ik niet echt gehad. Vanaf mijn negen jaar begon er veel te veranderen: op een doordeweekse lenteavond kreeg ik mijn eerste epileptische aanval. De weken en maanden nadien kreeg ik af en toe absences. Ik was dan even weg van de wereld en schoot na enkele seconden weer 'wakker'. Tijdens de zomervakantie kwamen deze aanvallen steeds vaker voor en waren ze van langere duur. In het ziekenhuis zagen artsen vanaf de eerste EEG en medische beelden 'een bolletje' in mijn hersenen. Ik kreeg aanvankelijk medicatie voor een lichte vorm van epilepsie mee. Maar na tal van onderzoeken naar 'dat bolletje' werd, meer dan een jaar later, besloten om het operatief te verwijderen."

"Na de operatie kwamen de absences niet meer voor. Ik moest wel nog de medicatie nemen, maar het zonnetje dat ik altijd was geweest konden m'n ouders terug herkennen. Op de dag van mijn ontslag uit het ziekenhuis kwam de dokter met mij praten. Wat ik over kanker wist?"

"Het vervolg van dat gesprek is me grotendeels ontgaan", zegt Flo, "maar enige minuten later kwamen mijn ouders mijn kamer terug binnen. Mijn papa had duidelijk verdriet. Hij heeft dat anders

nooit. Hier is iets helemaal niet oké, was mijn onmiddellijke gevoel als 10-jarige. Ik herinner me nog dat ze me aankeken en lief lachten en dat ik reageerde, ja maar ik heb toch geen kanker? En dan is het begonnen."

Ook was er die eindeloze zoektocht
naar begeleiding, hulp en opvang.
Met gelukkig wel een enorme steun
van mijn ouders, broer en zus.

Flo kreeg bestralingen. 30 beurten. Elke dag na school. "Ik droeg al regelmatig haarbanden voor ik ziek was, daardoor viel het gelukkig minder op dat ik er elke dag een moest dragen vanaf dan. Door die bestralingen ben ik mijn haar aan de rechterkant grotendeels verloren. Bovendien voelde ik me zo moe." Die vermoeidheid leidde tot moeilijkheden op school en het kostte de opgroeiende Flo eveneens een flink stuk van haar sociaal leven: naar verjaardagsfeestjes gaan, bij een vriendin blijven slapen, een volledige dag gaan shoppen, ... het zat er allemaal niet in. Ze werd geregeld het mikpunt van gemene opmerkingen. Klasgenootjes vonden haar een gelukzak: zij mocht een toets later doen of zij hoefde niet naar de les te gaan.





Terwijl Flo niets liever wou dan dit wel te doen of te kunnen.

In 2007 bleek uit een controlescan dat de tumor was teruggekomen. Een tweede operatie volgde, en een doorverwijzing naar een experimentele vorm van immuuntherapie ... in een ander ziekenhuis. Er werden witte bloedcellen van Flo afgenomen en geïmmuniseerd tegen de tumor. Om de maand moest ze naar het ziekenhuis voor spuitjes.

Of die immuuntherapie heeft geholpen? "Ik denk het wel, maar ik weet het niet zeker", zegt Flo. In ieder geval werd er drie jaar later nieuwe tumor-groei vastgesteld. Weer een operatie. Deze keer

geen nabehandeling. "Ik slaagde erin mijn humaniora af te maken. Maar nauwelijks was ik in 2011 aan de hogeschool begonnen met een opleiding fotografie of een scan toonde aan dat de tumor er opnieuw was. Deze keer gaven de artsen me een slechte prognose. Ze voorspelden dat ik niet lang meer te leven zou hebben. Ik was juist 18 geworden."

"Ik had geen zin in een nieuwe operatie. Ik was bang en wou nog zoveel doen, maar ik wist ook dat het geen zin had om tijd te verspelen door te stressen. Een verre reis plannen, zo kort voor de operatie, kon niet meer. Mijn mama nam me mee voor enkele dagen naar Londen."

“Positieve ingesteldheid is van groot belang besefte ik, voor de operatie, maar ook enorm voor het herstel. Net voor mijn vierde operatie heb ik mijn ouders nog een keer goed vastgepakt en gezegd ‘Let’s do this shit’. ”

Flo kwam goed uit die vierde operatie. Enkele dagen later kwamen haar artsen met ongelooflijk, fabelachtig, buitengewoon nieuws: er waren geen kwaadaardige cellen meer in de tumor aanwezig. “Ik weet niet of je mag spreken van een medisch wonder, maar zelfs tot op vandaag kan niemand er een verklaring voor vinden.”

Vijf jaar na mijn laatste hersenoperatie heb ik een tekst geschreven en heb die gedeeld op facebook. Die datum voelde aan als een bevrijding. Ik leef terug.

Flo begon ‘hard’ te leven. Ze had veel in te halen. Een volledige jeugd ... tot ze in een diepe put viel. Elf jaar leven met kanker zonder noemenswaardige psychologische begeleiding, het eiste zijn tol. Bovendien vielen er enkele belangrijke personen weg uit haar leven. Een gitzwarte periode ... al het positieve van verder te kunnen leven werd gecounterd door een berg onverwerkte gevoelens en trauma’s. Frustraties, omdat het niet lukte om die gemiste jeugd alsnog in te halen. En de beperkingen opgelegd door het verzwakte lichaam dat al zoveel had meegemaakt. “Ook was er die eindeloze zoektocht naar begeleiding, hulp en opvang. Met gelukkig wel een enorme steun van mijn ouders, broer en zus.”

“Vijf jaar na mijn laatste hersenoperatie heb ik een tekst geschreven en heb die gedeeld op face-

book. Die datum voelde aan als een bevrijding. Ik leef terug. Twee jaar geleden heb ik een rit meegereden in de 1000 kilometer tegen kanker. Ik heb gelukkig een enorme passie gevonden doorheen alles: fotografie. Hier haal ik veel energie uit op verschillende manieren. En, ik heb zopas mijn rijbewijs gehaald. Toen ik dit haalde voelde ik me een stap dichterbij een ‘normaal’ leven. Een leven zoals anderen van mijn leeftijd, iets wat ik eindelijk ook kon.”

Flo’s leven gaat echter met vallen en opstaan, met ups en downs. Niet altijd gemakkelijk, ook niet voor de mensen in haar omgeving, daar is Flo zich bewust van: “Vorig jaar was er opnieuw een medische crisis en moest een goedaardig gezwel aan mijn onderrug worden weggehaald. Maar vandaag zit ik weer vol met ambities. Opnieuw meefietsen met de 1000 kilometer, bijvoorbeeld. Al heb ik er nog wat te weinig voor getraind. Een boek schrijven over mijn weg en ervaringen is iets wat ik al heel lang echt wil doen. Misschien is er een kans dat ik daar wel mensen mee zou kunnen helpen of inspireren. Vergeet niet, ze hebben vier keer in mijn hoofd gesneden en als kind werd ik 30 keer bestraald. Dat draag ik mee.”



7 De toekomst van therapeutisch kankeronderzoek

Het halfvolle glas

De voorbije dertig jaar is onze kennis over de moleculaire en cellulaire biologie achter kanker spectaculair toegenomen. Dat heeft geleid tot een significante toename aan nieuwe geneesmiddelen (zie de eerdere secties in dit dossier). Bovendien hebben farmaceutische en biotechbedrijven nog veel meer nieuwe producten in de pijplijn.

