

THERAPIE OP MAAT

Begin februari, op Wereldkankerdag, vond de 9^{de} editie van het tweejaarlijkse congres Therapie op Maat plaats, een multidisciplinair oncologiecongres georganiseerd door SONCOS. Meer dan 300 deelnemers, waaronder internist-oncologen, longartsen, radiotherapeuten en verpleegkundig specialisten, woonden deze eerste digitale editie bij.

Het programma was samengesteld onder leiding van oncologisch chirurg prof. dr. Jean Klinkenbijl. Tijdens de vele parallelle en plenaire sessies was er uiteraard aandacht voor de impact van COVID-19 op de oncologische zorg, maar werden onder andere ook de geriatrische oncologie, colorectaal carcinoom, oesofagus- en maagcarcinoom, pancreascarcinoom en longcarcinoom besproken. Daarnaast werd door SONCOS en NFK teruggekeken op wat de oncologische zorg de afgelopen 10 jaar heeft gebracht. Daarnaast waren er presentaties over de 'state of the art' behandelingsmogelijkheden in de verschillende disciplines van de oncologie. In dit overzicht zijn diverse lezingen gehouden tijdens dit congres samengevat.

DE IMPACT VAN DE COVID-19-UITBRAAK OP DE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN ONCOLOGIEPATIËNTEN

Prof. dr. Sabine Siesling

Klinisch epidemioloog, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en Universiteit Twente

Na de eerste bevestiging van een besmetting met COVID-19 in Nederland op 24 februari 2020 werd een enorme daling ingezet van het aantal gestelde kankerdiagnoses. Later werden ook de screeningsprogramma's stopgezet. Inzicht in de cijfers omtrent de impact van de COVID-19 uitbraak op de diagnostiek en behandeling van kankerpatiënten is te vinden op de website van IKNL (<https://iknl.nl/covid-19>). **Prof. dr. Sabine Siesling** besprak deze cijfers, welke vanuit het door ZonMw ondersteunde project 'COVID Cancer Care NL' verder worden geanalyseerd om aanbevelingen voor de toekomst te formuleren.



Tijdens de eerste golf concentreerde de zorg zich met name op COVID-19-patiënten en is het aantal diagnoses sterk gedaald. De daling is veroorzaakt door uitstel van (huis)artsbezoek, het tijdelijk stopzetten van de bevolkingsonderzoeken en afschaling van de zorg. Alhoewel het aantal diagnoses tijdens de tweede golf goed op orde is gebleven en er zelfs sprake was van een lichte inhaalslag in het najaar, werden in 2020 zo'n 4.000 kankerdiagnoses minder gesteld ten opzichte van 2019.

De daling van het aantal gestelde diagnoses van borst- en darmkanker is duidelijk te herleiden naar het tijdelijk stopzetten van de screeningsprogramma's van beide indicaties. Bij borstkanker is dit voornamelijk terug te zien in een vermindering van het aantal diagnoses van ductaal carcinoma in situ en stadium I- en II-ziekte, welke veelal

nog geen klachten geven en via de screening aan het licht komen. Het aantal diagnoses van borstkanker in stadium III en IV vertoont namelijk minder tot geen vermindering als gevolg van COVID-19. Deze patiënten hebben meestal klachten en melden zich direct bij de huisarts. In de zomer van 2020 zijn de screeningsprogramma's weer opgestart en ook dat is terug te zien aan de diagnosecijfers. De screeningscapaciteit lag in februari rond de 80%. De behandeling van kankerpatiënten is ook afgestemd op de aangepaste capaciteit in de ziekenhuizen. Zo hebben meer borstkankerpatiënten een hormonale therapie ontvangen als eerste behandeling met als doel de operatie uit te stellen. Daarnaast werden ook borstsparende behandelingen, chemotherapie en directe reconstructies uitgesteld om de zorg te ontlasten. De effecten van deze aangepaste behandelprotocollen op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en de prognose van patiënten zal nog worden geanalyseerd.

Lees hier het artikel van IKNL over het aantal nieuwe diagnoses kanker in 2020



MICROBIOOM VAN DE DARM: WAT HEEFT DAT MET LONGKANKER TE MAKEN?

Dr. Jeroen Hiltermann

Longarts, UMCG



Er is steeds meer bewijs dat er een relatie bestaat tussen het microbioom en de effectiviteit van immuuntherapie binnen de oncologie. Uit onderzoek blijkt dat een hogere diversiteit aan darmbacteriën geassocieerd is met een betere respons op immuun-checkpoint-remmers. Een analyse van het microbioom zou dus kunnen voorspellen welke therapie het beste resultaat zal opleveren bij de betreffende patiënt. **Dr. Jeroen Hiltermann** gaat verder in op dit verband.

