

A stylized illustration of a crab in shades of red and orange, positioned behind the title and subtitle text.

Kanker

Over de laatste
ontwikkelingen in het
kankeronderzoek

Carla van Gils
Elisabeth de Vries
e.a.

Kanker

Over de laatste ontwikkelingen in het kankeronderzoek

Redactie:

prof. dr. Carla van Gils

prof. dr. Elisabeth de Vries

dr. Jannes van Everdingen

dr. ir. Astrid van de Graaf (eindredactie)

Joy Kerklaan, MSc (bureaucoördinator)

Infographics:

Eva Dekker, BSc

Ymke Pas



Over stichting Biowetenschappen en Maatschappij

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) is in 1969 op initiatief van prinses Beatrix en prins Claus opgericht om het Nederlandse en Vlaamse publiek te informeren over ontwikkelingen binnen de biowetenschappen (life sciences) en de daaraan verbonden maatschappelijke implicaties te bespreken. BWM verspreidt daartoe, zowel online als gedrukt, populairwetenschappelijke informatie over actuele thema's in de gezondheids- en biowetenschappen, geschreven door vooraanstaande wetenschappers. BWM verschaft inzicht in actuele en toekomstige ontwikkelingen en toepassingen van de biowetenschappen en de betekenis en gevolgen daarvan voor mens, natuur en maatschappij. De thema's worden zorgvuldig geselecteerd op maatschappelijke relevantie.

Vier keer per jaar worden publicaties uitgebracht in de vorm van boeken en cahiers die beschikbaar zijn via de boekhandel en via de webshop van BWM. Alle online informatie is kosteloos beschikbaar via de website.

www.biomaatschappij.nl



© 2023 stichting Biowetenschappen en Maatschappij

Omslag en vormgeving: Nico Richter

© Illustraties: zie de afzonderlijke illustraties

ISBN 978 90 8803 123 6 | NUR 882

Alle rechten voorbehouden | All rights reserved
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd
en/of openbaar gemaakt door middel van druk,
fotokopie of op welke andere wijze en/of
door welk ander medium ook, zonder voorafgaande
schriftelijke toestemming van de uitgever.

www.uitgeverijlias.nl



INHOUD

Voorwoord 9

– Carla van Gils & Elisabeth de Vries

Inleiding 11

1 Wat is kanker? 15

– Irene Zaalberg & Susanne Lens

2 Kanker in Nederland, trends en voorspellingen 23

– Valery Lemmens

3 Effect van leefstijl en omgeving op het ontstaan van kanker 30

3.1 Voeding en kanker 30

– Jaap Seidell

Kader Alcohol en kanker 33

– Leo Schouten

3.2 Roken en kanker 34

– Wanda de Kanter

3.3 Effect van omgevingsfactoren op het ontstaan van kanker 36

– Roel Vermeulen

Kader HPV-vaccinatie van jongeren tegen kanker 41

– Folkert van Kemenade

- 4 **Vroegtijdig opsporen** 43
 - 4.1 Kankerscreening ‘op maat’: wat past bij jouw risico? 43
 - Mireille Broeders
 - Kader** Kun je kanker vaststellen in iemands adem? 46
 - Milou van Riswijk, Yonne Peter & Peter Siersema
 - 4.2 Vroegtijdige opsporing van borstkanker 47
 - Christi van Asperen, Inge Lakeman & Peter Devilee
 - 4.3 Bevolkingsonderzoek darmkanker: succesvol, maar het kan altijd beter 49
 - Evelien Dekker
 - 5 **Diagnostiek** 53
 - 5.1 Diagnostiek van kanker: de rol van de patholoog 53
 - Paul van Diest
 - 5.2 Weefsel- en vloeibare bipten bij longkanker 56
 - Paul van der Leest, Anthonie van der Wekken, Jeroen Hiltermann, Wim Timens & Ed Schuuring
 - 5.3 Endoscopie: het onbekende laten schijnen 59
 - Wouter Nagengast
 - 5.4 De scan bij nucleaire geneeskunde 61
 - Julie Nonnekens & Erik Verburg
 - 6 **Behandeling van kanker** 64
 - 6.1 Met precisie opereren: licht in de duisternis 65
 - Schelto Kruijff
 - 6.2 Bestralen 68
 - 6.2.1 Precisiebestraling 68
 - Jan Lagendijk
 - 6.2.2 Hoge precisiebestraling met protonen 69
 - Hans Langendijk
 - 6.2.3 Radioactieve behandeling van kanker van binnenuit 72
 - Julie Nonnekens & Erik Verburg
 - 6.3 Geneesmiddelen 76
 - 6.3.1 Eerlijke prijzen voor meer zorg 76
 - Wim van Harten
 - 6.3.2 Het DNA van kanker als gids voor behandeling op maat 77
 - Laurien Zeverijn & Emile Voest
 - 6.3.3 Immunotherapie 79
 - John Haanen**Kader** Hoe fundamenteel onderzoek leidde tot immunotherapie van kanker 81
 - Ton Schumacher
 - 6.3.3.1 Natural killercellen tegen eierstokkanker en leukemie 82
 - Harry Dolstra
 - 6.3.3.2 Eigen afweercellen tegen uitgezaaide huidkanker 84
 - John Haanen
 - 6.3.3.3 Immunotherapie bij longkanker 85
 - Marjolein van Egmond
 - 6.3.3.4 CAR T-celtherapie: levend medicijn gemaakt van eigen afweercellen 87
 - Tom van Meerten
 - 6.3.3.5 Vaccineren tegen kanker 90
 - Jolanda de Vries
- 7 **Zeldzame en moeilijk behandelbare kankers en langetermijn-effecten van kankerbehandeling** 93
 - 7.1 Een zeldzame kanker, je zult het maar hebben 93
 - Carla van Herpen
 - 7.2 Deltaplan Alvleesklierkanker 96
 - Simone Augustinus, Ignace de Hingh & Marc Besselink
 - 7.3 Late effecten na de behandeling van kinderkanker 98
 - Leontien Kremer
- 8 **Psychosociale zorg** 102
 - 8.1 Verder leven met kanker 102
 - Judith Prins**Kader** Bewegen als medicijn tegen bijwerkingen 107
 - Anne May

- 8.2 Psychosociale zorgen bij mensen met een erfelijke aanleg voor kanker 108
– Eveline Bleiker

9 Palliatieve zorg 112

- 9.1 Palliatieve zorg bij kanker 112
– Pim van Gool

Kader Column: Palliatieve zorg hoort in het basiscurriculum 115
– Sander de Hosson

- 9.2 Onderzoek naar pijnverlichting in de palliatieve zorg 116
– An Reyners & Yvette van der Linden

- 9.3 Samen beslissen 119
– Inge Henselmans, Hanneke van Laarhoven & Liesbeth van Vliet

10 Andere ontwikkelingen in het kankeronderzoek 123

- 10.1 DNA-technieken voor snelle diagnose of gerichte therapie 123
– Geert Kops

- 10.2 Tumororganoïde: een stap dichterbij behandelingen op maat 125
– Jeanine Roodhart

- 10.3 Betere data, beter onderzoek, minder impact van kanker 128
– Gerrit Meijer

- 10.4 Toepassing kunstmatige intelligentie in de oncologie 131
– Rudolf Fehrmann

Auteurs 135

Meer lezen 139

Register 140

VOORWOORD

KWFF / © Elvin Boer



De ziekte kanker heeft impact op ons allemaal, of het nu jezelf treft of je naasten. Veel mensen werken dagelijks om de ontwrichtende gevolgen die kanker op ons leven heeft te verkleinen, bijvoorbeeld als zorgprofessional, als mantelzorger, maar ook vanuit wetenschappelijk onderzoek. De laatste decennia is dankzij ontwikkelingen in onderzoek de gemiddelde vijfjaarsoverleving na kanker sterk gestegen, van 45 procent in de jaren vijftig tot 66 procent nu. De ambitie van medische onderzoekers wereldwijd is om dit nog veel verder te laten stijgen, en met name voor de kankers die tot op heden nog beduidend achterblijven, zoals slokdarmkanker, longkanker en alvleesklierkanker. Maar een betere overleving is niet het enige streven, we willen de nadelige invloed van deze ziekte en haar belastende behandelingen zo klein mogelijk maken opdat de patiënt met kanker zijn of haar leven zo goed mogelijk kan leven. Vandaar dat in dit boek ook ruim aandacht is voor goede psychosociale begeleiding, pijnverlichting, *shared decision making* en palliatieve zorg.

Dit boek geeft een uiteenlopend overzicht over wat er de laatste jaren mogelijk is geworden dankzij Nederlandse en internationale innovaties op het gebied van preventie, diagnose, behandeling en (na)zorg. Sommige innovaties hebben hun weg naar de dagelijkse klinische praktijk al gevonden, andere staan nog in de kinderschoenen. Het laatste hoofdstuk is daaraan gewijd. We zijn er nog niet, maar de ontwikkelingen gaan voort, dankzij de inspanningen van de vele auteurs van dit boek en al hun collega's in het onderzoeksveld.

Carla van Gils
directeur KWF Kankerbestrijding,
hoogleraar klinische epidemiologie van kanker,
UMC Utrecht

Elisabeth de Vries
hoogleraar medische oncologie,
UMC Groningen

INLEIDING

Het aantal kankerpatiënten in Nederland is de laatste jaren sterk toegenomen en de verwachting is dat die stijging verder doorzet, van ruim 118.000 nieuwe diagnoses in 2019 naar 156.000 nieuwe diagnoses in 2032. Deze toename hangt grotendeels samen met vergrijzing en leefstijl. Het aantal diagnoses neemt dus toe, maar het risico om aan kanker te overlijden neemt af. Dit samen maakt dat er steeds meer mensen zijn die kanker hebben of hebben gehad. Nu zijn dat er nog ongeveer 850.000, maar in 2032 naar verwachting 1,4 miljoen. Meer inzet op preventie is nodig om stijging van het aantal kankergevallen in de verdere toekomst te voorkomen. Dat komt naar voren uit een trendonderzoek van het Integraal Kankercentrum Nederland dat op 3 oktober 2022 werd uitgebracht.

Vijftien jaar geleden bracht stichting Biowetenschappen en Maatschappij een cahier uit over kanker. In het voorwoord schreef de redactie: *In dit cahier komen recente ontwikkelingen en verwachtingen voor de mogelijkheden om kanker te bestrijden aan bod. Dat de ziekte op den duur zal verdwijnen valt te betwijfelen, maar de verwachting is wel dat het door eerdere en betere behandeling meer een chronische ziekte zal worden. Daardoor zal kanker geleidelijk een andere maatschappelijke betekenis krijgen. Steeds meer mensen zullen met kanker redelijk door het leven gaan of ervan genezen zijn.*

Wat men toen voorzag is inmiddels bewaarheid. Er gaan nog steeds veel mensen dood aan kanker, vooral aan bepaalde soorten, zoals

longkanker, hersentumor en alvleesklierkanker, maar een meerderheid blijft er lang mee leven of geneest zelfs. Wat is er in die vijftien jaar gebeurd? Op welk terrein zijn de grootste vorderingen geboekt? Het antwoord is niet in een of twee zinnen samen te vatten. Er zijn veel ontdekkingen gedaan – en het einde daarvan is nog niet in zicht – die maken dat kanker stap voor stap steeds betere overlevingskansen heeft. Deze komen in dit boek ruim aan bod. Het is een mooi palet van het vele onderzoek dat op het gebied van kanker in Nederland wordt verricht en de talloze doorbraken waartoe dit heeft geleid.

Preventie

We weten dat roken, maar bijvoorbeeld ook overmatig alcoholgebruik en overgewicht, invloed heeft op het krijgen van kanker. Door een gezonde leefstijl kan wel 30 procent van alle kankers worden voorkomen. Verschillende screeningsprogramma's, onder andere gericht op borstkanker (mammografie), dikkedarmkanker (ontlastingstest), baarmoederhalskanker (uitstrijkje) en melanoom (familiaire screening), maken dat vele vormen van kanker in een vroeg stadium ontdekt kunnen worden en behandelbaar zijn. In dit boek wordt uitgebreid ingegaan op het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker dat in 2014 van start ging. Thans is dit onderzoek volledig geïmplementeerd en mag het een succes worden genoemd. In 2022 werd de screening door de Gezondheidsraad geëvalueerd. Daaruit kwam naar voren dat er waarschijnlijk nog meer winst is te behalen uit betere risicoprofilering door bijvoorbeeld leeftijd, geslacht en vorige uitslagen van bevolkingsonderzoeken mee te nemen in het testresultaat. Ook in de andere bevolkingsonderzoeken wordt gekeken hoe op basis van een risicoprofiel meer of intensiever gescreend kan worden voor wie het op basis van het risico het meest nodig is en minder intensief voor wie dat niet het geval is.

Diagnostiek

De afgelopen jaren hebben zich enorme veranderingen voltrokken op het terrein van de diagnostiek van kanker. Voor het vaststellen van de diagnose kanker is nog altijd het weefselonderzoek door de patholoog essentieel. In de tumor kan nu naar veel meer eigenschappen gekeken worden, zoals DNA-mutaties, wat gepersonaliseerde behande-

ling beter mogelijk maakt. Daarnaast is het bij een deel van de mensen met kanker mogelijk om een vloeibare biopsie te doen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het feit dat het DNA van afgestorven tumorcellen in het bloed circuleert. Het gaat om hele kleine hoeveelheden, maar die zijn inmiddels met de huidige moleculaire technieken aan te tonen. Bij een andere nieuwe techniek maakt men gebruik van bepaalde kenmerken van tumorcellen, specifieke receptoren die niet of nauwelijks voorkomen op gezonde cellen. Door hier een fluorescerende stof aan te laten binden is een tumor makkelijker op te sporen en preciezer te opereren.

Behandeling van kanker

Op het gebied van behandeling is ook veel vooruitgang geboekt, bijvoorbeeld bij bestraling van kanker van binnenuit. Een radioactieve stof kan direct worden opgenomen in tumorweefsel, zoals radioactief jodium in schildklierkanker, of worden gebonden aan een niet-radioactieve chemische stof die zich specifiek hecht aan de gewenste tumorcellen via een sleutel-slotprincipe. Bij zowel de directe manier van opnemen als via een chemische stof zullen de radioactieve stoffen oplopen in de tumoren. Tijdens radioactief verval komt er straling vrij die de cellen zodanig beschadigt dat ze doodgaan. Dit gebeurt onder andere bij prostaatkanker.

Nieuwe ontwikkelingen in uitwendige bestraling maken dat deze therapie ook in de toekomst veelvuldig zal worden toegepast. Probleem hierbij was altijd de beschadiging van het gezonde omringende weefsel. Maar door een nieuwe bestralingstechniek, de MRI-gestuurde precisetherapie, en met protonenbehandeling kan men veel nauwkeuriger bestralen.

Op het terrein van antikankermiddelen is de laatste jaren ook veel vooruitgang geboekt. Tumoren kunnen veel beter dan voorheen worden getypeerd en op grond daarvan gericht worden behandeld. Immunotherapie is in korte tijd uitgegroeid tot een van de meest succesvolle kankerbehandelingen.

Kankercellen hebben allerlei trucs om specifieke afweercellen, de T-cellen, die kankercellen kunnen vernietigen, om de tuin te leiden. Sinds enkele jaren zijn medicijnen, zogenoemde checkpointremmers, op de markt die voorkomen dat kankercellen daartoe in staat zijn,

waardoor de eigen afweercellen hun werk weer kunnen doen: de kancercellen opsporen en vernietigen. Deze middelen versterken dus het eigen afweersysteem. Deze immuuntherapie wordt onder meer toegepast bij huid- en longkanker.

Een andere vorm van immuuntherapie is het gebruiken van de afweercellen zelf. Dit noemt men celtherapie, een behandeling waarbij gekweekte T-cellen of *natural killer* (NK)-cellen aan de patiënt worden toegediend. NK-cellen hechten zich aan een tumorcel, doorboren het celmembraan en injecteren enzymen die de tumorcel aanzetten tot een geprogrammeerde celdood. Het kan tot nu slechts bij enkele vormen van bloedkanker worden toegepast en er is veel onderzoek gaande op het terrein van tumoren die zich in weefsels ontwikkelen.

Na de behandeling

Nu zoveel mensen leven met en na een diagnose van kanker, komt er ook steeds meer aandacht voor de periode na de behandeling. Deze richt zich bijvoorbeeld op het begrijpen van en het voorkomen of behandelen van (langdurige) bijeffecten van de behandelingen. Onderzoek richt zich in toenemende mate ook op het ontwikkelen van manieren van ondersteuning bij het weer oppakken van het gewone leven, of bij het zo goed mogelijk kunnen leven in een fase waarin genezing niet meer mogelijk is.

In dit boek geven wij u een overzicht waaruit blijkt dat we dankzij wetenschappelijk onderzoek steeds meer weten over kanker, en wat de nieuwste ontwikkelingen zijn die maken dat in de toekomst een succesvolle behandeling voor steeds meer patiënten mogelijk is. De onderzoekers wier verhalen u hier leest werken er dagelijks aan om de impact van kanker op ons leven steeds kleiner te maken.

Veel leesplezier!

de redactie

1. Wat is kanker?

– Irene Zaalberg & Susanne Lens

Een op de drie Nederlanders wordt ooit geconfronteerd met de diagnose kanker. Maar wat is kanker? En hoe ontstaat het? Dit zijn ingewikkelde vragen, omdat er meer dan 100 verschillende soorten kanker bestaan, elk met hun eigen oorzaak. Bovendien kan één soort kanker bij verschillende patiënten verschillende oorzaken hebben. Toch is er ondanks de vele verschillen tussen kankers ook een aantal eigenschappen die nagenoeg alle tumoren met elkaar gemeen hebben.

Eén voor allen, allen voor één

Het menselijk lichaam bestaat uit organen en weefsels, die weer zijn opgebouwd uit cellen. En die cellen vormen een hecht team: miljarden cellen werken met elkaar samen om de organen en het lichaam als geheel goed te laten functioneren. Zo overleven de hersencellen het niet zonder aanvoer van zuurstof door de rode bloedcellen die worden rondgepompt dankzij de spiercellen in het hart. Er vindt dus communicatie plaats tussen cellen van verschillende weefsels, maar ook binnen één specifiek weefsel worden continu signalen over en weer gestuurd tussen de cellen in dat weefsel.

De continue communicatie tussen naburige cellen is essentieel

voor een goede balans tussen de verschillende celtypen en voor hun functie in het orgaan. Vergelijk het met een teamsport: een team functioneert pas goed als er een mix is van spelers met verschillende kwaliteiten. Die communicatie tussen cellen zorgt er ook voor dat er genoeg nieuwe cellen worden aangemaakt via celdeling en dat oude of overbodige cellen het speelveld verlaten. Cellen zijn dus echte ‘teamplayers’ en doen wat het beste is voor het weefsel en het lichaam als geheel, zelfs als dat voor de cel zelf ‘einde oefening’ betekent.

Bij het ontstaan van kanker wordt die celteamspirit om zeep geholpen: een cel trekt zich weinig meer aan van zijn omgeving en blijft zich vermenigvuldigen en het speelveld bezetten, zonder dat de omgeving signalen afgeeft dat dat nodig is. Hoewel dit vanuit het perspectief van deze ‘asociale’ cel zo gek nog niet is (immers, de cel blijft in leven en vermenigvuldigt zich), kan dit voor het weefsel en orgaan tot grote problemen leiden.

Wat maakt een cel asociaal?

Asociale cellen ontstaan als gevolg van afwijkingen in ons DNA. Het menselijke DNA bevat instructies voor het functioneren van cellen aan de hand van zo’n 20.000 recepten: de genen. Deze recepten worden in de cel afgelezen en vertaald, wat leidt tot de productie van eiwitten – moleculaire machines die nagenoeg alle taken in en van een cel uitvoeren.

Elk van onze 20.000 genen en bijbehorende eiwitten heeft een functie in gezonde cellen. Er bestaan dus geen genen die puur en alleen een functie hebben in kanker. Afwijkingen in het DNA kunnen er echter toe leiden dat er fouten ontstaan in de opbouw van eiwitten. Daardoor kunnen deze eiwitten hun functie verliezen, hyperactief worden of er kan te veel of te weinig van een eiwit worden geproduceerd.

Deze verstoring van eiwitten kan op verschillende manieren resulteren in ‘asociaal’ gedrag van de cel, afhankelijk van welk gen (en dus welk eiwit) een afwijking heeft. Een voorbeeld: het EGFR-gen codeert voor de productie van een receptoreiwit, een soort antenne die signalen aan de buitenkant van de cel oppikt en doorgeeft aan de binnenkant van de cel. Dit is een belangrijk eiwit in de communicatie tussen cellen. Wanneer het receptoreiwit genoeg signaal opvangt, stimuleert dit de cel om te delen en te groeien. Mutaties in het EGFR-gen, die bij-

voorbeeld vaak worden gevonden in longkanker, kunnen ervoor zorgen dat de receptor de binnenkant van de cel vertelt dat het tijd is om te delen, zelfs wanneer de signalen uit de omgeving minimaal zijn.

Van asociale cel naar levensbedreigende kanker

Hoewel ongecontroleerde celdeling aan de basis ligt van alle soorten kanker, kan de overgang van een asociale cel naar een kwaadaardige kanker lange tijd – soms wel tientallen jaren – duren en gaat gepaard met het verwerven van extra eigenschappen:

1. Omzeilen van celdood – Een gezonde cel kan als gevolg van te vaak delen of te veel DNA-schade een zelfvernietigingsprogramma starten. Dit kan in gang worden gezet door signalen van buurcellen of het immuunsysteem, maar het kan ook door de cel zelf worden opgestart wanneer die merkt dat er iets niet klopt. In kankercellen is dit zelfvernietigingsprogramma vaak uitgeschakeld.

2. Oneindig vaak delen – Normale cellen kunnen maar een beperkt aantal keer delen, omdat de uiteinden van het DNA bij elke celdeling iets korter worden. Kankercellen verlengen de DNA-uiteinden telkens weer, waardoor ze oneindig vaak kunnen delen.

3. Bloedvaten maken – Een tumor heeft constant zuurstof, nieuwe energie en bouwstoffen nodig om te kunnen blijven groeien. Door signalen uit te zenden aan de omgeving, zorgen kankercellen ervoor dat nieuwe bloedvaatjes in de tumor worden aangelegd en er aan energie en bouwstoffen geen gebrek is.

4. Invasie en metastase – Gezonde cellen zijn verankerd op hun plek en aan naburige cellen. Om zich door het lichaam te verspreiden, moeten kankercellen deze verankeringen kwijtraken, het bloed of lymfe binnendringen en op een andere plaats in het lichaam het bloed of lymfe weer verlaten om hier een nieuwe tumor te vormen: een uitzaaiing (metastase). De eigenschap om uit te zaaien is wat kanker kwaadaardig en levensbedreigend maakt.

Samen met omgevingsonafhankelijk delen en de ongevoeligheid voor groeiremmende signalen, vormen de bovengenoemde eigenschappen de klassieke kenmerken van kanker. Op basis van de meest recente wetenschappelijke inzichten kunnen aan deze lijst nog een aantal eigenschappen worden toegevoegd:

1. Herprogrammeren van de stofwisseling – In gezonde cellen wordt suiker omgezet in energie door de mitochondriën, de energiefabrieken van de cel. Alleen bij gebrek aan zuurstof, bijvoorbeeld in de spieren tijdens het sporten, wordt suiker op een andere, minder efficiënte manier omgezet in energie: de glycolyse. Gek genoeg vindt in kanker de omzetting van suiker naar energie vaak plaats via glycolyse, zelfs als er genoeg zuurstof is. Hoewel glycolyse minder efficiënt is wat betreft het maken van energie, worden er tijdens de glycolyse relatief veel ‘bouwstoffen’ gemaakt die voor de snel delende kankercel essentieel zijn om de snelle groei te ondersteunen.

2. Plasticiteit – Alle cellen in het lichaam hebben hun eigen gespecialiseerde functie. Wanneer zo’n gespecialiseerde cel verandert in een kankercel, kan de cel zijn identiteit veranderen naar een identiteit van een ander celtype, bijvoorbeeld een celtype dat sneller deelt.

3. Ontwijken van het immuunsysteem – *Last but not least* is het ontwijken van het immuunsysteem essentieel voor het voortbestaan van een kankercel. Veranderingen in eiwitten als gevolg van DNA-afwijkingen zouden door het immuunsysteem kunnen worden gedetecteerd, omdat elke cel kleine stukjes van zijn eiwitten presenteert aan de buitenkant van de cel. Tumorcellen kunnen op verschillende manieren het immuunsysteem ontwijken. Zo kunnen tumoren bijvoorbeeld minder stukjes eiwit presenteren, of signalen uitzenden die het immuunsysteem onderdrukken.

Oorzaken van DNA-afwijkingen

Schade aan het DNA ontstaat continu en bij iedereen, en heeft tal van oorzaken. Zo wordt DNA-schade veroorzaakt door leefstijlfactoren zoals roken, alcohol of zonnebaden (ultraviolette straling), maar ook door virale infecties of stoffen die worden geproduceerd door ons eigen microbioom, de micro-organismen die op en in de huid, darmen, longen, etcetera leven.

Daarnaast verloopt bijvoorbeeld het kopiëren van het DNA, een essentieel proces dat moet plaatsvinden voordat een cel kan delen, niet altijd 100 procent perfect en ook dat kan het DNA beschadigen. Onder het oplopen van DNA-schade valt dus niet uit te komen. Dit is misschien een eng idee, maar als alles goed functioneert blijft de schade beperkt. Onze cellen zijn namelijk uitgerust met kwaliteitsgeregeld-

schap om DNA-schade te repareren. Bovendien zijn gezonde cellen vaak in staat niet-herstelbare DNA-schade bij zichzelf te detecteren en het zelfvernietigingsprogramma te activeren.

Het komt echter voor dat DNA-schade over het hoofd wordt gezien of niet goed wordt hersteld, waardoor permanente veranderingen (mutaties) in ons DNA ontstaan. Hierbij maken we onderscheid tussen verschillende soorten DNA-afwijkingen:

1. Puntmutaties – Dit zijn schrijffouten in de genetische code (in het ‘recept’), die de uitkomst van het recept (het eiwit) kunnen veranderen.

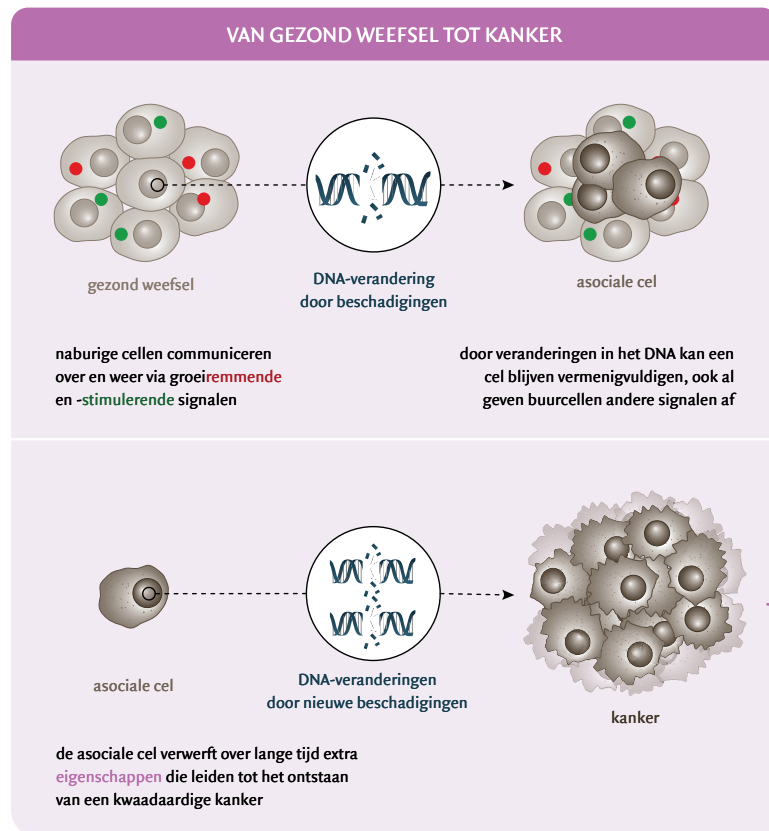
2. Deleties en duplicaties – Een gen is grotendeels of in zijn geheel kwijtgeraakt (deletie) of juist verdubbeld (duplicatie). In plaats van de gebruikelijke twee kopieën van elk gen is er dan een kopie te weinig of juist te veel, met als gevolg dat er ook te weinig of te veel eiwit wordt geproduceerd. Zulke deleties of duplicaties kunnen plaatsvinden bij een of enkele genen, maar het komt ook voor dat een heel chromosoom – een stuk DNA met honderden genen – kwijtraakt of juist te veel is.

3. Translocaties – Een DNA-segment van een chromosoom is verplaatst naar een ander chromosoom. Op de plek waar die twee chromosoomdelen zijn gefuseerd kan een gen veranderen.

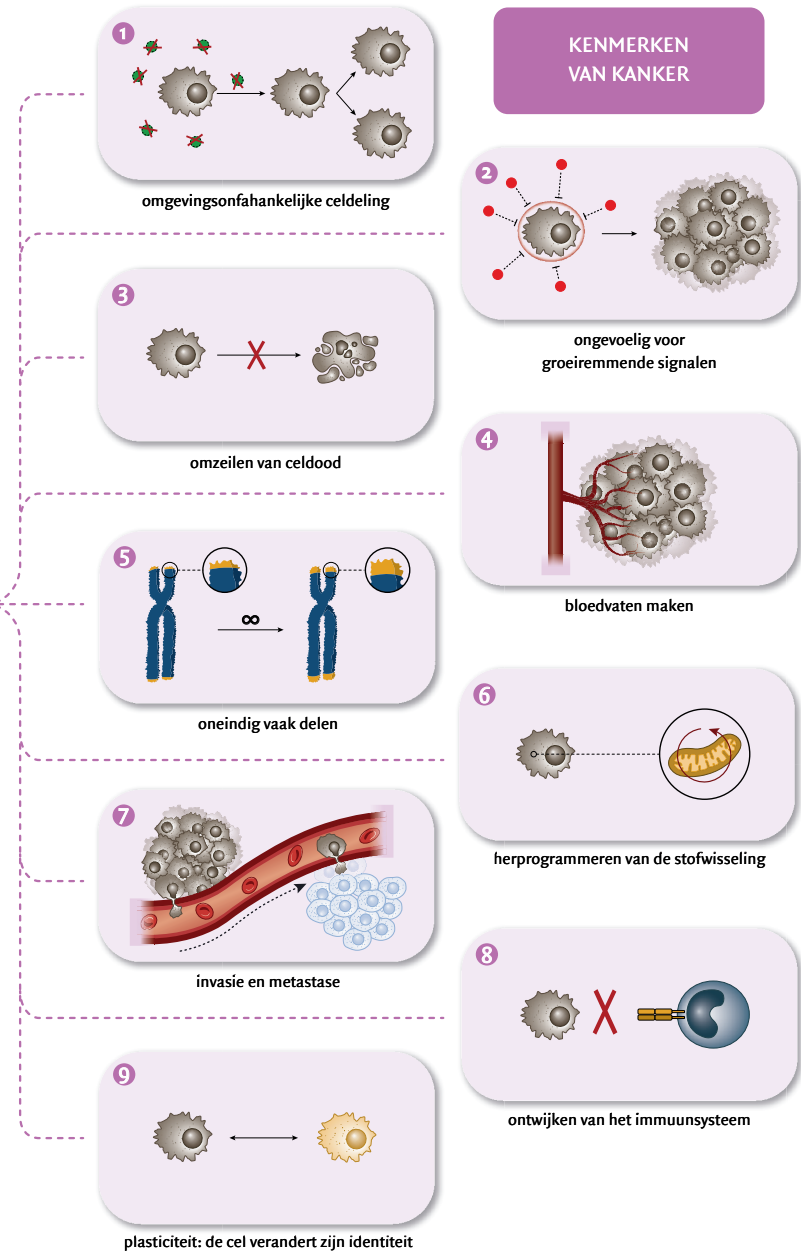
Naast fouten in het DNA zelf, zijn er ook vaak *epigenetische veranderingen* te vinden in kankercellen. De epigenetica regelt welke genen in welk celtype ‘aangezet’ kunnen worden. Het zorgt ervoor dat een spiercel en een bloedcel een compleet andere taak kunnen uitvoeren, terwijl de DNA-code in beide cellen identiek is. Epigenetische veranderingen in kanker zorgen ervoor dat genen die normaal permanent ‘uit’ staan weer beschikbaar worden, of dat genen die bijvoorbeeld coderen voor eiwitten die de celdeling remmen, juist permanent op de uitstand worden gezet.

Duizenden afwijkingen

Gedurende het leven hopen er langzaamaan meer en meer blijvende DNA-afwijkingen op in onze cellen. Dat is geen reden tot paniek: lang niet alle DNA-afwijkingen dragen bij aan het ontstaan van



Figuur 1. Van gezond weefsel naar kanker. In een gezond weefsel communiceren cellen met elkaar om te zorgen dat er genoeg, maar niet te veel, nieuwe cellen worden aangemaakt om het weefsel intact te houden. Door veranderingen in het DNA kan een cel zich asociaal gaan gedragen en blijven vermenigvuldigen, ook al geven buurcellen andere signalen af. Een opstapeling van DNA-veranderingen kan ertoe leiden dat een 'asociale cel' uiteindelijk uitgroeit tot kanker. Dat is alleen het geval als de DNA-veranderingen ervoor zorgen dat asociale cellen de volgende eigenschappen verkrijgen: (1) omgevingsonafhankelijke celdgroei, (2) ongevoeligheid voor groeiremmende signalen, (3) omzeilen van celdood, (4) oneindig vaak delen, (5) bloedvaten maken, (6) invasie en metastase, (7) herprogrammeren van de stofwisseling, (8) plasticiteit en (9) ontwijken van het immuunsysteem. Deze eigenschappen worden 'de kenmerken van kanker' genoemd. (© Stichting BWM)



kanker. In gezonde cellen van ouderen kunnen bijvoorbeeld tot wel duizenden mutaties voorkomen zonder dat dit tot problemen leidt.

Wanneer leiden DNA-afwijkingen dan wel tot kanker? Dat is wanneer de DNA-afwijkingen voorkomen in genen die bijvoorbeeld coderen voor het gereedschap dat nodig is voor DNA-schadeherstel of in genen die bijdragen aan het verwerven van de eigenschappen zoals hierboven beschreven. Het idee is dat hoe meer DNA-schade iemand tijdens het leven oploopt (bijvoorbeeld door roken, zon, alcohol), hoe groter het risico is dat dit ook een keer resulteert in genafwijkingen die kanker veroorzaken. Om het nog ingewikkelder te maken, kan een bepaalde DNA-afwijking het ene weefseltype aanzetten tot kankergroei, terwijl in een ander weefseltype geen problemen ontstaan. Denk bijvoorbeeld aan het BRCA-gen (bekend als hét borstkankergen) dat na mutatie kan leiden tot borst- of eierstokkanker, maar niet tot dikkedarmkanker. Waarom dat zo is, is nog onbekend.

