

Inhoudsopgave

Week 6

Overzicht hoorcolleges

College 1: Werkingsmechanismen van kankertherapie

College 2: Basale radiobiologie

College 3: Nieuwe ontwikkelingen in imaging, theragnostics

College 4: Curatieve en palliatieve chirurgische oncologie

College 5: Voordelen en beperkingen van radiotherapie

College 6: Brachytherapie en nieuwe ontwikkelingen in de radiotherapie

College 7: Werkingsmechanisme van systemische therapie

College 8: Klinische beloop van kanker, met of zonder therapie

College 9: Palliatieve behandeling van patiënten met kanker

Overzicht VO's

VO1: Imaging technieken

VO2: Stamceltransplantatie

Overzicht ZO's

ZO1: Beoordeling van inzetbaarheid van chemotherapie

ZO2: Stralingseffecten

ZO3: Acute en late effecten van radiotherapie

ZO4: Werkingsmechanismen van chemotherapie

Week 6: Kanker therapie en beloop

Hoorcolleges

College 1: Werkingsmechanismen van kankertherapie

Bij een patiënt met kanker bestaat het volgende beleid:

- PA-diagnose= diagnose histologisch gesteld (behalve bij uiterste spoed)
- Stageren TNM
- Behandelen (curatief vs. palliatief)

Therapie kan gebeuren door chirurgie, radiotherapie of chemotherapie. De manier waarop dit gecombineerd wordt, kan uitmaken voor de prognose:

- Adjuvante therapie is ondersteunende therapie: bv radiotherapie na mammasparende chirurgie.
- Neo adjuvante therapie is inductietherapie: dit gebeurt vóór een operatie om bijvoorbeeld de tumor resectabel te maken dmv chemo.

Combinatiebehandeling verhoogt de effectiviteit en verlaagt de complicaties/bijwerkingen.

Chirurgie

Chirurgie kan regionaal of locoregionaal plaatsvinden (locoregionaal, bv de verwijdering van de sentinel node of van alle klieren van de oksel). Een curatieve operatie kan alleen indien er geen metastasen op afstand zijn. De primaire tumor (+ regionale lymfeklieren) moet radicaal verwijderd worden en er moet behoud zijn van anatomie, functie en cosmetiek.

Radiotherapie

Radiotherapie gebeurt door fotonen of deeltjes die ioniserende straling vormen met zeer hoge energieën. Hierdoor ontstaan vrije radicalen (elektronen die niet in een paar voorkomen, maar alleen), die het DNA beschadigen. Voorwaarde is ook weer een ongemetastaseerde ziekte. Het gaat hier om poliklinische, vaak lange serie bestralingen. Bij bestraling wordt ook gezond weefsel bestraald: hier kan sublethale schade echter net iets beter worden gerepareerd dan in kankercellen (met name omdat hier minder vaak dubbelstrengs-, maar vaker enkelstrengsbreuken worden gemaakt door de radicalen).

Chemotherapie en hormonale behandeling

Meestal wordt chemotherapie toegepast bij een systemische ziekte. Het is dan ook vaker palliatief dan curatief. Soms is chemo ook van belang voor verkleining van de tumormassa voor resectie (neo-adjuvant). Bij testis seminoom, Hodg~~e~~kin of bij leukemie is chemo vaker curatief. Het is ook een systemische therapie, zodat het ook werkt achter de bloed-hersenbarrière: het kan oraal of intraveneus worden toegediend. Een nadeel die er kan ontstaan is primaire of secundaire resistentie.

College 2: Basale radiotherapie

- De samenvatting van het college is in uitgebreide vorm op blackboard terug te vinden

Ioniserende straling kan vrije radicalen veroorzaken door een reactie aan te gaan met water. Deze vrije radicalen kunnen op hun beurt DNA weer verwoesten (een klein gedeelte van de destructie gebeurt door directe ionisering).

α -deeltjes richten veel grotere schade aan dan γ -deeltjes of röntgen. Ze dringen echter veel minder diep door in weefsels, omdat ze zo groot zijn. de mate van energieoverdracht door dergelijke deeltjes wordt aangeduid door LET (lineair energy transfer). Protonen of α -deeltjes hebben dus high LET en zorgen met name voor directe schade; Röntgen of γ -deeltjes zorgen met name door schade via vrije radicalen. De geabsorbeerde energie wordt uitgedrukt in Gray (1Gy = 1J/kg).

Cell overlevingscurve

De DNA-schade die de straling veroorzaakt heeft repair, mutaties of celdood tot gevolg. Hoe hoger de LET, hoe minder de kans op overleving. Een belangrijke curve in de radiotherapie is dan ook de cel overlevingscurve. Hierin wordt de stralingsgevoeligheid weergegeven door de helling van de curve, terwijl de repair capaciteit wordt aangegeven door het geëxtrapoleerd beginpunt van de curve. Bij radiotherapie wordt gebruik gemaakt van het vermogen van normale cellen om te herstellen: er moet dus nooit een te hoge LET worden gebruikt omdat de normale cellen wel moeten kunnen overleven. Straling verzorgt uiteindelijk nooit volledige afbraak van alle cellen.

Cell renewal systems

Hematopoïese

Bloedcellen leven maar kort (erythrocyten leven 3 maanden, maar trombocyten 8 dagen en granulocyten maar 12 uur). Hematopoïetische Stamcellen en lymfocyten zijn de meest stralingsgevoelige cellen in het lichaam. Stralingsschade veroorzaakt hier metafase dood (bij een lymfocyt interfase dood). Beenmergschade is derhalve dosislimiterend voor de bestraling van kanker De mortaliteit neemt toe tot honderd vanaf 5 Gy en de lethale dosis is 6 Gy.

Darm

Straling in de darm zorgt voor het verdwijnen van het epitheel: bij de 8-10 Gy is de drempeldosis bereikt en de lethale dosis loopt van 10-14 Gy. verdwijnen van het epitheel zorgt namelijk voor dehydratie, geen opname van voedingsstoffen en water en verlies van elektrolyten. Met name de dehydratie veroorzaakt de mortaliteit.

In het brein is de lethale dosis tussen de 50 en 100 Gy.