Dat is goed nieuws voor wie aan kanker lijdt, want een aantal van de nieuwe geneesmiddelen maakt echt het verschil. Ze slagen erin om sommige patiënten te genezen en andere gedurende lange tijd te stabiliseren met behoud van levenskwaliteit: denk aan het voorbeeld van imatinib voor chronische myeloïde leukemie (CML) en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST), trastuzumab voor een aantal vrouwen met borstkanker of sommige van de nieuwe immuuncheckpointblokkers voor een deel van de patiënten met melanoom of longkanker.

Andere geneesmiddelen komen dan weer niet aan de verwachtingen tegemoet. Ze remmen vaak wel de groei van een tumor af, maar leiden niet altijd tot een beduidend langere overleving van de patiënt, laat staan tot genezing. Vandaar dat sommige mensen vinden dat het glas eerder halfleeg dan halfvol is: ze benadrukken dat de voelbare vooruitgang voor de kankerpatiënt frustrerend traag verloopt. De lat van de geneesmiddelenontwikkeling moet hoger. Veel hoger, vinden ze.⁴⁸

Klinische studies

Daar proberen artsen en onderzoekers over de hele wereld toe bij te dragen. Naar schatting worden meer dan 1000 geneesmiddelen in klinische studies getest tegen kanker.⁴⁹ Een blik op de website ClinicalTrials.gov leert dat er op dit ogenblik bijna 22.500 klinische kankerstudies geregistreerd staan als 'lopend' of 'gepland'. Dat is een record.

Met een deelname aan 875 lopende of geplande studies zijn Belgische ziekenhuizen en onderzoeksinstituten bijzonder goed vertegenwoordigd. Het betekent concreet dat België deelneemt aan 80 kankerstudies per miljoen inwoners. Daarmee scoren we 1,5 keer beter dan bijvoorbeeld Nederland, 2,5 maal hoger dan Frankrijk en de VS, en liefst 4,7 keer beter dan Duitsland.

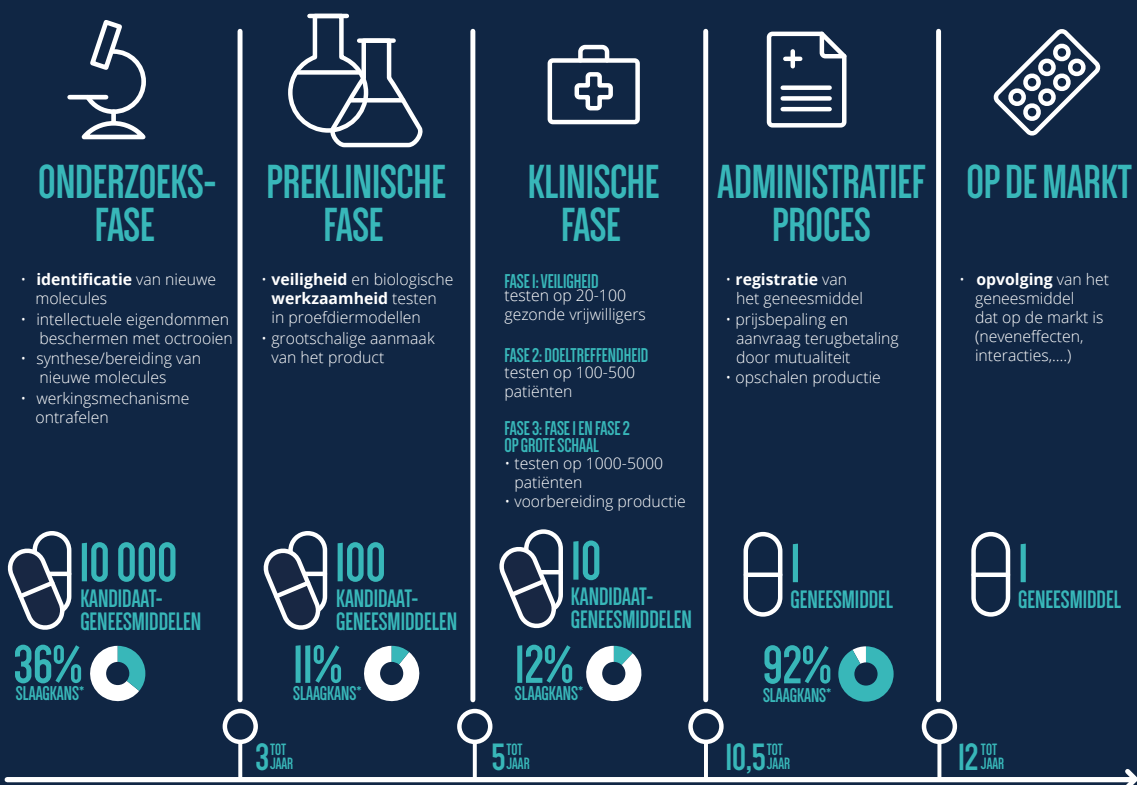
We mogen echter niet vergeten dat, vooraleer een nieuw geneesmiddel tot bij de patiënt geraakt, er een tijdrovend, complex, intensief en duur proces aan vooraf is gegaan (Zie 'De ontwikkeling van een geneesmiddel', p. 56). Klinische studies maken daar deel van uit, maar worden nog voorafgegaan door een preklinische fase en gevolgd door een registratiefase.

Bovendien heeft het onderzoek naar nieuwe kankerbehandelingen af te rekenen met een reeks specifieke uitdagingen in de ontdekkingsfase, maar ook in de preklinische, klinische en goedkeuringsfase. Voor al die uitdagingen moeten we naar creatieve oplossingen zoeken.

DE ONTWIKKELING VAN EEN GENEESMIDDEL

De weg die een molecule aflegt om het tot een erkend geneesmiddel te brengen, is lang en complex. Voor het op de markt komt, wordt elk kandidaat-geneesmiddel uitgebreid getest op veiligheid en doeltreffendheid – doet het geneesmiddel wat we ervan verwachten en op een veilige manier? Deze evaluatie vindt eerst plaats in het laboratorium en op proefdieren (preklinische fase), en vervolgens in klinische studies, die we doorgaans onderverdelen in drie tot vier fasen:

- In een fase I-klinische studie wordt de veiligheid en werking van het geneesmiddel geanalyseerd op een klein aantal vrijwilligers. Er wordt gekeken of er ernstige nevenwerkingen optreden.
- Indien alles veilig blijkt, wordt in fase II-klinische studies op een kleine groep patiënten getest of het kandidaat-geneesmiddel effect heeft in het behandelen van de ziekte (vb. groeit de tumor minder snel, is er minder kans op uitzaaiingen, overleeft de patiënt langer, verbetert zijn levenskwaliteit).
- Indien fase-II hoopvolle resultaten oplevert, wordt een fase III-klinische studie uitgevoerd waarbij in een grote groep patiënten de veiligheid en de efficiëntie van het geneesmiddel verder wordt onderzocht. Enkel wanneer deze resultaten positief zijn, zal een kandidaat-geneesmiddel door de bevoegde overheidsinstanties worden toegelaten op de markt.
- In fase-IV, wanneer het geneesmiddel op de markt is, wordt nog een grotere groep patiënten opgevolgd om eventuele onontdekte bijwerkingen op lange termijn op te sporen.