Op naar preventie en genezing

Al met al beschikt ons lichaam dus over veel veiligheidsmechanismen om het ontstaan van een kwaadaardige kanker te voorkomen: van de reparatie van DNA-schade tot het opruimen van kankercellen door het immuunsysteem en alles daartussenin. Toch komt het voor dat cellen al deze veiligheidschecks weten te omzeilen en er een kwaadaardige tumor ontstaat. Door de enorme variëteit aan, en combinaties van DNA-afwijkingen die bijdragen aan het ontstaan van verschillende kankertypen, is het niet eenvoudig om iedere kanker zo specifiek en effectief mogelijk op te sporen en te behandelen. Gelukkig is de wetenschap hier dankzij jaren van onderzoek steeds succesvoller in geworden: inmiddels is in meer dan de helft van de gevallen de patiënt tien jaar na de diagnose kanker nog in leven. Maar we zijn er nog lang niet. Om kanker als doodsoorzaak verder terug te dringen zal de komende jaren nog veel onderzoek nodig zijn naar nieuwe manieren van preventie en behandeling, met als ultiem doel genezing voor alle patiënten.

2 Kanker in Nederland, trends en voorspellingen

– Valery Lemmens

‘Steeds meer mensen in mijn omgeving hebben kanker,’ is een veelgehoorde opmerking. Dat komt omdat er meer dan vroeger openlijk over kanker wordt gesproken. Maar het is ook waar dat kanker tegenwoordig meer mensen treft dan vroeger. In Nederland zelfs vaker dan in veel andere landen. Dat heeft niet alleen met de vergrijzing te maken, maar ook met onze leefstijl. Het positieve nieuws is dat ook steeds meer mensen kanker overleven, in Nederland leven op dit moment al in totaal 850.000 mensen die kanker hebben of ooit hebben gehad. Desondanks is kanker doodsoorzaak nummer 1 in Nederland, waar per jaar 45.000 mensen aan overlijden.

Kanker nu en in de toekomst

Het aantal mensen in Nederland dat de diagnose kanker krijgt neemt toe, en blijft de komende tien jaar flink toenemen. In 1989 werden bijna 56.000 kankerdiagnoses gesteld, in 2019 ging het al om ruim 118.000 en in 2032 zullen er ongeveer 156.000 nieuwe diagnoses zijn. Dit komt erop neer dat over tien jaar gemiddeld 18 mensen per uur geconfronteerd zullen worden met de diagnose kanker.

Deze cijfers zijn exclusief patiënten met een basaalcelcarcinoom van de huid, alleen al daarvan zijn er anno 2023 zo’n 50.000 nieuwe diagnoses per jaar.

AANTAL MANNEN (40+) BIJ WIE IN NEDERLAND TUSSEN 2000 EN 2019 KANKER IS VASTGESTELD



Figuur 2a en b (pag. 25). Aantal mannen en vrouwen bij wie in Nederland in de jaren 2000-2019 kanker is vastgesteld, leeftijd 40 jaar of ouder. Bron: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Eerder gepubliceerd in: Kanker bij jongvolwassenen, IKNL & Nationaal AYA Zorgnetwerk, Utrecht, 2022. (© Stichting BWM)

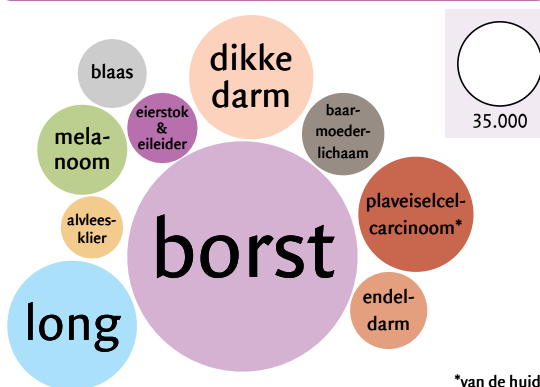
De sterke toename komt vooral door de groei en dubbele vergrijzing van de Nederlandse bevolking: we krijgen te maken met meer ouderen, die bovendien ook steeds ouder worden. Omdat kanker vaker voorkomt op hogere leeftijd, neemt vooral het aantal oudere patiënten toe. De sterkste stijging is te zien onder 75-plussers (van 39.878 in 2019 naar 67.000 in 2032). Maar ook het aantal 60- tot 74-jarigen met kanker neemt toe (van 51.075 naar ruim 61.000). Het aantal mensen tussen de 15 en 59 jaar oud dat een kankerdiagnose krijgt, stijgt nauwelijks (van 27.141 naar 27.300).

Risico op kanker

Ook het risico op het krijgen van kanker is in de afgelopen dertig jaar toegenomen. Dat betekent dat de absolute toename in kankerdiagnoses behalve door de vergrijzing en groei van de bevolking ook wordt veroorzaakt door veranderingen in leefstijlfactoren die het risico op kanker verhogen, zoals roken, alcoholgebruik, weinig lichaamsbeweging, overgewicht en blootstelling aan uv-straling van de zon en zonnebanken. Omgevingsfactoren zoals blootstelling aan radon binnenshuis en luchtvervuiling hebben een relatief kleine invloed.

Het aantal huidkankerdiagnoses neemt in de komende tien jaar

AANTAL VROUWEN (40+) BIJ WIE IN NEDERLAND TUSSEN 2000 EN 2019 KANKER IS VASTGESTELD

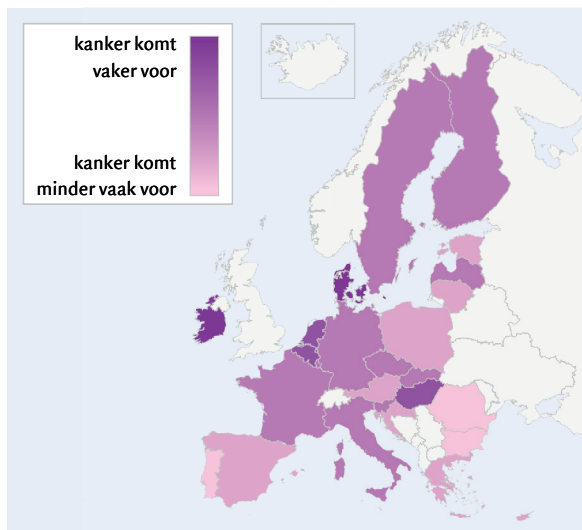
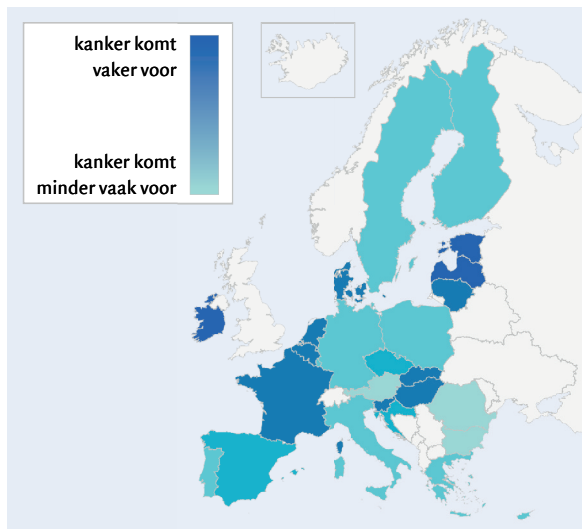


met ruim 30 procent toe en er is een opvallende stijging van kankersoorten gerelateerd aan overgewicht, zoals lever-, galweg- en nierkanker. Voor vrouwen neemt het kankerrisico sterker toe dan voor mannen. Dit komt vooral doordat vrouwen meer zijn gaan roken en dus vaker longkanker ontwikkelen.

Verder wordt de toename van het aantal kankerdiagnoses voor een beperkt deel verklaard door verbeterde (vroeg)diagnostiek, waardoor kleine tumoren worden gevonden die eerder niet werden opgespoord. Slechts bij een klein aantal vormen van kanker zien we een daling van het aantal mensen dat daarmee wordt geconfronteerd. Dat zijn maagkanker (de bacterie *Helicobacter pylori*, die maagkanker veroorzaakt, komt steeds minder vaak voor), longvlieskanker (mesothelioom, door minder blootstelling aan asbest), baarmoederhalskanker bij vrouwen (door vroegopsporing en daarmee succesvolle behandeling van voorstadia, en in de toekomst ook door vaccinaties tegen HPV) en kleincellig longcarcinoom bij mannen (mannen roken minder vaak dan vroeger).

Welke soorten kanker komen het meest voor?

De meest voorkomende vormen van kanker bij vrouwen zijn huidkanker (de verschillende vormen van huidkanker bij elkaar opgeteld,



Figuur 3. Het vóórkomen van kanker bij mannen (blauw) en vrouwen (roze) in de EU in 2020 (gecorrigeerd voor leeftijdsopbouw van de bevolking). Hoe donkerder de kleur, hoe vaker kanker voorkomt. Bron: Data explorer ECIS (European Cancer Information System). (© Stichting BWM)

te weten basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en het melanoom van de huid), borstkanker en longkanker. Bij mannen zijn dat eveneens huidkanker, en daarnaast prostaatkanker en longkanker. Omdat bij jongere mensen kanker veel minder vaak voorkomt en er andere vormen van kanker optreden, laten figuren 2a en 2b de gegevens zien voor mensen van 40 jaar en ouder, exclusief patiënten met een basaalcelcarcinoom van de huid.

Komt kanker in Nederland vaker voor?

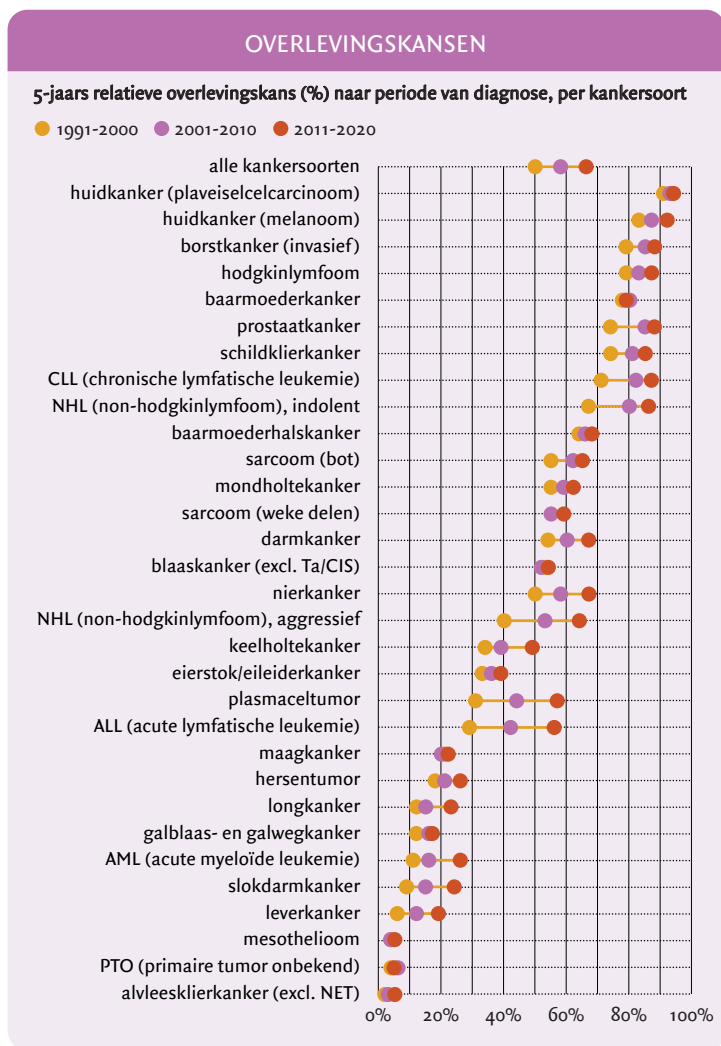
Er zijn grote verschillen tussen landen in hoe vaak kanker voorkomt. Als we Nederland met andere landen in de Europese Unie vergelijken, dan komt kanker in Nederland vaker voor dan gemiddeld in de EU (figuur 3). Bij vrouwen komt kanker in Nederland zelfs vaker voor dan in alle andere landen in de EU, behalve Ierland en Denemarken. Dit heeft voornamelijk te maken met leefstijl, vooral roken.

Overleven we kanker vaker?

De gemiddelde overleving vijf jaar na de diagnose kanker is gestegen naar 66 procent in de periode 2011 tot 2020. Bij mensen die in de periode 2001 tot 2010 kanker kregen, was de gemiddelde vijfjaarsoverleving nog 58 procent. Hierbij wordt rekening gehouden met overlijden door andere oorzaken.

De vijfjaarsoverleving stijgt gemiddeld met bijna 1 procent per jaar, onder andere dankzij verbeterde diagnostiek en behandelingen. Daarnaast is het aantal diagnoses van kankersoorten met een relatief gunstige prognose sneller gestegen dan van kankersoorten met een slechtere prognose. Dit draagt ook bij aan de stijging van de overleving van alle kankersoorten samen. Vooral bij hematologische maligniteiten (bloed- en lymfeklierkanker), zoals leukemie en non-Hodgkin-lymfoom, is de vijfjaarsoverleving de afgelopen decennia sterk gestegen. Ook bij kanker van de prostaat, nier, schildklier, darm, keelholte, lever en long was er een stijging van minstens 10 procent (figuur 4).

Maar bij een aantal soorten kanker met een slechte prognose werd er vrijwel geen vooruitgang geboekt. De overleving vijf jaar na een diagnose blaaskanker is rond de 54 procent en die is in de afgelopen dertig jaar amper veranderd. Ook voor patiënten met maagkanker is er vrijwel geen vooruitgang geboekt, de vijfjaarsoverleving is hier 22 procent.



Figuur 4. De vijfjaarsoverleving na de diagnose kanker in Nederland in de periode 1991-2020. Onder 'alle kankersoorten' vallen alle patiënten die kanker hebben overleefd ongeacht de kankersoort, dit is inclusief de zeldzame kankers die niet apart in deze figuur zijn opgenomen en exclusief het basaalcelcarcinoom van de huid, waarvan de overleving bijna 100 procent is. Bron: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Nederlandse Kankerregistratie (NKR). (© Stichting BWM)

Bij mesothelioom (longvlieskanker) is vijf jaar na de diagnose nog maar 5 procent van de patiënten in leven. Net als bij alvleesklierkanker waarbij de overleving, na een heel kleine stijging in de laatste decennia, ook 5 procent is.

Het aantal mensen dat sterft aan kanker is de afgelopen dertig jaar gestegen, van 35.420 in 1989 tot 45.878 in 2019. Dit aantal neemt het komende decennium naar verwachting verder toe tot ongeveer 54.300 per jaar. Deze toename is voornamelijk toe te schrijven aan de vergrijzing van de bevolking en het daardoor sterk stijgende aantal kankerdiagnoses.

Hoeveel mensen leven in Nederland met kanker of hebben ooit kanker gehad?

Er zijn steeds meer mensen in Nederland bij wie kanker wordt vastgesteld, en er zijn steeds meer mensen die kanker overleven. Die twee bij elkaar opgeteld is de zogenaamde prevalentie van kanker.

Het aantal mensen in Nederland bij wie in de tien voorafgaande jaren kanker is ontdekt en die nog in leven zijn, stijgt in de komende tien jaar naar 800.000. Als we niet alleen het aantal mensen tellen dat in de tien voorafgaande jaren maar ooit in hun leven kanker hebben gehad, zal Nederland in 2032 1,4 miljoen kankeroverlevers tellen.

3 Effect van leefstijl en omgeving op het ontstaan van kanker

Bijna een derde van alle kankergevallen onder volwassenen in Nederland is toe te schrijven aan een ongezonde leefstijl. De grote boosdoeners zijn al jaren bekend, namelijk roken, tabak, ongezonde voedingsgewoonten, overgewicht en overmatig alcoholgebruik. Deze factoren zijn vaak nauw met elkaar verbonden en spelen, behalve bij het risico op het krijgen van kanker, ook een rol bij de kans op terugkeer van kanker. Niet roken is hierin het belangrijkste advies. Maar gezonde voeding en voldoende bewegen helpen ook het risico te verlagen. De moderne opvatting van gezondheidsbevordering gaat uit van een combinatie van interventies op het terrein van voorlichting, regelgeving en omgevingsfactoren. Maar dit gaat langzaam. Voor de ontwikkeling en implementatie van effectieve interventieprogramma's is een brede coalitie van actoren noodzakelijk, waarin lokale en nationale overheden, het bedrijfsleven, de gezondheidszorg en de bevolking ieder een eigen verantwoordelijkheid dragen.

3.1 Voeding en kanker

– Jaap Seidell

Een gezond gewicht en een gezond voedingspatroon kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het voorkomen van kanker, en kunnen bij obesitas-gerela-

teerde vormen van kanker ook het beloop en het optreden van andere chronische welvaartsziekten gunstig beïnvloeden.

In deze paragraaf gaat het specifiek over vermijdbare risicofactoren. Die zijn vrijwel allemaal leefstijlgerelateerd. De belangrijkste drie zijn roken, alcoholconsumptie en een hoog lichaamsgewicht (gemeten aan de hand van de *body mass index*, BMI).

In de praktijk gaat het om een grote diversiteit aan vormen van kanker en een even grote diversiteit aan risicofactoren. In deze paragraaf gaat het specifiek over de relatie tussen overgewicht en kanker. Dit verhoogde risico is vaak lastig te scheiden van een ongezonde leefstijl, zoals het eten van ongezonde voeding.

Overgewicht en kanker

Iets meer dan de helft van de volwassen Nederlanders heeft overgewicht, hiervan heeft 15 procent ernstig overgewicht ofwel obesitas. Er is berekend dat tussen de 5 en 13 procent van de gevallen van kanker toe te schrijven is aan obesitas.

Het gaat bij vrouwen om een verhoogd risico op hormoonafhankelijke tumoren zoals borstkanker (na de menopauze), eierstok- en baarmoederhalskanker en schildklierkanker. Bij mannen betreft het prostaat- en schildklierkanker. Daarnaast is er een verhoogd risico op tumoren in het maag-darmkanaal: slokdarm, dikke darm, rectum, alvleesklier en galblaas.

Het biologische mechanisme waardoor kanker ontstaat, heeft vaak te maken met geslachtshormonen. Een voorbeeld hiervan is de activiteit van het enzym aromatase in vetweefsel. Dit enzym zet testosteron om in oestrogenen. Hierdoor is bijvoorbeeld bij vrouwen met obesitas het risico op baarmoeder- en borstkanker na de menopauze verhoogd.

Maar er zijn ook andere factoren die meespelen zoals insuline en insuline-groefactoren (zoals IGF-1) en verschillende cytokinen, signaalstoffen van het afweersysteem, die in vetweefsel worden gevormd. Blijvend gewichtsverlies verlaagt het verhoogde risico van kanker na obesitas.

Soms wordt ook aan gewichtsverlies en een laag lichaamsgewicht een verhoogd risico op kanker toegeschreven, bijvoorbeeld bij long-

en maagkanker. Maar daarbij is het gewichtsverlies vaak het gevolg van het kankerproces, zoals verlaagde eetlust en verhoogde stofwisseling.

Voedingspatronen

Een deel van het verhoogde kankerrisico dat mensen met obesitas hebben komt door onderliggende leefstijlfactoren, zoals een ongezond voedingspatroon, die zowel het risico op obesitas als dat op kanker kunnen verhogen. Een dergelijk voedingspatroon is doorgaans rijk aan sterk bewerkt voedsel dat energierijk is door een hoog suiker- en vetgehalte en arm aan essentiële voedingsstoffen zoals vezels, vitamines en mineralen.

Behalve het handhaven van een gezond gewicht wordt daarom aanbevolen voeding te eten waarin sterk bewerkte producten ontbreken. Denk daarbij aan industrieel bewerkte levensmiddelen zoals fastfood en frisdrank waaraan zout en suiker zijn toegevoegd en die weinig voedingsstoffen bevatten. Daarbij wordt een ruime inname van volkoren graanproducten, groenten en fruit aanbevolen.

Chronische ontsteking voorkomen

Bij mensen met obesitas en een ongezonde voeding is vaak sprake van een chronische laaggradige ontsteking. Dit komt onder meer door de productie van cytokinen in vetweefsel zoals interleukine-6 en gaat gepaard met licht verhoogde CRP-waarden. Hierbij is het immuunsysteem chronisch continu actief, maar op zo'n laag niveau dat er geen klassieke ontstekingsverschijnselen zoals roodheid, gezwollenheid en pijn optreden. Deze laaggradige ontsteking is in verband gebracht met tal van chronische aandoeningen, waaronder een aantal vormen van kanker.

Een gezonde voeding en een gezond gewicht (BMI tussen 18,5 en 25 kg/m²) kunnen laaggradige ontsteking voorkomen waardoor het risico op kanker wordt verlaagd, maar kunnen ook een gunstig effect hebben op andere factoren die DNA-schade en het afweersysteem beïnvloeden. Een voorbeeld is het mediterrane voedingspatroon, dat rijk is aan voedingsmiddelen zoals groenten, fruit, olijfolie, noten en verse vis.

Alcohol en kanker

– Leo Schouten

De Europese code tegen kanker doet de volgende aanbeveling: 'Indien u alcohol drinkt, beperk de hoeveelheid. Geen alcohol drinken is beter om uw risico op kanker te verlagen.'

Alcohol is een belangrijke oorzaak van kanker. Voor Nederland wordt geschat dat 6 procent van alle nieuwe gevallen van kanker toegeschreven kan worden aan het drinken van alcohol. Bij mannen is dit percentage aanzienlijk hoger (10 procent) dan bij vrouwen (3 procent).

Alcohol staat niet in verband met alle vormen van kanker. Er is nu voldoende wetenschappelijk bewijs dat alcoholconsumptie is gerelateerd aan mond-, keel-, strottenhoofd-, slokdarm-, lever-, dikkedarm- en borstkanker. Er zijn ook vormen van kanker waarbij alcoholconsumptie geen rol speelt, en bij nierkanker zijn er aanwijzingen dat personen die een matige hoeveelheid alcohol drinken zelfs een lager risico hebben.

Er zijn verschillende vormen van alcoholhoudende drank (bier, wijn, sterke drank), maar het is de alcohol (ofwel de ethanol) die schadelijk is en leidt tot een verhoogd risico op kanker. Het soort drank maakt geen verschil.

Er zijn verschillende verklaringen waarom alcohol kanker veroorzaakt. Ten eerste is van belang dat ethanol in het lichaam wordt omgezet in acetaldehyde, een stof die kankerverwekkend is. Verder beïnvloedt alcohol de stofwisseling van foliumzuur in het lichaam, een stof die van groot belang is voor een goede celdeling. Ook beïnvloedt alcohol de concentraties van geslachtshormonen in bloed, zoals oestrogenen, en dit is een mogelijke verklaring voor het verband met borstkanker.

Het is nog niet duidelijk waarom alcohol een lager risico geeft op nierkanker. Maar dit lagere risico op nierkanker weegt niet op tegen de verhoogde risico's op andere vormen van kanker en de vele andere ongunstige effecten van alcohol op gezondheid en sterfte, inclusief hart- en vaatziekten.

3.2 Roken en kanker

– Wanda de Kanter

Regelmatig publiceert de Amerikaanse nationale dokter, de surgeon general, een rapport over nieuwe aandoeningen die door roken worden veroorzaakt. Niet verwonderlijk, want in tabaksrook zitten ruim 4000 verschillende stoffen, waarvan er zeker 70 kankerverwekkend zijn. Om kanker te voorkomen moet iedereen stoppen met roken en moeten kinderen er eenvoudigweg nooit aan beginnen.

Al in 1950 werd bekend dat roken longkanker veroorzaakt. En sindsdien heeft de tabaksindustrie continu twijfel gezaaid. Zo plaatste ze filters op sigaretten die de suggestie wekken de kankerverwekkende stoffen weg te filteren. Maar niets is minder waar. Tot op de dag van vandaag stijgt het aantal mensen met longkanker wereldwijd. Bovendien veroorzaken deze filters de grootste bijdrage aan de plasticsoep dankzij de microplastics die ze bevatten. Het filter wordt daarnaast gebruikt om testuitslagen (te hoog teer-, nicotine- en CO-gehalte) te maskeren; inmiddels staat de filtersigaret bekend als de sjoemelsigaret. Het filter bevat kleine gaatjes waardoor schone lucht binnenkomt als eraan wordt gezogen. Alleen drukt een roker deze gaatjes grotendeels dicht met de vingers, een testmachine niet.

Verslavende toevoegingen

Voor 1900 kwam longkanker heel weinig voor: tabak was tot die tijd niet te inhaleren zonder te hoesten. Door het roosteren (*curing*) van tabak en het toevoegen van hoestdempers, zoals menthol en honing, werd dit wel mogelijk.

Het toevoegen van ammoniak aan tabak maakte roken nog verslavender. Door ammoniak verandert de zuurgraad waardoor de nicotine sneller in het dopaminecentrum aankomt: hoe sneller na inhalatie die dopaminekick wordt bereikt, hoe verslavender het is en hoe meer het roken een gewoonte wordt (conditionering: Pavlov-effect). Twee van de drie kinderen die vandaag een sigaret uitproberen, worden dagelijkse rokers. Tabak is bijna net zo verslavend als heroïne en cocaïne; met dat verschil dat het op elke straathoek voor een paar euro te koop

is in een winkel. Als iemand dan dertig jaar later longkanker krijgt, is dat niet zijn of haar eigen schuld; vaak geven patiënten zichzelf de schuld of doet hun familie dat, wat tot een stigma leidt met vaak depressie als gevolg. Tachtig procent van de rokers wil wel stoppen met roken, maar zonder begeleiding mislukt dit bij 95 procent. Het is essentieel dat dit gegeven bekend is bij behandelaars om te voorkomen dat een eigen-schuld-stigma ontstaat.

Meer dan longkanker

Vanaf de jaren zestig werd het duidelijk dat roken niet alleen longkanker veroorzaakt, maar ook invloed heeft op het ontstaan van 15 andere soorten kankers: keel-, slokdarm-, alveesklie-, nier-, maag-, blaas-, borst-, darmkanker en leukemie. Bijna 20 procent van alle nieuwe gevallen van kanker en bijna 30 procent van de algehele kankersterfte in Nederland zijn een direct gevolg van roken. Van alle kankerdoden spant het aantal sterfgevallen aan longkanker de kroon.

Niet alleen heeft roken invloed op het ontstaan van kanker. Rokers die aan longkanker geopereerd kunnen worden, hebben een viermaal zo hoog risico op een longontsteking en op de intensive care te belanden. Ook heeft roken grote invloed op de wondgenezing, die moeizamer verloopt. De reconstructie van een borst na een borstoperatie mislukt bij vrouwen die roken daardoor in een kwart van de gevallen.

Doorroken na kanker

Als iemand doorrookt na een kankerbehandeling is de prognose minder goed: er ontstaat vaker een tweede primaire tumor, uitzaaiingen (metastasen) treden eerder op en de kwaliteit van leven is zowel op de korte als op de lange termijn slechter. Van elke patiënt met kanker zou dan ook de rookstatus bekend moeten zijn. Zeker nu de prognose van veel soorten kankers beter is en er gelukkig steeds meer lange overlevers zijn.

Wanneer een patiënt rookt zou hij of zij automatisch als onderdeel van het standaardbehandelplan een motiverend gesprek over stoppen met roken moeten krijgen. Er wordt wel eens gezegd dat het 'zielig' of 'kwetsend' is voor patiënten met kanker om hen te motiveren te stoppen met roken. Dat geeft extra stress, bijvoorbeeld door de ontwenningsverschijnselen, maar feitelijk hebben rokers meer stress, zijn ze

angstig en hebben depressieve symptomen.

De ervaring is dat patiënten in het algemeen juist graag adviezen willen over wat zij in zo'n zware periode zelf kunnen doen: adviezen over bewegen, stoppen met roken en gezonde voeding horen daarbij. Het is eerder verwaarlozing als een behandelteam hier geen aandacht aan besteedt.

Screening

Het aantal rokers is de laatste twee jaar niet gedaald: met name in de groep laagopgeleide mannen tussen 25 en 45 jaar is het percentage rokers 56 procent. Roken is de grootste oorzaak van de gezondheidskloof tussen laag- en hoogopgeleide mensen, het verschil in jaren in goede gezondheid geleefd is bij rokers twintig jaar korter.

Er zijn al landen waar er actief bij (ex-)rokers gescreend wordt op longkanker. Dat alleen is niet genoeg en een longkankerscreening zal altijd gepaard moeten gaan met een motiverend gesprek over stoppen met roken. En bovenal zal de aanvoer van nieuwe rokers moeten worden gestopt. Dat begint bij het voorkomen dat kinderen gaan roken: de kraan moet dicht.

Naar een rookvrije generatie

De effectiefste maatregel in het voorkomen van kanker is dat er geen enkel kind meer begint met roken. De belangrijkste stappen hiervoor zijn het ophogen van accijns op sigaretten en tabak, het beperken van het aantal verkooppunten via een *vergunningstelsel* en het voeren van effectieve voorlichtingscampagnes. De beste aanpak is om dit op termijn in een wet vast te leggen zoals in Nieuw-Zeeland en Australië is gedaan: aan geen kind geboren na 2017 mag ooit nog een sigaret worden verkocht. Dat wordt de eerste rookvrije generatie.

3.3 Effect van omgevingsfactoren op het ontstaan van kanker

– Roel Vermeulen

Het hele leven staan mensen bloot aan omgevingsfactoren, die in meer of mindere mate een rol spelen bij het ontstaan van kanker. Sommige factoren, zoals

roken en alcohol, heeft men grotendeels zelf in de hand, maar aan bijvoorbeeld luchtverontreiniging of kankerverwekkende stoffen op het werk is als individu vaak minder makkelijk iets te doen.

De wiskundige formule voor ons bestaan is vrij simpel: genen + omgevingsfactoren = gezondheid. Ook bij het ontstaan van kanker spelen zowel erfelijke factoren (genen) als omgevingsfactoren een belangrijke rol. Bij sommige kankersoorten is erfelijke aanleg de hoofdoorzaak, zoals bij erfelijke borstkanker, bij andere kankersoorten onze leefstijl en leefomgeving. Van roken, actief en passief, is bijvoorbeeld bekend dat het ongeveer 85 procent van alle longkankergevallen verklaart. Maar er zijn meer omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan van kanker (zie figuur 5 op pag. 40).

Kankerverwekkende stoffen

Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelt sinds 1972 vast welke stoffen kanker kunnen veroorzaken. Dat doet het door alle wetenschappelijke literatuur over bepaalde risicofactoren bij elkaar te brengen en te laten beoordelen door expertpanels. Op basis van deze IARC-evaluaties is momenteel bekend dat er ongeveer 120 stoffen zijn die kanker kunnen veroorzaken. Daarnaast zijn er ongeveer 90 stoffen die waarschijnlijk kanker kunnen veroorzaken, maar daar is nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor.

Niet al deze stoffen vallen onder het begrip omgevingsfactoren: soms zijn het noodzakelijke medicijnen, leefstijlfactoren of virussen. Meer dan de helft van deze stoffen kan iemand tegenkomen op het werk of buitens- en binnenshuis. Daar zit ook een aantal stoffen tussen waarvan het heel onwaarschijnlijk is dat iemand daarmee in contact komt, zoals mosterdgas (een oorlogsgas). Deze vormen een laag risico voor de samenleving. Voor andere stoffen ligt dat echter anders. Luchtverontreiniging bijvoorbeeld, waar iedereen in meer of mindere mate (onvrijwillig) aan is blootgesteld, heeft een enorme impact en vormt daarmee een groot risico voor de samenleving.

Het is niet eenvoudig om precies vast te stellen hoe belangrijk omgevingsfactoren zijn bij het ontstaan van kanker. Dit komt doordat omgevingsfactoren per land variëren en ze in bepaalde levensfasen

een grotere of kleinere rol kunnen spelen. Op dit moment schatten onderzoekers dat wereldwijd ongeveer 20 procent van de sterfgevallen door kanker te wijten is aan omgevings- en beroepsfactoren. In Europa ligt dit geschatte percentage op ongeveer 10 procent.

Luchtverontreiniging en zonlicht

In onze omgeving is er een aantal factoren die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker: luchtverontreiniging en zonlicht. Luchtverontreiniging is een verzamelnaam voor deeltjes en gassen in de lucht die schadelijk zijn voor de gezondheid. Naar schatting wordt ongeveer 10 procent van alle longkankersterfte veroorzaakt door luchtverontreiniging. Om deze reden is het belangrijk dat er in Nederland blijvend wordt gewerkt aan goede luchtkwaliteit. Dat kan onder andere door het verminderen van de uitstoot door weg- en vliegverkeer, industrie en de agrarische sector.

Zonlicht bevat ultraviolette straling die verantwoordelijk is voor verschillende soorten huidkanker, waaronder melanomen. Naar schatting is 70 tot 90 procent van de Europese gevallen van melanoom toe te schrijven aan ultraviolette straling. Aan blootstelling aan uv-straling kan iedereen in principe zelf iets doen, variërend van de schaduw opzoeken, het dragen van beschermende (zwem)kleding tot het smeren met antizonnebrandmiddelen.

Leefstijl

De leefomgeving kan ook een indirect effect hebben op kanker. Zo is bekend dat bepaalde leefstijlfactoren, zoals weinig bewegen en ongezonde voeding, gerelateerd zijn aan kanker. Eet- en beweeggedrag zijn vaak op hun beurt weer een gevolg van de leefomgeving. Is er voldoende gezond voedsel in de buurt verkrijgbaar of zijn er alleen fast-foodrestaurants? Is de supermarkt met de fiets of lopend bereikbaar en zijn er voldoende mogelijkheden om te sporten in de buurt? Al die factoren hebben effect op iemands gedrag. Een gezonde leefomgeving is daarom uitermate belangrijk voor de gezondheid, die bepaalt niet alleen de blootstelling aan vervuilende stoffen, maar ook of (gezonde) keuzen makkelijk te maken zijn.

De werkplek

Ook op de werkplek kunnen mensen in aanraking komen met kankerverwekkende stoffen. De stoffen die op dit moment de grootste bijdragen leveren aan het ontstaan van kanker zijn asbest, silica en dieseluitlaatgassen. Deze stoffen kunnen allemaal longkanker veroorzaken. Asbest is ook in verband gebracht met het ontstaan van longvlieskanker (mesotheliom), strottenhoofd- en eierstokkanker. Naast deze stoffen zijn er ook andere beroepsmatige blootstellingen die in verband zijn gebracht met longkanker zoals chroom-6. Chroom-6 komt vrij bij het gebruik of verwijderen van chroomhoudende verf en bij het lassen van roestvrijstaal. Sommige oplosmiddelen die voorkomen in bijvoorbeeld de petrochemische industrie, zoals benzeen en formaldehyde, kunnen leukemie veroorzaken.