Het menselijk microbioom bestaat uit een verscheidenheid aan darmbacteriën. De diversiteit van deze bacteriën wordt onder andere bepaald door eetgewoontes. Een gezond dieet bestaande uit veel fruit en groenten leidt tot een hoge diversiteit aan bacteriën en weinig ontstekingsreacties. Onder andere een ongezond (westers) dieet, roken en het gebruik van antibiotica hebben een negatief effect op het microbioom. Dit is geassocieerd met een groter risico op verschillende aandoeningen, zoals longkanker en luchtwegaandoeningen.

Een verminderde diversiteit van het microbioom lijkt te leiden tot een verminderde 'priming' van dendritische cellen, die een belangrijke rol spelen bij het aanbieden van het tumorantigen aan het afweersysteem voor checkpoint-remming. Weinig diversiteit in het microbioom levert een minder goede respons op checkpoint-remming met verminderde activatie van T-cellen en een verminderd effect van de behandeling.

Een fecestransplantatie, het aanwennen van andere eetgewoontes of het innemen van probiotica kan een patiënt wel van de goede bacteriën voorzien die effectief zijn in de behandeling van hun carcinoom. Dat bleek bijvoorbeeld uit een studie met melanoompatiënten die refractair waren voor immuuntherapie. Nadat zij een fecestransplantatie hadden ondergaan met feces van een donor die wel een respons had, toonden deze patiënten wel weer een immuunrespons.

Op dit moment wordt binnen het 'LifeLines Dutch Microbiome Project' met ruim 8.000 participanten onderzoek gedaan naar onder andere deze relatie tussen het microbioom en de gezondheid. Daarnaast zijn er meerdere studies gaande die de associatie tussen het effect van immuuntherapie bij onder andere longkanker en melanoom en het microbioom van de patiënt onderzoeken.

VERBETERDE IN- EN UITWENDIGE BESTRALINGSTECHNIEKEN BIJ CERVIXCARCINOOM

Prof. dr. Remi Nout

Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC



In de afgelopen 10 jaar zijn er veel innovaties geweest om radiotherapie bij tumoren gericht toe te passen. Zo ook op het gebied van cervixcarcinoom, een ziekte gerelateerd aan het humaan papillomavirus (HPV), die jaarlijks bij 800 patiënten wordt gediagnostiseerd. Zowel inwendige als uitwendige bestralingstechnieken hebben een verbetering ondergaan die patiënten behoeven voor onnodige toxiciteit, vertelde **prof. dr. Remi Nout**.

Voorheen maakten radiologen gebruik van de 4-velden boxtechniek: een tweedimensionale manier van uitwendige bestraling, waarbij een groot volume van het bekken wordt bestraald. Hierdoor raken ook grote delen van gezonde weefsels beschadigd. Inmiddels is de beeldgestuurde intensiteit-gemoduleerde uitwendige radiotherapie ('intensity modulated radiotherapy'; IMRT) de standaard.

Met deze IMRT wordt rekening gehouden met de positie van omliggende gezonde weefsels. De exacte locatie van organen kan van dag tot dag variëren. Onder andere blaasvulling, maar ook de positie en vulling van de darmen beïnvloeden bijvoorbeeld de locatie van de cervix en de uterus op dat specifieke moment. Deze lokalisatie kan worden gedaan met behulp van een 'cone-beam' CT-scan. Door vervolgens een radiotherapieplan te kiezen dat het beste past bij de anatomie van die specifieke dag, kunnen de risico-organen onnodige bestraling worden bespaard.

Inwendige bestraling heeft ook een technologische ontwikkeling ondergaan in het afgelopen decennium. Door middel van MRI kan exact worden gelokaliseerd waar het tumorweefsel zich bevindt ten opzichte van de brachytherapie-applicator. De daadwerkelijke inwendige bestraling kan daardoor meer gericht worden toegediend. Op deze manier kunnen patiënten met kleine tumoren een hogere dosis straling toegediend krijgen die heel specifiek is gericht op het tumorweefsel. De bestralingsdosis voor de gezonde omliggende organen blijft hierdoor laag.

De Europese, multicenter EMBRACE-studies (I en II) evalueren en toetsen de beeldgeleide adaptieve brachytherapie. In de nog lopende EMBRACE-II studie wordt de optimale combinatie van uitwendige bestraling in combinatie met chemotherapie en brachytherapie onderzocht. Nederland is goed vertegenwoordigd in de EMBRACE-studie. Dit heeft nu al geleid tot verbetering in kwaliteit en reproduceerbaarheid van deze hoogtechnologische therapie.

