

Maatwerk voor opsporing en behandeling van kanker

LUMC Research Report oktober 2020



Kanker is doodsoorzaak nummer 1 in Nederland.

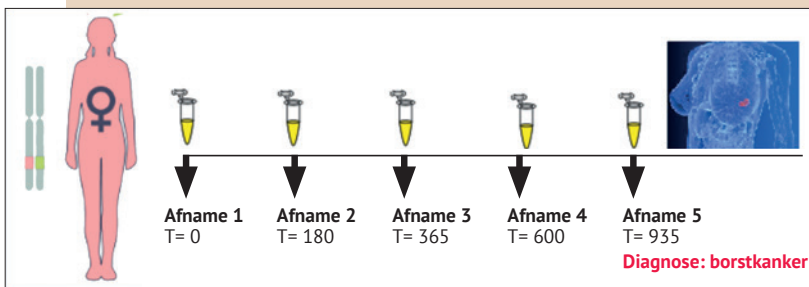
Eén op de drie Nederlanders krijgt gedurende zijn of haar leven deze ziekte. Hoe eerder kanker wordt ontdekt, hoe groter de kans op genezing. Bovendien zijn bij een vroege diagnose doorgaans minder zware behandelingen nodig. Onderzoekers in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werken aan een betrouwbare en simpel uit te voeren bloedtest voor vroege opsporing van kanker en aan onderzoeken die een behandeling op maat mogelijk maken.

Ons onderzoek naar vroege opsporing via bloed

Om de bloedtest voor het vroeg opsporen van kanker te ontwikkelen, brengen we bloedmonsters van zowel gezonde als zieke mensen in kaart. Met geavanceerde apparatuur kijken we naar de verschillen in eiwitsamenstelling van het bloed. We zoeken naar verschillen die kenmerkend zijn voor de ziekte kanker. In het LUMC vragen we al jarenlang systematisch aan patiënten en hun begeleiders een buisje bloed af te staan, waardoor een unieke collectie bloedmonsters is opgebouwd.

In samenwerking met diverse onderzoeksgroepen* is een methode ontwikkeld die inzicht geeft in de verschillen in het bloedbeeld tussen gezonde mensen en mensen met kanker. In samenwerking met het Centraal Klinisch Laboratorium in Leiden vertalen we onze bevindingen naar een test voor de patiënt, die gebruikt kan worden voor het stellen van een diagnose in het ziekenhuis.

* Erasmus MC / Clinical and Cancer Proteomics in Rotterdam en Centrum voor Proteomics en Metabolomics in Leiden



Vroege diagnose van borst-, dikkedarm- en alvleesklierkanker

Het onderzoeksteam van het LUMC is met name gespecialiseerd in borstkanker, dikkedarmkanker en alvleesklierkanker. We werken dan ook hard om vroegtijdige opsporing van deze kankersoorten te realiseren. Met de huidige methoden voor opsporing van kanker stellen we bij veel patiënten een niet-agressieve vorm van kanker vast. Deze patiënten zullen niet snel overlijden aan de ziekte. Tot nu toe kregen deze patiënten een standaard en daardoor vaak onnodig zware behandeling, met alle vervelende gevolgen van dien. Juist daarom is het belangrijk de mate van agressiviteit van de ziekte in kaart te brengen. Bij bloed- en weefselonderzoeken zoeken we naar eiwitten die kenmerkend zijn voor een meer agressief ziektebeloop. Dit kan een belangrijke rol spelen bij de behandelkeuze voor het al dan niet geven van chemotherapie of voor een betere, op de individuele patiënt afgestemde, chemotherapie.

Alvleesklierkanker wordt meestal pas ontdekt als er uitzaaiingen zijn. Een operatie is dan slechts bij 15 tot 20 procent van de patiënten mogelijk. In dat geval kan de 5-jaarsoverlevingskans stijgen van 5 procent tot 25 procent. Vroege opsporing is dus essentieel, maar momenteel alleen haalbaar voor mensen met een duidelijk verhoogd risico.