De therapie van dergelijke stralingsyndromen loopt uiteen. Voor een stralingsyndroom van het brein is er geen therapie mogelijk. Bij de darm zijn de mogelijkheden beperkt. In het beenmerg is er echter een stamceltransplantatie mogelijk (dus van tevoren 1% van het normale beenmerg achterhouden en terugstopen na bestraling). Dit kan door simpelweg de stamcellen intraveneus in te brengen, waarna ze vanzelf hun weg naar het beenmerg weer vinden.

Andere bijwerkingen zijn bijvoorbeeld op de huid stralingserytheem vanaf ongeveer 6

Gy, ook ontstaat depigmentatie radiodermatitis en haaruitval. In de ooglenzen ontstaat van af ongeveer 6 Gy cataract. De gonaden zijn zeer gevoelig. Vanaf 1 Gy ontstaat steriliteit bij de man, vanaf 5 Gy blijvend. In het ovarium is 5 Gy in 95% van de gevallen aanleiding tot blijvende steriliteit. In de long ontstaat acute exsudatieve stralingspneumonitis, met fibrose 1-3 maanden, bij een dosis groter dan 10Gy. Kanker ontstaat met name bij lagere doses, omdat de cellen dit overleven. Er is een plateau bij 3 Gy, bij veel grotere doses neemt de kankerincidentie zelfs weer af.

College 3: Nieuwe ontwikkelingen in imaging en therapie

Radiofarmaca zijn stoffen die een specifieke target hebben en tegelijk een radioactief label: ze kunnen variëren van antilichamen tot kleine moleculen.

Voorbeelden

Target	Farmacon
Receptor op een cel	Specifiek eiwit/peptide
Botmetabolisme	Biofosfonaat
Schildklier	Jodium
Antigen	antilichaam

Straling wordt gebruikt voor diagnostiek (m.n. γ -straling (afbeelden): met veel doordringend vermogen, maar weinig energieafgifte) of voor therapie (mn β -straling: met een lager doordringend vermogen, maar meer energieafgifte).

Soort straling	Doordringend vermogen	Ioniserend vermogen
α	Laag	Hoog
β	Hoger	Lager
γ	Hoog	laag

Radiologie gebeurt van buitenaf, maar nucleaire geneeskunde van binnenuit. Voorbeelden van apparatuur die met straling werken zijn de γ -camera (2 kops of 3 kops: SPECT) en de PET (positronemissietomografie) camera, die dmv van positronen γ -deeltjes 180 graden van elkaar kan laten wegschieten. Waar de CT met name anatomische/morfologische informatie geeft, kan de PET meer vertellen over de fysiologische/metabole processen. Een 2 kops camera geeft een planair beeld (= twee dimensionaal).

PET werking:

- positron vertrekt uit de kern van het radionuclide
- positron botst tegen een elektron in het weefsel
- annihilatie: combinatie positron en electron verdwijnt
- massa verdwijnt en energie ontstaat
- energie= 2 fotonen 511 KeV (is detecteerbaar)

Een skeletscintigrafie kan verschillende skeletmetastasen aantonen: mn door inbouw van HDP, dat bij pathologische botopbouw wordt ingebouwd in het bot (HDP gedraagt zich als bisfosfonaat). Skeletmetastasen kunnen namelijk zowel osteoblasten als osteoclasten stimuleren, waardoor verhoogde botopbouw zichtbaar is. Ze komen bij enkele tumoren vrij frequent voor: zoals myeloom, thyroïde, blaas-, long-, borst-,

prostaatumoren. Kenmerken van afwijkende stapeling zijn te vinden door de hoeveelheid laesies, verhoogde intensiteit, voorkeurslokaties, aspect/uitbreiding en symmetrie. Interpretatie van skeletscintigram is afhankelijk van: leeftijd, voorgeschiedenis (maligniteit/operaties), anamnese (localisatie van (bot) pijn), (recent) trauma.

Bij botpijnen worden er pijnstillers gegeven, maar soms ook systemische chemo, externe radiotherapie, bisfosfonaten en targeted nuclaire therapie. De therapie grijpt langzaam aan en is slechts palliatief.

Skeletmetastasen en therapie → radionucliden therapie (β -straling)

- indicatie:
 - wisselende localisaties van botpijn
 - osteoblastische skeletmetastasen
 - niet reagerend op pijnstillende medicatie
 - terugkerende pijn na externe radiotherapie
- Contra-indicaties
 - trombocyten $<100 \times 10^9/L$
 - leucocyten , $3.0 \times 10^9/L$
 - ruggenmerg compressie
 - pathologische fracturen
 - nierfalen
 - zwangerschap
- voorbeelden:
 - 89-strontium
 - 186-Rhenium-HEDP
 - 152-Samarium-EDTMP

Bij schildkliercarcinoom zijn er twee stoffen van belang: voor de diagnostiek ^{123}I en voor therapie ^{131}I . Een ^{123}I scintigrafie laat normaliter een vlindervorm zien. Soms is er echter een hete nodus (hyperthyreoidie, verhoogde jodiumopname) of koude nodus (euthyreoidie) te zien. Een nodus betekent nog niet altijd een carcinoom: het kan ook duiden op een cyste of soms een adenoom. In het geval van een carcinoom zijn er verschillende mogelijkheden (de eerste 2 zijn goed gedifferentieerd):

- papillair schildkliercarcinoom (70-80%)
- folliculair schildkliercarcinoom (20-30%) (Hürthle cell schildkliercarcinoom)
- medullair schildkliercarcinoom (5-10%)
- anaplastisch schildkliercarcinoom (5-10%): zeer slechte prognose behandeling gebeurt door een thyreoïdectomie (ablatie), eventueel gevolgd door radioactief jodium (^{131}I).