TOTAALKOST VAN EEN KANKERGENEESMIDDEL
500 MILJOEN – 1,25 MILJARD EURO

NA JAAR 20
VERVALT HET OCTROOI

* slaagkans om naar de volgende fase te gaan

De ontwikkeling van een geneesmiddel in Europa duurt gemiddeld 12,5 jaar en kost om en bij de 500 miljoen tot 1,25 miljard euro. Door die ontwikkelingskostprijs en de hoge risicograad dat een geneesmiddel in een bepaalde fase toch niet brengt wat ervan verwacht wordt, is het voor overheidslaboratoria en -onderzoekscentra nagenoeg onmogelijk om dit hele traject eigenhandig af te leggen. Daarom kan een geneesmiddel bijna nooit worden ontwikkeld zonder de inbreng van het kapitaal én de specifieke expertise van de biotech- en de farmaceutische industrie, ook niet voor kankergeneesmiddelen.

Uitdagingen

Het doelwit in zijn context

Kanker is een complex proces waarin tal van moleculaire en cellulaire processen evolueren in de tijd. De doelwitten (targets) die we vandaag met doelgerichte therapieën, anti-angiogenese of immuuntherapie willen aanvallen, vormen slechts een deel van deze evoluerende processen. Wat vandaag een geschikte target was, is dat misschien morgen niet meer. Tumoren slagen er immers wonderwel in om zich steeds opnieuw aan te passen door alternatieve cellulaire processen te activeren en resistentie te ontwikkelen. Bovendien leeft de tumor in een tumoromgeving die mogelijk ook een invloed kan uitoefenen op zijn groei, invasie en uitzaaiing.

Effectieve behandeling vraagt daarom niet alleen bijkomend onderzoek naar andere doelwitten, maar ook naar een beter begrip van de relaties tussen de diverse celtypes en weefsels in en rond een tumor, van de stofwisselingsreacties die de tumor voeden, van de manier waarop tumorcellen bepaalde geneesmiddelen afbreken of onschadelijk maken, en de mechanismen die invasie en uitzaaiing aansturen.

Betere kankermodellen

Zoals eerder aangegeven spelen proefdieren nog steeds een sleutelrol in het ontrafelen van de fundamentele biologie achter kanker (zie 'Proefdieren in kankeronderzoek', p. 28). Ze zijn echter ook onmisbaar in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen: om de werkzaamheid, veiligheid en juiste dosering ervan te bestuderen, om na te gaan in hoeverre kankercellen weerstand ontwikkelen, om de actiemechanismen te achterhalen, enz. Het zou ethisch onverantwoord zijn om dergelijke initiële experimenten onmiddellijk op patiënten met kanker uit te voeren. Daarom is vooralsnog geen geneesmiddelenontwikkeling mogelijk zonder preklinische fase, met gebruik van proefdiermodellen.

Er stelt zich op dit vlak echter wel een probleem: in 92% van de potentiële kankergeneesmiddelen worden de gunstige resultaten in proefdiermodellen niet bevestigd in klinische studies bij de mens. De oorzaak is het (voorlopig) beperkte vermogen om in diermodellen de complexiteit van het kankerproces bij de mens in al zijn aspecten na te bootsen. Het genereren van betere klinische modellen is tot op vandaag een grote uitdaging in het kankeronderzoek.⁵⁰

Op zich hoeven dat niet noodzakelijk allemaal diervormen te zijn. Ook cellulaire modellen winnen aan kracht. Denk maar aan organoïden – kleine 3D-orgaanjes die in het laboratorium worden opgekweekt en die in zekere mate gelijken op onze eigen organen: hun structuur en hun biochemische functies hebben overeenkomsten met bijvoorbeeld onze lever, of bloedvaten, of darm enz. Ze laten dan ook toe om menselijke ziekten ‘in a dish’ – in een proefbuis of kweekschalen te onderzoeken.⁵¹ Maar ook krachtigere computermodellen die ‘in silico’ interacties in kaart kunnen brengen, worden stilaan onmisbaar in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Op deze manier kan het gebruik van proefdieren worden verminderd. Het is immers een blijvende uitdaging om proefdiergebruik te beperken en toch goede kankermodellen te bekomen.

Aangepaste klinische studies

Biomerkergestuurde studies

Traditioneel gaat het klinisch onderzoek door drie grote fasen, waarbij telkens een toenemend aantal personen deelneemt aan de nieuwe studiefase (zie ‘De ontwikkeling van een geneesmiddel’, p. 56). Pas als bewezen wordt dat het nieuwe middel superieur is aan de standaardbehandeling of gelijkwaardig is, maar bijvoorbeeld minder bijwerkingen geeft of een ander voordeel oplevert, wordt het goedgekeurd door de overheid. In de meeste gevallen wordt het middel dan voorgeschreven aan de hele brede groep van patiënten die lijden aan de ziekte waartegen het middel is ontwikkeld.

In de nieuwe kankergeneeskunde, met steeds meer precisiegeneesmiddelen, worden patiënten op voorhand ‘gepreselekted’ met behulp van biomerkers. Dat principe van preselectie op basis van een biomarkerprofiel wordt ook steeds meer toegepast tijdens klinische studies. Daardoor

worden de studies gericht en zou het slaagpercentage moeten toenemen.

Combinatiestudies

Maar preselectie van patiënten lost het resistentieprobleem niet op. Door op slechts één target te schieten, blijven de vluchtwegen voor de tumor wagenwijd openstaan. Wat is de oplossing?

Er zijn andere voorbeelden uit de geneeskunde die de weg wijzen. Neem hiv en aids. Ook daar werden patiënten aanvankelijk behandeld met één geneesmiddel. De hoeveelheid virussen in hun bloed daalde spectaculair ... om nadien terug te stijgen, ondanks blijvende behandeling. Ook hier was resistentie ontstaan. Het antwoord om de resistentie bij hiv tegen te gaan, was het geven van combinaties van geneesmiddelen, van in het begin.

Alleen is bij kanker de vraag welke van de mogelijke combinaties van de honderden beschikbare geneesmiddelen het meest effectief zijn. Daarvoor zullen we een ander type van klinische studies moeten opzetten dan de traditionele fase III- en fase IV-studies met duizenden deelnemende patiënten. In de oncologie zullen dergelijke massieve monotherapie-klinische studies steeds meer tot het verleden horen. Ze zullen plaats ruimen voor kleinere studies op welgeselecteerde subpopulaties op basis van biomarkerprofielen, met een welgekozen mix van kankergeneesmiddelen.⁵²

De eerste kankertherapieën die bestaan uit een combinatie van meerdere doelgerichte geneesmiddelen of combinaties van doelgerichte middelen met conventionele therapieën (chemo- en/of bestraling) zijn inmiddels het stadium van de klinische studie ontgroeid. Combinatietherapieën vinden een almaar breder toepassingsgebied in de kankerzorg.