Vroege opsporing heeft bij deze mensen wel degelijk baat. Deze groep wordt momenteel éénmaal per jaar gecontroleerd met een echo en een MRI-scan, maar de gevoeligheid van deze methoden is niet optimaal.

Op het moment werken we in Leiden samen met Rotterdam om meer bloed van patiënten te onderzoeken, waardoor we de goede resultaten, die we voorheen hebben behaald, willen bevestigen. Daarnaast zijn we bezig met het opzetten van een studie waarbij gebruik zal worden gemaakt van een zogenaamde elektronische neus, de E-Nose. Hiermee kunnen we, aan de hand van de verschillen in bepaalde deeltjes in de uitademingslucht van patiënten en gezonde mensen, alvleesklierkanker in een vroeger stadium opsporen.

Wat we hebben bereikt

- Het landelijk programma bij jonge vrouwen met borstkanker verloopt voorspoedig. Steeds meer ziekenhuizen nemen deel aan onze TESTBREAST-studie. In samenwerking met het Erasmus MC vonden we afwijkende eiwitten in het bloed die het verschil laten zien tussen vrouwen met en vrouwen zonder borstkanker. De voorlopige resultaten zijn zeer bemoedigend. Ten opzichte van controles bij gezonde vrouwen vinden we bij een aantal vrouwen die erfelijk belast zijn, eiwitten die verband houden met de ontwikkeling van kanker, zelfs al één tot twee jaar vóór detectie van de tumor. Met de TESTBREAST-studie willen we door middel van een eenvoudige bloedtest een nieuwe methode ontwikkelen voor vroege opsporing van borstkanker bij jonge vrouwen die erfelijk zijn belast. De bloedtest is niet schadelijk, is goedkoper dan een mammogram en bovendien beschikbaar voor frequentere controles. Kortom: de bloedtest is zeer geschikt voor vroege opsporing van borstkanker.
- In de studies naar de afwijkende eiwitten in het bloed kunnen we vrij precies patiënten herkennen met een vroeg stadium van darmkanker en alvleesklierkanker (>90 procent). Via het landelijk programma voor vroege opsporing van darmkanker bij mensen ouder dan 50 jaar wordt onze test naar afwijkende eiwitten in het bloed vergeleken met de huidige test, die bloedsporen in de ontlasting aantoonst. Mogelijk kan onze bloedtest helpen het aantal patiënten te verminderen dat onnodig een coloscopie moet ondergaan. Dat bespaart patiënten een vervelend onderzoek én zorgkosten.
- We zijn op weg om bloed, verkregen uit een simpele vingerprik, te onderzoeken op afwijkende eiwitten. De test, waarbij een enkele druppel bloed op een kaartje wordt gebracht, kan thuis worden uitgevoerd en daarna per post worden verzonden. De toepassing voor een bevolkingsonderzoek komt daarmee dichterbij. Uit de eerste onderzoeken blijkt dat de methode robuust is.

Wat we nog willen bereiken

Op de korte termijn willen we onze bloedtest naar afwijkende eiwitten evalueren binnen bestaande programma's voor vroege opsporing van borstkanker en dikkedarmkanker. Tevens streven we ernaar om onze bloedtest mee te laten lopen in de huidige screening van patiënten met een hoog risico en uit te breiden naar alle universitaire medische centra. Voor een beter toegepast screeningsbeleid, naast de gangbare technieken als mammografie, coloscopie, radiodiagnostiek en MRI, zijn heldere aanbevelingen nodig.

Op de lange termijn is het onze ambitie te achterhalen hoe de veranderingen in de eiwitten in het bloed samenhangen met het verloop van de ziekte. Als we agressieve en minder agressieve tumoren beter van elkaar kunnen onderscheiden, kunnen we de behandeling preciezer afstemmen. We streven naar een aanpak gericht op de individuele patiënt in plaats van op een groep patiënten. Op basis van weefselonderzoek kunnen we het onderscheid tussen verschillende tumoren al goed maken. De volgende stap is die naar herkenning van de betrokken eiwitten in het bloed.