Thyroglobuline (Tg):

- glycoproteïne geproduceerd in de follikelcellen van de schildklier
- TSH (thyroid stimulating hormone) stimuleert thyroglobuline productie
- Bij status na thyreoïdectomie
- marker voor metastasen

Therapie schildkliercarcinoom:

- behandeling met levothyroxine (thyrox)
- substitutie van schildklierhormoon bij afwezigheid schildklier
- TSH verlaging (streefwaarde <0.1 mU/L) ter voorkoming stimulatie

schilddkliercarcinoom

Follow-up

- echo van de hals
- Tg bepaling zonder of met (recombinant humaan) TSH stimulatie
- Bij aanwijzingen voor recidief of metastasen
- Hernieuwde therapie met ^{131}I en post therapie total-body scintigrafie (voor herstadiëring)

FDG-PET is een scan met behulp van radioactief gemaakt glucose (met ^{18}F). Dit blijft hangen in de cel, waar glucose omgezet zou worden in glycogeen om verbrand door glycolyse. De FDG stapeling is hoog in bepaalde tumoren (niet kleincellig longcarcinoom, NHL, melanomen, oesophaguscarcinoom, hoofd- en halstumoren) en juist laag in andere (testis-, prostaat-, gedifferentieerd schildklier-, broncho-alveolair, goed gedifferentieerd endocrien carcinoom en broncho-alveolair carcinoom (BAC)).

De behandeling van een NHL (non hodgkin lymfoom) kan door $^{90}\text{yttrium}$ als therapeutische β -straler, monoklonaal antilichaam tegen CD-20.

Neuroendocriene tumoren zijn vaak somatostatine receptor positieve tumoren. Daarmee kunnen dus dat soort tumoren niet alleen worden opgespoord, maar ook gestageerd, etc.

College 4: Curatieve en palliatieve chirurgische oncologie

Oncologische therapie:

- neoadjuvant
- therapeutisch (=curatief)
- adjuvant
- palliatief

Triple diagnostiek bij mammacarcinoom:

- lichamelijk onderzoek
- beeldvorming: mammografie, echografie, MRI
- cytologische puntie (eerst beeldvormend onderzoek, want de prik verandert de foto)

Bij de chirurgische oncologie wordt er onderscheid gemaakt tussen curatieve en palliatieve chirurgie (of debulking: grotendeels weghalen van de tumor om vervolgens met aanvullende therapie de rest te doen). Definitie curatieve chirurgie= chirurgie met kans op genezing (enige behandeling van solide tumoren die kans op genezing heeft). Palliatieve chirurgie is echter ook weer lastig, want chirurgie gaat altijd gepaard met mortaliteit (kans op sterfte) en morbiditeit (kans op complicaties). Dus soms kan het meer problemen opleveren dan verhelpen. Belangrijk bij curatieve chirurgie is radicaliteit: waarbij de resectieranden volledig vrij zijn van tumorcellen (R0). Microscopisch irradicaal wordt gezien als een R1-resectie en macroscopisch irradicaal als een R2-resectie.

Chemo

Kanker is een systemische ziekte. Chirurgie gaat dan ook vaak gepaard met chemo. Chemo als therapie kan om verschillende redenen plaatsvinden:

Neoadjuvant: Voorbehandeling tbv een sparende resectie of het aanpakken van micrometastasen (want wondgenezing na een operatie gaat gepaard met groeifactoren, die ook de tumorcellen beïnvloeden).

Adjuvant: het achteraf aanpakken van micrometastasen: het nadeel van adjuvant t.o.v. neo-adjuvant is dat er bij neo-adjuvant chemotherapie ook te zien is of de chemo echt werkt door naar het effect te kijken op de primaire tumor.

Chemo kan bij bepaalde kankers therapeutisch werken (bv leukemie) of palliatief (bij de meeste solide tumoren).

Diagnostiek

Er moeten verscheidene dingen gebeuren voordat een chirurg kan opereren:

Het vaststellen van de maligniteit (door afbeeldend onderzoek en een cytologische punctie) en de typering (bv voor de vorm van chemo: met behulp van een histologisch biopt, incisie (stukje tumor weghalen) of excisie (gehele tumor eruit halen om hem te typeren))

Stageren (mn kijken naar metastasen op afstand): TNM-classificatie

Bepalen van de lokale resectibiliteit

Biologisch gedrag van de tumor bepalen

De tumor kan lokaal zijn of locoregionaal (waarbij er tenminste 1 lymfeklier is aangedaan). Bij systemische tumoren (of verdere micrometastasen) moet er altijd een aanvullende systemische therapie plaatsvinden. Optimale locoregionale controle kan echter wel een systemische ziekte voorkomen worden.

Indicaties voor palliatieve therapie zijn:

Maligne ascites (peritoneaal metastasen bij gastro-intestinale tumoren): vanwege ademhalingsproblemen.

Illeus- of ovariumcarcinoom

Darmfistels als gevolg van een gastro-intestinale maligniteit

Pathologische fracturen als gevolg van prostaat- of mammacarcinoom

Icterus als gevolg van duodenum- of pancreastumoren

Pijn

College 5: Voordelen en beperkingen van radiotherapie

Bestraling kan op twee manieren: uitwendig (door lineaire versnellers) en inwendig (door radioactieve stoffen). De straling zorgt voor radicalen die breuken in het DNA tot gevolg hebben. Dubbelstrengsbreuken zorgen vaak voor lethale schade (proliferatie celdood, ofwel metafase dood). Enkelstrengsbreuken zorgen echter voor sublethale schade, waardoor er herstel mogelijk is: dit zorgt voor verbeterd herstel van het normale weefsel. Zuurstof blijkt de schadegevoeligheid te vergroten.

Weefselschade

Om het gezonde weefsel te sparen wordt de dosis onderverdeeld in een serie dagelijkse fracties: fractioneren. Hier moeten niet te lange tussenposes tussen zijn, want dan kan het tumorweefsel zich ook herstellen. Volledig herstel van de gezonde weefsels kan pas plaatsvinden na de bestraling als de tumorcellen volledig zijn

uitgeroeid. Hier past ook een grafiek bij, waarbij op de Y-as twee waarden staan: aan de ene kant de kans op tumorcontrole en aan de andere kant de kans op irreversibele weefselschade (bij een bepaalde dosis op de X-as). Het liefst wil men een dosis vinden waarbij de kans op tumorcontrole 100% is, terwijl de kans op irreversibele schade 0% is. Er is echter vaak overlap, zodat er een keuze gemaakt moet worden. Soms zijn er ook daadwerkelijk technische maatregelen nodig om alsnog de ideale situatie te verkrijgen. De therapeutische ratio is het verschil in dosis tussen wat nodig is voor de tumor en wat voor normaal weefsel schadelijk is. Er zijn dus ook verschillende soorten reacties van tumoren:

Radiosensitieve tumoren (seminoom, M Hodg~~e~~kin): hoge therapeutische ratio (dus meer kans op tumorcontrole zonder weefselschade)

Radioresistente tumoren (glioblastoom, sarcoom): lage therapeutische ratio.