Samenwerking en partnerschappen

Om het klinisch kankeronderzoek in deze richting te sturen moeten er nog tal van horden worden genomen. Of zoals de in Brussel gevestigde European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) het stelt: “De identificatie van nieuwe kankergeneesmiddelen vereist dringend een andere aanpak. (...) De complexiteit en de kosten van de ontwikkeling van kankergeneesmiddelen

liggen nu buiten de kennis en de operationele capaciteit van afzonderlijke organisaties (zelfs van de grootste farmabedrijven (nvdr)). Daarom is er een drastische afwijking nodig van de traditionele weg van de ontdekking van geneesmiddelen en zijn er nieuwe vormen van multidisciplinaire partnerschappen en samenwerking nodig om succes te boeken.”⁵³

NIEUWE PARTNERSCHAPPEN VOOR DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE KANKERBEHANDELINGEN

- *Alle relevante gegevens over alle kankerpatiënten moeten toegankelijk en beschikbaar zijn voor analyse en een bijdrage kunnen leveren aan de huidige en toekomstige kennis over kankerzorg en uitkomsten van die zorg. Deze visie op een meer systemische en geïntegreerde aanpak van kankerzorg – die aansluit bij systeembioïologie zoals werd beschreven in het hoofdstuk ‘Onderzoek leidt naar nieuwe inzichten’ – vraagt de verzameling, analyse en integratie van onnoemlijk veel gegevens. Mogelijk moeten we er in de toekomst zelfs van uitgaan dat elke kankerpatiënt sowieso in een of meerdere klinische studies terechtkomt. Om deze belofte van ‘big data’ waar te maken is een versterkt partnerschap nodig tussen patiënten, patiëntenorganisaties, artsen, onderzoekers en ontwikkelaars van nieuwe kankerbehandelingen.^a*
- *Farmaceutische bedrijven moeten veel meer samenwerken. Ze zullen bijvoorbeeld hun geneesmiddelen moeten ‘delen’ tijdens klinische studies. Het zal immers slechts zelden voorkomen dat één bedrijf alle geneesmiddelen in huis heeft die in een ‘combinatiestudie’ met elkaar vergeleken worden.^a*
- *De ontwikkeling van biomerkers gekoppeld aan een behandeling vraagt samenwerking tussen farmabedrijven en bedrijven die diagnostische tests ontwikkelen. De diagnostische en follow-up tests om de behandeling te monitoren kunnen bovendien in de toekomst veel verder gaan dan de moleculaire tests waaraan we vandaag denken. Het is best mogelijk dat we bijvoorbeeld veel meer zullen gebruik maken van metaboliëprofielen om de evolutie van een tumor op te volgen.^{b, c}*
- *Oncologische diensten van ziekenhuizen en onderzoekscentra zullen veel meer in netwerken moeten samenwerken en hun gegevens over patiënten en biomarkerprofielen met elkaar moeten delen. Geen enkel ziekenhuis, zelfs niet de hele grote, zal immers voldoende patiënten met een welbepaald kanker- en biomarkerprofiel kunnen aanleveren voor de grote diversiteit aan studies die nodig zullen zijn. Die samenwerking zal bovendien op internationaal vlak moeten plaatsvinden en vraagt de uitwerking van een digitaal platform om de juiste patiënt, in het juiste ziekenhuis, in de juiste klinische studie te krijgen.^a*
- *Wellicht zullen ziekenhuizen zich in de toekomst ook steeds verder specialiseren en hun expertise veeleer uitbouwen in specifieke kanker domeinen in plaats van dat alle (Belgische) ziekenhuizen ook alle kankerbehandelingen aanbieden. Deze trend tot subspecialisatie is vandaag al ingezet.*

- *Grote academische onderzoekscentra of consortia van centra kunnen een prominenter rol opnemen, niet alleen in de initiële fase van geneesmiddelenonderzoek – de zogenaamde ontdekkingsfase (discovery) – maar ook in de fase van de klinische studies (de ‘development’-fase). Met de mogelijkheid om kleinere, meer toegespitste klinische studies uit te voeren, daalt de kostprijs van die studies en komen ze in het bereik van niet-private onderzoeksinstellingen.^{d,e,f}*
- *Sommigen pleiten ronduit voor een open innovatiemodel waarbij publieke-private partnerschappen een veel grotere rol zullen spelen.^{d,e}*
- *De overheid zal meer zelf moeten investeren in praktijkgerichte klinische studies op terreinen die de commerciële spelers braak laten liggen, maar die wel relevant zijn voor kankerpatiënten, zorgverleners en beleidsmakers.^f*

De kostprijs van innovatieve geneesmiddelen

Een pijnpunt blijft ongetwijfeld de kostprijs van nieuwe kankergeneesmiddelen. Behandelingen die vele tienduizenden euro per jaar kosten, zijn geen uitzondering meer. In principe wordt de prijs bepaald door de kosten voor ontwikkeling en productie, de grootte van de doelgroep en de maatschappelijke meerwaarde van het medicijn. Daardoor zijn geneesmiddelen voor kleine doelgroepen en/of geneesmiddelen met een grote impact op de levensduur en levenskwaliteit van de patiënt vaak erg duur.

De vraag is of we die prijzen kunnen blijven betalen, zeker nu in de toekomst combinaties van precisiegeneesmiddelen en mogelijk ook immunotherapie voor steeds meer patiënten een oplossing zullen vormen. In 2015 ging 5% van het totale Belgische geneesmiddelenbudget (ongeveer 4 miljard euro) naar innovatieve kankerbehandelingen. Een recente studie voorspelt dat dit bedrag tegen 2020 zal toenemen tot ongeveer 9%. Dit vertegenwoordigt een bedrag van ruim 500 miljoen euro. Dit zou, op zeven jaar tijd, een verdrievoudiging zijn van het budget dat in 2013 werd gespendeerd aan kankergeneesmiddelen.⁵⁴

Stefan Gijssels

“Er wordt vaak gezegd dat kankerbehandelingen duur zijn en dan vooral de geneesmiddelen. Wel, mijn totale behandeling heeft 60.000 euro gekost, waarvan 5.000 euro aan geneesmiddelen. Vandaag betalen we in België per inwoner per jaar 40 euro voor alle gebruikte kankermedicijnen. Dat lijkt me toch niet overdreven veel.”

“Ik heb er geen probleem mee dat bedrijven winst maken op de geneesmiddelen die ze hebben uitgevonden. Onze samenleving draait nu eenmaal op winst. Dat is de motor. Niettemin is er voor iedereen een maatschappelijke verantwoordelijkheid. Een stuk van die winst moet opnieuw worden geïnvesteerd in onderzoek. Moest ik baas van een farmaceutisch bedrijf zijn, dan doe ik dat niet puur uit menslievendheid, maar wel om vooruitziend te zijn. Want alleen door te investeren, kan je ook in de toekomst winst maken. Zo is de cirkel rond. Maar helaas heb ik het nooit tot baas geschopt.”

Op verschillende niveaus en in diverse kringen wordt nagedacht hoe we de betaalbaarheid van kankerbehandelingen kunnen waarborgen. Landen als het Verenigd Koninkrijk stellen een drempelprijs in waarboven een bepaalde behandeling niet wordt terugbetaald. Nederland gaat soms ook die richting uit. Andere landen zoeken naar flexibelere oplossingen. Bijvoorbeeld het organiseren van ‘groepsaankopen’, waarbij een groep van ziekenhuizen, ziekteverzekeraars of ziekenfondsen gezamenlijk medicatie aankopen. Dat versterkt hun onderhandelingspositie en verlaagt de prijs.