Steeds strengere regulering op het gebruik van deze stoffen moet hieraan een halt toeroepen. Zo is het gebruik van asbest in nieuwe producten sinds 1993 verboden in Nederland. De erfenis van het gebruik van asbest en andere kankerverwekkende stoffen blijft echter lang bestaan. Dit komt omdat er veel tijd zit tussen de blootstelling, het ontstaan van kanker en de diagnose. Hier gaan vaak decennia overheen. Ondanks dat de piek aan door asbest veroorzaakte mesotheliom en longkanker inmiddels voorbij is, is het te verwachten dat er de komende dertig jaar – ofwel meer dan vijftig jaar na het verbod – nog duizenden gevallen van longkanker in de periode tot 2050 in Nederland te betreuren zijn. Dit maakt duidelijk dat we heel voorzichtig moeten zijn met het in het milieu toelaten van chemische stoffen die door mensen zijn gemaakt (antropogene stoffen). Als ze eenmaal voorkomen in onze leef- of werkomgeving, zit de mensheid nog (heel) lang aan de mogelijke gevolgen vast. Helaas is dit ook nu weer aan de hand bij de zogenoemde poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS), stoffen die gebruikt zijn voor het maken van kookgerei met antiaanbaklaag, waterafstotende kleding, en vlekbestendige stoffen en tapijten. Doordat deze stoffen zeer langzaam afbreken hopen ze in het milieu op waardoor ze nog jaren tot blootstelling leiden.

Blootstelling voorkomen

Omdat er zoveel antropogene stoffen zijn – naar schatting zijn er meer dan 100.000 chemische stoffen toegelaten voor commercieel ge-



Figuur 5. Het exposoom van de mens. Gedurende het leven staat de mens bloot aan allerlei omgevingsfactoren die in meer of mindere mate een rol spelen bij het ontstaan van kanker. Sommige factoren zijn intern, andere extern, zoals luchtkwaliteit, leefomgeving of infecties. (© Stichting BWM)

bruik – moet hiervan zo snel mogelijk een goed beeld van de mogelijke gezondheidseffecten worden verkregen. Wetenschappers proberen dat te doen door voorspellende mathematische modellen te ontwikkelen en in het laboratorium snelle screeningstests te ontwikkelen die

honderden chemische verbindingen kunnen testen op hun potentieel kankerverwekkende eigenschappen. Maar niet alleen in het laboratorium proberen wetenschappers de mogelijke gezondheidseffecten van chemische stoffen op te sporen. Door nieuwe technieken zijn er in het bloed van mensen inmiddels honderden chemische stoffen te bepalen. Omdat het tegenwoordig ook mogelijk is om veel van de biologische processen in het lichaam te meten, kunnen onderzoekers op deze manier kijken of bepaalde chemische stoffen in de bevolking voorkomen en of deze stoffen biologische effecten laten zien die in verband staan met het ontstaan van kanker.

Exposoom

Het simultaan meten van veel chemische stoffen maakt het ook mogelijk om te kunnen kijken of juist bepaalde combinaties van chemische stoffen leiden tot ongewenste (stapel)effecten. Dit laatste is belangrijk omdat we in het dagelijks leven niet zijn blootgesteld aan een enkele chemische stof, omgevings- of leefstijlfactor. Het systematisch in kaart brengen van alle omgevings- en leefstijlfactoren om zo de niet-erfelijke factoren van ziekten op te sporen heet exposoomonderzoek. Het doel is om in de toekomst, naast de kennis die er al is om maatregelen te nemen om het risico op kanker te verminderen door het beïnvloeden van omgevingsfactoren, sneller en beter te voorspellen welke andere (combinaties van) omgevingsfactoren kanker kunnen veroorzaken, opdat er gericht kan worden ingegrepen.

HPV-vaccinatie van jongeren tegen kanker

– Folkert van Kemenade

Baarmoederhalskanker en ook penis- en keelkanker kunnen voorkomen worden door vaccinatie van jongeren voordat ze seksueel actief worden. Het gaat wereldwijd om maar liefst 5 procent van alle kankers.

Het overgrote deel van de jongeren krijgt een virusinfectie nadat ze beginnen met seks. Het humaan papillomavirus (HPV) is, bij jongeren, de meest voorkomende maar tijdelijke bewoner (in-

fectie) van de seksorganen. Dat zijn vooral de geslachtsorganen die deels met slijmvlies zijn bekleed. Juist daarin voelt HPV zich thuis. Slijmvliescontact is ideaal voor de overdracht van HPV. Denk aan slijmvliescontact van penis met vagina, direct of via de mond of anus, ook die hebben een slijmvlies. De meeste jongeren merken niets van een HPV-besmetting en het lichaam ruimt het virus ongemerkt op. Wel kunnen ze HPV doorgeven.

Bij een deel van de jongeren blijft HPV echter langer in de slijmvliesen aanwezig. Roken verhoogt dit risico. Het lijkt erop dat het HPV-DNA ‘verstrikt’ raakt in het slijmvlies-DNA. Dat is op zich niet erg, want het slijmvlies wordt voortdurend vernieuwd. Maar soms gaat dat mis en kan het HPV-DNA het slijmvlies-DNA zó ontregelen dat kanker kan ontstaan. Er is meer nodig voordat dit gebeurt, maar HPV is essentieel. Voor baarmoederhalskanker is HPV een noodzakelijke omgevingsfactor.

Baarmoederhalskanker is het bekendste voorbeeld van door HPV veroorzaakte kankers, maar HPV draagt ook bij aan penis-, schaamlip- en anus kanker en vormen van keelkanker. Het gaat om ongeveer 5 procent van alle kankers wereldwijd.

Het goede nieuws: er is een vaccin waardoor HPV niet in de slijmvliesen kan komen. Onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk liet al zien dat dit vaccin zeer goed werkt. Het vaccin moet wel op tijd worden gegeven, namelijk voordat jongeren door slijmvliescontact (ofwel seks) HPV kunnen gaan uitwisselen. Daarom biedt de overheid via het Rijksvaccinatieprogramma de vaccinatie in het 9e of 10e levensjaar aan. Ook goed nieuws is dat iedereen zich tot zijn 26e nog kan laten vaccineren, maar de bescherming is dan wel minder effectief.

4 Vroegtijdig opsporen

Vroege opsporing, ook wel screening genoemd, betekent dat bij gezonde mensen zonder klachten of merkbare symptomen, kanker in een vroeg stadium of in voorstadia wordt opgespoord. Vroeg opsporen is belangrijk, want het vergroot de kans dat er nog een genezende behandeling mogelijk is. Mensen met een hoog risico op kanker, bijvoorbeeld omdat zij genetisch belast zijn, worden regelmatig gescreend. Maar ook in de bredere populatie is voor dikkedarmkanker, borstkanker en baarmoederhalskanker voldoende bewijs dat vroege opsporing in bepaalde leeftijdsgroepen werkt. De Nederlandse en Belgische overheid bieden daarom voor die vormen van kanker vroege opsporing aan in de vorm van bevolkingsonderzoeken.

4.1 Kankerscreening ‘op maat’: wat past bij jouw risico?

– Mireille Broeders

In de bevolkingsonderzoeken op kanker krijgen mensen in een bepaalde leeftijdsgroep allemaal min of meer hetzelfde programma aangeboden, terwijl mensen op allerlei manieren van elkaar verschillen. Ook in hun risico om kanker te krijgen. Alleen wordt met die kennis in de praktijk nog niets gedaan. De vraag is of bevolkingsonderzoeken nog beter kunnen worden als de screening

‘persoonlijker’ wordt gemaakt door rekening te houden met het risico dat iemand heeft om kanker te krijgen.

Vanaf een bepaalde leeftijd kunnen vrouwen en mannen een brief verwachten met vijf gekleurde ringen erop. Nee, helaas geen uitnodiging voor de Olympische Spelen, maar wel voor een van de bevolkingsonderzoeken op kanker, namelijk borstkanker, baarmoederhalskanker of darmkanker. Het doel van deze bevolkingsonderzoeken is het opsporen van kanker of een voorstadium ervan voordat iemand iets bij zichzelf ontdekt, opdat de kanker eerder kan worden behandeld.

Dat werkt goed voor een groot deel van de groep die deelneemt. Maar soms komt screening te laat en wordt de kanker gevonden op een moment dat deze al is uitgezaaid. De behandeling komt dan ook te laat. Het komt echter ook voor dat door screening een kanker wordt gevonden die nooit klachten zou hebben gegeven, bijvoorbeeld omdat iemand met een kanker die op late leeftijd is ontstaan en die heel langzaam groeit, doodgaat aan iets anders. Hier komt behandeling dus eigenlijk te vroeg.

Is het bevolkingsonderzoek te verbeteren?

Wetenschappers denken dat het bevolkingsonderzoek te verbeteren is door te kijken of de voor- en nadelen van screening nog beter in balans zijn te brengen door screening ‘op maat’ aan te bieden. Om dat mogelijk te maken, moeten er twee belangrijke vragen worden beantwoord:

1. Wat is het risico dat iemand heeft op een bepaalde kanker?
2. Wat is een goed screeningsaanbod voor iemand met dat risico?

De eerste vraag is te beantwoorden als er genoeg informatie beschikbaar is over de mensen die meedoen aan de bevolkingsonderzoeken. Welke informatie dat precies is, kan voor elke vorm van kanker anders zijn. Bij veel vormen van kanker is er niet één factor die het risico bepaalt. Het gaat vaak om veel factoren die het risico op kanker elk een beetje verhogen; iedere factor levert een kleine bijdrage aan het uiteindelijke risico. Bij borstkanker valt te denken aan vroeg ongesteld worden, laat het eerste kind of geen kinderen krijgen, meerdere fami-

lieleden hebben met borstkanker, veel klierweefsel in de borst, overgewicht hebben, alcohol drinken en weinig lichaamsbeweging.

Er moet dus informatie over veel risicofactoren worden verzameld om het risico op kanker te kunnen voorspellen. Dat kan bijvoorbeeld via een vragenlijst die mensen zelf invullen voordat ze naar een screening komen. Maar misschien kan het nog veel makkelijker. Met de computer kan er op zich veel informatie verzameld worden over het risico op kanker via eerdere tests die zijn gedaan in het kader van bevolkingsonderzoek. Denk aan de borstfoto, het uitstrijkje of de ontlastingstest. Kunstmatige intelligentie kan ook een belangrijke rol gaan spelen in de bevolkingsonderzoeken.

Andere mogelijkheden om het risico op kanker te bepalen is door te kijken naar kleine variaties in de genen die iets kunnen zeggen over het risico op kanker. Er wordt al veel onderzoek gedaan naar stofjes in het bloed, zoals tumor-DNA, die mogelijk ook de kans op kanker kunnen voorspellen.

De tweede vraag – wat is een goed screeningsaanbod – zal voor elk bevolkingsonderzoek apart moeten worden bekeken. Screening afgestemd op het individuele risico op kanker kan betekenen dat iemand met een hoger risico vaker en/of eerder een uitnodiging krijgt of dat er gekozen wordt voor een andere screeningstest. Een voorbeeld is het vervangen van de borstfoto door een MRI voor vrouwen met heel dicht borstklierweefsel. Mensen met een lager risico zouden bijvoorbeeld pas op latere leeftijd kunnen starten met screening of minder vaak een uitnodiging kunnen krijgen.

Nieuwe uitdagingen

Er vindt veel wetenschappelijk onderzoek plaats om uit te zoeken of screening ‘op maat’ effectiever en doelmatiger kan zijn dan de huidige bevolkingsonderzoeken. Dat levert nieuwe uitdagingen op. Stel dat screening ‘op maat’ wordt ingevoerd, dan zullen er verschillen ontstaan tussen mensen, bijvoorbeeld in het aantal keer dat ze worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek of de screeningstest die ze krijgen aangeboden. Als mensen dat aanbod niet acceptabel vinden, dan kan de deelname aan het bevolkingsonderzoek daardoor dalen. Het is dus belangrijk om te onderzoeken welke vragen mensen hebben over screening ‘op maat’. Welke informatie vinden mensen be-

langrijk om een geïnformeerde beslissing te kunnen nemen over deelname aan een eventueel aangepast screeningsprogramma.

Implementatie van een bevolkingsonderzoek ‘op maat’ betekent verder dat de uitvoerende screeningsorganisatie of de organisatie van het bevolkingsonderzoek de flexibiliteit moet hebben om verschillende screeningsstrategieën aan te bieden. Als er, naast het huidige screeningsonderzoek, andere of meer onderzoeken nodig zijn, dan stelt dit mogelijk ook andere eisen aan de manier waarop de screening wordt georganiseerd en uitgevoerd.

Kun je kanker vaststellen in iemands adem?

– Milou van Riswijk, Yonne Peter & Peter Siersema

Honden die aan verschillende potjes met ontlasting ruiken, kunnen (na training) aanwijzen in welk potje darmkanker zit. Dat is best handig. Maar een hond kan zich vergissen, daarom werken wetenschappers aan een elektronische neus voor het opsporen van kanker.

Een e-nose (elektronische neus) is een apparaat dat geurstoffen in uitgeademde lucht kan ‘ruiken’ en analyseren. Onderzoeken hebben laten zien dat de samenstelling van deze geurstoffen anders is bij mensen met kanker dan bij gezonde mensen. De verandering in het uitgeademde geurstofprofiel is vaak het gevolg van verandering in stofwisselingsprocessen door de aanwezigheid van kanker. Met een e-nose is deze verandering op te sporen, en is vast te stellen of iemand kanker of een voorstadium daarvan heeft. Dit zou van pas kunnen komen bij vroege opsporing van verschillende soorten kanker. De huidige diagnostiek, zoals een darm- of maagonderzoek, is immers belastend voor patiënten. Door eerst met een e-nose de adem te testen, zouden dat soort onderzoeken voortaan alleen nog maar plaats vinden bij patiënten bij wie dit echt nodig is. Dit maakt de zorg prettiger voor patiënten en bespaart ook nog eens kosten.

Om de e-nose in de gezondheidszorg te kunnen gebruiken, moet de uitslag wel juist zijn; dat betekent dat er zo min mogelijk

gevallen van kanker mogen worden gemist en dat de e-nose niet te vaak bij een gezonde persoon een vals alarm mag geven. Daarvoor moet de e-nose eerst nog verder worden getest en ontwikkeld. Momenteel wordt er onderzoek met de e-nose gedaan naar de opsporing van long-, slokdarm-, borst-, prostaat-, eierstok- en darmkanker. De eerste resultaten lijken veelbelovend, maar zijn nog niet voldoende om het inzetten van een e-nose te rechtvaardigen. De onderzoeken zijn alleen nog uitgevoerd in kleine groepen geselecteerde patiënten.

Om zeker te weten dat de resultaten hiervan ook toepasbaar zijn in de praktijk, is het nodig dat nieuwe grotere groepen worden onderzocht. Onderzoek naar darm-, long- en slokdarmkanker met de e-nose liep in 2022 in verschillende ziekenhuizen en huisartsenpraktijken. Over een paar jaar worden de eindresultaten verwacht.



Figuur 6. Een e-nose kan aan het geurprofiel ruiken of iemand mogelijk kanker heeft. Hier in gebruik tijdens onderzoek in Nijmegen. (© Radboudumc)

4.2 Vroegtijdige opsporing van borstkanker

– Christi van Asperen, Inge Lakeman & Peter Devilee

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende kanker bij vrouwen. In Nederland hebben vrouwen gemiddeld een risico van 13 procent om gedurende

het leven borstkanker te ontwikkelen. Dit zorgde in 1990 voor de start van het bevolkingsonderzoek, waarbij vrouwen tussen 50 en 75 jaar elke twee jaar worden uitgenodigd voor screening door middel van een mammografie. Met kennis van risicofactoren komen er op termijn steeds meer mogelijkheden om over- en onderscreening te voorkomen.

Er zijn veel factoren die van invloed zijn op de kans borstkanker te krijgen; een van de belangrijkste is het hebben van een positieve familiegeschiedenis. Vrouwen met een eerstegraads familielid (moeder, zussen en dochters) met borstkanker, hebben een ongeveer twee keer zo hoog risico om de ziekte ook te krijgen in vergelijking met vrouwen zonder die familiegeschiedenis. Dit wordt het familiair relatief risico (FRR) genoemd en wordt deels verklaard (circa 25 procent) door zeldzame, ziekmakende varianten in borstkankergenen. Vrouwen die drager zijn van een ziekmakende variant in het BRCA1/2- of PALB2-gen hebben een hoog risico (45-80 procent) en in geval van het ATM- of CHEK2-gen, een matig verhoogd risico (20-45 procent) om gedurende het leven borstkanker te ontwikkelen. In Nederland is ongeveer 1 op de 400 vrouwen draagster van een BRCA1- of BRCA2-variant, en bijna 1 op de 100 van zo'n CHEK2-variant.

Veel risicovarianten bekend

Een ander belangrijk deel van het risico op borstkanker wordt verklaard door vaak voorkomende DNA-varianten (risico-allelen), ieder met een licht verhoogd risico op borstkanker. Momenteel zijn er daar ongeveer 350 van bekend, verantwoordelijk voor ongeveer 20 procent van het FRR, maar vermoedelijk gaat het om een veelvoud hiervan die de komende jaren naar verwachting nog ontdekt zullen worden.

Iedere vrouw draagt enkele tientallen van deze DNA-varianten, maar sommige vrouwen dragen er zoveel dat hun borstkankerrisico ten opzichte van de gemiddelde vrouw sterk verhoogd is. Andere dragen er zo weinig dat zij juist een lager dan gemiddeld risico hebben. De zogenoemde polygene risicoscore (PRS) is een optelsom van de risico's van al deze DNA-varianten en kan dus per vrouw sterk verschillen.

Of een vrouw uit een familie met veel borstkanker wordt aangeraaden om haar borsten al eerder te laten screenen, dus voor de start-

leeftijd van het bevolkingsonderzoek, hangt op dit moment af van de familiegeschiedenis en de uitslagen van DNA-tests van zeldzame borstkankergenen zoals BRCA1 en BRCA2. Die gegevens samen geven een inschatting van het risico om later in het leven borstkanker te krijgen.

Recentelijk zijn er echter rekenmodellen ontwikkeld waarin onze kennis over risicofactoren die een rol spelen in het ontstaan van borstkanker – familiegeschiedenis, genetische factoren en niet-genetische factoren zoals leefstijl, borstweefseldichtheid en hormoongebruik – met elkaar worden gecombineerd. Hiermee kan het op termijn beter mogelijk worden om persoonlijke adviezen te geven, dus screening 'op maat'.

Uitgebreide risicoscore voor screening op maat

Het is voor alle vrouwen belangrijk om de juiste screening aangeboden te krijgen (startleeftijd waarop borstkankerscreening begint en frequentie van screening). Vrouwen met een hoger dan gemiddeld risico zouden eerder dan op de leeftijd van 50 jaar kunnen starten met het bevolkingsonderzoek, vrouwen met een lager dan gemiddeld risico juist later.

De kennis die nu wordt opgedaan binnen borstkankerfamilies met toepassing van gecombineerde risicomodellen, zou uiteindelijk ook kunnen bijdragen aan het voorkomen van over- en onderscreening bij vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Uiteindelijk zal het verschil in benadering voor borstkankerscreening tussen vrouwen uit borstkankerfamilies en vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek deelnemen steeds kleiner worden.

4.3 Bevolkingsonderzoek darmkanker: succesvol maar het kan altijd beter

– Evelien Dekker

Na een lange aanlooptijd startte in Nederland in 2014 een landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker. Sinds 2020 is het volledig geïmplementeerd en mag het een succes worden genoemd. Toch wordt er nog veel onderzoek gedaan om het bevolkingsonderzoek en de daaropvolgende behandelingen verder te verbeteren.

Darmkanker is een ziekte waarop de kans met de leeftijd toeneemt. Ook lijkt het leef- en dieetpatroon van mensen in de verwesterde wereld het risico op deze ziekte te vergroten. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 14.000 mensen darmkanker en naar schatting 40 procent overlijdt aan deze ziekte. En dat terwijl deze vorm van kanker vroeg op te sporen en zelfs te voorkomen is. Darmkanker ontstaat uit een zichtbaar voorloperstadium: een poliep. Deze poliep kan uiteindelijk uitgroeien tot darmkanker; naar schatting doet slechts 1 op de 20 poliepen dat en de gemiddelde ontwikkelingstijd daarvoor is vijftien jaar. Hoe groter en onrustiger de poliep, hoe groter het risico dat binnen afzienbare tijd darmkanker ontstaat.

Vroege opsporing

Als de poliep tijdig wordt ontdekt, kan die uit de darm worden verwijderd en zo kan darmkanker voorkomen worden. De beste methode om poliepen en darmkanker op te sporen is de coloscopie: de scopist kijkt via een cameraatje op een lange slang in de dikke darm, die ongeveer een meter lang is. Poliepen, maar tegenwoordig ook vroege vormen van darmkanker, kunnen tijdens dit onderzoek meteen worden verwijderd.

Een coloscopie is echter belastend om te ondergaan en de capaciteit is beperkt. Daarom gebeurt dit onderzoek bij voorkeur bij mensen bij wie het risico substantieel verhoogd is. Mensen met darmkanker of poliepen kunnen klachten van een veranderde stoelgang hebben of bloed bij de ontlasting zien, maar meestal worden deze klachten pas duidelijk als de kanker al vergevorderd is. Anderzijds kunnen mensen deze klachten hebben zonder dat ze darmkanker hebben.

In een vroeg stadium kunnen poliepen en darmkanker al microscopische hoeveelheden bloed in de ontlasting afscheiden, niet zichtbaar met het blote oog. Voor het landelijk bevolkingsonderzoek wordt daarom gebruik gemaakt van een ontlastingstest die deze kleine hoeveelheden bloed opspoort, de fecaal immunochemische test ofwel FIT. Tweejaarlijks krijgen alle Nederlanders tussen de 55 en 75 jaar deze test via de post in de brievenbus. De test kan thuis worden uitgevoerd en moet dan per post naar het laboratorium worden gestuurd. De personen bij wie bloed in de ontlasting wordt gevonden, krijgen een uitnodiging voor een coloscopie in een centrum in hun regio. In 2020, zes

jaar na de start van het bevolkingsonderzoek, bleek er bij deze personen in gemiddeld 5 procent darmkanker aanwezig te zijn en in 29 procent grote of onrustige poliepen. Bij 38 procent werden kleinere poliepen gevonden en verwijderd; niet direct gevaarlijk en dus 'bijvangst'. Bij de overige 28 procent werd niets gevonden.

Minder darmkanker, minder sterfte

Na een eerste toename van het aantal gevallen van darmkanker in Nederland, is er sinds 2015 een dalende trend ingezet, zo blijkt uit gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie. Momenteel ligt het aantal nieuwe gevallen per jaar onder het aanvangsniveau van 2014, terwijl de vergrijzing en verwestering geleidelijk verder toenemen. Daarbij is ook de sterfte aan darmkanker afgenomen en zal die naar verwachting nog verder dalen. In totaal kregen in 2021 circa 9400 mensen de diagnose dikkedarmkanker en bijna 3500 de diagnose endeldarmkanker.

Behalve het voorkómen van darmkanker door actieve opsporing is er nog een belangrijk positief gevolg van het bevolkingsonderzoek. Een groot deel van de gedetecteerde kankers bevindt zich nog in een vroeg stadium, waardoor ook minder intensieve behandelingen nodig zijn om de patiënt te genezen. Een nieuwe ontwikkeling is om deze vroege kankers via endoscopische technieken, dus zonder operatie, te verwijderen. De patiënt hoeft niet opgenomen te worden in het ziekenhuis en heeft na afloop minder klachten. Al met al een flinke winst.

Verbeterpunten: de opkomst en de test

Uiteraard zijn er ook nadelen en verbeterpunten voor het bevolkingsonderzoek te bedenken. Een deelname van meer dan 70 procent is mooi, maar kan altijd beter. Daarnaast is het zo dat personen die niet deelnemen mogelijk een hoger risico op de ziekte hebben. Dit is dus een gemiste kans. Ook komt niet iedereen met een positieve ontlastingstest voor de coloscopie opdagen. Hier lijken persoonlijke begeleiding en uitleg van belang.

Daarnaast is de ontlastingstest op bloed niet perfect. Niet alle darmkankers verliezen bloed en bloed in de ontlasting kan ook andere oorzaken hebben. Dit maakt dat sommige mensen een coloscopie ondergaan die achteraf onnodig bleek. Deze personen hebben zich on-



Figuur 7. Iedere Nederlander van 55 tot en met 75 jaar krijgt elke twee jaar een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek darmkanker. Een positief gevolg van het bevolkingsonderzoek is dat het aantal gevallen van darmkanker en sterfte aan darmkanker in Nederland aan het dalen is. (© Shutterstock)

gerust gemaakt en ervaren geen direct nut van het onderzoek. Anderzijds mist de test ook sommige personen met kanker en zij kunnen zich onterecht gerustgesteld voelen. Duidelijke redenen om het wetenschappelijk onderzoek naar verbetering van de huidige teststrategie en ook nieuwe en nauwkeurigere testmethoden te stimuleren. Dit is geen gemakkelijke opdracht, omdat de huidige test al vrij goed is. Daarnaast is de test niet-invasief, makkelijk toegankelijk en ook nog vrij goedkoop. Een alternatieve test zal dus accurater moeten zijn, maar niet veel duurder, en bijvoorbeeld geschikt zijn voor ontlasting, urine, bloed of uitademingslucht. Er wordt in Nederland en wereldwijd veel onderzoek gedaan naar moleculaire markers in deze lichaamsstoffen.

Risicogroep beter definiëren

Binnen het huidige bevolkingsonderzoek met de ontlastingstest wordt onderzocht of het mogelijk is een betere risicovoorspelling te doen door leeftijd, geslacht en vorige uitslagen van de ontlastingstest mee te nemen in het testresultaat van het individu: zogenaamde *personalized screening*. Daarnaast worden de ontlastingstests opgeslagen in biobanken zodat er toekomstig moleculair onderzoek gedaan kan worden op zoek naar een betere test. Er wordt hard aan gewerkt om het bevolkingsonderzoek zo optimaal mogelijk te maken.

5 Diagnostiek

De belangrijkste pijlers van de diagnostiek bij kanker zijn van oudsher weefsel- of celonderzoek, bloedonderzoek en beeldvormend onderzoek in de vorm van bijvoorbeeld een scan, röntgenfoto of echo. Al deze technieken zijn de laatste jaren verder ontwikkeld, waardoor kanker in een steeds vroegere fase en trefzekerder kan worden vastgesteld. In dit hoofdstuk worden enkele nieuwe ontwikkelingen belicht. Als de diagnose eenmaal duidelijk is, zal de oncoloog op basis van alle diagnostische gegevens een behandelplan opstellen.

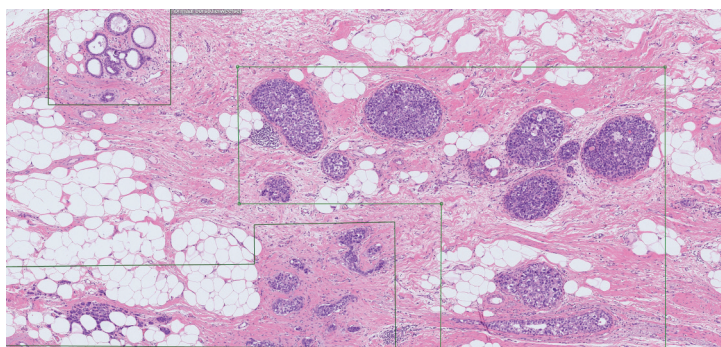
5.1 Diagnostiek van kanker: de rol van de patholoog

– Paul van Diest

Een vreemde bult onder de huid of een afwijkende structuur op een röntgenscan kan van alles zijn, een ontsteking, een goedaardig gezwel, maar ook kanker. Voor een juiste diagnose en gepaste behandeling is daarom altijd cel- of weefselonderzoek nodig. Dat is het domein van de patholoog. Hoe gaat die te werk?

Dat afnemen van celmateriaal uit een tumor kan door het opzuigen van losse cellen uit de tumor met een injectiespuit voorzien van een dunne naald (punctie), door het afnemen van uit-

strijkjes door langs een lichaamsoppervlak te schrapen of door het centrifugeren van lichaamsvocht. Het celmateriaal wordt op een microscopglaasje gedeponeerd. Ook kan met een soort appelboortje een pijpje weefsel (biopt) worden verkregen, dat vervolgens wordt gefixeerd en verwerkt tot een weefselblokje in paraffine. Hiervan worden dan heel dunne plakjes gesneden die worden geplakt op een microscopglaasje. Door de glaasjes te dopen in kleurstoffen die onder andere eiwitten en DNA in de cellen zichtbaar maken, kan het cel- of weefselmateriaal onder de microscoop met hoge vergroting worden beoordeeld.



Figuur 8. Een heel dun plakje borstweefsel onder de microscoop van de patholoog waarop de verschillen tussen goedaardig weefsel, het voorstadium van kanker en invasieve kanker te zien zijn. (© UMC Utrecht)

Puncties en biopten kunnen ook onder visuele controle worden verkregen via endoscopie, waarbij een flexibele slang wordt ingebracht in bijvoorbeeld de luchtwegen (bronchoscopie), keel (laryngoscopie), maag (gastroscopie), de dikke darm (coloscopie) en zelfs de borst (ductoscopie). Ook volledige operaties voor het weghalen van tumoren worden steeds vaker gedaan via endoscopische technieken, met name via de buik (laparoscopie).

Diagnose

Op basis van ervaring en door te vergelijken met het normale weefsel kan de patholoog dan betrouwbaar vaststellen of het gaat om een

ontstekingsproces dan wel een goedaardige of kwaadaardige kanker. Dit is bepalend voor het verdere beleid dat kan bestaan uit controle, operatie, bestraling of behandeling met geneesmiddelen, zoals hormoon- of chemotherapie.

Als een tumor wordt geopereerd is het de taak van de patholoog om daarna vast te stellen of de tumor geheel is weggehaald, of dat er sprake is van uitbreiding van de tumor in bijvoorbeeld de lymfklieren of andere organen, en wat de mate van agressiviteit van de tumor is. Daarnaast worden er vaak *biomarkers* bepaald, die aangrijpingspunt zijn voor nieuwe, doelgerichte, effectieve geneesmiddelen. Deze biomarkers kunnen eiwitten in de kankercellen zijn die met speciale kleuringen zichtbaar worden, of afwijkingen in het kanker-DNA die met genetisch onderzoek kunnen worden bepaald. In dit proces kijkt de patholoog ook of er sprake is van een erfelijke factor.

Digitalisering

Steeds vaker worden cellen en weefsels niet meer via de traditionele microscoop beoordeeld, maar worden de cel- en weefselglaasjes op hoge vergroting gedigitaliseerd en via het computerscherm beoordeeld. Dit heeft veel voordelen, zoals snelle diagnostiek, het voorkomen van verwisseling en incomplete beoordeling, betrouwbaardere metingen en het snel delen van beelden over digitale netwerken voor het raadplegen van gespecialiseerde collega's.

Verder maakt digitaal werken het mogelijk om de beelden mede te laten beoordelen door speciaal hiervoor ontwikkelde computerprogramma's (kunstmatige intelligentie). Hierdoor kan het werk van de patholoog sneller, betrouwbaarder en meer reproduceerbaar worden gedaan, en kunnen kleuringen van biomarkers nauwkeuriger worden gemeten, zodat een nog betere diagnose mogelijk wordt. Een snelle en betere diagnose vertaalt zich vervolgens in een optimaal behandelplan: de beste balans tussen effectiviteit van de behandeling en de kosten en bijwerkingen ervan. Dit leidt uiteindelijk tot de hoogste overlevingskansen met de beste kwaliteit van leven.

5.2 Weefsel- en vloeibare bipten bij longkanker

– Paul van der Leest, Anthonie van der Wekken, Jeroen Hiltermann, Wim Timens & Ed Schuurin

Vloeibare bipten, zoals bloedmonsters, bieden veel mogelijkheden om de moleculaire diagnostiek en behandelkeuze van patiënten met longkanker te verbeteren, met name wanneer geen weefselbipt uit de tumor kan worden afgenomen. Dat geldt ook voor sommige andere kankertypen.

Wanneer een patiënt met longklachten door de huisarts naar een longarts is doorverwezen, wordt een longfoto gemaakt. Is er op basis daarvan een verdenking van een longtumor, dan volgt in de meeste gevallen een PET-CT-scan. Hierbij wordt gekeken of de afwijking in de long mogelijk een tumor is en of er uitzaaiingen binnen of buiten de longen zijn. Om te kunnen bepalen of de afwijking op de scan daadwerkelijk kwaadaardig is, moet een stukje weefsel worden afgenomen (een weefselbipt). De patholoog kan vervolgens als het afgenomen weefsel tumorcellen bevat, de tumor karakteriseren.

Wanneer de kanker is uitgezaaid, wordt bij een groot deel van de longkankerpatiënten ook een aantal moleculaire onderzoeken op het weefselbipt uitgevoerd. Er wordt dan gekeken of er afwijkingen (mutaties) in het tumor-DNA aanwezig zijn die de kanker kunnen aansturen. Tegen sommige tumoren met specifieke mutaties zijn doelgerichte behandelingen beschikbaar (zie hoofdstuk 6). Doelgerichte behandelingen hebben veel minder bijwerkingen in vergelijking met standaard chemotherapieën en verhogen de overlevingskansen van de patiënt aanzienlijk.

De diagnostische analyse door de patholoog samen met het moleculair onderzoek uitgevoerd door de klinisch moleculair bioloog in de pathologie bieden op dit moment de patiënt de best passende behandeling. Het weefselbipt speelt daarbij een cruciale rol. Helaas lukt het niet om van alle longtumoren een weefselbipt te nemen, bijvoorbeeld omdat (1) de tumor in de buurt van vitale structuren zit (bijvoorbeeld een bloedvat), (2) de tumor te klein is voor het nemen van een

bipt, (3) de patiënt bloedverdunners gebruikt, waardoor een weefselbipt een gevaarlijke bloeding kan veroorzaken, of (4) de patiënt of uitvoerend longarts om andere redenen de ingreep te risicovol vindt. Daarnaast blijkt soms een weefselbipt onvoldoende tumorweefsel te bevatten voor complete moleculaire analyse om tot een goede behandelkeuze te komen.

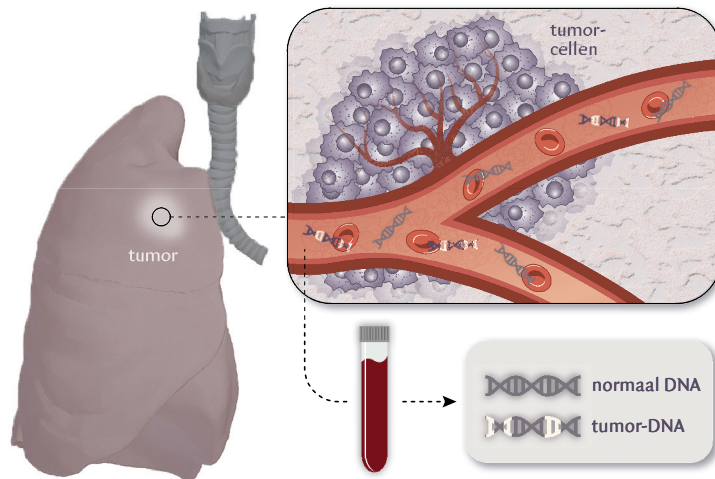
Circulerend DNA

Als alternatief voor een weefselbipt kan voor deze patiënten hun bloed worden gebruikt voor analyse, het zogenoemde vloeibare bipt (*liquid biopsy*). Bloed is voor moleculair onderzoek naar tumoren interessant omdat wanneer lichaamscellen afsterven er celresten in het bloed worden uitgescheiden. Ook het DNA komt in het bloed terecht; dit wordt het circulerende celvrije DNA (ccfDNA) genoemd. Het ccfDNA wordt in het bloed actief afgebroken, waardoor de hoeveelheid detecteerbaar DNA in het bloed vaak erg laag is. Deze hoeveelheid verschilt per individu en wordt ook beïnvloed door activiteiten zoals inspanning en het verteren van voedsel.