Sneldelende weefsels reageren onmiddellijk op straling: dit zijn acuut reagerende weefsels (huid, slijmvlies, etc). Hierbij is echter ook herstel mogelijk.

Langzaam prolifererende weefsels reageren pas zeer laat op straling: dit zijn laat reagerende weefsels zoals hersenen, nieren, etc. Dit kan van 6 maanden tot 20 jaar lang verborgen blijven. Er ligt minder druk op om acute reacties van sneldelend weefsel te beperken omdat deze snel genezen door snel proliferatieve cellen. Dit is meestal niet het geval bij trager reagerende weefsels, hier treedt dan ook meestal irreversibele schade op.

Moeheid is een moeilijke bijwerking, de rest van de bijwerkingen is op te hangen aan snelprolifererend weefsel bij acute bijwerkingen en bij late bijwerkingen is het bijna altijd het gevolg van fibrose. Bijvoorbeeld fibrosering van capillairen (eerst restcapaciteit, maar uiteindelijk neemt de functionaliteit af en dan pas ontstaan klachten).

Behandelingsgerelateerde risicofactoren voor toxiciteit:

- ✓ Totale dosis , hoe hoger de dosis hoe hoger toxiciteit
- ✓ Fractiedosis , hoe hoger fractiedosis dag hoe kleiner kans op herstel in 24 uur
- ✓ Bestralingsvolume
- ✓ Gevoeligheid van bestraalde weefsels
- ✓ Combinatiebehandeling (chemotherapie, chirurgie)

Patient gerelateerde risicofactoren voor toxiciteit:

- ✓ Diabetes mellitus, optelsom risicofactoren
- ✓ Bestaande hart-/vaatziekten
- ✓ Leefstijl, roken, voeding
- ✓ Eerdere chirurgische ingrepen
- ✓ Eerdere RT

Tumorcontrole

De tumorcontrole kan verbeterd worden door technische verbeteringen (zie HC 6) of biologische alternatieven:

Hyperfractionering: in plaats van 1 keer per dag, 2 keer per dag bestralen met een lagere dosis (maar de totale dosis neemt toe). Dit heeft een goed effect op het gezonde weefsel, omdat er meer herstel mogelijk is, maar ook een goed effect op het tumorweefsel, omdat er meer schade wordt toegebracht aan het tumorweefsel.

Accelereren: in de laatste week het aantal doses verhogen. Dit heeft een goed effect op de tumorcontrole, maar een ernstiger effect op het gezonde weefsel. Omdat dit vaak reversibel is, is dat niet zo'n heel groot probleem.

Om te stralen zijn er een aantal dingen van belang:

Reproduceerbare houding

Lokaties van bestraling aangeven (op de huid, maar tegenwoordig ook digitaal: die zelfs mbv een volger bij de tumor rekening kan houden met beweging)

Andere structuren die extra gevoelig zijn afdekken

Opvangen van de reststraling

30 seconden per stralingsrichting

Palliatieve radiotherapie bij gemetastaseerde ziekte:

- Pijn ten gevolge van (bot)metastasen
- Dreigende dwarslesie bij wervelmetastasen
- Hersenmetastasen
- Obstructie luchtwegen of slokdarm
- Lokaal recidief thoraxwand/rectumcarcinoom/KNO-tumor

Zo kort mogelijk schema met zo groot mogelijk effect:

- 1-2x8 Gy bij botmeta's
- 5x4 Gy bij hersenmeta's
- 2x8 bij dwarslesie

College 6: Techniek uitwendige radiotherapie, brachytherapie en nieuwe technieken

Energieën rond 100-250 kV worden gebruikt voor diagnostische doeleinden. Pas rond de 20 MV kan er gedacht worden aan therapeutische doeleinden. Dit kan de huid beter sparen, doordat de energie pas in het midden van het lichaam een maximum heeft bereikt. Om te bestralen zijn een aantal begrippen van belang:

Gross tumor volume (GTV): tumor grootte

Clinical target volume (CTV): moet klinisch gezien worden bestraald

Planning target volume (PTV): extra marge voor de beweging van de patiënt

Treated volume: kan verkleind worden door afdekking

Irradiated volume: gezond weefsel: krijgt rond 50% van de straling

Organ at risk

Er zijn manieren om gezond weefsel aan de kant te krijgen: bijvoorbeeld een bellyboard bij de darmen. Tegenwoordig bepaalt overigens de computer de straling, waardoor er een kleiner treated en irradiated volume bestaat. Dit doet de computer door verschillende bestralingsvelden te gebruiken, door afdekkingen te gebruiken (leafsetting) en door intensiteitsmodulatie (ook door beïnvloeding door leafs).

Bij inverse planning worden er aan de computer die bestralingsoppervlak bepaalt restricties opgelegd. De computer zorgt vervolgens voor een bestralingsplan. Tijdens de behandeling is er sprake van variëteitsmodulatie (je varieert met de intensiteit van de bundel).

Het robot cyberknife kan alle bestralingshoeken nemen en houdt door een volgapparaat bij de tumor ook de beweging in de gaten.

Brachytherapie

Bij brachytherapie (therapie van dichtbij) worden de radioactieve isotopen zo dicht

mogelijk bij de tumor aangebracht. Dit wordt met name gedaan als booster bestraling: extra bestraling naast uitwendige bestraling. Deze therapie zorgt voor betere sparing van het gezonde weefsel, hogere dosis en in kortere tijd gegeven, zodat de kans op herstel kleiner wordt. Brachytherapie is echter niet geschikt bij alle tumorlokaties en daarbij vindt er ook ziekenhuisopname plaats.