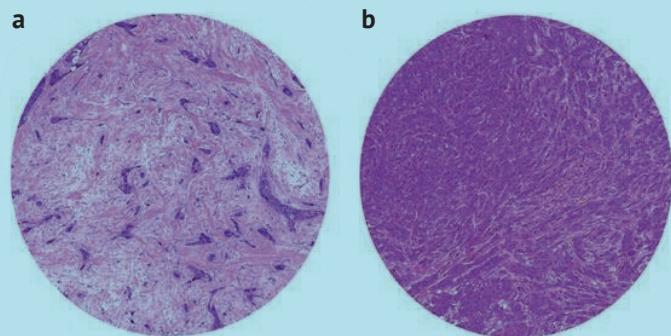


Wereldwijd laten verschillende onderzoeken, ook het onze, een nieuwe visie zien op het kankerproces. De omgeving van de kankercellen in de tumor, het zogeheten bindweefsel of stroma, speelt een belangrijkere rol dan voorheen werd gedacht. Het bindweefsel blijkt een groot aandeel te hebben bij de groei en verspreiding van kanker en staat door middel van signaalstoffen met de tumor in verbinding. Signaalstoffen hebben een belangrijke invloed; denk aan een wond die maar niet wil genezen.

Verbetering van behandelkeuzen voor borst- en dikkedarmkanker

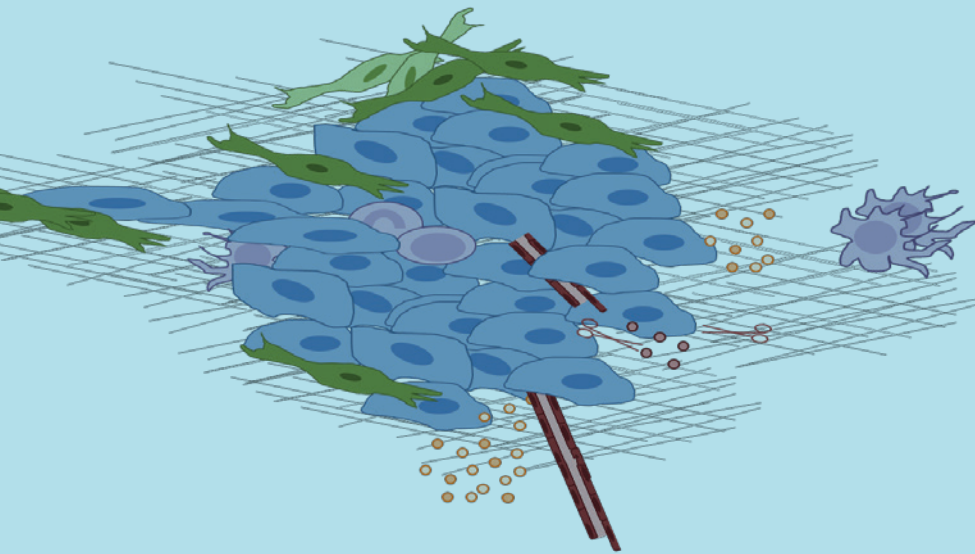
Een van onze onderzoeken richt zich op het evenwicht tussen kankercellen en het omliggende bindweefsel, het stroma. Onze onderzoeksgroep heeft ontdekt dat de verhouding tussen het aantal tumorcellen en stromacellen in de primaire tumor (de tumor-stroma ratio (TSR)) op een eenvoudige en reproduceerbare wijze bepaald kan worden en een betrouwbare parameter is voor het voorspellen van het ziektebeloop en de overleving van de patiënt. Patiënten met veel stroma in de tumor hebben een slecht ziektebeloop. In de afgelopen jaren is de voorspellende waarde van de TSR-methode herhaaldelijk bevestigd door onafhankelijke internationale onderzoeksgroepen. De TSR kan makkelijk worden toegevoegd aan het huidige routine pathologie onderzoek, met beperkte extra kosten en nauwelijks extra tijd.