Inmiddels kan door nieuwe technologische ontwikkelingen bij een groot deel van de patiënten ook DNA van de tumor in het bloed worden aangetoond, het circulerend tumor-DNA (ctDNA). Om deze lage hoeveelheden ctDNA in bloed aan te tonen wordt gebruik gemaakt van heel gevoelige moleculaire tests. Met name voor de ongeveer 30 procent van de patiënten met longkanker van wie geen weefselbipt beschikbaar is, biedt de analyse van DNA uit bloed de mogelijkheid om moleculair onderzoek te doen. Van het ctDNA van deze longkankerpatiënten kunnen de mutaties in kaart gebracht worden en gekeken of een doelgerichte behandeling beschikbaar is.

Bovendien kan bloed bij elk ziekenhuisbezoek eenvoudig worden afgenomen waardoor het ziekteverloop aan de hand van het ctDNA zorgvuldig kan worden gevolgd. Dit geeft de longarts de kans om in een vroeg stadium in te grijpen in het geval de tumor verder groeit, bijvoorbeeld door de behandeling aan te passen. Ook kan ctDNA worden gebruikt om op het moment van verandering in het ziektebeloop nieuwe mutaties op te sporen waartegen andere doelgerichte behandelingen kunnen worden overwogen.

MET EEN VLOEIBARE BIOPSIE IS EEN BUISJE BLOED VOLDOENDE OM KANKERONDERZOEK TE DOEN



Figuur 9. Wanneer lichaams- of tumorcellen afsterven komen hun celresten, waaronder het DNA, in het bloed terecht. Een buisje bloed is dan voldoende om nader onderzoek naar de longtumor te doen en de juiste behandelkeuze voor de patiënt te maken. (© Stichting BWM)

Vroegtijdige opsporing

In vroegere stadia van (long)kanker kan ctDNA-detectie ook uitkomst bieden. Zo kan er bij patiënten van wie de tumor chirurgisch is verwijderd, ctDNA-onderzoek worden gedaan na de ingreep. Patiënten met detecteerbare hoeveelheden ctDNA in het bloed hebben enkele weken na de operatie een veel grotere kans op het terugkeren van de tumor dan patiënten bij wie ctDNA niet wordt gedetecteerd.

Daarnaast vindt er veel onderzoek plaats naar de toepasbaarheid van ctDNA-detectie in de screening bij mensen met een verhoogd risico op longkanker, zoals stevige rokers, waarbij tumoren in het vroegst mogelijke stadium kunnen worden opgespoord, zelfs voordat dit zichtbaar zou zijn op een CT-scan. Er is echter nog veel onderzoek nodig voordat vroegtijdige opsporing van kanker op deze manier mogelijk is.

Vloeibare bipten bieden veelbelovende mogelijkheden om de diagnostiek en behandelkeuze van patiënten met longkanker te verbeteren. Met name omdat voor het verkrijgen van tumor-DNA uit het bloed niet meer nodig is dan een relatief eenvoudige, weinig belastende en goedkope bloedafname. Daarnaast kunnen vloeibare bipten ook waardevol zijn voor patiënten met sommige andere kankertypen dan longkanker wanneer er geen weefselbipt beschikbaar is of voor het opvolgen van het ziekteverloop.

5.3 Endoscopie: het onbekende laten schijnen

– Wouter Nagengast

Met nieuwe beeldvormende technieken zijn onderzoekers in staat tumoren zelf licht uit te laten stralen. Dit fluorescerende licht kan de arts bijvoorbeeld helpen vroeger vormen van slokdarmkanker beter te vinden en te begrijpen.

Een arts gebruikt veel verschillende beeldvormende technieken, zoals een röntgenfoto of een CT-scan, om ziekten op te sporen. Een maag-darm-lever (MDL)-arts maakt daarvoor vaak gebruik van een endoscoop. Dit is een kijkslang die via de mond of anus wordt ingebracht om inwendige organen, zoals de slokdarm, maag of dikke darm, te bekijken. Aanvankelijk was de endoscoop letterlijk een kijkbuis. De laatste tien jaar zijn de endoscopen zeer geavanceerd geworden en zijn ze in staat hele precieze foto's te maken.

Endoscopen die MDL-artsen nu gebruiken kunnen zeer kleine details uitvergroot laten zien. Toch is dit nog niet voldoende om alle tumoren op tijd te vinden. Dit heeft twee oorzaken. De endoscoop bevat een kleurencamera zoals onze ogen kijken, maar tumoren en gezond weefsel verschillen echter niet altijd van kleur. En er is te weinig contrast waardoor nog steeds kleine afwijkingen, zoals vroeger vormen van kanker, worden gemist. De tweede oorzaak is dat wanneer de aandacht bij een arts even verslapt, er een plekje over het hoofd kan worden gezien.

Fluorescerende stoffen

Twee technieken die deze problemen kunnen verhelpen, zijn fluorescente beeldvorming en kunstmatige intelligentie. Bij kunstmatige intelligentie ‘kijkt’ de computer met behulp van algoritmen bijvoorbeeld mee naar de beelden die worden gemaakt. De computer kan getraind worden om vroege vormen van kanker te herkennen, en zo een arts helpen deze beter te detecteren.

Bij fluorescente beeldvorming wordt er gebruik gemaakt van fluorescent licht. Dit is licht dat wordt uitgezonden door een fluorescerende stof nadat het is belicht met bijvoorbeeld zichtbaar licht. Dit fenomeen is ook waar te nemen bij de fraai gekleurde vissen in een diepzeeaquarium; hun huid bevat fluorescerende stoffen. In het menselijk lichaam zitten ook fluorescerende stoffen. Als daar lichtstralen met een bepaalde golflengte op vallen, ontstaat er fluorescent licht. Omdat dit lichaamseigen stoffen zijn, heet dit autofluorescentie. Helaas is dit licht vaak te zwak om kankercellen te onderscheiden van gezonde cellen. Om kankercellen licht te laten geven kan aan patiënten een fluorescerende stof worden toegediend, bijvoorbeeld via de bloedbaan of oppervlakkig door te sprayen op het oppervlak van bijvoorbeeld een slokdarm. De fluorescerende stof die gebruikt wordt laat idealiter de tumorcellen oplichten maar het gezonde weefsel niet, doordat er specifieke receptoren op kankercellen zitten die niet of nauwelijks voorkomen op gezonde cellen. Als de fluorescerende stof hieraan bindt, lichten de kankercellen op.

Vroege opsporing

De eerste studies bij patiënten met fluorescerende stoffen werden ongeveer tien jaar geleden verricht. Bij operaties en endoscopisch onderzoek werd gekeken of deze fluorescente beeldvorming de arts hielp bij het vinden van kanker, wat tot positieve resultaten leidde. In een recente studie met 60 patiënten vonden artsen 25-30 procent meer vroege slokdarmkankers door gebruik te maken van fluorescente endoscopie. Dit is een belangrijk resultaat omdat een slokdarmkanker die in een vroeg stadium gevonden wordt meestal orgaansparend kan worden behandeld. Ook bij operaties, bijvoorbeeld bij patiënten met ovariumcarcinoom, kunnen er met fluorescente beeldvorming meer uitzaaiingen worden opgespoord dan de chirurg met het blote



Figuur 10. Fluorescente endoscopie. (© UMCG)

oog kan zien. Of deze fluorescente beeldvorming binnenkort bij iedere patiënt met kanker kan worden gebruikt, wordt nu voor verschillende vormen van kanker ook internationaal onderzocht.

5.4 De scan bij nucleaire geneeskunde

– Julie Nonnekens & Erik Verburg

Met radioactieve stoffen kunnen tumoren vaak goed in beeld worden gebracht. Hoe werkt dat precies?

Voor, tijdens en na de behandeling van kanker worden veel beelden (scans) gemaakt om te bepalen waar de tumor zit en of de tumor reageert op de therapie. Deze beelden worden onder andere gemaakt met ultrasoon geluid (de echo), röntgenstraling (bijvoorbeeld CT-scans) of magnetische resonantie (MRI-scans). De

technieken hebben allemaal één ding met elkaar gemeen: ze kijken met name naar vormen van organen, weefsels en structuren in het lichaam. Vaak kan op basis van de vorm al gezien worden of ergens een tumor of uitzaaiing zit.

Dit lukt echter niet als een tumor bijvoorbeeld nog heel klein is en niet opvalt. Ook kunnen soms de lymfklieren vergroot zijn, zonder dat het duidelijk is of het hier om een infectie door micro-organismen of uitzaaiingen van kankercellen gaat. In deze gevallen kan een scan met radioactieve stoffen helpen om meer duidelijkheid te verkrijgen door specifieke eigenschappen van (kanker)cellen in beeld te brengen. Bij deze beeldvormingstechniek worden radioactieve stoffen als capsule of drankje ingeslikt of in de bloedvaten ingespoten. Deze stoffen kunnen tumoren herkennen en daarin worden opgenomen. Dit kan doordat de radioactieve stof zelf direct wordt opgenomen door de cellen, zoals radioactief jodium in de schildklier, of doordat de radioactieve stof wordt gebonden aan een (niet-radioactieve) chemische stof die zich specifiek bindt aan de gewenste kankercellen via een soort sleutel-slotprincipe. De kankercel heeft op de buitenkant een antenne (het slot) van eiwitten waaraan de chemische stof (de sleutel) zich specifiek kan binden. Bij zowel de directe manier van opnemen als de indirecte manier (via een chemische stof) zullen de radioactieve stoffen zich opheffen in de tumoren. Tijdens radioactief verval komt er straling vrij die dan, net als röntgenstraling, met een camera wordt opgevangen om er een beeld van te maken.

Voorbeelden van scans met radioactieve stoffen

De ontwikkelingen op het gebied van scans met radioactieve stoffen gaan snel en er komen steeds nieuwe varianten bij, zowel nieuwe stoffen als nieuwe scanapparatuur. Hieronder zijn enkele bij kanker veelgebruikte scans beschreven:

- **Botscan** – Hierbij wordt gekeken naar de opbouw van bot; deze is vaak verhoogd bij botmetastasen en kan zo worden gebruikt om bot-tumoren en -metastasen zichtbaar te maken die op een CT-scan nog niet duidelijk zijn te zien.

- **FDG-PET-scan** – Hierbij wordt met een radioactieve suiker (FDG, fluorodeoxyglucose) de stofwisseling zichtbaar gemaakt; kankercellen hebben vaak een sterk verhoogde stofwisseling.



Figuur 11. Een overzichtsbeeld van een Dotataat-PET-scan van een patiënt met een uitgezaaide neuro-endocriene tumor. Dit is een zeldzame vorm van kanker en betreft cellen van het neuro-endocriene systeem. Dit type scan maakt specifiek deze kankercellen zichtbaar. (© Erasmus MC)

- **PSMA-scan** – Hierbij wordt met een radioactieve stof, die specifiek aan prostaatkankercellen bindt, gekeken of en waarnaartoe prostaatkanker zich heeft uitgezaaid. Deze scan wordt soms ook gemaakt om te kijken of een behandeling met radionuclidetherapie lutetium-PSMA (zie paragraaf 6.2.3) mogelijk is.

Een veelgebruikte andere scan bij kankerpatiënten is de hartfunctie-scan. Hierbij wordt gekeken naar de pompfunctie van het hart, om te bepalen of het hart nog krachtig genoeg is om een behandeling met bijvoorbeeld chemotherapie aan te kunnen.

6 Behandeling van kanker

De behandeling van kanker is veelomvattend. Het maakt veel uit met welk doel de behandeling wordt ingezet; dit kan zijn om iemand te genezen (curatief) of om iemand langer te laten leven met minder klachten (palliatief). De meest toegepaste behandelingen zijn een operatieve verwijdering, bestraling, chemotherapie, immuuntherapie, doelgerichte therapie en hormonale therapie. Vaak kiest men voor een combinatie van deze behandelingen.

De laatste jaren zijn belangrijke ontdekkingen gedaan in het onderzoek naar tumoren, die ook hun weerslag hebben op de behandeling. Zo zijn er op operatief gebied grote vorderingen. Vroeger werd de tumor vrij ruim weggesneden of bestraald, om het risico dat men minuscule uitlopers of uitzaaiingen in de buurt zou laten zitten zo klein mogelijk te maken. Ook kunnen tumoren met nieuwe technieken preciezer worden bestraald. Dit vermindert de bijwerkingen van radiotherapie op gezonde weefsels flink.

Verder wordt de prominente rol van het immuunsysteem in het ontstaan en bestrijden van kanker steeds duidelijker. Kankercellen kunnen afweercellen voor de gek houden, waardoor het aanzetten en afzetten van het immuunsysteem niet meer goed werkt. Tegenwoordig zijn er medicijnen die zich speciaal daarop richten en wordt celtherapie benut om de afweer aan te jagen. Een andere nieuwe benadering is om vaccins te ontwikkelen die de eigen afweercellen stimuleren om tumorcellen te doden.

6.1 Met precisie opereren: licht in de duisternis

– Schelto Kruijff

Ook in de eenentwintigste eeuw is chirurgie een van de belangrijkste behandelingen voor het verwijderen van tumoren. Nieuwe lichtgevende technieken helpen chirurgen om met nog meer precisie te opereren. Dat betekent minder complicaties, minder kans dat de tumor terugkomt en een betere kwaliteit van leven voor patiënten.

Nog steeds is voor kanker vaak een operatie nodig om de ziekte te kunnen genezen. Een operatie heeft als voordeel dat de tumor in principe in één keer wordt verwijderd. Een operatie heeft ook nadelen: er kunnen complicaties optreden en – nog vervolgender – het kan gebeuren dat niet de hele tumor is weggehaald. In dat geval kan de tumor weer terugkomen (recidief) of verder uitzaaien. Ook is het mogelijk dat er op het moment van operatie al uitzaaiingen waren, die met beeldvormende technieken niet aantoonbaar waren.

Als de tumor niet in zijn geheel is verwijderd, krijgen patiënt en behandelend arts dat vaak pas ruim een week na de operatie van de patholoog te horen. Dikwijls zal er dan nog een tweede operatie moeten worden uitgevoerd om de achtergebleven tumorcellen alsnog te verwijderen of moet er hierdoor aanvullende bestraling worden toegevend. Een tweede operatie is voor de patiënt vaak nog moeilijker en ‘zwaarder’ dan de eerste, omdat er nu geopereerd moet worden in een gebied waar inmiddels littekenweefsel en ontsteking zijn.

Om een tweede operatie te voorkomen wordt de tumor gewoonlijk met een extra marge van gezond weefsel verwijderd. Dit is helaas niet altijd mogelijk vanwege de kwetsbaarheid van andere belangrijke structuren in het lichaam zoals vaten, zenuwen en andere vitale organen. Ook zien chirurgen soms niet goed de grens tussen waar de tumor eindigt, helemaal als er in de buurt van de tumor reeds micro-uitzaaiingen zijn ter grootte van een speldenknop.

Kortom, de kankerchirurgie heeft forse uitdagingen om de resultaten voor de patiënt te verbeteren. Wat is de grens van de tumor? Zijn er nog lymfklieren met uitzaaiingen en nog tumorcellen aan de rand of in de buurt achtergebleven?

Fluorescentie-gestuurde chirurgie

Om tumorcellen in het lichaam tijdens een operatie beter te identificeren is er dus een lichtgevende techniek nodig die bindt aan de kankercellen in het normale operatieveld, directe informatie oplevert en ook veilig is. Daarvoor wordt steeds meer gebruik gemaakt van synthetische fluorescente kleurstoffen waarvan het afgegeven licht zich wat betreft de golflengte in het nabije infrarode spectrum (*near-infrared*) bevindt. Dit licht is ook te zien door een zaklamp achter een vinger te houden: het rode licht schijnt door de vinger heen en de rest van het overgebleven zichtbare licht wordt geabsorbeerd.

Door tijdens operaties gebruik te maken van dit fluorescente licht kunnen chirurgen met een gevoelige camera kankercellen en tumoren op laten lichten en zichtbaar maken. Dit wordt fluorescentie-gestuurde chirurgie genoemd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een antilichaam, dat bijvoorbeeld een groeifactor herkent die verhoogd is in de tumorcel, en dat niet een radioactieve isotoop maar een fluorescerende stof (*tracer*) bij zich draagt. Deze fluorescerende stof wordt alleen gezien bij een bepaalde golflengte en niet met het blote oog. Fluorescentie is relatief gemakkelijk inzetbaar, heeft relatief lage kosten en kan in verschillende gebieden worden toegepast, zowel voor kanker, voor infecties als voor ontstekingen. Bovendien is het voordeel dat de chirurg direct feedback krijgt of de operatie goed verloopt. Het grootste nadeel van de huidige fluorescentietechnieken is dat de penetratiediepte maar maximaal 1,5 centimeter is en het licht niet dieper dan dat in het lichaam doordringt. Desalniettemin lijkt fluorescentie-gestuurde chirurgie, met de huidige gevoelige camerasystemen in combinatie met nieuwe fluorescente contrastmiddelen, als complementaire techniek naast de conventionele scans nu definitief haar weg naar de operatiekamer gevonden te hebben.

Zichtbare uitzaaiingen

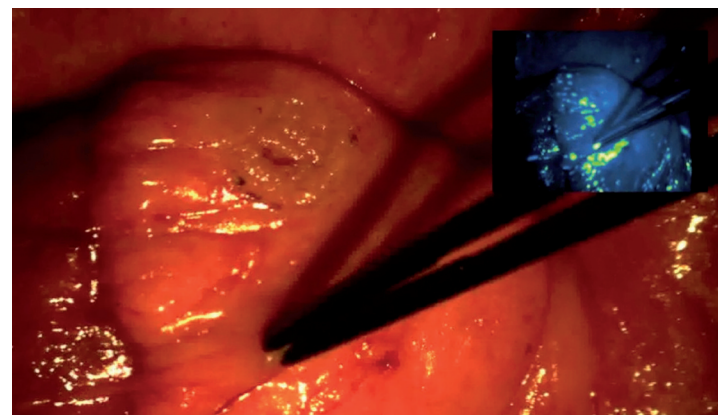
De doorbraak in het onderzoek met deze fluorescentietechniek in de mens kwam ruim een decennium geleden. In Groningen werden tijdens een operatieve ingreep voor het eerst uitzaaiingen van eierstokkanker met een fluorescentiecamera zichtbaar gemaakt door aan foliumzuur een fluorescerende stof te binden. In de jaren daarna lukte het ook om bij andere tumoren, zoals borstkanker en wekedenkanker

(sarcoom), de cellen zichtbaar te maken met fluorescentie tijdens de operatie. Op die manier konden chirurgen voor het eerst direct visualiseren al tijdens de operatie of zij een tumor radicaal hadden verwijderd en werden hun ogen letterlijk geopend.

werden ook uitzaaiingen van dikkedarmkanker tijdens de ingreep met fluorescentie in de buik zichtbaar gemaakt.

Toch bleek in de praktijk het inzetten van deze techniek nog niet zo eenvoudig. Het produceren van de antilichamen met de fluorescente tracers is een ingewikkeld en kwetsbaar proces. Daarnaast zijn de camera's die deze tracers goed zichtbaar kunnen maken nog niet zo lang op de markt. Ook hierin vinden nog voortdurend verbeteringen plaats. Het veld is dus nog vol in ontwikkeling en de meeste toepassingen zijn nog geen standaardzorg.

Ook vanwege de complexe onvoorspelbare omgeving bevinden de meeste toepassingen zich nog steeds in de onderzoeksfase. De fluorescentietechniek is het meeste ontwikkeld bij hoofd-, hals- en neurochirurgie waar het van belang is met grote precisie de kwetsbare structuren te opereren. In dit vakgebied staat de techniek op het punt standaardpraktijk te worden.



Figuur 12. Screenshot fluorescentie-effect bij operatie. Blauwe uitsnede: In Groningen werd tijdens een operatie in 2011 voor het eerst uitzaaiingen (groen) van eierstokkanker met een fluorescentie camera zichtbaar gemaakt door aan foliumzuur een fluorescerende stof te binden. Rood is het normale beeld voor de chirurg. (© Screenshot Supplement Nature Medicine)

Ongebonden fluorescente stoffen

Een andere fluorescentietechniek is al wel standaard in de praktijk. Hierbij wordt de kleurstof indocyaninegroen (ICG) gebruikt om te kijken of organen, zoals een nier of een darm, na een intensieve operatie nog wel goed genoeg doorbloed zijn (perfusie), zodat hopelijk in de toekomst veel complicaties en onnodige heroperaties kunnen worden voorkomen. Deze ongebonden fluorescente marker wordt ook steeds meer gebruikt om anatomische structuren tijdens een ingreep goed te kunnen herkennen en te sparen.

6.2 Bestralen

6.2.1 Precisiebestraling

– Jan Lagendijk

Radiotherapie is een belangrijk wapen in de behandeling van kanker. Meer dan de helft van de tumoren wordt ermee behandeld. Daarbij treedt vaak ook beschadiging op van het gezonde omringende weefsel. Om deze behandeling te verbeteren, ontwikkelden Utrechtse onderzoekers een heel nauwkeurige bestralingstechniek: de MRI-gestuurde radiotherapie.

Bij het bestralen van een tumor is het belangrijk niets te missen – anders komt de tumor weer terug – en tegelijkertijd het gezonde omliggende weefsel te sparen. Daarvoor moet de arts op het moment van bestraling de exacte positie en grootte van de tumor weten. De positie van de tumor varieert echter: de patiënt ligt elke dag net iets anders op de bestralingstafel en de tumor kan meebewegen met de ademhaling. Om niets van de tumor te missen wordt daarom het bestralingsgebied vaak iets groter gemaakt. Om vervolgens schade aan het gezonde weefsel zo veel mogelijk te beperken wordt de bestraling in meerdere porties gegeven, verdeeld over een aantal weken. Het gezonde weefsel krijgt dan de kans om tussendoor zo goed mogelijk te herstellen.

Een belangrijke ontwikkeling van de afgelopen decennia is de beeldgestuurde radiotherapie: vlak voor elke bestraling wordt op het bestralings toestel een röntgenopname van de anatomie gemaakt.

Met deze informatie wordt de patiënt elke dag in dezelfde houding gebracht. Maar omdat de röntgenopname vooral de botten laat zien – de tumor zit vaak juist in de zachte weefsels – zijn bewegingen van de tumor hiermee niet te volgen.

De nieuwste ontwikkeling maakt gebruik van beelden gemaakt met magnetische resonantie (MRI): daarmee worden de zachte weefsels – en dus ook de tumor – in beeld gebracht tijdens de bestraling. Door de integratie van het MRI-systeem en het bestralingsapparaat is het mogelijk de tumor en de omliggende anatomie *real time* te volgen. Zodoende kan het bestralingsgebied optimaal worden bepaald en het gezonde weefsel maximaal gespaard. Bovendien kan hierdoor aan de tumor een hogere dosis worden gegeven en is het niet meer nodig om de dosis over een aantal weken te spreiden. Een voorbeeld: een prostaattumor wordt nu bestraald in nog maar vijf behandelsessies met sparing van de darm, blaas en de erectiezuwen, terwijl hiervoor circa 30 behandelsessies, verspreid over vijf tot zeven weken nodig waren. Dit wordt in Nederland in al veel ziekenhuizen toegepast en ook wereldwijd verspreid.

Met deze nauwkeurige manier van bestralen komen ook geheel nieuwe behandelingen binnen bereik, zoals die van meerdere kleinere tumoren die na een chemotherapie zijn overgebleven. De komende jaren zullen uitwijzen hoe deze ontwikkeling van beeldgestuurde precisieradiotherapie verder gaat.

6.2.2 Hoge precisiebestraling met protonen

– Hans Langendijk

De meeste kankerpatiënten worden bestraald met fotonen. Met protonen kunnen gezonde organen veel beter worden gespaard. Hierdoor vermindert bij kankerpatiënten die genezen het risico op blijvende nadelige effecten gedurende de rest van het leven.

Meneer Smit is voor de laatste keer bij zijn radiotherapeut (bestralingsarts) voor controle. Vijf jaar geleden is hij bestraald in verband met keelkanker. Hij wordt gefeliciteerd, want het blijkt dat de tumor niet is teruggekeerd. Alle reden om blij te zijn, zou je denken. De bestraling heeft echter haar sporen achtergelaten. Door de bestraling zijn de speekselklieren en slijkspijeren

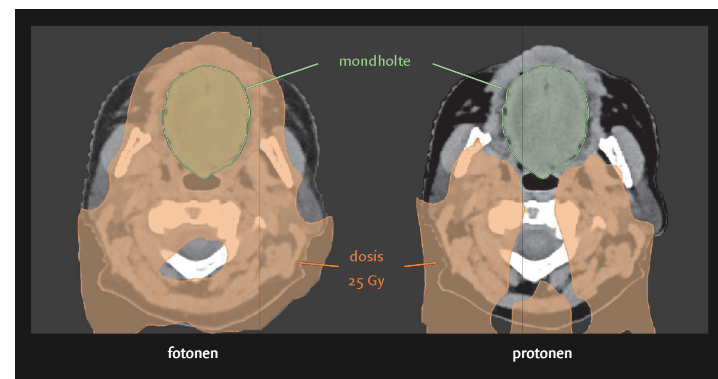
in de mond- en keelholte beschadigd. Zijn smaak is verminderd en hij heeft last van een droge mond, waardoor hij slecht slaapt en altijd moe is. Ook lang spreken gaat niet meer en hierdoor kan hij zijn beroep als leraar niet meer uitvoeren. Hij kan alleen gepureerd voedsel eten en ook wijn kan hij niet meer verdragen. Een hard gelag, want hierdoor heeft hij zijn lidmaatschap van de kookclub moeten opgeven en is hij sociaal geïsoleerd geraakt. Meneer Smit wordt weliswaar 'genezen' verklaard, maar de blijvende effecten van de bestraling hebben een enorme impact op zijn kwaliteit van leven.

Late bestralingseffecten

In 2021 werd bij 120.000 patiënten de diagnose kanker gesteld en 50 procent van deze patiënten wordt met radiotherapie (bestraling) behandeld. Het aantal overlevers van kanker neemt jaarlijks toe, zowel door een toename van het aantal nieuwe gevallen als door steeds effectievere antikankerbehandelingen. Bestraling kan naast acute bijwerkingen (bijvoorbeeld verbranding van de huid) ook leiden tot blijvende bijwerkingen (zoals bij meneer Smit), maar ook tot late bijwerkingen die pas veel later in het leven optreden, bijvoorbeeld een hartinfarct tien jaar na bestraling voor borstkanker. Het risico op blijvende en late bijwerkingen van bestraling wordt vooral bepaald door de stralingsdosis die in de gezonde organen terechtkomt. Binnen de radiotherapie wordt daarom veel onderzoek gedaan naar nieuwe technologie die ervoor moet zorgen dat de tumor voldoende stralingsdosis krijgt, maar met een veel lagere dosis in de gezonde organen. Op deze manier neemt de kans toe om van kanker te genezen, maar dan met minder late effecten. Dit is relevant omdat late effecten van bestraling een grote impact hebben op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven.

Bestraling met protonen

Bij patiënten met kanker die in Nederland worden bestraald, wordt in 95 procent van de gevallen gebruik gemaakt van fotonen. Fotonen zijn röntgenstralen met een zeer hoge energie, die dwars door het lichaam heengaan. Hierdoor komt de straling niet alleen in de tumor terecht, maar ook voor een groot deel in de organen voor en achter de tumor. Protonen zijn geladen deeltjes die zijn te stoppen als ze een bepaalde diepte in het lichaam hebben bereikt. Hierdoor kunnen gezon-



Figuur 13. Voorbeeld van bestraling in het hoofd-halsgebied. Bestraling van de mondholte leidt tot veel soorten bijwerkingen, zoals een droge mond en smaakverlies. Bestraling met fotonen leidt tot een dosis van 25 Gy in vrijwel de gehele mondholte. Met protonen kan de mondholte nagenoeg geheel worden gespaard. (© Hans Langendijk)

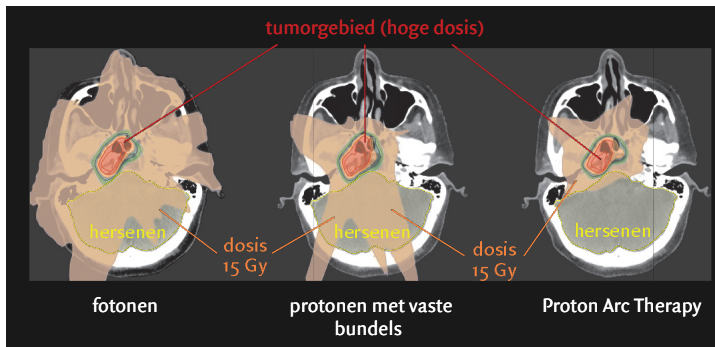
de organen beter worden gespaard, terwijl de dosis straling in de tumor gelijk blijft.

Protonentherapie wordt in Nederland vooral toegepast om de risico's op blijvende en late bijwerkingen te verminderen bij kwaadaardige tumoren in de hersenen, mond- en keelholte, slokdarm, longen en in de borst. Daarnaast wordt protonentherapie toegepast bij bestraling van kinderen met kanker. Kinderen zijn extra gevoelig voor de late effecten van straling omdat hun organen nog in de groei zijn en ze hebben daarom extra voordeel van het sparen van gezonde organen.

Hoewel protonentherapie vooral bedoeld is om de late bijwerkingen te verminderen, leidt de lagere dosis in de gezonde weefsels in het algemeen ook tot minder acute bijwerkingen.

Nieuwe ontwikkelingen

De volgende stap is het verder verbeteren van protonentechnologie. In Groningen zal in 2023 worden gestart met de zogenaamde proton arc therapy, waarbij niet wordt bestraald met een beperkt aantal vaste bundels, maar waarbij de protonenbundel continu om de patiënt heen draait. Hierdoor kan nog meer gezond weefsel worden ge-



Figuur 14. Voorbeeld van bestraling van een patiënt met een tumor van de neusamandel (nasofarynx). Bij deze patiënten is het onder meer van belang de dosis in de hersenen zo veel mogelijk te beperken. De dosis in de hersenen kan met de nieuwe proton arc therapy nog verder worden verlaagd ten opzichte van bestraling met fotonen en de protonentechniek met vaste bundels. (© Hans Langendijk)

spaard. Deze nieuwe techniek zal niet alleen worden gebruikt voor sparing van gezonde organen, maar ook voor het verhogen van de dosis in de tumor, om naast preventie van bijwerkingen ook de genezingskansen te verhogen. Modelstudies laten zien dat de risico's op bijvoorbeeld late bijwerkingen na bestraling van keelkanker met 25 procent afneemt ten opzichte van protonen met vaste bundels en met 60 procent ten opzichte van bestraling met fotonen.

6.2.3 Radioactieve behandeling van kanker van binnenuit

—Julie Nonnekens & Erik Verburg

Bestraling van kanker kan ook van binnenuit gebeuren door radioactieve stoffen toe te dienen. Hoe werkt radionuclidentherapie, wat zijn de voor- en nadelen en voor welke kankersoorten is die geschikt?

Bestralingstherapie is een van de hoofdmethoden om kanker te behandelen. Bestralingstherapie vindt vaak plaats door van buitenaf met een apparaat straling op de tumor te richten. Door die straling raken de kankercellen sterk beschadigd. Hierdoor sterven ze af en krimpt de tumor of verdwijnt zelfs helemaal.

Behalve bestraling van buitenaf is het ook mogelijk om met radioactieve stoffen van binnenuit het lichaam de tumorcellen te bestralen en ze zo uit te roeien: dit wordt radionuclidentherapie genoemd. Bij deze therapie worden in de bloedvaten radioactieve stoffen ingespoten die tumoren kunnen herkennen en in die tumoren worden opgenomen. Dit kan doordat de radioactieve stof zelf direct wordt opgenomen, zoals radioactief jodium in de schildklier, of doordat de radioactieve stof wordt gebonden aan een (niet-radioactieve) chemische stof die specifiek kan binden aan de gewenste tumorcellen via een sleutelslotprincipe (hetzelfde principe als bij een scan met radioactieve stoffen, zie paragraaf 5.4). De tumorcel heeft een antenne gemaakt van eiwitten op de buitenkant (het slot) en de chemische stof is zo ontwikkeld dat deze specifiek hieraan kan binden (de sleutel). Bij zowel de directe manier van opnemen als via een chemische stof zullen de radioactieve stoffen ophopen in de tumoren. Tijdens radioactief verval komt er straling vrij die de cellen zodanig beschadigt dat ze doodgaan.

Celdood via DNA-schade

Een (kanker)cel bestaat uit veel verschillende elementen. Het hoofddoelwit van radionuclidentherapie is het DNA, ons genetische materiaal, dat zich in de celkern bevindt. De radioactieve straling veroorzaakt DNA-schade en de cel zal proberen om deze schade te repareren. Hiervoor wordt een geavanceerd netwerk van eiwitten geactiveerd: de DNA-schaderespons. De eiwitten in dit netwerk zullen de DNA-schade herkennen en vervolgens proberen te repareren. Als blijkt dat er te veel schade in een cel is gemaakt, zal de cel geen energie meer stoppen in DNA-reparatie, maar overgaan tot celdood. Er bestaat een relatie tussen stralingsdosis en celdood: hoe meer radioactieve stof zich ophoopt in de tumor, hoe meer straling er vrijkomt, hoe groter de hoeveelheid DNA-schade en dus hoe meer (kanker)cellen doodgaan.

Voor- en nadelen van radionuclidentherapie

Met radionuclidentherapie kan in tegenstelling tot met externe bestralingstherapie bekende én onbekende uitzaaiingen worden behandeld – en wel overal in het lichaam. Dit komt omdat de radioactieve stoffen zelf via het bloed hun weg vinden en specifiek aan de tumorcel-

len binden. Bij externe bestraling moet de bundel gericht worden op een locatie in het lichaam en is het dus veel lastiger om meerdere uitzaaiingen te behandelen.

Verder wordt er bij radionuclidentherapie heel gericht in de tumor bestraald en zal het omliggende (gezonde) gebied vrijwel niet beschadigd raken – iets wat bij externe bestralingstherapie wel gebeurt.

Dat de radionuclidentherapie niet veel vaker wordt toegepast, komt omdat hierbij een tumorspecifieke eigenschap of eiwit (antenne) nodig is om de therapie te laten werken. Elke tumor is verschillend en niet elk tumortype bezit van dit soort specifieke antennes waardoor radionuclidentherapie niet voor alle patiënten geschikt is.

Een ander bezwaar van de radionuclidentherapie is dat er een radioactieve stof wordt ingespoten in het bloed, wat betekent dat men speciale leefregels moet volgen tijdens en enkele dagen na de behandeling. Een voorbeeld van zo'n regel is dat men afstand moet houden tot andere mensen.

Ook kan de radioactieve straling schade toebrengen aan gezonde organen waar het bloed met de radioactieve stoffen doorheen stroomt, zoals het beenmerg of de nieren. Dit kan tot ongewenste bijwerkingen leiden en zorgt er tevens voor dat er een limiet zit aan de dosering radionuclidentherapie die per keer kan worden gegeven.