Een dergelijk systeem kan ook internationaal uitgebouwd worden, waarbij een groep van landen gezamenlijk onderhandelt over de kostprijs van een geneesmiddel. België, Nederland, Luxemburg en Oostenrijk doen dit nu al voor geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen en wensen dit in de toekomst uit te breiden. Er worden ook ‘pay for cure’-contracten afgesloten met fabrikanten. Een geneesmiddel wordt dan pas terugbetaald indien de patiënt er effectief beter van wordt. Voor patiënten bij wie de therapie niet effectief is, betaalt de overheid niet en draait de fabrikant

op voor de kosten. Er worden nog andere en steeds meer diverse types van overeenkomsten afgesloten om de prijzen te drukken.

Niettemin blijven velen zich afvragen hoe kankerbehandelingen in de toekomst betaalbaar kunnen blijven. In alle geval gaat dit alleen lukken als alle betrokkenen zich verantwoordelijk gedragen en denken vanuit een gemeenschappelijk belang op lange termijn.⁵⁵



Het verhaal van _____

ELS EN HARRY, OUDERS VAN FLO

"Flo mocht die dag naar huis. Vier dagen na haar hersenoperatie. Toen mijn man en ik om 12 uur in het ziekenhuis aankwamen, werden we even apart genomen en werd ons verteld dat de tumor in Flo haar hoofd kwaadaardig was", vertellen Els Bortier en Harry De Geyndt. "Wat eerst omschreven was als een mogelijke haard van epilepsie, een vasculaire malformatie, bleek uiteindelijk een kwaadaardige tumor. Ergens tussen graad 2 en 3, daar waren de artsen nog niet uit. Twee uur later stonden we buiten. Dat was het dan, daar moesten we het mee doen."

"De communicatie tussen het ziekenhuis en ons als ouders verliep niet altijd optimaal", herinnert Els Bortier zich. "De manier waarop werd meegedeeld dat Flo een nieuwe tumor had, de datum voor een nieuwe operatie, en vooral de coördinatie en afspraken tussen de artsen in de twee ziekenhuizen tijdens maar vooral na de immuuntherapie verliepen eigenlijk niet goed. Het is 10 jaar en meer geleden, ik hoop dat dat nu allemaal beter geregeld is."

"Ik had in die tijd sterk het gevoel dat die twee ziekenhuizen en hun artsen in een soort van

onderlinge concurrentiestrijd waren verwickeld," voegt Harry toe, "maar toch ga je in het verhaal mee, want je wil het beste voor je kind. Je wil echt dat je kind beter wordt en geneest. Daar doe je alles voor. Zelfs behandelingen die nog heel experimenteel zijn en die geen garanties bieden."

"Na de tweede operatie van Flo besepte ik dat we het als gezin heel moeilijk zouden krijgen. De impact van een kind met kanker is zó onbeschrijflijk groot op een gezin. Als ouder verwerk je dat elk op je eigen manier, en daarin moet je elkaar ook respecteren", zegt Els. "Bovendien was Flo de jongste van drie. Onze andere twee kinderen hadden ook recht op aandacht. Ook zij kampten met hun emoties."

"Ik heb mijn werk als leerkracht kleuteronderwijs uiteindelijk opgegeven", geeft Els aan. "Ik wilde er zijn voor mijn gezin. Voor heel mijn gezin. Niet alleen voor Flo. Men zegt wel eens dat zo'n ziekte de familiebanden aanhaalt en een gezin sterker maakt. Dat is heel relatief, weet je. Je staat er toch vaak helemaal alleen voor. Ik heb het gevoel dat wij echt te weinig opvang en ondersteuning hebben gekregen. Vergeet immers ook niet de



We zijn blij en dankbaar om wat wél is.
Blij omdat we nog mogen en
kúnnen vechten om Flo.

praktische kanten: de vele doktersbezoeken, in en uit het ziekenhuis, de vele emoties ... als ik mijn job niet had opgegeven, was ons gezin misschien wel uit elkaar gevallen. Dan stonden we zeker niet zo sterk als we nu staan. We zijn blij en dankbaar om wat wél is. Blij omdat we nog mogen en kúnnen vechten om Flo. Maar er waren zware momenten."

"Natuurlijk zijn er ook mooie herinneringen," aldus Els. "Ik heb af en toe verrassingen georganiseerd voor Flo. Kleine dingen – maar groot in gevoel. Maar ook hoe Flo haar weg vond in de speel- en leefruimte van de afdeling kinderoncologie in het ziekenhuis. De activiteiten en uitstappen die de psychologe en spelbegeleiders organiseerden ... daar kon Flo zo van genieten, maar ik ook als mama of zelfs het hele gezin. Door de aanwezigheid van andere gezinnen voelden we dat we niet de enigen waren die deze strijd aangingen." Dat gevoel is gebleven want het gezin gaat nog elk jaar naar de Kinderkankerday in Planckendaal op de eerste zondag van oktober. Dat is vaste prik.

"Je voelt begrip en onbegrip in je omgeving als je een kind met kanker hebt", leggen Els en Harry uit. "Enerzijds heerst er een soort onbegrip gekoppeld aan onwetendheid. Niemand weet wat het betekent, wat je voelt, door welke hel je gaat. Alleen ouders die dat zelf hebben meegemaakt, kunnen dat begrijpen. Alleen zij kennen die wereld. Ook het onbegrip van jonge mensen uit de omgeving van Flo en het sociale isolement waar ze mee te maken kreeg, waren hard om te zien. En toch, er zijn ook mensen uit onze omgeving die Flo zijn blijven bezoeken. Die niet alleen klaarstonden bij de eerste operatie, maar ook nog bij de vierde. Bij elke operatie werden het er minder, maar de kleine groep die gebleven is, was voor ons zó belangrijk om het vol te houden."

"Ik wilde absoluut iets doen voor het goede doel", zegt Harry. "Iets voor Flo, maar ook voor anderen. Een collega op het werk kwam met een zot voorstel: een gesponsorde fietstocht van twee weken van Brussel naar Florence – toepasselijk met een dochter die Flo heet, niet? Met ons gezin hebben we 10.000 euro opgehaald, een deel voor 'De apelpeluin', de speel- en leefruimte voor de kinderen met kanker in het UZ Brussel en een deel voor 'Make a Wish'."

"Ergens in 2012, na de vierde operatie van Flo, kwam ik in contact met de organisatie van de 1000 km voor Kom op tegen Kanker", vervolgt Harry. "Sinds de derde editie neem ik deel als solorijder. Ik rijd zelf de volledige 1000 km. Tja, ik kreeg de microbe te pakken: de fysieke en mentale uitdaging, de missie, de sfeer, de verbondenheid tussen de deelnemers." "Elk jaar sprokkelen we 5000 euro bij elkaar", neemt Els over. "Vooral met ons gezin. We beschikken niet over een netwerk vanuit ons beroepsleven, zoals vele andere deelnemers. Dus we moeten geld verzamelen via een

happening, een spaghetti-feest, wijnverkoop ... noem maar op. Hierbij kunnen we elk jaar rekenen op de hulp van mensen die ons gezin willen steunen en samen met ons willen opkomen tegen kanker."