Vormen van brachytherapie:

Intraluminaal: bronchus, oesophagus

Intracavitair: baarmoederhals, vagina, neusholte

Interstitieel: in zachte weefsels zoals tong, mondbodem, borst, blaaswand en hersenen.

Iridium 192 wordt met name veel gebruikt voor bestraling. Afterloading is het invoegen van de radioactieve stof nadat de arts de ruimte verlaten heeft om overbestraling te voorkomen.

Brachytherapie is eigenlijk ontworpen voor patiëntcomfort, maar soms is het echt nodig voor gerichte bestraling (bv bij tongbasis).

College 7: Werkingsmechanisme van systemische therapie

Systemische therapie is het toedienen van medicijnen (op een andere plaats als waar de ziekte zit) aan een patient met kanker in de hoop deze patient hiermee enige vorm van voordeel te bieden.

Indicaties voor systemische therapie kan zijn als enige behandeling (omdat andere behandeling bijvoorbeeld niet meer mogelijk is) dit kan curatief of palliatief zijn. In combinatie met andere behandelingsmodaliteiten zoals chirurgie en radiotherapie. Chemotherapie kan hierbij (neo)adjuvant zijn of een inductie therapie. (Neo)adjuvant: vaste volgorde van behandelingen (plan A en B) ongeacht de reactie op plan A wordt plan B altijd uitgevoerd.

Inductie: behandeling (plan A) gebruikt om te kijken of een plan B gedaan kan worden, dus niet zoals bij (neo)adjuvante therapie plan A en plan B daarnaast sowieso uitvoeren. Plan B staat ook niet altijd vast (dus niet per se die of die behandeling).

Er zijn drie belangrijke systemische therapieën:

- Cytotoxische chemotherapie: cell killers
- Kankercel specifieke (of targeted) therapie: groeiremmers, soms ook killers
- Hormonale therapie

Chemotherapie

De target van chemotherapie is het DNA in de celkern. Er zijn echter veel bijwerkingen omdat het niet echt tumorspecifiek toeslaat. Soorten:

Alkylerende middelen: binden aan DNA basen (mn guanine) in de S-fase.

Platinaverbindingen: binden aan DNA basen (mn guanine) in de S-fase (intercalatie).

Topoismerase II remmers: Dubbelstrengsbreuken in de S-fase.

Topoismerase I remmers: enkelstrengsbreuken in de S-fase.

Microtubulaire middelen: remmen depolymerisatie van tubulines in de M-fase.

Chemo kan curatief zijn: mn bij het testiscarcinoom of leukemie, maar ook adjuvant bij long- of mammacarcinoom. Na elke kuur vindt er remissie plaats: pas als alle cellen dood zijn is er sprake van een curatieve behandeling (wordt meestal niet bereikt).

Bijwerkingen op sneddelende weefsels (zoals beenmerg, maag-darmslijmvlies, haren, etc.) zijn dosisafhankelijk, maar tegelijk dus ook dosisbeperkend. Ze zijn reversibel, maar soms levensbedreigend.

Bijwerkingen op niet of traag delende weefsels (zoals hart, longen of het zenuwstelsel) zijn irreversibel en soms dodelijk.

Kankercel specifieke therapie (let op targeted therapie is een onzinterm, alles is gericht)

Deze therapie grijpt specifiek aan op receptoren of eiwitten in de kankercel:

Mab: monoclonale antilichamen die op receptoren kunnen binden (bv op de HER2NEU receptor bij het mamma carcinoom)

Nib: small molecules die werken op mechanismen in de cel.

Deze therapie is soms curatief, maar soms ook continu (waarbij de tumor onderdrukt blijft). Het target kan ook de extracellulaire matrix of de angiogenese zijn. Deze therapie wordt bijna altijd in combinatie met chemotherapie gegeven.

Hormonale therapie

Hormonale therapie gebeurt bij het mamma- of prostaatcarcinoom: specifiek op tumorcellen, die ongevoelig worden gemaakt voor groeistimulerende factoren.

College 8: Klinisch beloop van kanker, met of zonder therapie

Casus:

Dhr. B gaat naar de huisarts in verband met het horen klotsen van iets in de buik tijdens hartlopen. Er blijkt een grote massa in gebied alvleesklier te zijn die goed begrensd is. Er vindt chirurgische verwijdering plaats en dit lijkt allemaal goed te gaan maar uiteindelijk ontstaan er leveruitzaaiingen. Meneer heeft hier geen klachten van. De diagnose is een maligne acinair carcinoom. Hier is geen feitelijke standaardbehandeling voor, alleen fase I studies zijn aan de gang. Dit zijn studies die we aan de patiënt mogen aanbieden wanneer er geen mogelijkheid is op een andere (erkende) behandeling en de patiënt in goede conditie is. De studie is niet gericht op de effectiviteit van een middel maar er wordt gekeken naar de toxiciteit. Ofwel: nee heb je, de kans op ja is heel klein. Daarnaast wordt er met zo'n studie niet veel geboden (kans op effectiviteit zeer gering) maar er wordt wel veel gevraagd (patiënt moet op en neer naar het ziekenhuis etc.). Toch besluit dhr. B mee te doen aan de studie. En wat blijkt wanneer meneer moet stoppen met zijn behandeling vanwege bijwerkingen bij andere patiënten blijken de levermetastasen te zijn geslonken. Maar er treedt recidief op en omdat het middel dat eerst werd gebruikt uit het klinisch onderzoek is gehaald wordt een ander middel in fase I studie genomen en opnieuw krimpen de levermetastasen (periode waarin meneer zich op dit moment bevindt).

Enkele termen die van belang zijn bij het beloop van een ziekte onder invloed van therapie zijn:

PD: progressieve ziekte

SD: stabiel, de tumor is niet toegenomen of verminderd

PR: partiële respons

CR: complete respons (radiologisch afwezigheid van de tumor)

Tumormarkers zijn eiwitten geproduceerd door de tumor. Ze zijn bijna nooit van belang voor de diagnose, maar kunnen wel maat zijn voor tumoractiviteit of prognose. Ook kunnen tumormarkers aangeven in hoeverre de patiënt reageert op de behandeling en of er sprake is van een recidief.

De Karnofsky performance status geeft de staat van de patiënt weer: 0-100 = overleden-gezond.