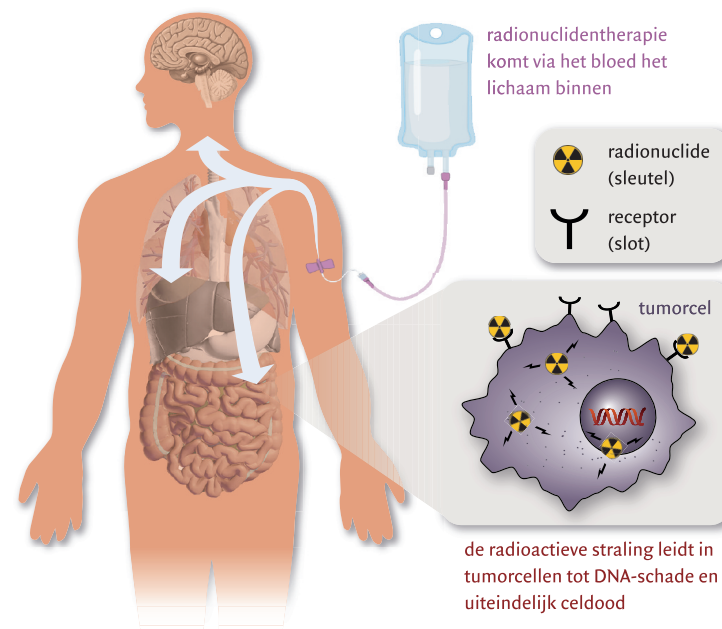
Verschillende soorten radionuclidentherapie

De ontwikkelingen op het gebied van radionuclidentherapie gaan snel en er zijn steeds meer behandelingen beschikbaar. Hieronder zijn enkele veelgebruikte of nieuwe therapieën beschreven:

- **Radioactief jodium (^{131}I)** – Dit wordt gebruikt voor de (na)behandeling van schildklierkanker. ^{131}I (sleutel) zal door de chemische eigenschappen direct ophopen in de schildklier(kanker) (slot) en daardoor specifiek de tumorcellen kapot stralen.

- **^{131}I gebonden aan het eiwit MIBG (^{131}I -MIBG)** – Dit wordt gebruikt voor de behandeling van neuroblastoom, een kankertype dat vooral bij kinderen voorkomt. MIBG (sleutel) kan in verhoogde mate worden opgenomen en brengt de ^{131}I op die manier naar deze tumoren (slot).

- **Lutetium-177** – Dit wordt gebruikt voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren (^{177}Lu -octreotaat) en recenter ook voor prostaatkanker (^{177}Lu -PSMA). Octreotaat en PSMA (sleutels) binden speci-



Figuur 15. Een patiënt krijgt radionuclidentherapie toegediend via een infuus. De radioactieve stoffen kunnen via verschillende mechanismen volgens een sleutel-slotprincipe binden aan de kankercellen. Het wordt toegediend op een speciaal voor behandeling met radioactieve stoffen ingerichte gesloten afdeling. (© Stichting BWM)

fiek aan neuro-endocriene of prostaatkankercellen (slot) en brengen zo ^{177}Lu daarnaartoe.

- **$^{223}\text{RaCl}$ (sleutel), een radioactieve vorm van radium** – Dit hoopt zich specifiek op in het bot op de plek waar bot wordt opgebouwd (slot). Dit is een middel dat vanwege deze eigenschappen gebruikt wordt voor de behandeling van pijnklachten door botuitzaaiingen die bijvoorbeeld veel voorkomen bij prostaatkanker.

Radionuclidentherapie is een behandelstrategie voor patiënten met een aantal soorten uitgezaaide kanker. Verder onderzoek naar nieuwe therapieën en de onderliggende werkingsmechanismen maakt het waarschijnlijk mogelijk de impact van deze benadering te verbreden.

6.3 Geneesmiddelen

6.3.1 Eerlijke prijzen voor meer zorg

– Wim van Harten

De kosten van dure geneesmiddelen groeien per jaar procentueel harder dan die van de ziekenhuis- of huisartsenzorg. Omdat deze kosten nog onder het budget van de ziekenhuiszorg vallen, bedreigt dit de groeiende behoefte aan zorg voor bijvoorbeeld nieuwe gevallen van kanker en diabetes. Wat is hier aan te doen?

Menig ziekenhuis kreeg bij de onderhandeling voor 2023 te horen dat groei van het budget er niet in zat en dat de verwachte kostenstijging door vooral dure antikankergeneesmiddelen eerst van het beschikbare bedrag werd afgetrokken. De hoge prijzen hebben daardoor twee gevolgen: ze dragen sterk bij aan de kostenstijging van de zorg en dreigen andere uitgaven in de ziekenhuiszorg weg te drukken. De toegang tot de zorg staat daarmee onder druk.

Het probleem van hoge prijzen doet zich vooral voor als geneesmiddelen nog onder patent vallen. Wanneer de monopoliepositie na tien of vijftien jaar vervalst, gaan de prijzen in de regel enorm omlaag. Bijna elk land in Europa worstelt hiermee. De toelating van nieuwe dure geneesmiddelen verloopt via het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), maar het besluit over vergoeding door de zorgverzekering gebeurt per land. Daarbij wordt gekeken hoeveel het middel bijdraagt aan de overlevingskansen, naar de prijs en naar de kosteneffectiviteit. Wanneer het effect veelbelovend lijkt en de voorgestelde kosten te hoog, volgen er onderhandelingen op nationaal niveau; in Nederland heet dat ‘de sluis’. Kleine Europese landen, zoals Nederland, werken in toenemende mate samen bij de onderhandelingen en via gezamenlijke inkoop. Grote landen zoals Frankrijk en Engeland werken met een centrale inkoop. Toch lukt het niet om de kostenstijging binnen aanvaardbare grenzen te houden, terwijl de reële prijzen in EU-landen om onduidelijke redenen soms tot wel een factor 2 van elkaar verschillen.

Voorschrijfgedrag en hoge prijzen

Hoewel het Europees parlement pleit voor meer transparantie, verandert er in de regel nog niet zo veel, vooral als gevolg van de sterke lobby van farmabedrijven. In Nederland probeert de overheid afspraken te maken over goed voorschrijfgedrag door medisch specialisten, bijvoorbeeld: zo min mogelijk chemotherapie in de maand voor overlijden, en over besluiten door het Zorginstituut Nederland over opname in het verzekerde pakket. Ook wordt gezocht naar nieuwe maatregelen voor inkoop en aanpassing van regels in Europa.

In een internationaal onderzoek in vier Europese landen, waaronder Nederland, bleek dat transparantie tijdens het onderhandelingsproces over zowel prijzen als de onderliggende onderzoeks- en ontwikkelingskosten wel tot forse prijsdalingen kan leiden.

Omdat hoge prijzen grote gevolgen kunnen hebben voor de toegankelijkheid, steunen elf Europese kankerfondsen, waaronder KWF Kankerbestrijding, sinds 2019 het European Fair Pricing Network (www.efpn.eu). Deze organisatie doet onderzoek naar verschillen tussen landen en naar ingrediënten voor een succesvolle aanpak. De tijd die verloopt voor de eerste patiënt een nieuw duur geneesmiddel krijgt kan tussen landen wel jaren uiteenlopen.

We staan nog ver af van een systeem met maatschappelijk verantwoorde prijzen en snelle toegang voor nieuwe dure kankergeneesmiddelen. Onderzoek zoals via het EFPN, lobby van patiënten en kankerfondsen én politieke veranderingen zijn nodig om hier beweging in te krijgen.

6.3.2 Het DNA van kanker als gids voor behandeling op maat

– Laurien Zeverijn & Emile Voest

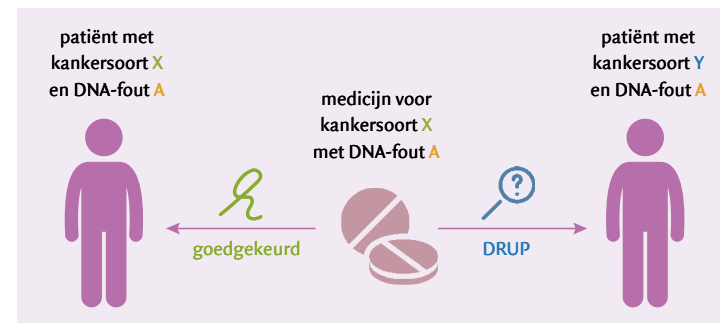
Targeted therapie richt zich specifiek tegen de fouten in het DNA die in kankercellen wel voorkomen en in gezonde cellen niet. Gewoonlijk worden deze medicijnen enkel ontwikkeld voor DNA-fouten in veelvoorkomende kankersoorten, maar deze medicijnen kunnen mogelijk ook bij andere, minder vaak voorkomende kankersoorten effectief zijn. Dat wordt verder onderzocht in de DRUP-studie.

De oorzaak dat iemand kanker krijgt, is bijna altijd een fout in het DNA. Het DNA is de erfelijke blauwdruk die elk van de miljarden cellen in ons lichaam voorschrijft hoe ze moeten functioneren. Een levercel heeft andere functies dan een hersencel of spiercel. Het DNA stuurt deze processen aan. Door schadelijke invloeden van buitenaf, maar ook door veroudering, raakt het DNA continu beschadigd waardoor er fouten in het DNA sluipen. Dat gebeurt in elke lichaamscel, en niet één keer, maar voortdurend. En als je die beschadigingen niet kunt repareren of verwijderen, dan gaat het DNA achteruit. Soms zorgen die fouten (mutaties) ervoor dat cellen op hol slaan en ongecontroleerd gaan delen, met kanker tot gevolg. Daarom is er de laatste jaren veel aandacht besteed aan het onderzoeken van deze fouten en wordt geprobeerd daar een behandeling tegen te ontwikkelen. Met doelgerichte behandeling (targeted therapie) worden medicijnen bedoeld waarmee kankercellen gericht kunnen worden aangevallen en vernietigd op basis van herkenning van deze DNA-fouten. Dit is specifiekier dan bijvoorbeeld chemotherapie.

Met de opkomst van moderne technieken die het DNA van kankercellen, en de fouten daarin, steeds beter in kaart kunnen brengen, worden ook steeds vaker onverwachte ontdekkingen gedaan in dat DNA; bijvoorbeeld dat iemand met darmkanker een fout in het DNA heeft die we niet vaak in darmkanker zien, maar wel vaak bij patiënten met borstkanker. En dat er voor borstkankerpatiënten met die DNA-fout zelfs al targeted therapie beschikbaar is. Dit was de reden om te starten met de Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie. Onderzoekers bekijken in deze studie bijvoorbeeld of zo'n borstkankermedicijn ook werkzaam is bij patiënten met darmkanker met diezelfde DNA-fout. Patiënten komen hiervoor in aanmerking als er voor hen geen standaardbehandeling meer is.

Zelfde medicijn, andere toepassing

Binnen DRUP krijgen patiënten bij wie de DNA-fouten in hun kanker bekend zijn en waartegen eerder een medicijn ontwikkeld is, een kans op een op maat gemaakte, ofwel gepersonaliseerde behandeling. De beschikbare medicijnen binnen DRUP zijn eerder al onderzocht en goedgekeurd voor een bepaalde soort kanker, maar die worden in de studie alleen gegeven aan patiënten met een kankersoort



Figuur 16. Binnen de Drug Rediscovery Protocol-studie worden medicijnen die al goedgekeurd zijn voor een specifieke kankersoort, onderzocht in andere kankersoorten die gelijke kenmerken vertonen in het DNA. (© Laurien Zeverijn & Stichting BWM)

waarvoor ze nog niet zijn goedgekeurd en wier DNA dezelfde fouten vertonen. Zo worden meer dan 35 medicijnen onderzocht in een poging ze breder toegankelijk te maken.

DRUP is in 2016 gestart en sindsdien hebben meer dan 1200 patiënten zonder reguliere behandelopties een gepersonaliseerde behandeling kunnen ontvangen. Binnen DRUP wordt onderzocht welke patiënten voordeel van deze aanpak ervaren. Tot nu toe blijkt dat bij circa 30 procent van de binnen DRUP behandelde kankerpatiënten de kanker gedurende langere tijd niet groeit of door deze doelgerichte behandeling zelfs afneemt. Dit geldt voor patiënten met veelvoorkomende kankersoorten, maar ook voor patiënten met zeer zeldzame kankers. Door het systematisch verzamelen van alle gegevens over de behandeling hopen de onderzoekers te ontdekken welke nieuwe toepassingen voor bestaande medicijnen mogelijk zijn en deze vervolgens ook breed beschikbaar te maken voor alle patiënten.

6.3.3 Immunotherapie

—John Haanen

Immunotherapie is een behandeling die het afweersysteem van het menselijk lichaam versterkt. Dit klinkt simpeler dan het is.

Ons immuunsysteem is een van de meest complexe systemen in het lichaam en het is zeer goed beveiligd, juist om te voorkomen dat de afweercellen het eigen lichaam aanvallen. Soms gaat het toch mis en ontstaan auto-immuunziekten, zoals reuma, suikerziekte op jonge leeftijd of de ziekte van Crohn, een ernstige ontsteking van het maag-darmkanaal. De strenge beveiliging is tegelijk de sleutel om het immuunsysteem in te zetten bij de behandeling van kanker.

Beveiliging blokkeren

Een van de belangrijkste cellen van het afweersysteem is de T-lymfocyt of T-cel. T-cellen kunnen kankercellen vernietigen, maar doen dat niet zomaar. Eerst moet de beveiliging worden uitgeschakeld. In de afgelopen tien jaar zijn er medicijnen op de markt gekomen die dat kunnen: de checkpointremmers. Checkpoints op het oppervlak van de T-cellen zorgen ervoor dat er geen onnodige afweerreacties en schade aan het lichaam ontstaan. Wanneer dat het geval is, wordt de T-cel 'platgelegd'. Door patiënten checkpointremmers te geven kunnen T-cellen weer actief worden en dat is precies wat er nodig is voor de behandeling van kanker. Dat werkt bij sommige vormen van kanker zo goed dat zelfs patiënten met veel uitzaaiingen alsnog kunnen genezen van hun ziekte.

Vaccinatie

Hoe kunnen T-cellen de kankercellen onderscheiden van gezonde lichaamscellen? Daarvoor zijn de cellen uitgerust met een uniek eiwit op hun oppervlakte. Dit eiwit heet de T-celreceptor of TCR, die is uniek voor elke T-cel. Met deze TCR herkennen T-cellen bijvoorbeeld ook lichaamscellen die door een virus zijn geïnfecteerd. Kankersoorten die door een virus worden veroorzaakt, zoals baarmoederhalskanker, kunnen in een vroeg stadium (nog voordat er echt kanker zichtbaar wordt) door T-cellen worden herkend en opgeruimd. Soms ontsnappen baarmoederhalskankercellen aan de T-cellen waardoor de patiënt toch ziek wordt. In zo'n geval zou vaccinatie kunnen helpen. Vaccinatiemogelijkheden bestaan er in vele vormen, zo is er bijvoorbeeld een methode met speciale afweercellen – de dendritische cellen – die T-cellen kunnen helpen kanker te bestrijden. Dit zijn recente ontwikkelingen en nog geen standaardbehandeling.

Checkpointremmers bij DNA-schade

De meest kankers worden niet veroorzaakt door een virus, maar ontstaan doordat het DNA, het erfelijk materiaal in elke cel, beschadigd is, bijvoorbeeld door te veel uv-straling (zonverbranding, zonnebanken) of door schadelijke stoffen in sigarettenrook. De T-cellen kunnen deze zieke cellen wel herkennen met hun TCR, maar er ontstaat toch huidkanker of longkanker omdat de kankercellen handig gebruik maken van de checkpoints. Daarmee vertellen ze de T-cel dat ze normale cellen zijn en dus met rust gelaten moeten worden. Ook hier komen de checkpointremmers goed van pas. Inmiddels zijn deze medicijnen een standaardbehandeling geworden voor huid-, nier- en longkanker en voor andere vormen van kanker.

Celtherapie

Een andere vorm van immuuntherapie is de afweercellen zelf te gebruiken, zoals T-cellen of *natural killer* (NK)-cellen die ook kankercellen kunnen herkennen. Van deze afweercellen van de patiënt wordt een 'levend' medicijn gemaakt. Deze vorm van immuuntherapie heet celtherapie, maar die is voor een belangrijk deel nog experimenteel.

Een vorm van celtherapie die inmiddels wel een standaardbehandeling is voor patiënten met lymfklierkanker, bestaat uit de T-cellen van de patiënt van wie het DNA van de T-cel een beetje is aangepast. Hierdoor maakt de T-cel een eiwit aan waarmee hij de kankercel wel kan herkennen en vernietigen. Deze behandeling die CAR T-cel heet, wordt pas ingezet als alle andere standaardbehandelingen hebben gefaald.

Hoe fundamenteel onderzoek leidde tot immuuntherapie van kanker

– Ton Schumacher

Al aan het eind van de negentiende eeuw experimenteerde de New Yorkse arts William Coley met 'immuuntherapie' tegen kanker. Maar zijn idee om bacteriën in een tumor te spuiten in de hoop het afweersysteem te activeren kreeg weinig bijval. Decennialang werd immuuntherapie tegen kanker afgedaan als fanta-

sie. Pas de afgelopen twintig jaar is dit beeld radicaal veranderd. Deze kanteling valt geheel te verklaren door de vooruitgang die geboekt is in het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek aan het immuunsysteem.

Onderzoek naar de werkingsmechanismen van T-cellen, afweerzellen die heel specifiek andere cellen kunnen doden, leidde tot een aantal belangrijke ontdekkingen. Zo ontdekten onderzoekers dat de activatie van T-cellen en hun vermogen om kankercellen te doden gebaseerd waren op de herkenning van eiwitfragmentjes (antigenen) op de kankercel door een specifieke structuur op de T-cel: de T-celreceptor. De ontdekking van dit herkenningsmechanisme maakte het vervolgens mogelijk om genetisch gemodificeerde T-cellen te ontwerpen die beter in staat zijn om kankercellen te herkennen.

De tweede belangrijke ontdekking was dat de werking van T-cellen kan worden geblokkeerd door remmende receptoren. Dit leidde tot de ontwikkeling van checkpointremmers die de activiteit van T-cellen verhogen. Deze medicijnen vormen nu een bijzonder breed bruikbare therapie tegen kanker.

Momenteel wordt er veel fundamenteel onderzoek gedaan naar het micromilieu van de tumor. Tumoren bevatten een veelheid aan verschillende afweerzellen. De gezamenlijke activiteit van deze afweerzellen is een bepalende factor in de tumorgroei en de activiteit van verschillende vormen van immuuntherapie. De verwachting is dat het onderzoek naar het micromilieu tot nog actievere vormen van immuuntherapie zal leiden.

6.3.3.1 Natural killercellen tegen eierstokkanker en leukemie – Harry Dolstra

De naam van de natural killer (NK)-cel verklapt het eigenlijk al: geboren om te doden. Deze waakzame killercellen zijn speciale afweerzellen die een belangrijke schakel vormen in het vernietigen van ontspoorde tumorcellen (en ook virussen). Het toedienen van extra NK-cellen aan patiënten met kanker zou daarom een belangrijke aanvullende therapie kunnen zijn.

In 2003 bevestigden Italiaanse onderzoekers al de rol van donor-NK-cellen na een donorstamceltransplantatie in de behandeling van acute myeloïde leukemie. Sindsdien worden de mogelijkheden onderzocht om NK-cellen in te zetten bij verschillende vormen van leukemie en lymfklierkanker en steeds vaker ook andere soorten kankers zoals eierstokkanker. NK-cellen hechten zich vast aan een tumorcel, perforeren het celmembraan en injecteren enzymen die de tumorcel aanzetten tot een geprogrammeerde celdood.

Nederlandse onderzoekers hebben een speciale kweekmethode ontwikkeld om vanuit diverse bronnen – beenmerg, gemobiliseerd bloed of navelstrengbloed – bloedvormende stamcellen te isoleren en om die stamcellen in speciale kweekmedia met verschillende groeifactoren te vermeerderen en te laten uitrijpen tot NK-cellen. Dit kweekproces neemt vijf weken in beslag, waarbij iedere stamcel uiteindelijk kan worden vermeerderd tot zo'n 1000 actieve NK-cellen. De gekweekte NK-cellen vertonen een sterk dodend effect tegen leukemiecellen en andere typen kankercellen.

In Nederland lopen er sinds 2019 medische onderzoeksprogramma's voor zowel patiënten met acute myeloïde leukemie als met eierstokkanker. Deze nieuwe NK-celtherapie zou bij deze patiënten kunnen dienen als aanvullende behandeling om langdurige remissie te bewerkstelligen, of bij acute myeloïde leukemie als overbrugging naar een donorstamceltransplantatie. Voordat de NK-cellen worden toegediend, krijgen de patiënten een korte chemokuur met afweeronderdrukkende medicijnen. Dit om te voorkomen dat het immuunsysteem van de patiënt de 'vreemde' NK-cellen direct zou uitschakelen. Na toediening blijven de NK-cellen een tot anderhalve week aanwezig en kunnen ze tumorcellen opsporen en doden.

Verder wordt er onderzoek gedaan naar een tweedegeneratie NK-celproduct met genetisch gemodificeerde cellen die een chimere antigenreceptor (CAR) bevatten zodat de tumorcellen nog beter herkend en gedood kunnen worden. Dit product is vergelijkbaar met CAR T-cellen. Daarnaast wordt gekeken of deze CAR NK-cellen een eigen groeifactor kunnen krijgen om de aanwezigheid en activiteit van CAR NK-cellen in de patiënt te verhogen. Immuuntherapie met gekweekte NK-cellen is nog geen standaardtherapie voor patiënten met kanker, maar heeft zeker potentie om een belangrijke rol te gaan spelen in nieuwe

combinatietherapieën tegen kanker, maar meer onderzoek en schaalvergroting van kant-en-klare productie is nodig om deze therapie door te ontwikkelen en breder te kunnen toepassen.

6.3.3.2 Eigen afweercellen tegen uitgezaaide huidkanker

— John Haanen

Afweercellen zoals T-lymfocyten zijn in sommige gevallen in staat kwaadaardige of kankercellen te herkennen en te doden. Van deze eigenschap wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van huidkanker met tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL). In een onderzoek met uitbehandelde patiënten had TIL-therapie bij de helft nog effect en bij een vijfde zelfs zeer langdurig.

Een man van 50 jaar met een uitgezaaide vorm van huidkanker (melanoom), werd tien jaar geleden naar mij doorverwezen voor deelname aan een experimentele TIL-behandeling. Alle eerdere reguliere behandelingen hadden gefaald en hij had te horen gekregen dat hij nog maar zes maanden te leven had. Drie weken na de behandeling belde hij me verheugd op om te vertellen dat zijn uitzaaiingen, die hij zelf kon zien en voelen, aan het verdwijnen waren. Nu leidt hij een normaal leven en is bij mij geen patiënt meer.

Immuuntherapie, het versterken van de eigen afweer, is een nieuwe behandeling van kanker die het leven van sommige patiënten revolutionair heeft veranderd. Maar het werkt bij minder dan een derde van de patiënten.

Een nieuwe, alternatieve vorm van immuuntherapie is celtherapie. Hierbij worden bepaalde afweercellen van de patiënt, de T-lymfocyten of T-cellen, gebruikt voor het maken van een medicijn. Voor de TIL-behandeling worden deze cellen uit een uitzaaiing gehaald en in het laboratorium tot miljarden cellen vermeerderd. Nadat de patiënten eerst chemotherapie hebben ondergaan, om ruimte te maken voor de miljarden afweercellen, krijgen ze het ‘celproduct’ toegediend via een infuus.

Recentelijk is in Nederland en Denemarken een groot onderzoek met 168 patiënten afgerond waarin werd aangetoond dat deze vorm van celtherapie beter werkt dan een standaardbehandeling. In deze studie was dat een andere vorm van immuuntherapie met een off-the-



Figuur 17. Foto's van het bovenbeen van een patiënt met uitzaaiingen van huidkanker die een indrukwekkende reactie vertoonde op TIL-therapie tijdens een fase 3-studie. Deze patiënt is momenteel al negen jaar tumorvrij. (© John Haanen)

shelf medicijn. Bij de helft van de patiënten nam de ziekte af en bij 20 procent verdwenen alle uitzaaiingen. De overleving werd daardoor belangrijk verbeterd. Deze behandeling wordt naar verwachting begin 2023 in Nederland een nieuwe standaardbehandeling voor patiënten met uitgezaaid melanoom, een agressieve vorm van huidkanker. Deze therapie zal ook verder worden getest bij andere vormen van kanker. Longkanker en baarmoederhalskanker zijn de eerste kandidaten.

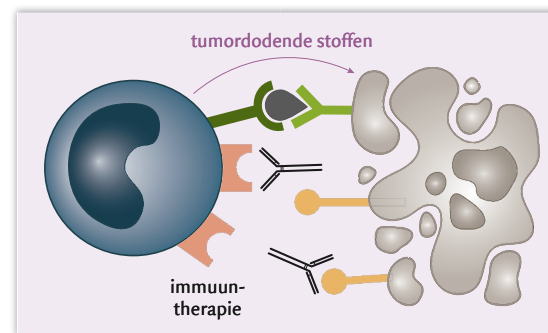
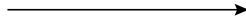
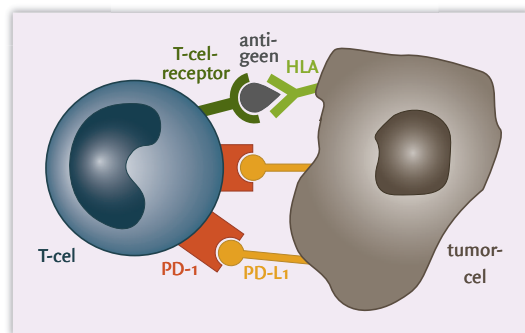
6.3.3.3 Immuuntherapie bij longkanker

— Marjolein van Egmond

Checkpointinhibitie is een vorm van immuuntherapie waarvoor patiënten met stadium 3 of 4 niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in aanmerking komen. Een deel daarvan heeft baat bij deze therapie.

Waarom zijn 9 van de 10 patiënten met longkanker (ex-)rokers? Sigarettenrook bevat duizenden chemische stoffen waarvan er tientallen kankerverwekkend zijn omdat ze het DNA, de blauwdruk van onze genen, veranderen. Deze DNA-mutaties kunnen cellen volledig ontregelen, waardoor ze ongeremd blijven delen en niet meer worden opgeruimd door het immuunsysteem. Zo ontstaat kanker.

Checkpoint PD-1/PD-L1 remt het doden van de tumorcel door de T-cel



Immuuntherapie blokkeert het PD-1/PD-L1 checkpoint

De T-cel kan nu de tumorcel doden

Figuur 18. De werking van checkpointremmers. De tumorcel 'misleidt' de afweercellen door te koppelen aan checkpoint PD-1. Immuuntherapie met checkpointremmers blokkeert het PD-1/PD-L1-checkpoint, zodat de afweercel de tumorcel kan uitschakelen. (© Stichting BWM)

Maar de vele mutaties bij longkanker hebben nog een ander effect. Ons immuunsysteem heeft tijdens de ontwikkeling geleerd om normale, gezonde cellen met rust te laten. Kankercellen zijn niet normaal of gezond, maar lijken vaak nog te veel op goede cellen, waardoor het immuunsysteem moeite heeft om ze als 'vreemd' te herkennen. Door de veelheid aan mutaties zijn longkankercellen vreemder dan de meeste andere typen kankercellen. Daarom kan het afweersysteem longkankercellen gemakkelijker herkennen en aanvallen als het een extra zetje heeft gekregen met immuuntherapie.

De immuuntherapie die bij longkanker wordt gebruikt, richt zich op de PD-1/PD-L1-checkpoints. Dit zijn moleculen die een belangrijke rol spelen bij het reguleren van het immuunsysteem. Overactivatie van het immuunsysteem kan leiden tot auto-immuunziekten, waarbij er normale cellen worden aangevallen. Om dit te voorkomen remmen checkpoints de afweercellen af. Helaas is dit systeem contraproductief in kanker, omdat kankercellen vaak deze checkpoints op het celmembraan hebben om zich te beschermen tegen een aanval van het immuunsysteem. Door checkpoints te blokkeren worden afweercellen weer actief en kunnen ze kankercellen doden.

Niet alle patiënten met longkanker komen in aanmerking voor deze vorm van immuuntherapie. Longkanker wordt onderverdeeld in

niet-kleincellig (80 procent van de gevallen, ook wel NSCLC genoemd) en kleincellig (20 procent van de gevallen, SCLC genoemd). Daarnaast wordt de ziekte onderverdeeld in vier stadia, afhankelijk van de uitbreidbaarheid van de kanker; stadium 4 is het meest uitgebreid. Alleen patiënten met niet-kleincellige longkanker in stadium 3 of 4 kunnen op dit moment worden behandeld met checkpointinhibitie. Immuuntherapie bij longkanker werkt het best als meer dan de helft van de kankercellen de checkpoint PD-L1 op het celmembraan heeft. Gemiddeld geeft behandeling met immuuntherapie een verdubbeling van de overleving.

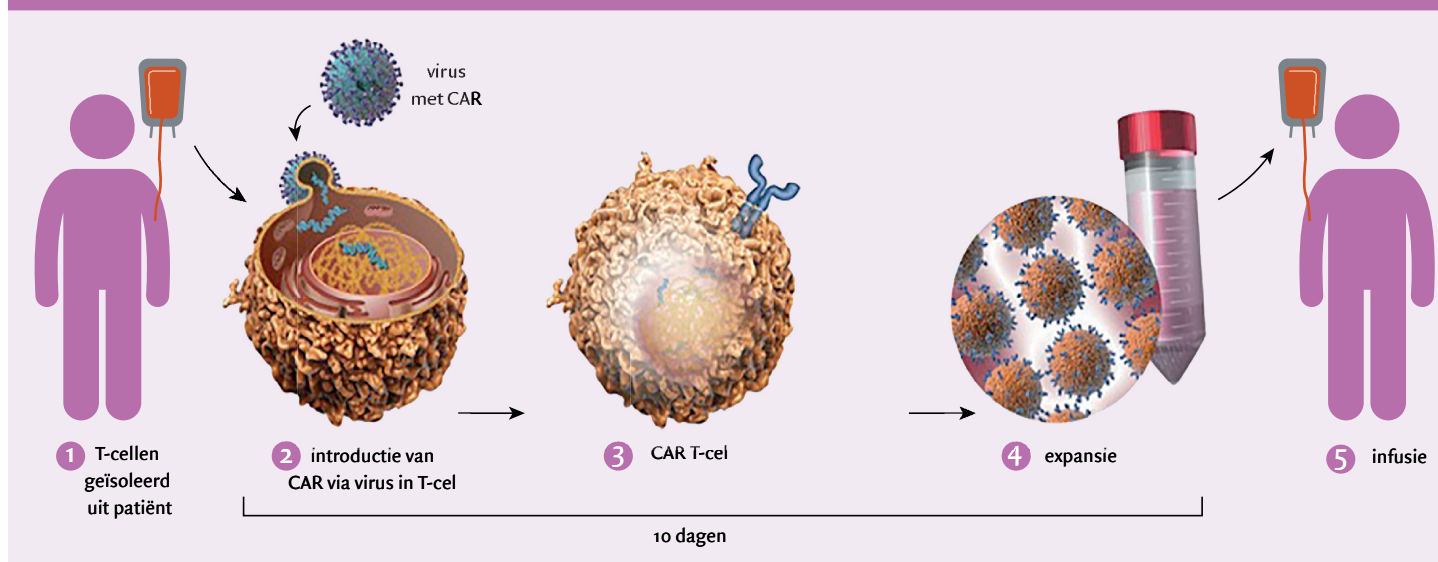
6.3.3.4 CAR T-celtherapie: levend medicijn gemaakt van eigen afweercellen

– Tom van Meerten

CAR T-celtherapie, een nieuwe vorm van immuuntherapie, is de laatste jaren succesvol gebleken bij patiënten met uitbehandelde agressieve vormen van lymfklierkanker. Bijna de helft van de patiënten was daarna langdurig ziektevrij en mogelijk genezen.

CAR T-celtherapie – chimere antigeenreceptor T-celtherapie – is een nieuwe vorm van immuuntherapie waarbij de T-cellen van de patiënt genetisch gemodificeerd worden om de kankercel te herkennen en te doden. De genetische modificatie van de T-cellen vindt plaats in een gespecialiseerd laboratorium. Daar worden de cel-

PRODUCTIE VAN CAR-T-CELLEN EN BEHANDELING



Figuur 19. CAR T-celtherapie. De T-cellen worden uit het bloed van de patiënt gefilterd en vervolgens in het laboratorium (in vitro) geactiveerd en genetisch gemanipuleerd. Met een virus wordt DNA dat codeert voor een nieuwe receptor, chimere antigeenreceptor (CAR) genaamd, in de cellen ingebracht. De T-cellen worden in het laboratorium vermeerderd (expansie) en via een infuus teruggegeven. (© Stichting BWM)

len voorzien van een nieuwe stukje DNA dat codeert voor de CAR. Voorzien van deze receptor kunnen de T-cellen de kankercel herkennen, waarna ze geactiveerd worden om de kankercel te doden. Voor meer effectiviteit worden de CAR T-cellen in het laboratorium tot grote hoeveelheden opgekweekt. Dit maakt de CAR T-cel een persoonlijk en zeer effectief 'levend' medicijn gericht tegen kanker.

De hele procedure, van afname van de cellen van de patiënt tot de infusie van de CAR T-cellen, duurt over het algemeen vier tot zes weken. Voorafgaand aan de infusie krijgt de patiënt chemotherapie. Die is bedoeld om de nog aanwezige andere afweercellen van de patiënt tijdelijk te verminderen, zodat de CAR T-cellen meer ruimte krijgen om de kankercellen te herkennen en te doden.

De eerste positieve resultaten van CAR T-celtherapie (het product met de naam axicabtagene ciloleucel) werden in 2017 gepubliceerd voor lymfklierkanker. Omdat de CAR T-celbehandeling een meerwaarde bleek te hebben ten opzichte van alle andere beschikbare therapieën, is in Nederland sinds 1 mei 2020 deze behandeling beschikbaar voor patiënten met agressief grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet gereageerd hebben op eerdere therapieën. Studies met twee andere CAR T-celproducten, namelijk tisagenlecleucel (sinds 1 juni 2022 beschikbaar) en lisocabtagene maraleucel, laten vergelijkbare resultaten zien.

Bijwerkingen

Omdat CAR T-celtherapie anders is dan klassieke chemotherapie of andere vormen van immuuntherapie heeft het ook 'eigen' bijwerkingen. Het is een levend medicijn, gemaakt van eigen afweercellen van de patiënt die veranderd zijn in het laboratorium. De bijwerkingen zijn het gevolg van de activiteit van de aangepaste afweercellen en lijken

op verschijnselen bij een infectie. Een belangrijke bijwerking is dan ook koorts, een teken dat de CAR T-cellen de kankercellen hebben gevonden en zijn geactiveerd. Dit fenomeen heet het cytokinerelease-syndroom (het vrijkomen van ontstekingsstoffen) en dat treedt in meer dan 75 procent van de patiënten op en kan af en toe ernstig verlopen. Een andere belangrijke bijwerking die later optreedt, is sufheid en traagheid. Dit wordt neurotoxiciteit genoemd. Beide bijwerkingen zullen over het algemeen, met of zonder behandeling, weer verdwijnen en geen restverschijnselen geven. Doordat patiënten die behandeld worden met CAR T-celtherapie vaak al meerdere chemokuren hebben ondergaan en daardoor een verminderd afweersysteem hebben, zijn zij vatbaar voor infecties. Daarom krijgen zij soms langdurig antibiotica en medicatie die het deel van het afweersysteem dat gericht is tegen infecties verbetert.