Ik wilde absoluut iets doen voor het goede doel. Iets voor Flo, maar ook voor anderen.

De ouders van Flo denken met weemoed terug aan die keer, twee jaar geleden, dat Flo het laatste deel van de 1000 km meefietste. Er is toen zoveel losgekomen. Dat laat je niet onberoerd. Als Harry samen met Flo over de kasseitjes in Mechelen dokkert, op weg naar de finish, schieten hem zoveel beelden te binnen: Flo in het ziekenhuis, Flo die noodgedwongen zo snel volwassen werd, Flo die blijft vechten, die zich moeizaam een weg zoekt in het leven ...

Harry: "Zelfs al heb je 1000 km in de benen, je ziet vooral hoe je blonde krullenbol van een dochter zich inspant op haar fiets. Hoe vastbesloten ze is om de eindmeet te halen, kost wat kost, met haar ijzeren wil om door te zetten. Je bent bezorgd, maar ook trots. Fysiek ben je leeg, maar mentaal loop je boordevol energie."

"Eenmaal over de eindmeet vliegt Flo in mijn armen", herinnert Els zich, "ze laat daarbij een gil vanuit haar diepste binnenste ... die schreeuw staat eeuwig in mijn geheugen en hart gegrift. Ik hoor hem nog steeds ... alsof ze haar hele levensverhaal samenbalde in die ene kreet."



8 Blijven vechten...

In de jaren 1970 kondigde Richard Nixon, de toenmalige president van de VS 'the war on cancer' af. We zijn bijna 50 jaar verder en de oorlog tegen kanker is nog lang niet gewonnen. Wel staan we aan de vooravond van een nieuwe fase in de strijd tegen kanker: dankzij nieuwe wetenschappelijke inzichten, technologische innovaties en nieuwe therapieën zijn de vooruitzichten op succes groter dan ooit. Er is hoop dat we kanker ooit kunnen bedwingen, al moeten we het voorlopig doen met de wens om van kanker een chronische ziekte te maken die niet langer dodelijk is, waarvoor de patiënt een continue behandeling krijgt die liefst zo weinig mogelijk last genereert.

Het menselijk genoomproject en de daaruit voortvloeiende technologieën hebben ons bevestigd dat kanker in oorsprong een ziekte van het genoom, van het DNA is en dat elke tumor zijn eigen signatuur van DNA-wijzigingen draagt, die de kankergroei aanstuurt. Alhoewel elke tumor, moleculair gezien, uniek en heterogeen is, zijn er toch bepaalde reactieketens en celsystemen die herhaaldelijk worden getroffen. Deze gemeenschappelijke kenmerken worden ook wel de 'hallmarks' van kanker genoemd, of zoals in dit dossier, het werkelijke gelaat van kanker. Ze vormen de basis voor onderzoek naar nieuwe biomerkers en naar geneesmiddelen die doelgericht op deze reactieketens inwerken.

Een ander snel ontwikkelend onderzoeksgebied kijkt voorbij de tumorcel en focust op de omgeving van de tumor. Immers, gezonde cellen uit

die omgeving worden gemanipuleerd, ja zelfs gekaapt, door de tumorcellen om hun eigen groei te bevorderen en te kunnen uitzaaien. Inzicht krijgen in de interactie tussen de tumor en zijn omgeving kan de poorten naar nieuwe behandelingen openen.

Krachtige computers en nieuwe rekenmethoden maken het mogelijk exponentieel groeiende gegevensbanken met moleculaire en klinische data te assembleren, te beheren en te analyseren. Via 'big data' worden niet alleen onbekende verbanden ontdekt, ze zijn ook cruciaal voor het genereren van voorspellende modellen van kankerprogressie en nieuwe therapeutische mogelijkheden. Al blijft het een uitdaging om al deze nieuwe ontwikkelingen in te passen in een coherent en integratief inzicht in de biologie van kanker en om te zetten in nieuwe therapeutische mogelijkheden, in vroege detectie en screening, en vooral in succesvolle preventie.

Nooit hebben er zoveel nieuwe geneesmiddelen in de onderzoekspijplijn gezeten. Soms leiden die tot ongeziene succesverhalen, al beseffen we telkens dat één zwaluw de lente niet maakt. We moeten in een open samenwerking tussen patiënten, artsen, onderzoekers, overheid en industrie blijven zoeken naar betere therapeutische opties. Dat vraagt geduld, investeringen en volharding ... om te blijven vechten tegen kanker.

Meer lezen

Mukherjee, S. De keizer alles ziektes, een biografie van kanker. De Bezige Bij, 2016.

Lardon, F. Naar een wereld zonder kanker? Hoe wetenschap de ziekte overwint. Uitgeverij Manteau, 2017.

Verdievel, L. Gevoel voor tumor. Lannoo, 2018.

Alles over kanker, www.allesoverkanker.be en www.komoptegenkanker.be (websites powered door Kom op tegen kanker)

Stichting tegen kanker, www.kanker.be

VIB en kankeronderzoek, www.vib.be/kanker

Darmkanker, www.stopdarmkanker.be

Prostaatkanker, www.prostaatkanker.be

Leukemie, www.wildgroei-vzw.be

9 Referenties

ALGEMENE TEKSTREFERENTIES

- 1 Stichting Kankerregister. Cancer Burden in Belgium. 2004-2013. D/2015/11.846/2.
- 2 Stichting Kankerregister. Cancer incidence projections in Belgium. 2015 to 2025. D/2017/11.846/1.
- 3 Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, et al. : Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0 (20.12.2017). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu, geraadpleegd op 3/1/2018>.
- 4 Knaut FM, Arreola-Omelas H, Méndez O, Alsan M, Seinfeld J, et al. The global economic burden of cancer. Chapter 6.7. in World Cancer Report 2014. Stewart BW, Wild CP, editors. pp. 576-583.
- 5 EUROSTAT – Europese Unie in cijfers – Ontwikkeling economie. https://www.europa-nu.nl/id/vh6tqk1kv3pv/europese_unie_in_cijfers
- 6 Cancer Etiology. Chapter 2. World Cancer Report 2014. Stewart BW, Wild CP, editors. pp. 82-183.
- 7 Weinberg RA. Coming full circle-from endless complexity to simplicity and back again. Cell. 2014 Mar 27;157(1):267-71. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.004. Review.
- 8 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review.
- 9 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Review.
- 10 Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. Am J Cancer Res. 2017 May 1;7(5):1016-1036. eCollection 2017. Review.
- 11 Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013 Mar 29;339(6127):1546-58. doi: 10.1126/science.1235122.
- 12 Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang FT, Zhou TT, Liu B, Bao JK. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Prolif. 2012 Dec;45(6):487-98. doi: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x. Epub 2012 Oct 3. Review.
- 13 Jain RK, Carmeliet P. SnapShot: Tumor angiogenesis. Cell. 2012 Jun 8;149(6):1408-1408.e1. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.025. PubMed PMID: 22682256.
- 14 Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. Cell. 2008 Sep 5;134(5):703-7. doi: 10.1016/j.cell.2008.08.021.
- 15 Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. Semin Cancer Biol. 2012 Feb;22(1):23-32. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.004. Epub 2011 Dec 24. Review.
- 16 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332.
- 17 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- 18 Yang L, Lin PC. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. Semin Cancer Biol. 2017 Dec;47:185-195. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.001.
- 19 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001 Feb 17;357(9255):539-45. Review.
- 20 Bizzarri M, Cucina A, Conti F, D'Anselmi F. Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis. Acta Biotheor. 2008 Sep;56(3):173-96. doi: 10.1007/s10441-008-9047-8.
- 21 Soto AM, Sonnenschein C. One hundred years of somatic mutation theory of carcinogenesis: is it time to switch? Bioessays. 2014 Jan;36(1):118-20. doi: 10.1002/bies.201300160.
- 22 Vicente C, Cools J. The genomic landscape of adult T cell leukemia/lymphoma. Nat Genet. 2015 Nov;47(11):1226-7. doi: 10.1038/ng.3428.
- 23 Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. 2016 Jun 2;534(7605):47-54. doi: 10.1038/nature17676.
- 24 Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, Bamford S, Bindal N, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D777-D783. doi: 10.1093/nar/gkw1121.
- 25 Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec 8. doi: 10.1038/nrd.2017.226.
- 26 Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):717-29. doi:10.1056/NEJMoa1602253.
- 27 Brown D, Smeets D, Székely B, Larsimont D, Szász AM, et al. Phylogenetic analysis of metastatic progression in breast cancer using somatic mutations and copy number aberrations. Nat Commun. 2017 Apr 20;8:14944. doi: 10.1038/ncomms14944. Erratum in: Nat Commun. 2017 Jun 06;8:15759.
- 28 Zhao H, Thienpont B, Yesilyurt BT, Moisse M, Reumers J, et al. Mismatch repair deficiency endows tumors with a unique mutation signature and sensitivity to DNA double-strand breaks. Elife. 2014 Aug 1;3:e02725. doi: 10.7554/eLife.02725.
- 29 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):883-892. doi: 10.1056/NEJMoa1113205. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Sep 6;367(10):976.
- 30 Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Aug;10(8):472-84. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.110.