Bindweefsel of stroma



a: veel bindweefsel, 10 - 20% tumor
b: weinig bindweefsel, ca. 80% tumor

Ons onderzoek naar betere diagnostiek via weefsel



Legenda	
	Kankercellen
	Rustige fibroblasten
	Kanker-geassocieerde fibroblasten
	Extracellulaire matrix
	TIMP's en MMP's
	Immuuncellen

Door de voorspellende waarde van de TSR voor het ziektebeloop van de patiënten, heeft deze goedkope biomarker de potentie om de behandeling van borst- en darmkanker te verbeteren. Tevens kan het een belangrijke rol spelen bij de behandelkeuze voor het al dan niet geven van chemotherapie en dus betere, op de individuele patiënt afgestemde, precisetherapie.

Wat we hebben bereikt

- We kunnen op basis van weefselonderzoek beter onderscheid maken tussen agressieve en niet-agressieve tumoren. Daardoor kunnen we een beter, op de individuele patiënt afgestemd behandelplan voorstellen, met daarin het advies wel of geen behandeling met chemotherapie. Hierdoor kan een betere keuze worden gemaakt, met een verminderde onder- of overbehandeling van de patiënt als gevolg. De UNITED-studie is een Europese studie die internationaal pathologen traint en de methode op basis van weefselonderzoek valideert, zodat deze methode kan worden opgenomen in de internationale richtlijnen voor de behandeling van kankerpatiënten.

Wat we nog willen bereiken

Op de korte termijn willen we de TSR aan de internationale richtlijnen toevoegen. Omdat het een simpele en goedkope methode is, verwachten we dat dit heel goed mogelijk is. De medische wereld kent een classificatie waarmee de mate van uitbreiding van de ziekte wordt weergegeven. Deze classificatie geeft richtlijnen voor behandeling en stelt medici wereldwijd in staat te overleggen over de karakteristieken van een tumor bij een patiënt en de resultaten van behandelingen te vergelijken als het gaat om de kansen op terugkeer van de ziekte, overlevingskansen en het nut van chemotherapie.

Voor dit onderzoek werken we samen met een bedrijf in de Verenigde Staten voor het herkennen van agressieve tumoren gebaseerd op eiwitten in het bloed. Met deze laatste stap nemen we beide onderzoeken samen om zo te komen tot een zo goed en optimaal mogelijke behandeling van de individuele patiënt. Met deze methode zijn we ook in staat om tijdens de behandelingen te monitoren of de therapie aanslaat of niet en hierop te anticiperen. Denk bijvoorbeeld aan het eerder stoppen van behandelingen, snel overschakelen naar een andere behandeling of natuurlijk een succesvolle behandeling bespreken met de patiënt.

UNITED



Kanker vroeg opsporen kan kans op genezing vergroten

Het aantal kankerpatiënten neemt toe. Gelukkig wordt de kans om te genezen steeds groter. Die kans willen we verder vergroten. We willen een eenvoudige en betrouwbare bloedtest ontwikkelen die kanker opspoot als de ziekte nog in een voor- of beginstadium is. We kunnen al vroeg veranderingen in het bloed zien. Zeker bij agressieve vormen van kanker redt dit levens.

Ons doel is een test te ontwikkelen die eenvoudig bij de huisarts, of thuis door middel van een vingerprik, wordt afgenomen. Deze test heeft een grotere betrouwbaarheid dan de huidige onderzoeken.

We baseren het onderzoek van deze bloedtest op het profiel van eiwitten in het bloed. Daarnaast herleiden we de herkomst van deze eiwitten. Daarmee willen we uiteindelijk kunnen vaststellen welke patiënten een agressieve vorm van de ziekte hebben en welke patiënten niet, zodat een behandelplan op maat kan worden geboden.