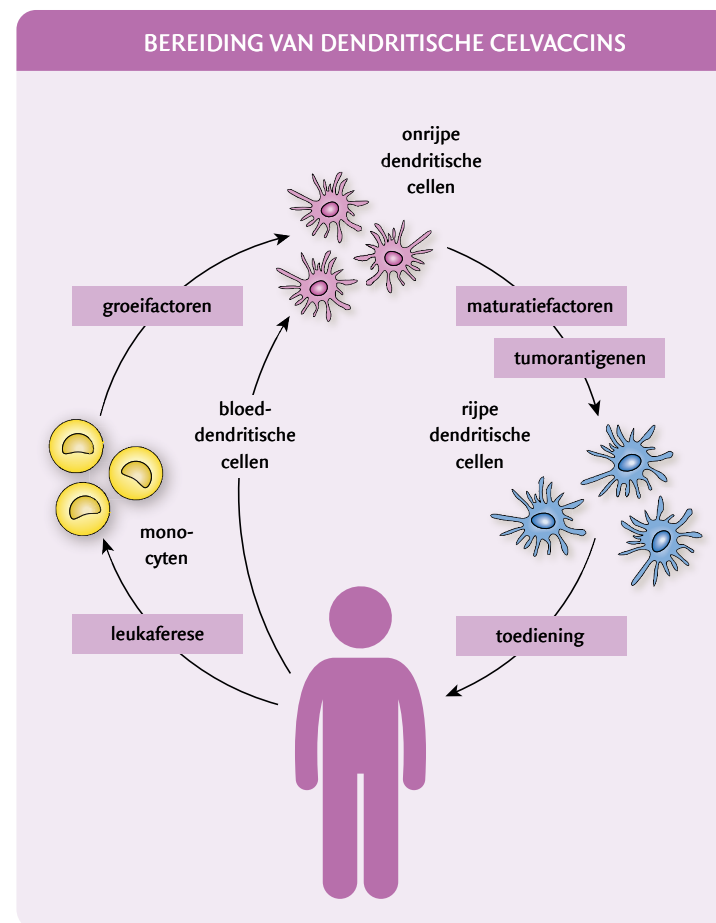
CAR T-celtherapie is effectief gebleken bij patiënten met verschillende vormen van lymfklierkanker, leukemie en multipel myeloom (ziekte van Kahler), en wordt voor andere kankersoorten onderzocht. Het is een therapie die nog in de kinderschoenen staat. Veel onderzoek is nog nodig naar het specifieke aangrijpingspunt voor de T-cel per kankersoort, naar het bereiken van de tumor in weefsels en het voldoende activeren van de T-cellen. Ook moeten de productiesnelheid, het CAR T-celproduct en de behandeling van de bijwerkingen nog worden verbeterd.

6.3.3.5 Vaccineren tegen kanker

—Jolanda de Vries

De eigen afweercellen van een patiënt kunnen worden ingezet om tumorcellen te doden. Celvaccinatie is een veelbelovende behandeling van kanker die nog volop in ontwikkeling is.

Vaccineren tegen ziekteverwekkers als virussen en bacteriën is zeer succesvol; het lichaam wordt voorbereid op een aanval van buitenaf en kan daardoor een ernstige infectie afweren. Vaccineren tegen kanker gaat anders in zijn werk. Kanker ontstaat in het lichaam: gezonde cellen ontsproten en veranderen in kankercellen. Het probleem daarbij is dat kankercellen heel erg op gezonde cellen



Figuur 20. Bereiding van dendritische celvaccins. Patiënten ondergaan eerst een leukaferese, een soort bloedafname waarbij specifieke cellen kunnen worden afgenomen. Uit het aferezemateriaal worden monocytten of dendritische cellen geïsoleerd, die vervolgens uitrijpen en beladen worden met tumorantigenen. De patiënt krijgt de rijpe dendritische cellen vol tumorantigenen weer toegediend. (© Stichting BWM)

lijken. Om een vaccin tegen kanker te kunnen ontwikkelen moet daarom naar verschillen tussen deze cellen worden gezocht. Tumorantigenen zijn stoffen die alleen door kankercellen worden gemaakt en

waarop het afweersysteem kan reageren. Hiervoor moeten deze tumorantigenen wel eerst door dendritische cellen aan de afweercellen worden aangeboden. Dendritische cellen bevinden zich op strategische plaatsen in het lichaam en zijn met hun lange uitlopers (dendriten) gespecialiseerd in het herkennen van binnendringende ziekteverwekkers, zoals micro-organismen.

Wanneer ziekteverwekkers het lichaam binnendringen gaan alle alarmbellen af. Het resultaat: een heel sterke afweerreactie en vernietiging van de binnendringende cellen.

Kankercellen groeien vrij lang in het lichaam en er gaat geen alarmbel af. Om toch een goede afweer te krijgen tegen kanker worden die gevaarsignalen toegevoegd aan vaccins tegen kanker. Dit zijn de *adjuvantia*.

Het cellulaire vaccin tegen kanker bestaat dus uit de dendritische cellen van de patiënt zelf, met daarop tumorantigenen die zijn geactiveerd met adjuvantia. Vervolgens worden deze aangepaste dendritische cellen in de patiënt geïnjecteerd. In het lichaam van de patiënt bewegen de dendritische cellen naar de lymfklieren waar ze afweercellen tegen de tumor stimuleren.

Dendritische celvaccinaties worden al enkele jaren in studieverband toegepast. Voor de patiënt is deze therapie nauwelijks belastend. Soms krijgen patiënten koorts of is er een zwelling op de plaats van de injectie, maar ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe niet waargenomen. De effectiviteit van het vaccineren tegen kanker moet nog wel verder worden uitgezocht.

7 Zeldzame en moeilijk behandelbare kankers en lange-termijneffecten van kankerbehandeling

Een op de vijf patiënten met kanker heeft een zeldzame vorm. Veel van hen hebben te maken met vertraagde diagnostiek, lagere kwaliteit van leven en slechtere overlevingskansen. Er moet nog veel gebeuren om diagnostiek, behandeling en nazorg voor deze patiënten te verbeteren.

7.1 Een zeldzame kanker, je zult het maar hebben

– Carla van Herpen

Steeds meer mensen met kanker genezen, maar de overleving van patiënten met een zeldzame kanker blijft daarbij sterk achter; deze verbetert niet tot nauwelijks. Dat komt omdat de diagnose vaak lastiger is te stellen, er minder experts zijn en ook omdat er minder onderzoek wordt gedaan naar nieuwe behandelingen. De vraag is hoe dat is te verbeteren.

Paul is 45 jaar als hij pijn krijgt bij zijn oor, een pijn die steeds erger wordt. Hij kan er niet meer van slapen, ook ontstaat er een knobbeltje voor zijn oor. Zijn huisarts stuurt hem door naar een keel-, neus- en oorarts die ook niets kan vinden totdat Paul een aangezichtsverlamming krijgt. Inmiddels zijn er vijf maanden verstreken

voordat de tumor in zijn speekselklier voor het oor wordt gevonden. De tumor drukt op de aangezichtszenuw waardoor deze niet meer functioneert, en is nu te groot om nog te opereren. Er wordt een stukje van de tumor afgenomen; het blijkt om speekselklierkanker te gaan. Daar zijn 22 soorten van.

Paul wordt doorgestuurd naar een ziekenhuis waar ze veel patiënten met speekselklierkanker zien. De soort speekselklierkanker van Paul lijkt op prostaatkanker en borstkanker. Helaas is Paul niet meer te genezen, maar het doel is wel om hem zo lang mogelijk en met zo min mogelijk klachten door te laten leven. Hij wordt behandeld in een onderzoek met chemotherapie en doelgerichte therapie zoals dat ook aan patiënten met borstkanker wordt gegeven; de pijn verdwijnt snel.

Na anderhalf jaar begint de kanker weer zichtbaar te groeien en wordt hij in een onderzoek onder andere behandeld met hormoontherapie, zoals bij prostaatkanker. Zo leeft hij vier jaar door. Helaas overlijdt hij daarna. Hij en zijn familie zijn dankbaar voor de extra tijd die hij heeft gehad. Zonder deze behandelingen, waar beperkt bewijs voor de werkzaamheid bij zijn zeldzame kanker was, had hij waarschijnlijk maar vijf maanden geleefd.

Wat is een zeldzame kanker?

Men spreekt van een zeldzame kanker wanneer minder dan 6 nieuwe patiënten per 100.000 mensen per jaar worden gediagnosticeerd. Voor Nederland betekent dit minder dan ongeveer 1000 nieuwe gevallen per zeldzame kankersoort per jaar. Voorbeelden van zeldzame kankers zijn sarcomen (tumoren van de weke delen of het bot), schildklierkanker, hersentumoren, galgangkanker en speekselklierkanker.

Per jaar krijgen bij elkaar opgeteld circa 22.500 mensen in Nederland de diagnose van een zeldzame kanker, wat inhoudt dat 1 op de 5 patiënten met kanker een zeldzame kanker heeft. In een grootschalig Europees onderzoek werd aangetoond dat van de 260 kankersoorten die in totaal bekend zijn, er 223 zeldzaam zijn; dit is maar liefst 86 procent.

De prognose van patiënten met een zeldzame kanker is slechter dan die van patiënten met een niet-zeldzame kanker. De Nederlandse Kankerregistratie (NKR) laat zien dat in Nederland de vijfjaarsoverleving van patiënten met een zeldzame kanker in de periode van 1995 tot

2016 nagenoeg gelijk is gebleven, deze steeg van 50 naar 56 procent (een toename van 6 procent), terwijl de vijfjaarsoverleving voor niet-zeldzame kankers in dezelfde periode steeg van 59 naar 72 procent (een toename van 13 procent). Het verschil wordt alsmaar groter.

Waarom slechtere overleving?

Patiënten met zeldzame kankers hebben een aantal gemeenschappelijke problemen die de oorzaak zijn voor deze slechtere prognose. Zo wordt de diagnose vaak laat gesteld: 'Wat je niet kent, herken je ook niet.' En dit geldt zowel voor patiënten zelf, als voor artsen. Met een knobbeltje in de borst weet een vrouw vaak zelf dat ze direct naar de huisarts moet gaan die haar meteen doorstuurt naar een polikliniek voor sneldiagnostiek. Meestal is binnen een dag de juiste diagnose gesteld. Met een knobbeltje in het gelaat ligt dat anders. De patiënt zelf herkent het niet als iets verontrustends en dit geldt vaak ook voor de huisarts of de specialist. Daardoor hebben patiënten met een zeldzame kanker op het moment dat de diagnose wordt gesteld vaker of meer uitzaaiingen dan patiënten met een niet-zeldzame kanker.

Daarnaast is er ook minder ervaring met systeembehandeling, zoals chemotherapie, doelgerichte therapie, hormoontherapie of immunotherapie. Deze behandelingen worden in twee situaties gegeven: (1) om na een operatie het risico dat de kanker terugkomt te verkleinen en zo geheel te genezen, en (2) om als er uitzaaiingen zijn de patiënt zo lang en goed mogelijk in goede conditie te laten leven.

Voordat patiënten voor deze systeemtherapie in aanmerking komen, moet er in onderzoek, vaak bij honderden of zelfs duizenden patiënten, zijn aangetoond dat die werkzaam is. Die grote hoeveelheid patiënten zijn er wel bij een niet-zeldzame kanker, zoals bij dikke darmkanker of borstkanker, maar niet bij een zeldzame kanker. Daardoor wordt er minder aan onderzoek gedaan en gebeurt dat in kleinere groepen en zijn er minder geregistreerde middelen beschikbaar (geregistreerd wil zeggen dat we het aan iedereen kunnen geven die het nodig heeft).

Wat zijn oplossingen?

Om de overleving bij zeldzame kanker te verbeteren moet het diagnostisch traject sneller verlopen. Ook is meer en ander onderzoek naar

nieuwe behandelingen nodig, waarbij het mogelijk moet zijn om met minder patiënten toch aan te tonen dat een behandeling werkzaam is en dat meer onzekerheid hierbij acceptabel is. Dit staat ook beschreven in de Europese onderzoeksagenda zeldzame kankers 2030 die recentelijk is gemaakt. Daarnaast is samenwerking met patiënten en in netwerken in Europa en wereldwijd van belang om kennis te delen en de juiste studies op te zetten. Hiervoor moeten alle patiënten met een zeldzame kanker ook een keer door een expert worden gezien om uitleg te krijgen over hun ziekte, zodat ze mee kunnen doen aan onderzoek. Al die factoren zullen naar verwachting de overleving en kwaliteit van leven van patiënten met een zeldzame kanker doen toenemen. En dat is broodnodig!

7.2 Deltaplan Alvleesklierkanker

– Simone Augustinus, Ignace de Hingh & Marc Besselink

Het aantal patiënten met de diagnose alvleesklierkanker neemt gestaag toe en bedroeg in 2019 circa 2700 patiënten. Om betere overleving en kwaliteit van leven voor patiënten met alvleesklierkanker te realiseren, werken patiënten, artsen, en onderzoekers samen in het Deltaplan Alvleesklierkanker.

Alvleesklierkanker is een van de meest dodelijke vormen van kanker. Vijf jaar na diagnose is nog maar 5 procent van de patiënten in leven. De meeste patiënten zijn op het moment van diagnose al ongeneeslijk ziek doordat de tumor is uitgezaaid of omdat de tumor ingroeit in de bloedvaten. Bij maar 1 op de 5 patiënten kan de tumor met een operatie worden verwijderd. Alleen deze patiënten hebben een kans om van de ziekte te genezen.

Om een betere overleving en een betere kwaliteit van leven voor patiënten met alvleesklierkanker mogelijk te maken, hebben de 15 Nederlandse expertisecentra voor alvleesklierkanker zich verenigd in de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Binnen het Deltaplan Alvleesklierkanker werkt de DPCG samen met de Maag Lever Darm Stichting en het patiëntenplatform Living With Hope. De drie belangrijkste onderzoeksrichtingen zijn chemotherapie, kwaliteit van leven en herstel na operatie.

Optimalisatie van chemotherapie rondom de operatie

Tot een aantal jaren geleden bestond de standaardbehandeling uit een operatie gevolgd door 6 kuren chemotherapie. De resultaten hiervan waren echter teleurstellend. Een grote Nederlandse studie (PREOPANC-1) was de eerste die liet zien dat de combinatie van chemotherapie en bestraling voorafgaand aan een operatie tot een betere overleving leidt. Hierna zijn de vervolgstudies PREOPANC-2, -3 en -4 gestart, waarbij binnen PREOPANC-2 en -3 de chemotherapie rondom de operatie verder wordt geoptimaliseerd om de overleving te verbeteren, en bij PREOPANC-4 wordt gekeken hoeveel patiënten die bij diagnose niet operabel zijn, door het starten van chemotherapie wel kunnen worden geopereerd. PREOPANC-2 is afgerond en de resultaten worden eind 2022 verwacht, de PREOPANC-3- en -4-studies zijn in 2022 gestart.

Kwaliteit van leven

Een groot landelijk samenwerkingsproject van de DPCG – het Dutch Pancreatic Cancer Project (PACAP) – biedt een belangrijke infrastructuur voor het verzamelen van onderzoeksgegevens en -materiaal (bloed en tumorweefsel) voor patiënten met alvleesklierkanker. De gegevens zijn afkomstig van meerdere registraties, zoals de Nederlandse Kankerregistratie en de Dutch Pancreatic Cancer Audit, en er worden door patiënten gerapporteerde uitkomsten over hun kwaliteit van leven geregistreerd. Dit levert belangrijke inzichten op, bijvoorbeeld dat 61 procent van de patiënten met alvleesklierkanker geen tumorgerichte behandeling krijgt, maar alleen behandeling gericht op comfort. Dit soort inzichten leidde bijvoorbeeld tot de zoektocht naar nieuwe passende behandelingen voor (een deel van) deze groep. Zo kijkt de PANCOSAR-studie naar het effect van bestraling voor patiënten die niet aan chemotherapie toekomen.

Naast nieuwe inzichten vanuit de registraties zorgt het PACAP-project er ook voor dat onderzoek naar alvleesklierkanker sneller en efficiënter kan verlopen. Dataverzameling via PACAP voorkomt dat patiënten en zorgverleners meermaals (vergelijkbare) vragenlijsten moeten invullen. Data worden binnen PACAP namelijk eenmalig verzameld, en kunnen in verschillende gerandomiseerde trials (zoals de PREOPANC-studies) en retrospectieve onderzoeken meermaals wor-

den gebruikt. Een dergelijk landelijk project naar alvleesklierkanker is internationaal uniek.

Optimaliseren van herstel na de operatie

Bijna de helft van de operaties voor alvleesklierkanker gaat gepaard met ernstige, soms dodelijke complicaties. Binnen de landelijke PORSCH-studie is daarom bijvoorbeeld gekeken of het vroeg opsporen en efficiënt behandelen van een complicatie via een app op de smartphone kan leiden tot betere uitkomsten voor patiënten. Met verbluffend resultaat: door gebruik te maken van deze app daalt het risico om te overlijden aan complicaties met 50 procent. Momenteel wordt in een andere studie (DIPLOMA-2) gekeken of het herstel na een operatie kan worden versneld door een robot te gebruiken. Beide studies zijn in staat om snel grote aantallen patiënten te includeren door de unieke landelijke samenwerking van de Nederlandse ziekenhuizen.

In Nederland wordt er via landelijke samenwerking hard gewerkt om de uitkomsten voor patiënten met alvleesklierkanker te verbeteren. Er is de afgelopen jaren al veel vooruitgang geboekt, maar er moet aandacht blijven voor de (vele) uitdagingen. Dan zullen de verbeteringen in de komende jaren hopelijk toenemen.

7.3 Late effecten na de behandeling van kinderkanker

– Leontien Kremer

De kans op genezing van kinderen die kanker hebben gehad, is hoog. De laatste twintig jaar is echter duidelijk geworden dat veel kinderen vlak erna of op latere leeftijd last hebben van (ernstige) bijwerkingen van de behandeling, de zogeheten late effecten.

Tijdens mijn opleiding tot kinderarts zag ik een jongen van 15 jaar met botkanker, hij had zijn chemotherapie goed ondergaan. Maar twee maanden na het eind van de behandeling belandde hij op de intensive care met ernstig hartfalen. We waren in eerste instantie erg verbaasd en hebben toen voor alle kinderen die eerder waren behandeld, nagevraagd of zij problemen hadden met

hun hart. Het bleek dat 1 op de 20 kinderen twintig jaar na de start van chemotherapie met anthracycline, hartfalen ontwikkelde. Deze resultaten zijn de start geweest van meer onderzoek op dit gebied en ook voor het opzetten van poliklinieken voor nazorg: de LATER-poliklinieken.

In Nederland is een groot onderzoek gedaan bij overlevers van kinderkanker. Daaruit kwam naar voren dat 75 procent van de kinderen die voor kanker waren behandeld, een laat effect heeft. Ofwel 3 op de 4 kinderen die vijf jaar na behandeling nog in leven zijn, hebben een gezondheidsprobleem. Dat kan een ernstig probleem zijn, zoals het opnieuw krijgen van kanker, maar ook een minder ernstige aandoening, zoals een nierfunctiestoornis die goed met medicijnen is te behandelen.

Andere belangrijke gezondheidsproblemen zijn afwijkingen aan het hart, problemen in de hormoonhuishouding of met vruchtbaarheid. Ook kan vermoeidheid het dagelijks leven van mensen heel sterk beïnvloeden. Hier een oplossing voor vinden is niet altijd makkelijk.



Figuur 21. Van de kinderen die voor kanker zijn behandeld en die vijf jaar na behandeling nog in leven zijn, heeft 75 procent een gezondheidsprobleem. (© Shutterstock)

Straling of medicijnen

Welk laat effect er optreedt, is afhankelijk van de gebruikte behandeling tegen kanker. Zo kan radiotherapie een tweede nieuwe kanker veroorzaken op de plaats waar bestraald is. Dit probeert men zo veel mogelijk te voorkomen door heel gericht te bestralen en lagere doses te geven. Daarbij zal altijd een afweging gemaakt moeten worden tussen de kans op genezen en eventuele schade door de behandeling.

Recentelijk is aangetoond dat chemotherapie met anthracyclines, medicijnen die de groei van tumoren remmen, het risico op borstkanker verhoogt en hartschade kan veroorzaken. Vruchtbaarheidsstoornissen worden met name veroorzaakt door chemotherapie met alkylerende middelen, of door radiotherapie als bijvoorbeeld de onderbuik in het bestralingsveld ligt. Ook is er een verband tussen radiotherapie en afwijkingen aan de schildklier aangetoond.

Leefstijl

Een gezonde leefstijl is van belang voor alle overlevers van kinderkanker om verdere schade te voorkomen. Zo wordt overlevers geadviseerd niet te roken, voorzichtig te zijn met alcohol, niet te zwaar te worden en goed te bewegen. Hoewel het effect van leefstijl op gezondheidsproblemen nog niet in een daarvoor opgezette studie bij overlevers van kinderkanker is aangetoond, is de verwachting dat het effect in ieder geval hetzelfde zal zijn als bij mensen die geen kinderkanker hebben gehad. Maar het zou ook kunnen dat een ongezonde leefstijl, bijvoorbeeld roken, extra risicovol is bij mensen van wie de longen zijn bestraald.

Vroeg opsporen

Voor de meeste late effecten is het van belang dat afwijkingen vroeg worden opgespoord zodat deze direct kunnen worden behandeld om erger te voorkomen. Wereldwijd werken meer dan 500 experts samen om richtlijnen voor het vroeg opsporen van late effecten en de behandeling daarvan af te spreken. De richtlijnen van deze International Guideline Harmonization Group (www.ighg.org) vormen de hoeksteen voor de toekomstige *survivorship care*: de zorg voor overlevers van kinderkanker.

In Nederland is deze survivorship care nu goed geregeld. De LATER-

polikliniek in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie nodigt na vijf jaar overlevers uit voor het vroeg opsporen van late effecten. De LATER-arts heeft hierbij ook een coördinerende rol, want het komt voor dat iemand die kinderkanker heeft gehad zorg van vijf verschillende specialisten nodig heeft. Naast de aandacht voor lichamelijke problemen is aandacht voor eventuele mentale problemen van belang. Sommige overlevers lopen een verhoogd risico op angststoornissen, depressie en vermoeidheid, ondanks dat de meeste een positieve impact van hun kanker ervaren en extra kracht voelen voor hun verdere leven.

De afgelopen jaren is veel geleerd van wetenschappelijk onderzoek, en die kennis wordt direct in praktijk gebracht via richtlijnen op de LATER-polikliniek. Dit gaat continu door. Zo is er in 2020 een groot onderzoek afgerond waarbij meer dan 5000 overlevers van kinderkanker zijn uitgenodigd voor vragenlijsten en diagnostische tests. De gegevens van deze studie worden nu geanalyseerd door meer dan twintig onderzoekers. De hieruit verkregen kennis zal zijn weg naar de praktijk vinden en kan mensen die kinderkanker hebben overleefd en alle nieuwe kinderen met kanker helpen om late effecten te verminderen.

8 Psychosociale zorg

Het krijgen van kanker heeft veel impact op iemands leven en dat van diens naaste omgeving. Gelukkig is daar in toenemende mate aandacht voor en hebben de meeste ziekenhuizen tegenwoordig een afdeling psychosociale zorg, waar men terecht kan voor begeleiding bij problemen, zoals vermoeidheid, angst, somberheid of relatieproblemen.

8.1 Verder leven met kanker

– Judith Prins

Kanker gooit iemands leven padoes overhoop. Na de behandeling is de weg terug naar een 'normaal' leven niet eenvoudig. Zal de kanker wegblijven? Hoe pak ik mijn werk weer op? Hulp van dierbaren, lotgenoten en medisch specialisten helpen hierbij.

Patiënten en naasten ervaren de diagnose kanker als bedreigend, want die staat vooral bekend als een ziekte waar men dood aan kan gaan. Dat roept veel verschillende gevoelens op. Onzekerheid over de uitslagen, diagnose of behandeling. Hoop op genezing. Verdriet over het verlies van gezondheid. Boosheid als langdurige klachten onvoldoende serieus genomen zijn, door de arts of door de patiënt zelf.

In de afgelopen decennia is veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de gevolgen van kanker en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Na afronding van de behandeling zijn er naast opluchting en blijdschap ook momenten van verwerking, angst of somberheid. Weer vertrouwen krijgen in het eigen lichaam is een uitdaging. Zal de kanker wel wegblijven? Ook valt het niet mee om het dagelijks leven weer op te pakken. De terugkeer naar opleiding of werk is niet voor iedereen even vanzelfsprekend of gemakkelijk. Na kanker kijken mensen vaak anders tegen het leven aan. Of ze hebben klachten die het moeilijk maken het oude leven weer op te pakken, zoals vermoeidheid, pijn of angst voor terugkeer van de kanker. Ook kunnen mensen problemen met relaties, seksualiteit, vruchtbaarheid of hun kindwens ervaren.

Balanceren tussen hoop en onzekerheid

Voor patiënten met langdurige behandelingen voor uitgezaaide kanker komen daar nog andere uitdagingen bij. Met nieuwe medicijnen leven zij soms langer dan in eerste instantie werd verwacht. Dat is hoopvol, maar heeft ook een keerzijde. Ondanks goede behandeling en weinig bijwerkingen ervaren patiënten veel onzekerheid van regelmatig terugkerende onderzoeken en een constante dreiging van de dood. Dagelijks leven zij met vragen hoe lang medicijnen nog blijven



Figuur 22. Steun uit de omgeving kan patiënten helpen aanpassen aan een leven met kanker. (© Shutterstock)

werken en of er kans is op genezing. Een antwoord is er vaak niet. Het is voortdurend balanceren tussen hoop en onzekerheid. Angst voor het verergeren van de ziekte en plannen blijven maken voor de toekomst wisselen elkaar af. Ook naasten worden heen en weer geslingerd. Partners zijn zich soms al aan het voorbereiden op een leven zonder de ander, terwijl de patiënt daar niet mee bezig is. Of omgekeerd. Dat levert spanningen in relaties op. Ook voor anderen in de omgeving is het verwarrend als patiënten eerst een korte levensverwachting hadden, maar maanden of jaren later nog steeds in leven zijn. Reacties van onbegrip kunnen dan hard aankomen, terwijl er juist behoefte is aan begrip en steun. En als mensen vanwege uitgezaaide ziekte gestopt zijn met werken kunnen ook financiële problemen ontstaan. Nieuw wetenschappelijk onderzoek zal uitwijzen hoe het mensen in de jaren met levensverlengende behandelingen vergaat. Treedt gewinning op of blijft dit spanning geven? Ook is nog niet duidelijk hoe mensen het beste met deze situatie kunnen omgaan.

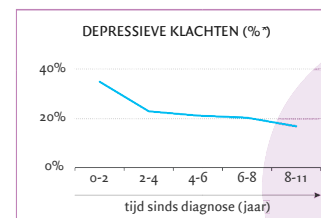
Steun uit de omgeving

Aan een leven met kanker passen de meeste mensen zich goed aan, zo blijkt uit onderzoek, vaak met steun van dierbaren. Artsen en verpleegkundigen bieden tijdens consulten een luisterend oor, schatten in of de ervaringen van de patiënt bij het normale beloop van kanker horen en bieden ondersteuning aan. Goede informatie over de normale emotionele en sociale gevolgen van kanker kan behulpzaam zijn om op eigen kracht verder te gaan. De Stichting kanker.nl (www.kanker.nl) geeft betrouwbare voorlichting over hulp en ondersteuning als men geconfronteerd wordt met kanker. Bij inloophuizen, de centra voor leven met en na kanker (www.ipso.nl), kunnen patiënten en naasten in gesprek gaan met vrijwilligers, lotgenoten ontmoeten of advies krijgen over psychosociale zorg in de eigen omgeving.

Uit onderzoek blijkt dat 20 tot 30 procent van de patiënten langdurige of ernstigere problemen met aanpassing aan kanker ervaart. Een hoger risico lopen mensen die al eerder psychische problemen of

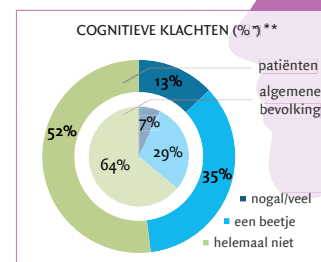
> **Figuur 22. Lichamelijk functioneren en emotioneel welbevinden na overleven van kanker.** Bron: Rapport Kankerzorg in beeld: over leven met en na kanker (2019) IKNL. (© Stichting BWM)

KLACHTEN VAN PATIËNTEN DIE LEVEN MET OF NA KANKER



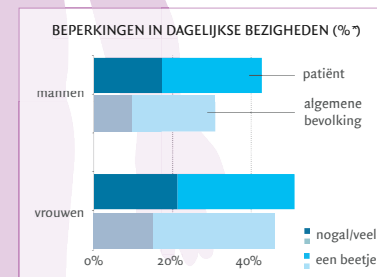
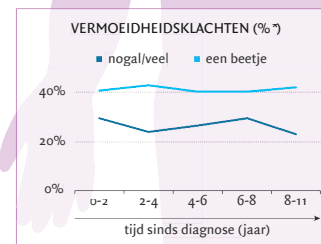
Patiënten die kanker hebben (gehad) hebben **vaak** depressieve klachten dan de algemene bevolking. **Voor** bij ouderen is het verschil groot.

Bij patiënten onder de 35 jaar ligt het percentage dat cognitieve klachten ervaart **20 procent hoger** dan bij de algemene bevolking van die leeftijd.

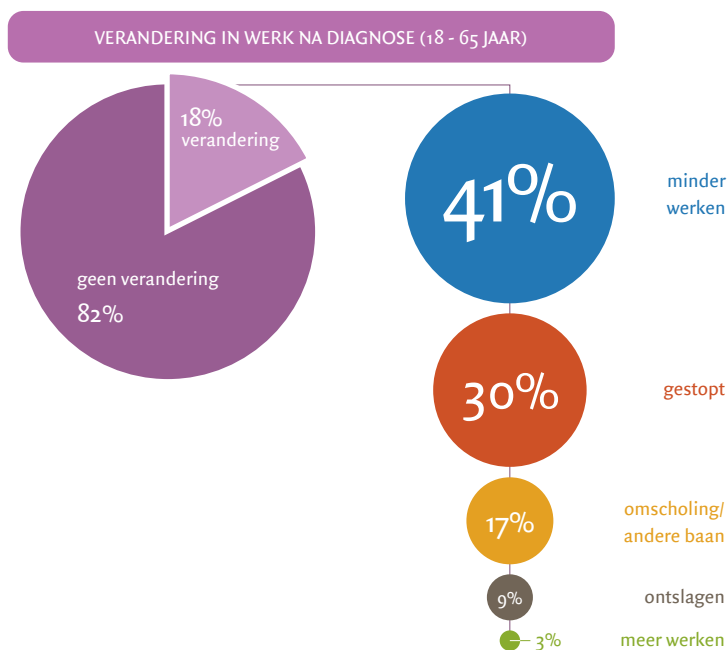


Driekwart van de patiënten die kanker hebben (gehad) heeft last van vermoeidheidsklachten. De klachten nemen met de tijd nauwelijks af.

Het percentage van patiënten dat beperkingen ervaart bij het uitvoeren van dagelijkse bezigheden ligt **8 procent hoger** dan bij de algemene bevolking. Dit verschil is bij mannen groter, mogelijk doordat vrouwen in de algemene bevolking meer bijkomende ziekten hebben.



* percentage van de patiënten dat dit ervaart
** over alle leeftijden



Figuur 23. Arbeidsparticipatie na diagnose. Bron: Rapport Kankerzorg in beeld: over leven met en na kanker (2019) IKNL. (© Stichting BWM)

een lage kwaliteit van leven hadden en zij die op jonge leeftijd kanker krijgen of alleenstaand zijn. Vrouwen geven vaker problemen aan dan mannen. Bij aanpassingsproblemen is het raadzaam de huisarts te raadplegen voor een verwijzing naar een hulpverlener die gespecialiseerd is in psychosociale zorg voor mensen met kanker en hun naasten. Verwijzing naar een praktijkondersteuner van de huisarts (POH-GGZ), maatschappelijk werker, geestelijk verzorger of psycholoog is afhankelijk van de ernst of de aard van de ervaren problemen. De POH-GGZ biedt binnen de huisartsenpraktijk kortdurend ondersteuning bij emotionele of psychische problemen. Een maatschappelijk werker helpt bij sociale problemen, zoals werk, huisvesting of financiële zaken, en begeleidt mensen bij normale verwerking van kanker of milde problemen. Bij levensvragen kan een geestelijk verzorger hulp, begeleiding of advies bieden.

Grip op emoties, gedachten en gedrag

Psychologische behandeling is nodig bij ernstige emotionele, psychische of mentale problemen. Psychologen deskundig op het gebied van kanker zijn verbonden aan een ziekenhuis of werkzaam in een eigen praktijk of een ggz-instelling voor psychologische zorg bij kanker. In wetenschappelijk onderzoek is de effectiviteit aangetoond van psychologische behandelingen, zoals cognitieve gedragstherapie en mindfulness, voor ernstige vermoeidheid, angst, depressie of aanpassingsproblemen bij kanker. Deze behandelingen bestaan uit gesprekken, individueel of in een groep, vaak in combinatie met opdrachten voor thuis, om concreet te werken aan verandering van emoties of gedrag. Met de psycholoog kijkt de patiënt naar het verhaal over zijn ziekte, de ervaren problemen, zichzelf en situaties die lastig zijn. Het doel is om inzicht te krijgen in de eigen situatie, grip op emoties te gaan ervaren, zo nodig gedrag te veranderen en opnieuw evenwicht te vinden en bewaren.

Leven met kanker kan op momenten zwaar zijn. Dat is normaal en hoort bij een ernstige ziekte. Als het té zwaar wordt om dit alleen of met hulp van naasten of het medisch behandelteam het hoofd te bieden, dan is begeleiding van een deskundige psychosociale hulpverlener raadzaam. Om daarna weer zonder hulp verder te kunnen leven met kanker.

Bewegen als medicijn tegen bijwerkingen

— Anne May

Een behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, zoals vermoeidheid. Het advies is dikwijls om het rustig aan te doen. Maar wetenschappelijk onderzoek laat juist zien dat veel bewegen beter is dan niets doen; ook voor patiënten die moe zijn.

Het volgen van een beweeginterventie tijdens en na een behandeling tegen kanker heeft veel positieve effecten. Patiënten die sporten ervaren minder vermoeidheid en minder gevoelens van angst en depressie; ze zijn fitter en kunnen daardoor beter func-

tioneren in het dagelijks leven. Dit alles leidt tot een hogere kwaliteit van leven. Mogelijk verbetert zo ook de effectiviteit van de kankerbehandeling en hangt voldoende bewegen samen met een langere overleving.