College 9: Palliatieve behandeling van patiënten met kanker

Palliatieve zorg kan de kwaliteit van het leven verbeteren door preventie en vermindering van lijden. Een multidimensionele benadering is hierbij van belang: vaak ontstaan er vele klachten uit één oorzaak. Niet alleen lichamelijk moet er palliatieve zorg plaatsvinden, maar ook psychisch, sociaal en spiritueel. Ook de wens van de patiënt speelt mn bij palliatieve zorg een belangrijke rol. Belangrijk is ook de acceptatie van de dood als een normaal proces. In de laatste periode moeten er reële doelen worden gesteld.

Symptomen die voorkomen bij kanker zijn met name pijn, maar ook moeheid, zwakte, anorexie. Verder zijn er nog algehele malaise klachten, gewichtsverlies, slaapproblemen, etc. Kortom met name veel aspecifieke klachten. Hierbij is behandeling van de onderliggende ziekte het belangrijkste voor de lichamelijke klachten.

De plaats waar de zorg plaatsvindt hangt af van de wens van de patiënt, maar ook van de complexiteit van de zorg of de beschikbaarheid van mantelzorg.

Vaardigheidsonderwijs

VO 1. Imaging Technieken

Hier wordt alleen de achterliggende theorie besproken, de casussen zijn inclusief antwoorden en afbeeldingen te vinden op blackboard.

PET = Positron Emission Tomography; een vorm van emissietomografie waarbij gebruik wordt gemaakt van positronen (positief elektron) die worden uitgezonden door kunstmatige radioactieve isotopen van de elementen koolstof, stikstof en zuurstof. Deze isotopen kunnen worden ingebouwd in bijvoorbeeld glucose of vetzuren, maar ook in geneesmiddelen. Na inbouwen nemen ze deel aan het metabolisme zonder deze te verstoren.

PET met ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) biedt de mogelijkheid om het goedaardige of kwaadaardige karakter van een tumorale letsel in te schatten en is vooral zinvol indien de tumor moeilijk bereikbaar is voor biopsie en indien de tumor zich bevindt op een plaats met relatief weinig fysiologisch glucosemetabolisme. Het fluoratoom (F) in het FDG wordt vervangen door het radioactieve fluor (^{18}F). ^{18}F is een positron-emitter en stoot voortdurend positronen uit. Het gevormde ^{18}F -FDG kan daarom gebruikt worden in een Pet of gecombineerde PET/CT camera. Het mechanisme hoe uiteindelijk de camera de herkomst van de positron en dus het ^{18}F -FDG kan detecteren:

1. Positron (positief geladen) vertrekt uit kern van het radionuclide.
2. Positron botst tegen een elektron (negatief geladen) in het weefsel
3. Combinatie positron en elektron verdwijnt (annihilatie)
4. Massa verdwijnt, energie ontstaat
5. Energie: 2 fotonen, beide 511 KeV vertrekken in precies tegengestelde richting.

Dus bij ^{18}F -FDG-PET scintigrafie:

- Zal het radionuclide ^{18}F , als onderdeel van het ^{18}F -FDG, vervallen middels positronemissie.
- Zal er na samensmelting van het positron en het electron er 2 fotonen met exact een energie van 511 keV in tegengestelde richting uitgezonden worden.
- Na gelijktijdige detectie (coïncidentie) van dit paar moet het ^{18}F -FDG in bijvoorbeeld de tumor op de lijn tussen de detectiepunten zijn geweest.
- Met behulp van de computer kunnen de miljoenen gedetecteerde fotonen driedimensionaal worden gestructureerd.

FDG is dus geschikt voor hoog metabole processen.

Fysiologische aankleuring zie je bij de hersenen, de nieren (door de urine), de lever, het hart, de darmen en in de blaas (urine). Een PET scan doe je een uur na injectie, terwijl je voor een botscan vier uur wacht. Tumoren die veelal worden onderzocht met FDG-PET zijn hoofd-hals tumoren, melanomen, NSCLC, oesofaguscarcinoom en NHL. De goed gedifferentieerde tumoren groeien langzamer en zijn daarom niet goed te detecteren of te stageren.

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; emissietomografie waarbij gammastraling uitzendende isotopen worden gebruikt die per desintegratie één foton uitzenden; de meest gebruikte isotopen zijn *technetium*, *thallium*, *indium* en *jood*. Met SPECT kun je de aan – of afwezigheid van bloedcirculatie in hersengebieden aantonen.

Scintigrafie = het meten en optekenen van radioactiviteit, bijv. van weefsel of lichaamsvloeistoffen, na toediening van een speurdosis van een radioactieve isotoop of een gemerkte antistof.

Voorbeeld: skeletscintigrafie:

- Radiofarmacon ^{99m}Tc Technetium – HDP
- Dit farmacon gedraagt zich als bifosfaat, een bouwsteen van hydroxyapatiet.
- Hydroxyapatiet is een botmineraal
- Het farmacon gaat dus zitten op plaatsen waar botopbouw plaatsvindt.
- Hoge sensitiviteit, lage specificiteit

Of bot afgebroken wordt of juist opgebouwd, is afhankelijk van de balans van osteoclasten en osteoblasten. Wanneer er meer osteoclastische activiteit is dan osteoblastische activiteit spreken we van osteolyse: verhoogde botafbraak. Is er juist meer osteoblastische activiteit, dan spreken we van osteosclerose: verhoogde botopbouw. Het mammacarcinoom en het prostaatcarcinoom geven veelal osteosclerotische laesies.

Bij kinderen zijn er bij de gewrichten ophopingen te zien, dit is fysiologisch want dit zijn de groeischijven. Ook is er bij één hand van een kind een donkere streep te zien, dit is het toedieningssysteem.

Kenmerken van een afwijkend stapelingspatroon:

- Hoeveelheid laesies
- Verhoogde intensiteit (laag/hog)
- Voorkeurslocatie (benigne/maligne)
- Aspect/uitbreiding
- Symmetrisch/asymmetrisch
- Nabij/in gewrichten

Interpretatie van skeletscintigram is afhankelijk van de leeftijd, voorgeschiedenis van de patiënt, de anamnese en of er recent een trauma is geweest.