Sophie Hagens (links) en Meaghan Polack (rechts) in de gang van het ziekenhuis, de promovendi van de onderzoeksgroep op het gebied van vroege detectie en gepersonaliseerde behandeling voor borst- en darmkanker patiënten.

Behandeling op maat

Als iemand de diagnose kanker krijgt, is een juiste behandeling belangrijk. Met ons onderzoek naar het omliggende bindweefsel van de kankercellen in de tumor, ook wel stroma genoemd, willen we een betere op de individuele patiënt afgestemde therapie mogelijk maken.

Bij mensen met borstkanker en darmkanker keert de ziekte vaak terug, ondanks het compleet verwijderen van de tumor. Dit is het gevolg van het uitgroeien van aanvankelijk minuscule uitzaaiingen. Een behandeling met chemotherapie kan deze uitzaaiingen doen verdwijnen. Slechts een klein deel van de patiënten heeft echter baat bij chemotherapie, terwijl wel alle patiënten vervelende bijwerkingen ondervinden. Dat betekent vaak een verlies van kwaliteit van leven. Het is van groot belang de bestaande keuzemogelijkheden in behandeling te optimaliseren en te werken aan een betere, op de individuele patiënt afgestemde therapie.



dr. Wilma Mesker: "Onderzoek naar kanker is een lang en lastig proces. Echter door alle kleine stappen die we samen als onderzoekers maken, boeken we toch telkens vooruitgang en zo zijn er gelukkig al veel mensen geholpen. Ik hoop dat we door ons onderzoek bij kunnen dragen aan het vroeger opsporen van deze ziekte en een gerichter therapiebeleid in kunnen zetten. Op deze wijze kunnen we de overlevingskans van patiënten met deze ziekte vergroten."

**Bontius Stichting
LUMC Research Foundation**

H1-Q Albinusdreef 2
Postbus 9600
2300 RC Leiden
www.bontiusstichting.nl

IBAN NL03 INGB 0657 9199 26

(071) 526 57 49
bontiusstichting@lumc.nl

Meer informatie

Wilt u meer weten over het onderzoek of heeft u vragen over deze rapportage? Of kent u mensen die interesse hebben om ons onderzoek financieel te steunen? We zijn graag bereid uw vragen te beantwoorden en u persoonlijk uitleg te geven over ons onderzoek. Bel of mail gerust met de Bontius Stichting. Ons onderzoek wordt mogelijk gemaakt dankzij de financiële steun van tal van organisaties. Heel hartelijk dank!

- Bollenstreekfonds chirurgische oncologie voor vroege opsporing van kanker
- Fonds NutsOhra
- KWF Kankerbestrijding
- LionsClub Nieuwkoop
- Pink Ribbon
- Rotaryclub Lisse-Bollenstreek
- Rotaryclub Noordwijk
- Stichting Zabawas
- Stichting Fonds Oncologie Holland
- A Sister's Hope for Breast Cancer Research
- ZonMw



Prof. dr. Rob Tollenaar: "Vanuit mijn klinisch werk heb ik dagelijks intensief contact met patiënten die te horen krijgen dat ze kanker hebben. Hier ligt voor mij de belangrijkste drijfveer om de ziekte zo vroeg mogelijk op het spoor te komen. De kans op genezing is dan zoveel groter".

Het Leids Universitair Medisch Centrum heeft de ambitie maatgevend te zijn op het gebied van zowel fundamenteel wetenschappelijk onderzoek als vernieuwende, hoogwaardige en specialistische patiëntenzorg. Om deze doelen te realiseren is aanvullende financiering noodzakelijk. Hiervoor is de Bontius Stichting opgericht. Alle middelen die de stichting werft, zijn bestemd voor onderzoeksactiviteiten van het LUMC. Donaties die voor een specifiek project zijn bedoeld, komen uitsluitend daaraan ten goede.