Een beweeginterventie is dus een extra ‘pil’ die een patiënt kan nemen om de bijwerkingen van de behandeling te verminderen. Zo’n interventie bestaat meestal uit twee onderdelen: een conditie- en een spierkrachttraining en wordt twee tot drie keer per week gedaan. De effecten zijn groter als de interventie onder begeleiding plaatsvindt en de lichamelijke inspanning matig tot hoog intensief is. Het laatste betekent dat men net nog wel of net niet meer kan praten tijdens het sporten.

Uit onderzoek blijkt dat een beweeginterventie veilig kan worden gedaan. Ook patiënten die vocht vasthouden (lymfedeem) in bijvoorbeeld een arm als gevolg van de behandeling kunnen hun uithoudingsvermogen en spierkracht trainen. Wel is het goed om met de behandelend arts te bespreken of er redenen zijn om toch niet te bewegen of alleen onder begeleiding. Redenen kunnen andere (chronische) aandoeningen zijn of bepaalde zware bijwerkingen van de kankerbehandeling.

Informatie over beschikbare beweeginterventies is te vinden op www.kanker.nl/vind-hulp-bij-kanker (thema energie en bewegen → sport en bewegen) of op www.kanker.nl/hulp-en-ondersteuning/vind-hulp/themas/12/50.

8.2 Psychosociale zorgen bij mensen met een erfelijke aanleg voor kanker

– Eveline Bleiker

Erfelijkheidsonderzoek naar kanker kan zorgen over kanker vergroten. Bij ieder klinisch genetisch centrum zijn er daarom ervaren psychosociale hulpverleners aanwezig om mensen te ondersteunen.

Naar schatting heeft ongeveer 5 tot 10 procent van de mensen met kanker een erfelijke aanleg voor kanker. Voor sommige vormen van kanker is deze erfelijke aanleg aan te tonen met DNA-onderzoek van bijvoorbeeld bloed. Dit is nu mogelijk voor onder andere borst-, eierstok-, darm-, maag-, huid- en alvleesklierkanker. Er wordt dan gezocht naar een kleine verandering in het DNA, ook wel mutatie of pathogene variant genoemd. Wordt er een pathogene variant gevonden, bijvoorbeeld bij een familielid van iemand met kanker, dan is het risico dat die persoon kanker ontwikkelt veel hoger dan bij mensen zonder zo’n variant.

Net zoals de erfelijke aanleg voor oogkleur kan ook de aanleg voor kanker van generatie op generatie worden doorgegeven. Kinderen van een ouder die een pathogene variant heeft, hebben zelf 50 procent kans om ook drager van die variant te zijn.

Wanneer erfelijkheidsonderzoek?

Wanneer daar aanleiding voor is kan erfelijkheidsonderzoek worden ingezet. Bijvoorbeeld als een bepaalde vorm van kanker in een familie veel voorkomt, als kanker op jonge leeftijd (jonger dan 50) voorkomt, of als er in een familie een combinatie van bepaalde kankertypen voorkomt, zoals de combinatie borstkanker en eierstokkanker. De uitslag van het erfelijkheidsonderzoek kan soms worden meegenomen in de keuze van de behandeling van kanker, omdat sommige erfelijke vormen van kanker goed reageren op een specifieke therapie. Ook kan de uitslag van het erfelijkheidsonderzoek belangrijk zijn voor het maken van keuzen rondom preventieve mogelijkheden, zoals een eventuele preventieve operatie.

Tot slot kan de uitslag belangrijk zijn voor familieleden, die vervolgens zichzelf ook kunnen laten testen omdat zij mogelijk ook een verhoogd risico op kanker hebben.

Zorgen over het risico op kanker

Het doen van erfelijkheidsonderzoek kan onrust in de familie veroorzaken en eventuele zorgen over kanker vergroten. De meeste mensen kunnen daar goed mee omgaan. Uit onderzoek weten we dat ongeveer 20 tot 30 procent last heeft van ernstige psychosociale problemen zoals angst, somberheid en spanningen tijdens of na afloop van

het erfelijkheidsonderzoek. Een veel grotere groep maakt zich zo nu en dan wel zorgen en zit met vragen op psychosociaal gebied.

Mensen lopen bij een erfelijkheidsonderzoek voor kanker tegen zorgen op verschillende gebieden aan, blijkt uit recent onderzoek. Zo is 'leven met kanker in de familie' een thema dat door 84 procent van de mensen als problematisch wordt ervaren. De meeste mensen die zich aanmelden voor erfelijkheidsadvies hebben een belaste familiegeschiedenis. Zij hebben ervaren hoe het is om op jonge leeftijd een zieke ouder te hebben, of een zus of broer te hebben die voor kanker is behandeld. Andere belangrijke thema's zijn: zorgen over de risico's op een (tweede) tumor en de preventieve mogelijkheden (46 procent), zorgen over het contact met familieleden en het functioneren van het gezin (45 procent), zorgen over de kinderen (42 procent), algemene spanning en somberheid (29 procent), en zorgen over praktische gevolgen, zoals het afsluiten van een hypotheek (19 procent). Deze bovengenoemde onderwerpen zijn belangrijk om te bespreken in een gesprek met de klinisch geneticus of de psychosociaal hulpverlener.

Psychosociale begeleiding

Bij ieder klinisch genetisch centrum zijn er ervaren psychosociale hulpverleners aanwezig om die ondersteuning te bieden. Iemand hoeft zeker niet 'gek' te zijn om hier op gesprek te gaan, in tegenstelling wat sommigen wel eens denken. Met hun specifieke kennis en ervaring kunnen zij helpen bij het maken van afwegingen bij keuzen die passend zijn voor de situatie en de persoon die op gesprek komt.

Keuzen kunnen bijvoorbeeld gaan over het wel of juist niet doen van erfelijkheidsonderzoek, of over het wel of niet ondergaan van diverse controles of preventieve operaties. Zo kunnen draagsters van een pathogene variant in een van de borstkankergenen overwegen om hun borsten preventief operatief te laten verwijderen. Met zo'n operatie wordt het risico op het krijgen van borstkanker sterk verlaagd. Dit is een keuze die ingrijpende gevolgen kan hebben voor de kwaliteit van leven. Het is belangrijk zo'n keuze goed te overwegen en alle mogelijke voor- en nadelen, ook op psychologisch, relationeel en seksueel gebied, tegen elkaar af te zetten. Zo'n keuzeondersteuning kan enorm helpen bij het omgaan met de gevolgen van de operatie.

Keuzehulpen

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar het ontwikkelen van zogenaamde 'keuzehulpen' ter ondersteuning van het 'samen beslissen'. Keuzehulpen zijn vooral belangrijk als er medisch gezien geen 'beste' keuze is, zoals bij de keuze voor wel of geen borstreconstructie na een operatie waarbij de borst is verwijderd. Keuzehulpen zijn er meestal in de vorm van websites en hebben als doel de patiënt te informeren over de voor- en nadelen van alle opties en vooral om inzicht te geven in de afwegingen die voor de patiënt belangrijk zijn. Onderzoek laat zien dat patiënten dan beter zijn voorbereid op een gesprek met een behandelend arts, dat keuzestress lager is en dat er achteraf minder spijt over de gemaakte keuze wordt ervaren.

Verwerken van verlies

Naast de begeleiding bij het maken van keuzen, kunnen psychosociale hulpverleners ook helpen bij het verwerken van verliezen, zoals het verlies van een naaste, maar ook verlies van gezondheid. Zij kunnen steun bieden bij het verwerken van een ongunstige uitslag en het verminderen van angstige gedachten en gevoelens. Ook bieden zij steun bij het voeren van gesprekken met kinderen. Wat zeg je tegen een kind van 10 jaar over kanker en erfelijkheid? Hoe ga je om met een puber die zich afsluit of juist heel boos is over de situatie?

Het blijkt dat kanker in de ene familie er gewoon bij hoort en makkelijk bespreekbaar is, terwijl het onderwerp in een andere familie wordt vermeden of taboe is. En dat laatste kan soms tot heel lastige situaties leiden. Iedere familie heeft eigen ervaringen met de ziekte. Al die ervaringen zijn vaak bepalend voor hoe iemand in het leven staat en keuzen maakt. Psychosociale begeleiding van het individu of het gezin kan helpen om keuzen, angsten en zorgen in goede banen te leiden en de krachten en vaardigheden van dragers en hun familieleden te versterken.

9 Palliatieve zorg

Bij de zorg voor mensen met kanker is een betere overleving niet het enige streven. Er is gelukkig ook veel aandacht voor optimale zorg in de fase dat de kanker niet meer genezen kan worden. In de palliatieve fase zijn de behandelingen er vooral op gericht om de belasting door symptomen zo klein mogelijk te maken en de patiënt zo veel mogelijk comfort te verschaffen.

9.1 Palliatieve zorg bij kanker

– Pim van Gool

In de roman *Stadium IV* (2015) blijkt er bij de vrouwelijke hoofdpersoon, Sarie, echtgenote van Barend, sprake te zijn van longkanker met uitzaaiing naar de hersenen. *‘Stadium IV betekende dat er geen curatieve behandeling mogelijk was. Sarie kon dus niet meer genezen. Wel waren er palliatieve behandelingen om de tumorgroei te remmen (...). Daarbij ging het natuurlijk ook, zei de arts, om kwaliteit van leven. Met dat begrip viel hij stil, abrupt, alsof de catastrofe nu pas in volle omvang tot hem doordrong. Buiten scheen de zon,’* schrijft Sander Kollaard, de auteur van de roman.

Niet alleen in romans, maar ook in de dagelijkse praktijk vallen dokters wel eens stil als het gaat om palliatieve zorg. Ook als buiten de zon schijnt. Dit maakt de column *Palliatieve zorg hoort in het basiscurricu-*

lum aanschouwelijk (zie kader). Mogelijk is dat te verklaren door het feit dat het gaat om een heel specifieke vorm van zorg. Het gaat om zorg die ver af staat van de geneeskunde waar dokters als student van droomden. Iemand met astma hapt naar adem, maar kan na een vernevelaar weer opgelucht ademen. Na een tijdje gips, vliegt de hordeloopster weer over de atletiekbaan. De depressieve leraar staat na gesprekken, misschien aangevuld met de juiste pillen, na een tijdje gewoon weer voor de klas. Dat zijn allemaal voorbeelden van onmiskenbare ‘genees-kunde’.

Speciale zorg

Bij palliatieve zorg ligt dat fundamenteel anders. Anders dan bij de letterlijke geneeskunde gaat het bij palliatieve zorg om iets dat misschien ook ‘niet-te-genezen-kunde’ is. Zorg die anders is dan de eenduidige, maar eenvoudige karikatuur van ‘fix-it’-geneeskunde die sommigen als student ooit voor ogen hadden en misschien nog enige tijd koesteren aan het begin van hun carrière.

Het is voor iedere arts, verpleegkundige of andere zorgverlener belangrijk om dit beeld bij kanker ook los te kunnen laten. Ongeveer de helft van de patiënten met kanker kan niet worden genezen. Circa 1 op de 3 patiënten met kanker overlijdt binnen een termijn van vijf jaar. Bij al deze patiënten is vooral goede palliatieve zorg de aangewezen behandeling. Daarbij staat, meer nog dan bij andere vormen van zorg, de kwaliteit van leven centraal, zoals ook Sander Kollaard zich blijkbaar realiseert.

Als genezing in het verschiet ligt, dan is misselijkheid of haaruitval, zoals deze zich kunnen voordoen bij de verschillende vormen van chemotherapie, tot op zekere hoogte acceptabel. Maar als genezing niet meer mogelijk is, dan telt iedere vorm van ongemak zwaar. Het bieden van comfort heeft dan de hoogste prioriteit. Bij iedere handeling dient de winst, in termen van bijvoorbeeld langere overleving, zorgvuldig te worden afgewogen tegenover de belasting van de patiënt, bijvoorbeeld in de vorm van bijwerkingen.

Hospices en thuiszorg

De afgelopen decennia is er gelukkig grote vooruitgang geboekt in de Nederlandse palliatieve zorg bij kanker. Er zijn bijna 200 hospices,

waar niet alleen zorgprofessionals werken, maar waar ook vrijwilligers belangrijke bijdragen leveren. Veel patiënten bij wie genezing niet realistisch is, geven er de voorkeur aan om het ziekenhuis te mijden. Zij blijven liever in een hospice of thuis, in een vertrouwde omgeving, in de nabijheid van familie en vrienden. In dat geval zijn de eigen huisarts en/of (wijk)verpleegkundige degenen bij wie patiënten aankloppen voor zorg. Verspreid over Nederland zijn er meer dan 200 teams actief voor palliatieve zorg thuis. Deze teams zorgen voor multidisciplinaire begeleiding bij complexe medische aspecten, psychosociale en emotionele problemen. Gezamenlijk brengen zij vroegtijdig patiënten in beeld zodat zij kunnen anticiperen op de individuele zorgbehoefte, levensomstandigheden en wensen van patiënten.

Betere zorgplannen en gegevensuitwisseling

Ondanks deze goede ontwikkelingen blijft er ook nog steeds ruimte voor verbetering in de palliatieve zorg. Betrouwbare cijfers over de kwaliteit van palliatieve zorgverlening kunnen helpen bij een betere organisatie van zorg. Betere uitwisseling van gegevens, bijvoorbeeld na ontslag uit het ziekenhuis, betere bereikbaarheid en goed functionerende zorgplannen kunnen alle bijdragen aan betere zorg in individuele gevallen, waarbij continuïteit buiten kantooruren altijd een belangrijk punt van aandacht is. Goede structurele verankering van inzichten uit de palliatieve zorg in alle relevante opleidingen, op verschillende niveaus, van beroepsonderwijs tot universiteiten, vormt een belangrijke noodzakelijke voorwaarde voor goede palliatieve zorg in de toekomst.

Net als het geval is in de moleculaire biologie waar de fundamentele oorzaken van kanker worden bestudeerd of in de klinische oncologie gericht op hightechdiagnostiek en behandeling, blijft ook hoogstaand wetenschappelijk onderzoek naar de beste vormen van palliatieve zorg belangrijk. Daarmee kan de beste zorg onderscheiden worden van interventies die niet werken of onnodig belastend zijn. Paragraaf 9.2 bespreekt de aspecten die bij dergelijk onderzoek een rol spelen.

In de roman van Kollaard vraagt de patiënte, nadat de dokter haar diagnose, het ziektestadium en de slechte prognose heeft besproken, voorzichtig: ‘Als ik het goed begrijp,’ vatte Sarie samen, ‘is er dus geen stadi-

um V?’ Dat is het begin van een aangrijpend beschreven periode van palliatieve zorg met een dramatisch einde. Daarmee geeft de man van Sarie gehoor aan haar laatste wens. Geheel anders dan beschreven wordt in paragraaf 9.3, maar in een roman misstaat dat natuurlijk niet.

COLUMN: Palliatieve zorg hoort in het basiscurriculum

– Sander de Hosson

Toen ik coschappen liep, inmiddels bijna twintig jaar geleden, verbaasde ik mij over het toenmalige onderwijs. Ik kan me nog goed herinneren hoe die enthousiaste longarts van het academisch ziekenhuis waar ik stage liep, stil viel toen ik hem vroeg op welke wijze hij met zijn patiënt sprak over de dood en hoe hij zijn stervende patiënt ging begeleiden nu bleek dat chemotherapie niet meer mogelijk was. Het antwoord ‘dat hoort bij de huisarts’ liet weinig aan de verbeelding over. Palliatieve zorg, de zorg voor patiënten met een ongeneeslijke ziekte, stond nog in de kinderschoenen.

Dat is aan het veranderen. Palliatieve zorg staat veel meer in de schijnwerpers en dat wordt maatschappijbreed omarmd. In 2018 werd het Kwaliteitskader palliatieve zorg gepubliceerd waarin afspraken werden gemaakt. Er komen ook steeds meer nascholingen en congressen over dit onderwerp.

Maar we zijn nog lang niet waar we moeten zijn. Nog altijd maakt palliatieve zorg geen vast onderdeel uit van het basiscurriculum van de opleidingen tot arts en verpleegkundige. Nog altijd wordt binnen de oncologie te weinig gebruik gemaakt van ACP, ofwel proactieve zorgplanning, waarbij de zorgverlener in gesprek gaat met de patiënt over de wensen en de grenzen ten aanzien van diens ziekte en dood.

Als longarts probeer ik de beginselen van de palliatieve zorg – het verder kijken dan alleen het medische probleem – steeds meer toe te passen, maar ook ik vind het lastig om uit het dogma te ontsnappen. Toch ervaar ik dagelijks het enorme belang van brede toepassing van palliatieve zorg op de kwaliteit van leven van onze patiënten.

Zonder voorbehoud voorspel ik dat het komende decennium meer kennis en kunde van palliatieve zorg niet alleen basiseisen zullen worden

in de opleiding tot oncoloog, maar ook voor iedereen die arts en verpleegkundige wil worden. En dat is een fantastisch vooruitzicht.

9.2 Onderzoek naar pijnverlichting in de palliatieve zorg

– An Reyners & Yvette van der Linden

Onderzoek bij mensen in hun laatste levensfase is lastig. Toch is dit gewenst om de palliatieve zorg te verbeteren. Een voorbeeld van een studie naar pijnverlichting bij botuitzaaiingen illustreert het nut van dergelijk onderzoek.

Onderzoek in de palliatieve fase richt zich op het verlichten van klachten en het behoud van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven van patiënten. De klachten zijn niet alleen lichamelijk van aard, zoals pijn en kortademigheid, maar kunnen ook psychisch (angst, somberheid), sociaal (eenzaamheid, niet meer kunnen werken) en spiritueel (waarom overkomt mij dit?) van aard zijn. Veel klachten komen gelijktijdig voor. Naarmate de onderliggende ziekte voortschrijdt, krijgen de meeste patiënten ook meer klachten. Dit maakt het bestuderen van een enkele klacht soms heel ingewikkeld, omdat de beïnvloedende klachten niet worden bestudeerd of gecontroleerd.

Ernstig zieke patiënten en ethische kwesties

Bij onderzoek naar een medicijn of een behandeling is de keuze van de patiëntengroep heel belangrijk. In de DEXA-studie met dexamethason (zie kader) bestond de groep uit patiënten met pijnlijke botuitzaaiingen. Al deze patiënten hadden als onderliggende ziekte kanker en ten minste één pijnlijke botuitzaaiing. Ook was van tevoren vastgesteld dat de pijn aanzienlijk moest zijn. De pijnvaring werd voor en tijdens de studie gemeten. Patiënten moesten in staat zijn om aan te geven hoe erg hun pijn was en hoe dat in de loop van de 28 dagen dat ze aan de studie meededen veranderde.

Behalve dat het belangrijk is een patiëntengroep te vinden die ge-

durende de onderzoeksperiode stabiel genoeg blijft, spelen er ook ethische aspecten. De verwachting is dat deze patiënten niet lang meer te leven hebben. Is het dan verantwoord hun te vragen om deel te nemen aan onderzoek waar ze mogelijk zelf geen baat bij hebben en hun bovendien ongemak zal geven? Veel naasten en zorgverleners zijn hier terughoudend in. Maar de patiënten die toestemming geven, zeggen dat ze zich waardevol voor de maatschappij voelen. Bij het berekenen van hoeveel patiënten deel moeten nemen om een antwoord op de onderzoeksvraag te kunnen geven, moet daarom rekening worden gehouden met een grotere uitval van patiënten dan in andere patiëntengroepen. Sommige patiënten zullen tijdens de onderzoeksperiode overlijden, terwijl andere zo ziek of moe worden dat ze niet meer deel kunnen of willen nemen aan de studie. In de DEXA-studie deden 295 patiënten mee, na vier weken waren er gegevens van 231 patiënten (78 procent) beschikbaar om de onderzoeksvraag te beantwoorden.

DE DEXA-STUDIE IN HET KORT

Behandeling met radiotherapie van pijnlijke botuitzaaiingen zorgt na drie tot vier weken bij ongeveer 65 procent van alle patiënten voor minder pijn. Echter, kort na de bestraling krijgt ongeveer een derde tijdelijk een verergering van de pijn. In de Nederlandse DEXA-studie werd onderzocht of met dexamethason (een ontstekingsremmer) een opvlamming van pijn kon worden voorkomen. Bij studiedeelname werd geloot tussen drie behandel mogelijkheden: (1) voorafgaand en drie dagen na de bestraling een tablet dexamethason, (2) voorafgaand aan de bestraling één tablet en vervolgens drie dagen een placebo, en (3) vier dagen een placebo. De verwachting was dat groep 1 de minste opvlamming van pijn zou hebben na de bestraling. Er werd echter geen duidelijk verschil tussen de drie groepen aangetoond.

Onderzoekssituaties

Patiënten in een palliatief zorgtraject verblijven meestal in hun eigen thuisomgeving. Zij hebben vaak diverse onderliggende ziekten en

ook een verscheidenheid aan klachten. Richting het einde van hun leven zijn het vooral de huisarts en de thuiszorg die de patiënt en naasten bijstaan. Soms zijn ze opgenomen in een hospice of verblijven ze in een verpleeghuis. Als patiënten nog het ziekenhuis bezoeken voor het ondergaan van behandelingen, zoals radiotherapie voor klachten, bijvoorbeeld pijn door botuitzaaiingen, kunnen zij gevraagd worden om deel te nemen aan onderzoek. Samenwerking tussen ziekenhuis, thuis, hospice of verpleeghuis enerzijds en onderzoekers anderzijds is een logistieke uitdaging. Zo kan bijvoorbeeld wilsonbekwaamheid bij mensen met een neurologische aandoening of dementie een reden zijn waardoor het moeilijk is om ze deel te laten nemen aan onderzoek.

Uitkomstmaat

Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden, wordt er van tevoren een uitkomstmaat vastgesteld. Deze uitkomstmaat moet zo zijn dat deze ook door anderen in vergelijkbare situaties gebruikt kan worden. Ook moet de uitkomstmaat een duidelijk antwoord kunnen geven op de onderzoeksvraag. In de DEXA-studie was de uitkomstmaat of patiënten een kortdurende verergering van de pijn ervoeren. Met een Numeric Rating Scale (NRS) werd gevraagd hoe erg de ergste pijn was, waarbij 0 geen pijn is en 10 de ernstigst denkbare pijn. Een *pain flare*, dus de tijdelijke verergering van de pijn, werd geduid als een toename op de NRS van 2 of meer punten ten opzichte van voor de bestraling zonder dat er meer pijnmedicatie werd ingenomen, of als een toename van 25 procent van pijnmedicatiegebruik zonder afname in de pijnscore. Zo'n berekening is geen makkelijke uitkomst om in de dagelijkse praktijk te gebruiken. Om meer bekendheid te krijgen voor het fenomeen *pain flare* en de impact daarvan op patiënten is het al heel welkom als artsen hun patiënten hierover voorlichten en expliciet bevragen na de bestraling of de door hen ervaren pijn tijdelijk is toegenomen. Zo is er dan een praktische vertaling van een onderzoeksvraag, die helpt in de dagelijkse praktijk.

Kwalitatieve studies

De DEXA-studie is een kwantitatieve studie, maar in de palliatieve zorg worden ook vaak kwalitatieve studies uitgevoerd. Aan een aantal

patiënten of naasten worden tijdens een interview vragen gesteld over een bepaald onderwerp totdat er bij vervolginterviews geen nieuwe gezichtspunten meer bijkomen. Meestal zijn hiervoor 15 tot 20 personen nodig. Dit soort onderzoek kan waardevolle inzichten geven. Maar om de medische zorg verder te brengen, zijn goed opgezette gerandomiseerde studies naar de meerwaarde van behandelingen onontbeerlijk om patiënten in deze levensfase comfort en pijnbestrijding te bieden gebaseerd op kennis.

Het hier gepresenteerde onderzoek laat zien hoeveel haken en ogen er zitten aan vergelijkend onderzoek bij mensen in hun laatste levensfase. In elk onderzoek is het belangrijk dat dit zorgvuldig wordt opgezet en uitgevoerd, maar in de palliatieve fase zijn er meer variabelen die meespelen dan in de meeste andere ziektefasen. Palliatief (symptoomgericht) onderzoek is nodig, om nieuwe veelbelovende ontwikkelingen een plek te geven in de reguliere zorg, maar ook om dingen die men gewend is te doen en die binnen een studie niet nuttig bleken te zijn, af te schaffen. De DEXA-studie liet geen meerwaarde van de behandeling met dexamethason zien, maar heeft wel aangetoond dat het mogelijk is om in Nederland vorm te geven aan een gerandomiseerde interventiestudie in een kwetsbare populatie.

9.3 Samen beslissen

– Inge Henselmans, Hanneke van Laarhoven & Liesbeth van Vliet

Na de diagnose kanker hangt de keuze voor een behandeling niet alleen af van de medische situatie, maar ook van de waarden en voorkeuren van de patiënt. Het doel van samen beslissen is dat de arts samen met de patiënt en diens naasten kijkt welke behandeling het beste past.

Toen Hans van den Bosch, zelf huisarts, kanker kreeg, schreef hij een brief aan zijn oncoloog. Hij wilde uitleggen waarom hij afzag van de behandeling die de oncoloog hem had voorgesteld. Zijn brief trok de aandacht, en verscheen in de krant. Hans van den Bosch vond de kwaliteit van de dagen die hij nog had, belangrijker dan de kans op een langer leven. De behandeling zou zwaar zijn en ervoor

zorgen dat hij te veel regie zou moeten inleveren, met het risico op een onwaardig sterfbed. Zijn boodschap was: kiezen vóór een behandeling is niet vanzelfsprekend. Het begrip *shared decision making*, zo schreef hij, werd nog veel te weinig concreet gemaakt.

Passende zorg

Shared decision making, ofwel samen beslissen, betekent dat de zorgverlener, de patiënt en diens naasten samen bekijken welke behandeling het beste bij de patiënt past. Daarvoor is een gesprek nodig over de verschillende behandelopties, de voor- en nadelen hiervan én over de waarden en voorkeuren van de patiënt. Waar de één een intensieve behandeling wil accepteren om extra tijd aan het leven toe te voegen, wil de ander zijn dagen vooral buiten het ziekenhuis doorbrengen. Waar de een bijwerkingen voor lief neemt, zijn deze voor een ander te belastend om het leven nog zinvol te leven. Bij beslissingen over de behandeling van kanker, spelen vaak dit soort afwegingen.

Samen beslissen betekent dat een behandelbeslissing met de patiënt niet automatisch, maar heel bewust wordt genomen. Het vraagt van de dokter nieuwsgierigheid naar en empathie voor de persoon in het bed of aan de andere kant van de tafel. Hoe staat deze in het leven, wat is echt belangrijk voor deze persoon en welke behandelbeslissing past daarbij? Het vraagt van patiënten de bereidheid om met de dokter mee te denken.

Soms kost het maken van zo'n bewuste keuze meer tijd. Er is toenemend aandacht voor een 'time-out' op cruciale beslistmomenten. De patiënt krijgt tijd om thuis de beslissing te overdenken, of om deze te bespreken met een verpleegkundige of de huisarts. Zo'n pas op de plaats is nodig om de door Hans van den Bosch beschreven 'oncologische fuik' van elkaar opvolgende behandelingen te vermijden.

Lastige gesprekken

Met name wanneer de winst van een ziektegerichte behandeling onzeker en klein is, of de behandeling belastend, komt de optie om daarvan af te zien en te kiezen voor een klachtengerichte behandeling in beeld. In de oncologie betekent dit veelal dat patiënten eerder zullen overlijden aan hun ziekte.

Kort na de brief van Hans van den Bosch, publiceerde de artsenfe-

deratie KNMG het rapport *Niet alles wat kan, hoeft*. Het rapport beschrijft dat de nadruk in de geneeskunde nog te vaak ligt op 'doen' en te weinig op 'laten'. Dokters worden opgeleid om mensen te genezen, van patiënten wordt verwacht dat ze 'vechten'. Het gesprek over het einde van het leven wordt te weinig gevoerd. Samen beslissen helpt om bewustere keuzen te maken en deze behandelmodus te doorbreken.

Zo vraagt samen beslissen om helderheid over de verwachte overlevingswinst van de behandeling. Voor de arts is het informeren over de prognose een delicate zaak. Gemiddelden en kansen gaan over grote groepen mensen en niet over het individu. En niet iedere patiënt wil hetzelfde horen. In de spreekkamer gaat het echter zelden over de vraag: wat wilt u weten?

Een mooie benadering voor het informeren over de prognose is het bespreken van het meest waarschijnlijke scenario en wat er in het beste en het slechtste geval gebeurt. Op die manier krijgen patiënten de kans hoop te houden, maar zich ook voor te bereiden.



Figuur 25. Het doel van samen beslissen is dat er een besluit wordt genomen dat aansluit bij wat er voor de patiënt het meeste toe doet. (© Shutterstock)

Steeds opnieuw bespreken

Een patiënt met kanker krijgt veelal te maken met meerdere behandelbeslissingen: een operatie of niet, bestraling of niet, chemotherapie of niet. De aard van de beslissingen verschilt en sommige keuzen zijn onomkeerbaar, terwijl andere steeds opnieuw kunnen worden geëvalueerd. Niet alleen de keuzeopties kunnen in de loop van de tijd veranderen door het voortschrijden van de ziekte, maar ook de voorkeuren van de patiënt kunnen aan verandering onderhevig zijn. Dat geldt voor de wens om te streven naar levensverlenging, de acceptatie van bijwerkingen en de wensen voor het laatste stukje van het leven en het overlijden. Het is dan ook belangrijk om herhaaldelijk te bespreken of de ingeslagen weg nog wel de juiste is.

Het doel van samen beslissen

Niet alle patiënten zijn zoals Hans van den Bosch. Waar sommigen zelf de beslissing willen nemen en ‘eigen regie’ willen houden, willen anderen het meer gezamenlijk doen. Ook is er een groep die de uiteindelijke keuze bij de arts wil laten. Het hebben van een keuze kan onzeker maken, helemaal wanneer uitkomsten onvoorspelbaar zijn en gaan over leven en dood. Voorkomen moet worden dat de patiënt zich alleen voelt staan in zo’n beslissing. Het doel van samen beslissen is immers niet dat de patiënt kiest, maar dat er een besluit wordt genomen dat aansluit bij wat er voor deze patiënt het meeste toe doet.

10 Andere ontwikkelingen in het kankeronderzoek

Het World Economic Forum presenteerde in 2022 zes nieuwe doorbraken in de strijd tegen kanker, waaronder diagnoses via kunstmatige intelligentie, DNA-sequencing, precisieoncologie en andere technologieën om de behandeling en diagnose van kanker te verbeteren. Een aantal van deze technieken kwam al eerder in dit boek aan bod. In dit laatste hoofdstuk worden ontwikkelingen genoemd die al veelbelovende resultaten laten zien, maar die nog wel in de kinderschoenen staan.

10.1 DNA-technieken voor snelle diagnose of gerichte therapie

– Geert Kops

Kanker is een ziekte van het DNA. Veel kankeronderzoekers richten hun pijlen dan ook op dat erfelijk materiaal: welke veranderingen dragen bij aan de transformatie van een normale lichaamscel naar kankercel? En welke mutaties zijn te gebruiken voor snelle diagnose of gerichte therapie? Recente doorbraken in DNA-technologieën gaan helpen hier antwoord op te geven.

Een encyclopedie van kankermutaties

Bij de geboorte hebben sommige mensen al een verhoogd risico op kanker vanwege een mutatie die ze van een van hun ouders hebben meegekregen. Het bekendste voorbeeld is borstkanker. Vrouwen met een erfelijke mutatie hebben een groter risico dat borstcellen ooit de transformatie naar een kankercel zullen doormaken. Omdat ze in alle lichaamscellen voorkomen, kunnen de meeste erfelijke mutaties met een simpele DNA-test worden opgespoord. Anders ligt dat voor niet-aangeboren kankers. Daarbij gaat het vaak om veel verschillende mutaties, die alleen in de tumor aanwezig zijn. Om die in kaart te brengen moeten alle drie miljard 'letters' van het DNA van een kanker worden vergeleken met die van normaal weefsel. Recente doorbraken in *whole genome sequencing* (WGS) waarbij het gehele DNA wordt afgelezen, hebben nu het overgrote deel van alle veranderingen in honderden tumoren uit allerlei weefsels in kaart gebracht: de encyclopedie van kankermutaties. In de komende jaren zal voor veel van de mutaties duidelijk worden in welke mate en hoe ze bijdragen aan het ontstaan van kanker.

Therapie op maat

Ontwikkelingen in WGS maken het ook mogelijk om te bestuderen of er veranderingen zijn die invloed hebben op de slagingskans van een therapie. Patiënten met een bepaalde categorie aan mutaties die bekendstaat als *microsatellite instability*, blijken bijvoorbeeld baat te hebben bij immuuntherapie. Tevens wordt met behulp van *drug screens* uit miljoenen chemische moleculen gezocht naar potentiële nieuwe medicijnen die cellen met bepaalde mutaties effectief doden. Mogelijk kan in de toekomst een patiënt eerst alle DNA-veranderingen van diens tumor in kaart laten brengen, waarmee vervolgens een op maat gemaakte therapie kan worden aangeboden.

DNA-analyse per cel

Een spannende nieuwe ontwikkeling is het uitlezen van DNA van één enkele cel. Dit heet *single cell sequencing*. Het is inmiddels duidelijk dat kankercellen binnen een tumor van elkaar kunnen verschillen. Dit is een mogelijke oorzaak voor resistentie: enkele cellen die de therapie overleven kunnen later – soms na jaren – weer uitgroeien tot een

nieuwe tumor. Om te achterhalen welke unieke veranderingen die paar cellen hadden, biedt de DNA-analyse van één enkele cel uitkomst. Hoewel een cel slechts een honderdste van een millimeter groot is, is dit inmiddels technisch mogelijk.

Terugmuteren

Als kanker een ziekte is van DNA-mutaties, is het dan niet mogelijk die weer terug te draaien? Met de revolutionaire CRISPR-Cas-techniek (Nobelprijs in 2020) kan heel precies een mutatie in het DNA worden aangebracht. Onderzoekers gebruiken die techniek momenteel om in kankercellen in het laboratorium gevonden mutaties in gezonde cellen aan te brengen om zo te achterhalen welke mutaties een rol spelen in de transformatie naar kankercellen. Of deze technologie ooit zal worden ingezet om kanker te voorkomen of te genezen is nog onduidelijk, en zal mede afhangen van de vraag of genetische correctie in mensen maatschappelijk wenselijk wordt gevonden.

10.2 Tumororganoïde: een stap dichterbij behandelingen op maat

– Jeanine Roodhart

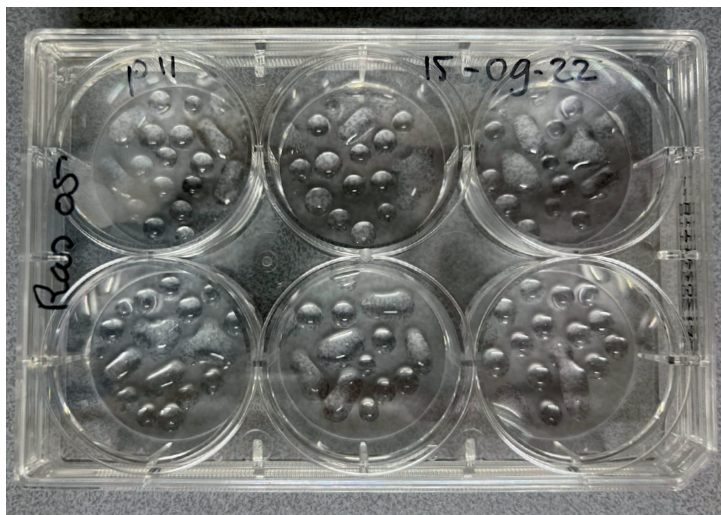
Een tumororganoïde is een minitumor die in het laboratorium wordt gekweekt van een stukje tumorweefsel van de patiënt. Door behandelingen eerst op de minitumoren van de patiënt te testen, kan de patiënt in de toekomst mogelijk direct een behandeling op maat krijgen.