- 31 Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Jan 18, pii: eaar3247. doi: 10.1126/science.aar3247.
- 32 Zhang F, Zhang Y, Zhao W, Deng K, Wang Z, et al. Metabolomics for biomarker discovery in the diagnosis, prognosis, survival and recurrence of colorectal cancer: a systematic review. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(21):35460-35472. doi: 10.18632/oncotarget.16727. <https://www.imec-int.com/nl/imec-magazine/imec-magazine-oktober-2017/liquid-biopsy-een-nieuwe-tool-voor-kankerspecialisten>
- 33 Bevolkingsonderzoek.be, Jaarrapport 2017. <https://www.bevolkingsonderzoek.be/nl/jaarrapport-2017>
- 34 Zhang J, Rector J, Lin JQ, Young JH, Sans M, et al. Nondestructive tissue analysis for ex vivo and in vivo cancer diagnosis using a handheld mass spectrometry system. *Sci Transl Med*. 2017 Sep 6;9(406). pii: eaan3968. doi: 10.1126/scitranslmed.aan3968.
- 36 Shirato H. Time has come for proton and carbon beam therapy. *Int J Clin Oncol*. 2018 Mar 8. doi: 10.1007/s10147-018-1263-x.
- 37 Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):298-307. doi: 10.1038/nature10144.
- 38 Jain RK, Carmeliet P. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell*. 2012 Jun 8;149(6):1408-1408.e1. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.025.
- 39 Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3190-200. doi: 10.1172/JCI70212.
- 40 Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jun;9(6):XE01-XE05. doi: 10.7860/JCDR/2015/12016.6135.
- 41 Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
- 42 Brahmer J, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small lung cancer (NSCLC) : Clinical characteristics of long term survivors. Abstract CT077, AACR, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT077, 2017.
- 43 Li Y, Li F, Jiang F, Lv X, Zhang R, et al. Mini-Review for Cancer Immunotherapy: Molecular Understanding of PD-1/PD-L1 Pathway; Translational Blockade of Immune Checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 18;17(7). pii: E1151. doi: 10.3390/ijms17071151.
- 44 Mullard A. Can innate immune system targets turn up the heat on 'cold' tumours? *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Dec 28;17(1):3-5. doi: 10.1038/nrd.2017.264.
- 45 Anguille S, Smits EL, Bryant C, Van Acker HH, Goossens H, et al. Dendritic Cells as Pharmacological Tools for Cancer Immunotherapy. *Pharmacol Rev*. 2015 Oct;67(4):731-53. doi: 10.1124/pr.114.009456.
- 46 Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Jun;13(6):370-83. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.36.
- 47 NIH National Cancer Institute, CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to treat Their Cancers. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
- 48 Hait WN. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Apr;9(4):253-4. doi: 10.1038/nrd3144.
- 49 Grogan K. Nearly 1,000 cancer drugs in development in USA. *Pharma Times Online*, 1 juni 2012.
- 50 Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res*. 2014 Jan 15;6(2):114-8. eCollection 2014.
- 51 Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1586-1597. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.082.
- 52 Tursz T, Bernards R. Hurdles on the road to personalized medicine. *Mol Oncol*. 2015 May;9(5):935-9. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.009.
- 53 Lacombe D, Tejpar S, Salgado R, Cardoso F, Goulinopoulos V, et al. European perspective for effective cancer drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Aug;11(8):492-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.98.
- 54 Van Dyck W, & Geldof T. 2015. The Oncology horizon scanning project, Vlerick HMC Report 2015-1. Brussels: Vlerick Healthcare Management Centre.
- 55 Vlaamse Liga tegen Kanker. Hoe blijft de kankerbehandeling betaalbaar? Aanbevelingen voor een kwaliteitsvolle, toegankelijke en duurzame kankerzorg. Oktober 2013.

REFERENTIES VAN KADERSTUKKEN

Vier op de tien kankers zijn toe te schrijven aan levensstijl

- a. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov 21. doi: 10.3322/caac.21440.

Proefdieren in kankeronderzoek

- a. Yamagiwa K IK. Experimental Study of the Pathogenesis of Carcinoma. *Journal of Cancer Research*. 1918;3(1):1-29.
- b. Rous P. A Transmissible Avian Neoplasm. (Sarcoma Of The Common Fowl.). *J Exp Med*. 1910 Sep 1;12(5):696-705.
- c. Martin GS. The hunting of the Src. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001Jun;2(6):467-75.
- d. Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science*. 1977 Aug 26;197(4306):893-5.
- e. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996 Apr 4;380(6573):435-9.
- f. Wenes M, Shang M, Di Matteo M, Goveia J, Martín-Pérez R, et al. Macrophage Metabolism Controls Tumor Blood Vessel Morphogenesis and Metastasis. *Cell Metab*. 2016 Nov 8;24(5):701-715. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.008.
- g. Köhler C, Nittner D, Rambow F, Radaelli E, Stanchi F, et al. Mouse Cutaneous Melanoma Induced by Mutant BRAf Arises from Expansion and Dedifferentiation of Mature Pigmented Melanocytes. *Cell Stem Cell*. 2017 Nov 2;21(5):679-693.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.08.003.
- h. Responsible VIB research: the importance of doing research in the correct way, <http://www.vib.be/en/about-vib/Documents/Responsible%20VIB%20research.pdf>
- i. De 3V's: verminderen, vervangen, verfijnen, <https://www.kuleuven.be/proefdieren/onderzoek-1/de-3v-3r-verminderen-vervangenverfijnen-reduction-2013-replacement-2013-refinement>

Bestaande moleculaire tests en tests in ontwikkeling

- a. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, Manso L, Ghanem I, et al. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *Breast*. 2014 Aug;23(4):423-8. doi: 10.1016/j.breast.2014.02.011.
- b. Verhelst X, Vanderschaeghe D, Castéra L, Raes T, Geerts A, et al. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):2750-2758. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1500.
- c. Wenes M, Shang M, Di Matteo M, Goveia J, Martín-Pérez R, et al. Macrophage Metabolism Controls Tumor Blood Vessel Morphogenesis and Metastasis. *Cell Metab*. 2016 Nov 8;24(5):701-715. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.008.