De voorkeurslocatie van een prostaatcarcinoom is het axiale skelet en het bekken. Op het scintigram zie je dan ook *hotspots* op deze plekken. Bij een patient met osteosarcoom is de voorkeurslocatie in de lange pijpbeenderen.

NHL kan zich in alle lymfeklier stations manifesteren.

Diagnostiek Schildkliercarcinoom

De diagnostiek wordt voornamelijk met gamma straling (^{123}I) gedaan, de therapie met beta straling (^{131}I). ^{131}I kan echter ook gamma straling zijn, waardoor het ook geschikt is voor diagnostiek.

Bij iemand met een knobbeltje in de hals wordt eerst uitvoerig lichamelijk onderzoek verricht (na anamnese). Vervolgens wordt er bloedonderzoek gedaan: TSH en FT4.

Als deze normaal zijn vraag je een echo hals met cytologische punctie aan. Op basis daarvan mogelijk een schildklierscintigrafie. Op een normale schildklierscintigrafie zie je veelal wat fysiologische uptake in de neus- en mondholte, lever, darmen en blaasregio.

DD koude palpabele nodus:

Cyste 80%
Schildklier carcinoom 10-20%
Adenoom
Bij schildklier adenoom/carcinoom
Bloeding
MNS: multinodulair struma

Behandeling folliculair schildkliercarcinoom

- Chirurgie: totale thyreoïdectomie
- Ablatie schildklierrest met 131I
- Starten substitutietherapie met thyroxine direct na ablatie
- Follow-up: echo hals, serum thyroglobuline (Tg is dan een tumormarker)
- Herbehandeling met 131I indien er aanwijzingen zijn voor recidief/metastasen

In de 3-4 weken na de totale thyreoïdectomie zal het TSH hoog worden en het FT4 juist heel laag. Hierdoor is er sterke stimulatie van de hypofyse, zodat als het radioactief jodium gegeven wordt, dit volledig wordt opgenomen, en op de juiste plek komt.

Redenen ablatie met 131-Jood

- destructie rest schildklier/schildkliercarcinoom weefsel
- opsporing/ behandeling eventuele occulte metastasen
- stageringsonderzoek met behulp van total-body scan 1 week na therapie
- mogelijkheid gebruik serum thyroglobuline voor follow up
- betere overleving

VO2: Stamceltransplantatie (SCT)

Beenmergtransplantatie is een belangrijke therapeutische modaliteit bij intensieve cytoreductieve therapie en wordt vooral toegepast bij maligniteiten van het hematopoïetisch systeem.

In de jaren vijftig kwam men erachter dat intraveneuze toediening van een suspensie van hematopoïetische cellen een beschermende werking heeft tegen het dodelijk effect van een hoge dosis totale lichaamsbestraling. Eerst dacht men dat het ging om de stimulerende werking van één of meer *humorale* factoren. Maar toen bleek dat de nieuw geproduceerde bloedcellen uit de celsuspensie dezelfde genetische eigenschappen hadden als de cellen van de donor werd er een *cellulaire hypothese* aangenomen; de *humorale hypothese* werd verworpen. Een individu met bloedcellen van donortype wordt sindsdien een (*stralings*)*chimeer* genoemd. De bepaling van *chimerisme* kan aan de hand van genetische bepaalde kenmerken worden uitgevoerd. Vervolgens werd duidelijk, dat slechts enkele cellen uit beenmerg- en miltsuspensies, de zogenaamde *stamcellen*, in staat zijn langs de weg van *klonale expansie* een volledig nieuw bloedvormend systeem op te bouwen. In beginsel is één stamcel daartoe voldoende.

Basis

De stamcellen van het beenmerg behoren tot de meest stralingsgevoelige cellen van het zoogdierorganisme. Bij acute stralingsziekte behoort dan ook onderdrukking van de aanmaak van bloedcellen, het zogenaamde *beenmergsyndroom*. Dit houdt in dat je verhoogd risico op infecties en bloedingen hebt, gevolgd door ernstige anemie. De LD

van het beenmergsyndroom wordt voor de mens geschat op een geabsorbeerde stralingsdosis van ca. 5 Gy totale lichaamsbestraling (röntgen). De LD van de gevolgen van vernietiging van het darmepitheel (*darmsyndroom*) is 9-10 Gy. De beschermende werking van beenmergtransplantatie na totale lichaamsbestraling is daarom ook alleen effectief tot het equivalent van een dosis van 10 Gy röntgenbestraling. Hiermee wordt tevens de limiet bereikt van de doses cytoreductieve therapie die effectief zijn bij therapie van kanker waarbij beenmergtransplantatie wordt toegepast. De hematopoïetische stamcellen, van waaruit regeneratie na cytoreductieve therapie zoals totale lichaamsbestraling plaatsvindt, zijn echter minder stralingsgevoelig dan aanvankelijk uit de LD werd aangenomen. Dit betekent dat het beenmerg, indien voldoende zogenaamde *supportive care* (behandeling met bloedtransfusies en anti-microbiële therapie, bestrijding van verlies van vocht en elektrolyten) wordt gegeven, ook na doses totale lichaamsbestraling tot 10 Gy *endogeen* zal regenereren. Daarmee is tevens in beginsel het traject aangegeven waarin de hematopoïetische groeifactoren zonder beenmergtransplantatie effectief kunnen worden ingezet om het herstel van de bloedcelvorming te bevorderen, te weten tussen ca. 4 en 10 Gy röntgenstraling. In de praktijk zullen de groeifactoren boven doses >7-8 Gy ophouden effectief te zijn, omdat het aantal resterende beenmergcellen te gering is voor een effectieve respons. De bevinding betekent ook, dat de ontvangers van een beenmergtransplantaat, ook na intensieve cytoreductieve therapie d.m.v. straling en chemotherapie, geen *complete chimere*n maar *partiële chimere*n kunnen zijn.