De ontwikkeling van nieuwe behandelingen tegen kanker gaat snel. Elk jaar komen er nieuwe en meer gerichte behandelingen bij, maar de behandeling van patiënten met kanker is vaak nog *one size fits all*. Een patiënt krijgt standaard eerst de behandeling die aanslaat bij de meeste patiënten met dezelfde kenmerken. Gemiddeld hebben 60 van elke 100 patiënten baat bij de eerste-keusbehandeling, terwijl bij de overige 40 patiënten een andere behandeling beter zou passen. Ondertussen hebben ze wel last van de bijwerkingen. Dit kan worden verbeterd met gepersonaliseerde therapie.

Elke kanker is anders

Geen twee mensen zijn hetzelfde. Iedereen heeft in zijn DNA zijn eigen bouwtekening opgeslagen die de basis vormt voor onze verschillen. Boven op de verschillen in DNA komen verschillen in leeftijd, leefstijl en omgevingsfactoren die samen bepalen hoe iemand eruitziet en functioneert. Dit geldt ook voor tumoren; hierdoor is elke kanker in zekere zin uniek. Om te bepalen welke behandeling voor iemand het beste werkt, is het nodig om niet alleen veranderingen in het DNA, maar ook alle eigenschappen van de tumor van die patiënt in het laboratorium mee te nemen. Hiervoor zijn tumororganoïden bij uitstek geschikt.

Een tumororganoïde is een revolutionaire Nederlandse uitvinding die een gepersonaliseerde behandeling mogelijk kan maken. Organoïden lijken qua DNA en functioneren op de tumor waarvan ze zijn gemaakt en hebben een vergelijkbare gevoeligheid voor medicijnen. Daarom wordt nu onderzocht of deze minitumoren gebruikt kunnen worden als 'vervanger' van de patiënt om de behandeling op uit te testen.

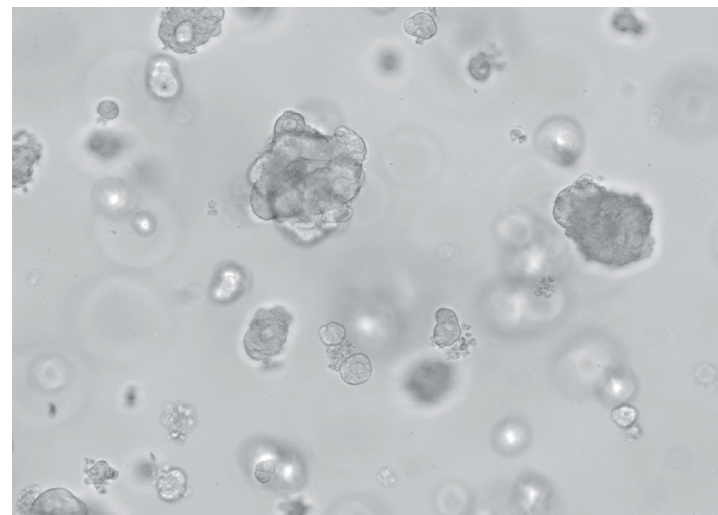


Figuur 26. Kweekbakjes met druppels, de 3D-matrix/gel waarin de organoïden zich bevinden. (© Jeanine Roodhart)

Behandelopties simultaan testen

Om een tumororganoïde te maken wordt eerst uit een tumor weefsel afgenomen. De losse kankercellen worden in het laboratorium vervolgens vermeerderd op een manier die de situatie in het lichaam nabootst. In een gel met voedingsstoffen groeien ze uit tot levende driedimensionale minitumoren die oneindig kunnen worden doorgekweekt. Hierop kunnen verschillende behandelingen *parallel* worden getest. Uit de eerste onderzoeken in het laboratorium blijkt dat de gevoeligheid van een tumororganoïde voor een medicijn een goede voorspeller is of de patiënt ook goed zal reageren op dat medicijn. Als een tumororganoïde snel doodgaat na toediening van medicijn A, maar doorgroeit bij medicijn B, geldt dat vaak ook voor de tumor van de patiënt. Dit soort tests kunnen in de toekomst helpen bij de keuze van de behandeling. De patiënt kan dan direct met medicijn A worden behandeld, en hoeft niet onnodig een niet of minder effectief medicijn B te slikken.

Daarnaast kunnen tumororganoïden worden gebruikt voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. In het laboratorium kunnen in korte



Figuur 27. Tumororganoïden onder de microscoop (10× vergroot). (© Jeanine Roodhart)

tijd grote aantallen nieuwe soorten geneesmiddelen op de minitumoren worden getest. Doordat er nu met tumorweefsel van patiënten kan worden gewerkt is het de verwachting dat dit de kans op nieuwe effectieve behandelingen vergroot.

10.3 Betere data, beter onderzoek, minder impact van kanker

– Gerrit Meijer

Bij onderzoek naar kanker spelen data een cruciale rol. Daarvoor moeten die gegevens wel vindbaar, herbruikbaar, beschikbaar en vergelijkbaar zijn. Eén nationale infrastructuur voor gezondheidsdata gaat hier verandering in brengen. Met als ultiem doel een zelflerend zorgsysteem.

Kankeronderzoek moet ertoe leiden dat minder mensen kanker krijgen, meer mensen met kanker genezen en dat de kwaliteit van leven met en na kanker zo goed mogelijk is. Bij dit wetenschappelijk onderzoek spelen data een cruciale rol. Dat betreft zowel data uit de zorg die gebruikt worden in wetenschappelijk onderzoek, als data die gegenereerd worden in wetenschappelijk onderzoek. Helaas is hergebruik van data uit de zorg in de praktijk vaak lastig. Hierdoor duurt het onderzoek onnodig veel langer en komen innovaties pas later beschikbaar. Zo heeft het vanaf de ontdekking dat HPV de oorzaak is van baarmoederhalskanker meer dan dertig jaar geduurd totdat de HPV-test werd ingevoerd in het bevolkingsonderzoek. Dat is mede veroorzaakt door deze dataproblemen, onder andere omdat de benodigde data niet gestructureerd waren en als ze dat al waren niet volgens dezelfde standaard. Ook was het koppelen van data op personsniveau vanuit verschillende bronnen lastig en bouwden individuele onderzoekers vaak weer hun eigen database.

Onderzoeksgegevens zijn verspreid over verschillende plekken op afzonderlijke platforms en zijn daardoor moeilijk te vinden. Er is ook veel onduidelijkheid over wat er wettelijk wel of niet mag. Daarnaast zijn gegevens van dezelfde personen uit verschillende bronnen vaak moeilijk te koppelen en zijn data nog niet direct bruikbaar voor computerberekeningen en kunstmatige-intelligentiemethoden. Onder-

zoekers en zorgprofessionals besteden hierdoor vaak meer tijd aan het op orde krijgen van de benodigde data dan aan het wetenschappelijk onderzoek zelf. Dit probleem speelt trouwens ook in de zorg zelf.

Nationale infrastructuur

Het initiatief Health-RI bouwt, samen met veel andere organisaties, één nationale infrastructuur om gezondheidsdata beter vindbaar, toegankelijk, koppelbaar en herbruikbaar te maken voor zorgprofessionals, onderzoekers en bedrijven, met waarborging van de privacy. Daarmee kan onderzoek sneller leiden tot innovaties op het terrein van preventie, vroege opsporing en behandeling van kanker.

Om dit doel te realiseren heeft Health-RI, samen met de ministeries van VWS, OCV en EZK, een inventarisatie gemaakt van alle obstakels bij hergebruik van gezondheidsdata, alsmede van oplossingsrichtingen waarmee deze obstakels structureel kunnen worden weggenomen. Health-RI en de drie ministeries voeren nu, in samenwerking met onderzoekers, medisch specialisten, ziekenhuizen, bedrijven en andere betrokken partijen, een zogenoemd obstakel-verwijder-traject uit. Daarbij gaat het onder andere om maatschappelijke afstemming en draagvlak en een samenhangende en efficiënte regelgeving, inclusief aanvullende wetgeving waar nodig.

Eén loket

Daarnaast moet de infrastructuur natuurlijk ook in de praktijk werken. Daarom wil Health-RI één loket bieden aan onderzoekers voor uniforme toegang tot data, beelden en lichaamsmaterialen van alle organisaties in Nederland die deze in beheer hebben. Vanzelfsprekend vraagt dit een goede onderliggende data en IT-architectuur, die ervoor zorgt dat naleving van privacy en FAIR-principes (*findable, accessible, interoperable, reusable*) in de aangeboden oplossingen ingebakken zit. Dit gaat uiteindelijk voor burgers leiden tot een hogere kwaliteit van zorg, meer gepersonaliseerde gezondheid en meer zicht op hoe hun gegevens, beelden en overgebleven lichaamsmateriaal worden gebruikt in kankeronderzoek. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen zo hun cliënten beter ondersteunen met behandelingen op maat.



Figuur 28. In de toekomst zal kunstmatige intelligentie (AI) een steeds grotere rol spelen in het diagnosticeren en de behandeling van patiënten met kanker. (© Shutterstock)

Onderzoekers krijgen gemakkelijker en sneller toegang tot monsters van lichaamsmateriaal, gegevens en beelden en dergelijke voor hun onderzoek, en betere toegang tot de juiste onderzoeksfaciliteiten en software voor het verwerken en interpreteren van onderzoeksgegevens, zonder dat ze zich zorgen hoeven te maken of naleving van alle regelgeving met betrekking tot ethische, juridische en maatschappelijke kwesties is geborgd.

Zo krijgen onderzoeksfinanciers meer rendement uit hun investeringen in wetenschappelijk onderzoek omdat Health-RI versnippering van middelen en dubbel werk elimineert en het gegevensbeheer verbetert, wat de productiviteit en kwaliteit van gezondheidsstudies zal verbeteren.

Uiteindelijk is de ambitie dat kennis die kan worden opgedaan met de data van iedere nieuwe patiënt, onmiddellijk via algoritmen kan worden gebruikt om de volgende patiënt beter te behandelen: een zelflerend zorgsysteem. Betere data gaan daarmee leiden tot beter wetenschappelijk onderzoek en minder impact van kanker.

10.4 Toepassing kunstmatige intelligentie in de oncologie

– Rudolf Fehrmann

In de toekomst zal kunstmatige intelligentie (AI) een steeds grotere rol spelen in het diagnosticeren en de behandeling van patiënten met kanker. Wat moet er gebeuren voordat we AI kunnen accepteren in de praktijk?

Binnen de kankerzorg is er steeds meer informatie over de specifieke eigenschappen van de patiënt en van diens tumor. Dit zorgt ervoor dat voor de individuele patiënt de beste behandeling kan worden gekozen. Deze informatie kan afkomstig zijn van verschillende bronnen, zoals medische beeldvorming, genetische profielen en het elektronisch patiëntendossier. Maar de grens om al die complexe informatie alleen door mensen te laten verwerken is inmiddels bereikt. Daarom zal er in de toekomst steeds vaker een beroep worden gedaan op kunstmatige intelligentie (AI, artificial intelligence) om de arts te helpen de beste behandeling te kiezen.

Lerende systemen

AI wordt tegenwoordig gebruikt als een overkoepelende term voor systemen die in staat zijn om te leren een bepaalde taak uit te voeren. Dit leren gebeurt door het systeem steeds te vragen een taak uit te voeren op basis van de aangeboden informatie en aan te geven of die taak goed is uitgevoerd of niet. Het systeem past zijn gedrag net zolang aan totdat de taak goed genoeg kan worden uitgevoerd. AI-systemen in de oncologie worden op dit moment voornamelijk gebruikt in het onderzoek en voor het analyseren van beelden, zoals scans en microscopisch weefselonderzoek. AI-systemen die het ziekteverloop of de beste behandelstrategie kunnen voorspellen staan nog in de kinderschoenen.

Aansprakelijkheid

In toenemende mate zijn AI-systemen die door artsen in de kankerzorg kunnen worden gebruikt, publiek beschikbaar. De aansprakelijkheid voor dat gebruik ligt in het algemeen volledig bij de arts. Er zijn

ook producenten die AI-systemen commercieel op de markt willen brengen. Het is verplicht om deze commerciële AI-systemen te laten registreren bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Producenten moeten dan laten zien dat hun AI-systeem goed presteert en veilig is. Waar de aansprakelijkheid ligt voor gebruik van dergelijke commerciële AI-systemen is vaak nog onduidelijk, deze kan liggen bij de producent of bij de arts. Tot op heden hebben slechts enkele commerciële AI-systemen, voornamelijk voor het analyseren van digitale beelden, hun intrede gedaan in de kankerzorg.

Kwaliteit en veiligheid

Op dit moment is er bij de EMA en de FDA geen protocol dat producenten verplicht moeten volgen om aan te tonen dat hun AI-systeem goed presteert en veilig is. Dit leidt nu tot registratie van commerciële AI-systemen die ontwikkeld en getest zijn met informatie die in het verleden in patiëntendossiers is verzameld. Deze informatie is vaak verkregen van patiënten vanuit slechts één ziekenhuis die niet representatief zijn voor alle mogelijke patiënten. Dit kan leiden tot fouten wanneer het AI-systeem wordt toegepast in een ander ziekenhuis met andere patiënten. De EMA, de FDA en wetenschappers zijn daarom druk bezig om standaarden op te stellen om de kwaliteit en veiligheid van AI-systemen te vergroten.

Om het gebruik in de kankerzorg te bevorderen zal het belangrijk zijn om AI-systemen te laten leren op basis van betrouwbare informatie verkregen van representatieve patiëntengroepen. Vervolgens zullen AI-systemen moeten worden getest in toekomstige, goed uitgevoerde medische studies die aantonen dat de systemen veilig zijn en goed werken. Nog belangrijker is dat die studies aantonen dat de AI-systemen daadwerkelijk het ziekteverloop van de patiënt positief kunnen beïnvloeden. Alleen die systemen die aan deze eisen voldoen, zouden een rol moeten gaan spelen in de toekomstige kankerzorg.

Niet alleen een hype

Een goed voorbeeld dat AI niet alleen maar een hype is maar op dit moment al impact heeft in de zorg, is de toepassing binnen de patho-

logie. Steeds meer studies tonen aan dat pathologen die AI gebruiken, diagnoses beter en consistentier vaststellen. Deze studies tonen ook aan dat alleen AI niet beter presteert dan de gemiddelde patholoog, maar dat juist de samenwerking tussen AI en arts leidt tot de beste prestaties: twee weten meer dan één.

AUTEURS

- Prof. dr. C.J. van Asperen, hoogleraar klinische genetica, Leids Universitair Medisch Centrum.
- Drs. S. Augustinus, arts-onderzoeker, afdeling chirurgie, Amsterdam UMC en Cancer Center Amsterdam.
- Prof. dr. M.G. Besselink, hoogleraar chirurgie, afdeling chirurgie, Amsterdam UMC en Cancer Center Amsterdam.
- Prof. dr. E.M.A. Bleiker, hoogleraar psychologie van de klinische genetica, in het bijzonder de oncogenetica, afdeling klinische genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, en de polikliniek familiale tumoren en afdeling psychosociaal onderzoek en epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.
- Prof. dr. M.J.M. Broeders, hoogleraar gepersonaliseerde kankerscreening, Radboudumc, en Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB), Nijmegen.
- Prof. dr. E. Dekker, maag-darm-leverarts, Amsterdam UMC, en hoogleraar gastro-intestinale oncologie, Universiteit van Amsterdam.
- Prof. dr. P. Devilee, hoogleraar genetica van kanker, Leids Universitair Medisch Centrum.
- Prof. dr. P.J. van Diest, hoogleraar pathologie, UMC Utrecht.
- Dr. H. Dolstra, immunoloog, hoofd van de celtherapiefaciliteit, Radboudumc, Nijmegen.
- Prof. dr. M. van Egmond, hoogleraar oncologie en ontsteking, Amsterdam UMC, locatie VUmc.
- Prof. dr. R.S.N. Fehrmann, internist-oncoloog, afdeling medische oncologie, UMC Groningen.
- Prof. dr. W.A. van Gool, hoogleraar neurologie, Amsterdam UMC, en voorzitter programma Palliantie II, ZonMw, en bestuurslid stichting Biowetenschappen en Maatschappij.
- Prof. dr. J.B.A.G. Haanen, hoogleraar translationele immunotherapie van kanker, Leids Universitair Medisch Centrum, en internist-oncoloog, onderzoeksleider immuuntherapie en directeur van het Cen-

trum voor Cellulaire Therapie, Nederlands Kanker Instituut–Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

Prof. dr. W. van Harten, hoogleraar kwaliteitsmanagement en zorgtechnologie, Universiteit Twente, en onderzoeksgroepsleider NKI, voorzitter Raad van Bestuur Rijnstate.

Dr. I. Henselmans, universitair docent medische psychologie, Amsterdam UMC.

Prof. dr. C.M.L. van Herpen, hoogleraar zeldzame kankers en afdelingshoofd medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen.

Dr. J. Hiltermann, longarts, afdeling longziekten, UMC Groningen.

Prof. dr. I.H.J.T. de Hingh, hoogleraar chirurgie, afdeling chirurgie, Catharina ziekenhuis, Eindhoven.

Dr. S. de Hosson, longarts, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen, en auteur van verhalen over palliatieve zorg.

Drs. W. de Kanter, longarts en activist tegen de tabaksindustrie, verbonden aan het Nederlands Kanker Instituut–Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

Prof. dr. F.J. van Kemenade, hoogleraar pathologie en afdelingshoofd pathologie & klinische bioinformatica, Erasmus MC, Rotterdam.

Prof. dr. G.J.P.L. Kops, hoogleraar moleculaire tumorcelbiologie, Hubrecht Instituut en UMC Utrecht, en wetenschappelijk directeur, Oncode Instituut.

Prof. dr. L.C.M. Kremer, hoogleraar late effecten kinderkanker, UMC Utrecht, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie, Utrecht.

Prof. dr. S. Kruijff, oncologisch chirurg en hoogleraar oncologische chirurgie, UMC Groningen.

Prof. dr. H.W.M. van Laarhoven, hoogleraar translationele medische oncologie en afdelingshoofd medische oncologie, Amsterdam UMC.

Prof. dr. ir. J.J.W. Lagendijk, hoogleraar klinische fysica radiotherapie, UMC Utrecht.

Dr. I.M.M. Lakeman, AIOS Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. dr. J.A. Langendijk, hoogleraar radiotherapie en afdelingshoofd radiotherapie, UMC Groningen.

Drs. P. van der Leest, promovendus, UMC Groningen.

Prof. dr. V.E.P.P. Lemmens, hoogleraar kankersurveillance, Erasmus

MC, Rotterdam, en lid raad van bestuur, Integraal Kankercentrum Nederland.

Prof. dr. S.M.A. Lens, hoogleraar genomische instabiliteit, Center for Molecular Medicine, UMC Utrecht en Oncode Instituut.

Prof. dr. Y. van der Linden, radiotherapeut-oncoloog en hoogleraar palliatieve geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. dr. A.M. May, hoogleraar klinische epidemiologie van het leven met en na kanker, UMC Utrecht.

Dr. T. van Meerten, internist-hematoloog, UMC Groningen.

Prof. dr. G.A. Meijer, patholoog en sectieleider, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, CSO Health-RI, en hoogleraar oncopathologie, UMC Utrecht.

Prof. dr. W.B. Nagengast, maag-darm-leverarts en hoogleraar experimentele endoscopie en moleculaire diagnostiek, UMC Groningen.

Dr. J. Nonnekens, universitair hoofddocent en hoofdonderzoeker moleculaire stralingsbiologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Y. Peter, arts-onderzoeker, afdeling maag-, darm- en leverziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Prof. dr. J. B. Prins, klinisch psycholoog en afdelingshoofd en hoogleraar medische psychologie, Radboudumc, Nijmegen.

Prof. dr. A. Reyners, internist-oncoloog en hoogleraar palliatieve geneeskunde, UMC Groningen.

M.L.M. van Riswijk, arts-onderzoeker, afdeling maag-, darm- en leverziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Dr. J.M.L. Roodhart, internist-oncoloog, afdeling medische oncologie, UMC Utrecht

Dr. L.J. Schouten, universitair hoofddocent epidemiologie, GROW-School for Oncology and Reproduction, Universiteit Maastricht.

Prof. dr. T.N.M. Schumacher, groepsleider moleculaire oncologie en immunologie, Nederlands Kanker Instituut–Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, en Oncode Instituut.

Prof. dr. E. Schuurin, hoogleraar moleculaire oncologische pathologie, afdeling pathologie, UMC Groningen.

Prof. dr. ir. J.C. Seidell, hoogleraar voeding en gezondheid, afdeling gezondheidswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam.

Prof. dr. P.D. Siersema, afdeling maag-, darm- en leverziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Prof. dr. W. Timens, longpatholoog, afdeling pathologie, UMC Groningen.

Prof. dr. F.A. Verburg, hoogleraar translationele nucleaire geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Prof. dr. ir. R.C.H. Vermeulen, hoogleraar milieu-epidemiologie en exposoomanalyse, Universiteit Utrecht, en afdeling volksgezondheid, UMC Utrecht.

Dr. L.M. van Vliet, universitair docent, afdeling gezondheids-, medische en neuropsychologie, Universiteit Leiden.

Prof. dr. E.E. Voest, hoogleraar medische oncologie en hoofdonderzoeker Drug Rediscovery Protocol, Nederlands Kanker Instituut–Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, en Oncode Institute, UMC Utrecht.

Prof. dr. I.J.M. de Vries, hoogleraar immunologie, afdeling biomedical sciences, Radboudumc, Nijmegen.

Dr. A.J. van der Wekken, longarts, afdeling longziekten, UMC Groningen.

I.C. Zaalberg, MSc., promovendus, Center for Molecular Medicine, UMC Utrecht en Oncode Instituut.

Drs. L.J. Zeverijn, arts-onderzoeker Drug Rediscovery Protocol, Nederlands Kanker Instituut–Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, en Oncode Instituut.

MEER LEZEN

www.kwf.nl
www.kanker.nl
www.tegenkanker.nl
iknl.nl/nkr-cijfers
iknl.nl/kankersoorten
www.stichtingrookpreventiejeugd.nl
www.tabaknee.nl
www.health-ri.nl
www.longkankernederland.nl
 Deltaplan Alveesklierkanker: www.deltaplanalveesklierkanker.nl
 Obstakel-verwijder-traject: www.health-ri.nl/obstacles-removal-trajectory
 Hans van den Bosch, Elke dag is er één, maar kwaliteit is voorwaarde, *Medisch Contact*, 25 juni 2014
 Stuurgroep Passende zorg in de laatste levensfase. Niet alles wat kan, hoeft. Utrecht. 2015
 Europese Code tegen Kanker, informatie over de relatie tussen alcohol en kanker: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/nl/12-ma-nieren/alcohol> (geraadpleegd 10 augustus 2022)

REGISTER

Cursieve paginanummers verwijzen naar figuren, kaarten en tabellen

ACP (advance care planning; proactieve zorgplanning) 115
 adjuvantia 92
 afweercellen 13, 64, 80-90, 92
 alcoholgebruik 12, 18, 22, 24, 30, 33, 37, 45, 100, 139
 alveolierkanker 9, 12, 28, 96-98, 109, 139
 angst 36, 101-104, 107, 109, 111, 116
 antigenen 82, 91, 92
 antikankermiddelen 13
 antropogene stoffen 39
 aromatase 31
 asociale cellen 16

 baarmoederhalskanker 12, 25, 28, 31, 41-44, 80, 85, 128
 basaalcelcarcinoom 23, 27
 beeldgestuurde radiotherapie 68, 69
 behandeling
 bestraling 13, 55, 64, 68-74, 97, 100, 117, 118, 121
 chemotherapie 55, 56, 63, 64, 69, 77, 78, 84, 88, 89, 94-100, 115
 chirurgie 65, 66
 doelgerichte 55-57, 64, 78, 94, 95
 hormoontherapie 95
 op maat 44, 45, 49, 77, 78, 124, 125, 129
 precisiebestraling, 68, 69

protonentherapie 13, 70-72
 uitwendige bestraling 13
 radionuclidetherapie 72-75
 systeembehandeling 95
 van binnenuit (inwendige) 13, 72, 73
 bestralingstherapie 13, 55, 64, 68-74, 97, 100, 117, 118, 121
 bevolkingsonderzoek 12, 43-52, 128
 beweeginterventie 107, 108
 bijwerkingen 55, 64, 70-74, 89-92, 98, 103, 107, 108, 113, 120, 121, 125
 biomarkers 55
 biopsie 54, 56, 59
 bloedkanker zie leukemie
 BMI (body mass index) 31, 32
 borstkanker 12, 22, 27, 28, 31, 33, 37, 44-49, 66, 70, 78, 94, 95, 109, 110, 124
 BRCA-gen 22, 48, 49
 botscan 62
 bronchoscopie 54

 CAR T-cellen 81, 83, 87-90
 CAR NK-cellen 14, 82, 83
 ccfDNA (circulerende celvrije DNA) 57
 celdood, 14, 17, 20, 21, 73, 83
 CtDNA (circulerende tumor-DNA) 57, 58
 celtherapie 14, 81-84, 87-90
 centra voor leven met en na kanker 104
 cervixcarcinoom zie baarmoederhalskanker

checkpointinhibitie 85 87
 checkpointremmers 13, 80, 81, 82, 83, 86
 CHEK2-gen 48
 chemotherapie 55, 56, 63, 64, 69, 77, 78, 84, 88, 89, 94-100, 115
 chirurgie 65, 66
 chroom-6 39
 CLL (chronische lymfatische leukemie) 28
 coloncarcinoom zie dikkedarmkanker
 coloscopie 50, 51, 54
 CRISPR-Cas-techniek 125
 curatieve intentie 64
 cytokine 31, 32
 cytokine releasesyndroom 90

 darmkanker 12, 22, 28, 35, 43-49, 50-52, 59, 60, 67, 78, 95
 deleties 19
 Deltaplan Alveolierkanker 96
 dendritische cellen 80, 91, 92
 dexamethason 117, 119
 DEXA-studie 117
 diagnostiek 12, 25, 27, 46, 53-56, 59, 93, 95, 114, 123
 digitalisering 55
 dikkedarmkanker 12, 22, 43, 50, 51, 67
 DIPLOMA-2-studie 98
 DNA-afwijkingen 18, 19, 22
 DNA-schade 73, 81
 doelgerichte therapie 55-57, 64, 78, 79, 94, 95
 DPCG (Dutch Pancreatic Cancer Group) 96, 97
 DRUP-studie (Drugs Rediscovery Protocol) 78, 79
 ductoscopie 54
 duplicaties 19

EFPN (European Fair Pricing Network) 77
 EGFR-gen 16
 eierstok-/eileiderkanker 22, 28, 39, 82, 83, 109
 EMA (Europees Geneesmiddelenbureau) 76, 132
 endeldarmkanker 51
 endoscopische technieken 51, 54
 epigenetische veranderingen 19

 Fair-principes 129
 FDA (Food and Drug Administration) 132
 FDG-PET-scan 62
 FIT (fecaal immunochemische test) 50
 fluorescerende stoffen 60
 formaldehyde 39
 FRR (familiaal relatief risico) 48
 galblaas- en galwegkanker 28
 gastroscopie 54
 gendeleties 19
 genduplicaties 19
 genezing 22, 35, 98, 102, 104, 113, 114
 geneesmiddelen 55, 76, 128, 132

 Health-RI 129
 hersentumor 12, 28, 94
 hodgkinlymfoom 28
 hormoontherapie 95
 HPV 25, 41, 42, 128
 huidkanker 12, 28, 38, 84

 IARC (Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek) 37
 IGHG (International Guideline Harmonization Group) 100
 immuunsysteem 17, 18, 20-22, 64, 80-86
 immuuntherapie 13, 14, 64, 79, 81-89, 95, 124

- inloophuizen 104
- insuline 31
- Integraal Kankercentrum Nederland 11, 24, 28
- kanker
- ALL (acute lymfatische leukemie) 28
 - alvleesklier- 9, 12, 28, 96-98, 109, 139
 - AML (acute myeloïde leukemie) 28
 - baarmoeder- 28
 - baarmoederhals- 12, 25, 28, 31, 41-44, 80, 85, 128
 - blaas- 28
 - bloed- 14, 27, 28, 35, 39, 82, 90
 - borst- 12, 22, 27, 28, 31, 33, 37, 44-49, 66, 70, 78, 94, 95, 109, 110, 124
 - CLL (chronische lymfatische leukemie) 28
 - darm- 12, 22, 28, 35, 43-49, 50-52, 59, 60, 67, 78, 95
 - dikkedarm- 12, 22, 43, 50, 51, 67
 - eierstok-/eileider- 22, 28, 39, 82, 83, 109
 - endeldarm- 51
 - galblaas- en galweg- 28
 - hodgkinlymfoom 28
 - huid- 12, 28, 38, 84
 - keelholte- 28
 - lever- 28
 - long- 9, 12, 17, 25, 27, 28, 34-39, 56-59, 81, 85-87, 112
 - lymfklier- 27, 81, 83, 87-90
 - maag- 25, 27, 28, 32
 - mondholte- 28
 - NHL (non-hodgkinlymfoom), indolent 28
 - NHL (non-hodgkinlymfoom), agressief 28
 - nier- 28, 33
 - plasmaceltumor 28
 - prostaat- 13, 27, 28
 - PTO (primaire tumor onbekend) 28
 - sarcoom (bot) 28, 67
 - sarcoom (wekeden) 28
 - schildklier- 13, 28, 31, 74, 94
 - slokdarm- 28, 47, 59, 60
 - zeldzame 94-96
 - keelholtekanker 28
 - kenmerken 20, 21
 - kunstmatige intelligentie 45, 55, 60, 123, 128, 130, 131
 - laparoscopie 54
 - laryngoscopie 54
 - late effecten 68, 70, 71, 98-101
 - LATER-polikliniek 100, 101
 - leefstijl 11, 12, 18, 23, 24, 27, 30, 31, 32, 37, 38, 41, 49, 100
 - leukemie 14, 27, 28, 35, 39, 82, 90
 - leverkanker 28
 - Living With Hope 96
 - longkanker 9, 12, 17, 25, 27, 28, 34-39, 56-59, 81, 85-87, 112
 - lymfklierkanker 27, 81, 83, 87-90
 - Maag Lever Darm Stichting 59, 96
 - maagkanker 25, 27, 28, 32
 - mammacarcinoom zie borstkanker
 - mammografie 12, 48
 - melanoom 12, 27, 38, 84
 - mesothelioom 25, 28, 39
 - metastase 17, 20, 35, 62
 - micromilieus 82
 - mondholtekanker 28
 - MRI-gestuurde precisetherapie 13, 45, 61, 68
 - MRI-magnetische resonantie 61, 69
 - national killercellen zie NK-cellen
 - Nederlandse Kankerregistratie 24, 51, 94, 97
 - NHL (non-hodgkinlymfoom), indolent 28
 - NHL (non-hodgkinlymfoom), agressief 28
 - nierkanker 28, 33
 - NK-cellen (national killercellen) 82, 83
 - neurotoxiciteit 90
 - NRS (Numeric Rating Scale) 118
 - NSCLC (niet-kleincellige longkanker) 85, 87
 - obesitas 31, 32
 - omgevingsfactoren 23, 30, 36, 37, 40, 41, 126
 - onderscreening 48, 49
 - onderzoek 9-14, 22, 37, 41-60, 66, 70, 75-84, 93, 96-99, 101-104, 107-110, 114-119, 123-133
 - ongezonde voedingsgewoonten 30
 - ontstaan 16, 19, 20, 30, 35-39, 41, 42, 44, 49, 80, 81, 104, 124
 - oorzaak 15, 22-25, 33-39, 42, 59, 73, 78, 80, 81, 95, 100, 124, 128
 - ovariumcarcinoom zie eierstokkanker
 - overgewicht 12, 24, 25, 30, 31
 - overleving 9, 12, 27-29, 55, 56, 76, 85, 87, 93-97, 108, 112, 113
 - palliatieve intentie 64
 - palliatieve zorg 9, 112-116, 118
 - pancreascarcinoom zie alvleesklierkanker
 - PANCOSAR-studie 97
 - patholoog 53-56, 133
 - penetratiediepte 66
 - PET-CT-scan 56
 - PFAS (poly- en perfluoralkylstoffen) 39
 - pijnverlichting 116
 - plasmaceltumor 28
 - plasticiteit 18, 20, 21
 - plaveiselcelcarcinoom van de huid 27, 28
 - poliep 50, 51
 - PORSCH-studie 98
 - PREOPANC-studie 97
 - preventie zie vroege opsporing
 - proactieve zorgplanning zie ACP
 - prostaatcarcinoom zie prostaatkanker
 - prostaatkanker 13, 27, 28, 63, 75, 94
 - protonentherapie 13, 70-72
 - proton arc therapy 71
 - PRS (polygene risicoscore) 48
 - PSMA-scan 63, 75
 - psychosociale zorg 102, 106, 107, 110, 111
 - PTO (primaire tumor onbekend) 28
 - puntmutaties 19
 - radioactief jodium 13, 62, 73, 74
 - radionuclidtherapie 72-75
 - receptoreiwit 16
 - recidief 65
 - risico
 - familiair relatief risico (FRR) 25, 32, 48
 - varianten 48
 - score 48, 49
 - roken 12, 18, 22-27, 30, 31, 34-36
 - samen beslissen 9, 120
 - sarcoom (botkanker) 28, 67
 - sarcoom (wekedenkanker) 28, 67
 - scan
 - bot- 62

FDG-PET- 62
 hartfunctie- 63
 PSMA- 63
 schildklierkanker 13, 28, 31, 74, 94
 SCLC 87
 screening 12, 43, 52
 shared decision making *zie* samen beslissen
 silica 39
single cell sequencing 124
 sleutel-slot principe 13, 62, 73-75
 slokdarmkanker 28, 47, 59, 60
 somberheid 103, 104, 109, 116
 spanningen 109
 synthetische fluorescerende kleurstoffen 66
 systeembehandeling 95

 TCR (T-celreceptor) 80, 81
 T-cellen 13, 14, 80-82
 therapie *zie* behandeling

 TIL (tumorinfiltrerende lymfocyten) 84, 85
 translocaties 19
 tumorantigenen 82, 91, 92
 tumororganoïde 125

 uitwendige bestraling 13
 uitzaaiing *zie* metastase

 vaccinatie 25, 41, 42, 80, 90, 92
 vijfjaarsoverleving 9, 27, 28, 95
 vroege opsporing (preventie) 10-12, 22, 25, 43, 46, 47, 50, 51, 58-60, 72, 110, 129
 VWS 129

 WGS (Whole Genome Sequencing) 124
 WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) 37

 zeldzame kanker 94-96