De biologie achter precisiegeneesmiddelen

- a. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
- b. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- c. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, et al. International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28;346(9):645-52.
- d. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472-80.
- e. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.

Lekkende vaten ... de achilleshiel van tumoren

- a. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med*. 2002 Aug;8(8):831-40.
- b. Dewerchin M, Carmeliet P. Placental growth factor in cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Nov;18(11):1339-54. doi: 10.1517/14728222.2014.948420.
- c. Jain RK, Carmeliet P. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell*. 2012 Jun 8;149(6):1408-1408.e1. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.025.
- d. Welte J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3190-200. doi: 10.1172/JCI70212.
- e. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, Queiroz KC, Borgers G, et al. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells. *Nature*. 2015 Apr 9;520(7546):192-197. doi: 10.1038/nature14362.
- f. Cantelmo AR, Conradi LC, Brajic A, Goveia J, Kalucka J, et al. Inhibition of the Glycolytic Activator PFKFB3 in Endothelium Induces Tumor Vessel Normalization, Impairs Metastasis, and Improves Chemotherapy. *Cancer Cell*. 2016 Dec 12;30(6):968-985. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.006.
- g. Draoui N, de Zeeuw P, Carmeliet P. Angiogenesis revisited from a metabolic perspective: role and therapeutic implications of endothelial cell metabolism. *Open Biol*. 2017 Dec;7(12). pii: 170219. doi: 10.1098/rsob.170219.
- h. Rohlenova K, Veys K, Miranda-Santos I, De Bock K, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Trends Cell Biol*. 2018 Mar;28(3):224-236. doi: 10.1016/j.tcb.2017.10.010.
- i. Wong BW, Wang X, Zecchin A, Thienpont B, Cornelissen I, et al. The role of fatty acid β -oxidation in lymphangiogenesis. *Nature*. 2017 Feb 2;542(7639):49-54. doi: 10.1038/nature21028.

De biologie achter dendritische celvaccinatie

- a. Van Tendeloo VF, Van de Velde A, Van Driessche A, Cools N, Anguille S, et al. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 3;107(31):13824-9. doi: 10.1073/pnas.1008051107.
- b. Anguille S, Van de Velde AL, Smits EL, Van Tendeloo VF, Juliusson G, et al. Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1713-1721. doi: 10.1182/blood-2017-04-780155.
- c. Wilgenhof S, Van Nuffel AM, Benteyn D, Corthals J, Aerts C, et al. A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2686-93. doi: 10.1093/annonc/mdt245.
- d. Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, van Baren N, Lucas S, et al. Phase II Study of Autologous Monocyte-Derived mRNA Electroporated Dendritic Cells (TriMixDC-MEL) Plus Ipilimumab in Patients With Pretreated Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1330-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4121.
- e. Sabado RL, Bhardwaj N. Cancer immunotherapy: dendritic-cell vaccines on the move. *Nature*. 2015 Mar 19;519(7543):300-1. doi: 10.1038/nature14211.
- f. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.

Nieuwe partnerschappen voor de ontwikkeling van kankerbehandelingen

- a. Hsu ER, Klemm JD, Kerlavage AR, Kusnezov D, Kibbe WA. Cancer Moonshot Data and Technology Team: Enabling a National Learning Healthcare System for Cancer to Unleash the Power of Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 May;101(5):613-615. doi: 10.1002/cpt.636.
- b. Tursz T, Bernards R. Hurdles on the road to personalized medicine. *Mol Oncol*. 2015 May;9(5):935-9. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.009.
- c. Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Dec 8. doi: 10.1038/nrd.2017.226.
- d. Salgado R, Moore H, Martens JWM, Lively T, et al. Steps forward for cancer precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jan;17(1):1-2. doi: 10.1038/nrd.2017.218.
- e. Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, Bernards R. How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):579-583. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.034.
- f. Vandenbroeck Ph, Raeymaekers P, Wickert R, Becher K, Goossens J, et al. Future scenarios about drug development and drug pricing. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian. Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 271. D/2016/10.273/59

Dit dossier kwam tot stand dankzij de waardevolle bijdrages van heel wat mensen. Oprechte dank aan Flo De Geyndt, Harry De Geyndt, Els Bortier, Stefan Gijssels, Katrien Vanderostyne, Dirk Veldeman, Lies Serrien, (KanActief en KanActief+) voor de moedige getuigenissen. Peter Carmeliet, Diether Lambrechts, Massimiliano Mazzone, Katie Van Geyte van het VIB-KU Leuven Centrum voor Kankerbiologie en het Leuvens kankerinstituut, Pieter Rondou en de artsen van Cancer Research Institute Ghent (www.crig.ugent.be), Karen Geboes (UZ Gent) , Mark Stoops (huisarts Kasterlee), en Liesbet Van Eycken en Frédéric Calay (Stichting Kankerregister), veel dank voor jullie expertise.

Basisonderzoek in de levenswetenschappen, dat is de kernactiviteit van VIB. VIB is een onafhankelijke onderzoeksinstelling waar zo'n 1.500 topwetenschappers uit binnen- en buitenland baanbrekend basisonderzoek verrichten. Ze verleggen hiermee de grenzen van onze kennis over de moleculaire mechanismen die het functioneren van het menselijk lichaam, planten en micro-organismen regelen.

Dankzij een nauwe samenwerking met de Vlaamse universiteiten UGent, KU Leuven, UAntwerpen, Vrije Universiteit Brussel en UHasselt, en een stevig investeringsprogramma bundelt VIB de collectieve wetenschappelijke expertise van al zijn onderzoeksgroepen in één instituut. De resultaten van dat onderzoek worden via technologie transfer vertaald naar concrete toepassingen voor de samenleving zoals nieuwe diagnostica, geneesmiddelen, behandelmethodes en landbouwinnovaties. Deze toepassingen worden vaak ontwikkeld door jonge startbedrijven die ontstaan zijn uit VIB of via een samenwerking met bestaande bedrijven. Op die manier wordt er ook bijkomende tewerkstelling gecreëerd en slaan we de brug tussen onderzoek en ondernemerschap.

VIB neemt ook actief deel aan het publieke debat over biotechnologie door wetenschappelijk onderbouwde informatie te ontwikkelen en te verspreiden. Meer info op www.vib.be.

VIB

Rijvisschestraat 120
9052 Gent
België
Tel. +32 9 244 66 11
Fax +32 9 244 66 10
info@vib.be
Meer info op www.vib.be

V.U. Jo Bury, Rijvisschestraat 120, 9052 Gent, België - D/2018/12.267/2