MINIMAAL INVASIEVE BIOMARKER-MONITORING DOOR MIDDEL VAN CIRCULEREND TUMOR-DNA

Dr. Remond Fijneman

Hoofdonderzoeker, Nederlands Kanker Instituut



Bij celdood komt een deel van het genetisch materiaal van de cel in de bloedbaan terecht. Dat geldt voor gezonde cellen, maar ook voor tumorcellen. De hoeveelheid van dit circulerend tumor-DNA (ctDNA) geeft een beeld van de hoeveelheid tumorweefsel in het lichaam. Met deze techniek kunnen tumorspecifieke DNA-mutaties via het bloed worden opgespoord, zelfs nog voordat een CT-scan deze herkent. **Dr. Remond Fijneman** vertelde over deze biomarker.

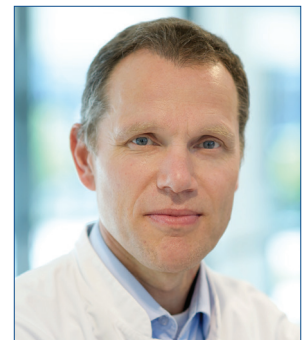
ctDNA is een veelbelovende biomarker voor diagnose, prognose, predictie en monitoring van tumoren. Het ctDNA is namelijk in steeds grotere hoeveelheden aanwezig in het bloed wanneer een tumor groeit. Direct na een operatie daalt de aanwezigheid van ctDNA en bij progressie van ziekte neemt het weer toe. Deze biomarkeranalyse kan bijvoorbeeld een alternatief bieden voor biopsie wanneer tumorweefsel moeilijk toegankelijk is. Daarnaast kan het een rol spelen in de evaluatie van een behandeltraject. Bloedafname is immers minimaal invasief en kan op meerdere momenten in het traject worden toegepast. Zo kan ctDNA worden gebruikt voor monitoring van de behandelrespons en sturing van eventuele adjuvante therapie. Wanneer na een chirurgische ingreep nog ctDNA aanwezig is, kan aanvullende therapie nodig zijn. Op deze manier kan ziekteprogressie zelfs al worden gedetecteerd voordat dit zichtbaar is op CT- 'imaging'. Naar verwachting zal ctDNA steeds meer onderdeel gaan uitmaken van de moleculaire diagnostiek voor de reguliere zorg voor kankerpatiënten. Observatoire studies en interventiestudies zijn noodzakelijk om het klinisch nut van ctDNA goed in kaart te brengen. Op dit moment wordt dan ook wereldwijd onderzoek gedaan naar de validatie van ctDNA en de implementatie van ctDNA als biomarker in de klinische praktijk.

BEELDGELEIDE CHIRURGIE MET FLUORESCENTIE EN 'TRACERS' BIEDT INTRAOPERATIEVE VOORDELEN

Dr. Henk van der Poel

Uroloog, Nederlands Kanker Instituut

Hoewel met moderne beeldvormingstechnieken, zoals CT, PET en MRI, de anatomie, locatie en positie van een tumor gedetailleerd in beeld kan worden gebracht, is dat fraaie beeld intra-operatief minder goed te herkennen, aldus **dr. Henk van der Poel**. Fluorescentie- en moleculairgeleide chirurgie brengt deze geavanceerde beeldvorming naar de kliniek.



Door een fluorescente 'tracer' aan een tumorspecifieke stof te koppelen, kan deze worden gebruikt om weefsels te kleuren. Als dergelijke 'tracers' met een subcutane of intraveneuze injectie worden toegediend, bindt de tumorspecifieke stof aan de tumor. Deze licht vervolgens op wanneer er met een fluorescentie-camera wordt gekeken. Zo kunnen bijvoorbeeld lymfeklieren en bloedvaten tot 1 cm diep door overliggend weefsel heen worden gevisualiseerd. Op deze manier zijn metastasen intraoperatief goed te detecteren en is het voor de chirurg makkelijker om de tumor in zijn volledigheid te verwijderen.

Met deze methode kan ook een schildwachtklierscintigrafie worden uitgevoerd om de lymfeklieren in beeld te brengen bij potentiële metastasen. Door intratumorale injectie van 'tracer'-vloeistof en drainage naar de aangrenzende schildwachtklier, kan deze vervolgens secuur worden verwijderd. Hiermee wordt de kans op latere metastasen verkleind. Een ander voorbeeld van beeldgeleide techniek is het gebruik van prostaat-specifiek membraanantigen (PSMA), dat tot expressie komt in alle prostaatkankertumoren, om metastasen op te sporen. Extra onderzoek naar nieuwe tumorspecifieke fluorescerende stoffen die intraoperatief zichtbaar zijn, zal ertoe kunnen leiden dat deze innovatieve manier van opereren ook bij andere type tumoren kan worden toegepast.