Als je cellen uit beenmerg transplanteert, gaat het om de *stamcellen* die in de ontvanger terecht komen. Alleen uitgedifferentieerde bloedcellen transplanteren heeft geen nut, omdat deze geen lang leven hebben. Granulocyten leven ca 12 uur, trombocyten leven ongeveer 8 dagen en erythrocyten leven circa 3 maanden. Als de bloedcellen dood gaan heb je weer nieuwe cellen nodig. De stamcellen zorgen steeds voor nieuwe bloedcellen. Per dag maakt een volwassene ongeveer een ons nieuwe bloedcellen aan. De aanmaak van bloedcellen wordt gereguleerd door cytokines, hormoon-achtige eiwitten die de delingsactiviteit en rijping van stamcellen en voorlopercellen sturen.

Als je alleen bloedcellen transplanteert heb je na 12 uur al geen granulocyten meer, dus dan moet je weer een nieuwe bloedtransfusie. Vandaar dat er stamcellen getransplanteerd moeten worden. Uit stamcellen kunnen alle soorten bloedcellen ontstaan. Daar komt bij dat stamcellen zelfvernieuwend zijn. Als stamcellen delen, zijn er twee dochtercellen, waarvan hooguit één gaat differentiëren. Je hoeft dus niet zo heel veel stamcellen te transplanteren, wil de ontvanger weer een goed bloedbeeld krijgen. Meestal wordt er 10% van de stamcellen van de donor getransplanteerd naar de ontvanger.

Stamcellen kunnen niet uitgezocht worden bij de donor; ze zijn moeilijk te herkennen. Ze lijken op een kleine lymfocyt, met weinig cytoplasma. Daarom komen er ook andere bloedcellen mee.

Donoren en histocompatibiliteit

Er zijn verschillende typen donor/ontvanger combinaties.

- Genetisch identiek:
 - Autoloog: de donor is de ontvanger. Hierbij haal je voor een zware chemokuur stamcellen uit de patiënt, vriest ze in in stikstof en geeft ze

- wanneer nodig. Hierdoor kun je een twee keer zo zware chemokuur geven. De stamcellen worden uit de patiënt gehaald na stamcel mobilisatie met een groeifactor.
- Syngene: de donor is de andere helft van een één-eiige tweeling.
 - Genetisch niet iedentiek:
 - Allogeen verwant
 - HLA-identieke broer of zus
 - Haploidentiek: vader, moeder, dochter, zoon. Deze vorm wordt maar weinig gebruikt.
 - Allogeen onverwant
 - Matched: 9 of 10 van de 10 HLA allelen, deze komen van de bloedbank.
 - Navelstrengbloed: er zitten veel beenmerg stamcellen in het bloed dat in de navelstreng blijft zitten.
 - Xenogeen: cellen van dieren, wordt bij beenmergtransplantaties niet toegepast.

HLA staat voor *human leukocyte antigens*. Het zijn eiwitten in de celmembraan van kernhoudende cellen, weefselkenmerken, waarmee je afweersysteem de beslissing neemt of iets lichaamseigen is of niet. Het HLA systeem is ras gerelateerd. De genetische informatie is vastgelegd op chromosoom 6 en de HLA genen op één chromosoom worden een haplotype genoemd. De subtypes van HLA klasse I zijn HLA A, B en C en van HLA klasse II zijn het HLA DR, DQ en DP. Elk gen heeft een groot aantal allelische vormen, een sterk polymorfisme. Er zijn meer dan een miljoen combinaties mogelijk. Een fagocyt neemt een antigeen op en presenteert dit op het HLA, wat herkend wordt door een T en/of B lymfocyt.

De kans dat het HLA type van twee willekeurige mensen gelijk is, is 1 op de miljoen. Dat iemand hetzelfde HLA type heeft als zijn broer/zus is 25%. 27% van de stamceltransplantaties zijn afkomstig van navelstreng bloed of vader, moeder, dochter of zoon. In 30% van de gevallen is het HLA afkomstig van een broer of zus. In 40% van de gevallen komt het bloed van een ongerelateerd iemand.

Bronnen van stamcellen zijn het *beenmerg*, *G-CSF gemobiliseerde perifere bloed stamcellen* en *navelstrengbloed*. Als ze afkomstig zijn van beenmerg, worden ze door middel van een punctie verkregen van het bekken, wat niet fijn is om te ondergaan. Je moet daarbij onder narcose, wat wel enig risico oplevert. Tegenwoordig komen ze meestal van G-CSF gemobiliseerde perifere bloed stamcellen. Dit is milder voor de donor. Bij een infectie wordt G-CSF sterk verhoogd aangemaakt, waardoor er een verschuiving optreedt van beenmergstamcellen van beenberg naar bloed. Je verkrijgt hiermee ook grotere hoeveelheden stamcellen, dus een snellere en betere repopulatie. Wel moet hiervoor eerst een donor benaderd worden, waardoor het wat langer kan duren. Bij deze vorm van donatie wordt de eigenschap van stamcellen om te circuleren eerst sterk bevorderd door groeifactoren, en vervolgens door middel van *leukofereze* geoogst. Daarbij maakt de toepassing van het D34-antigeen, dat vrijwel uitsluitend op onrijpe hematopoietische cellen voorkomt, het mogelijk de stamcellen op eenvoudige wijze te zuiveren door middel van positieve selectie. De voordelen van navelstrengbloed zijn dat het direct beschikbaar is en dat het immature stamcellen zijn. Het nadeel is dat het om zeer kleine hoeveelheden stamcellen gaat, dus dat er een tragere repopulatie is. De repopulatie is dan voltooid in 4-6 weken. Je geeft bij navelstrengbloed ongeveer een factor 100 minder dan bij G-CSF gemobiliseerde

perifere bloed stamcellen. Nog een nadeel van embryonale stamcellen is dat je het HLA moet vervangen.

Toepassingen van beenmergtransplantaties

Beenmergtransplantatie kan worden toegepast bij een veelheid aan ziekten van de bloedvorming; bij kwaadaardigheden, zoals acute myeloïde leukemie en een lymfoom met slechte prognose, stamcel ziekten zoals aplastische anemie of bij SCID, een erfelijke ernstige gecombineerde immuundeficiëntie. De lymfocyten functioneren niet bij SCID, waardoor de patiënt veel virusinfecties heeft. Verder tal van aangeboren/erfelijke ziekten zoals Fanconi's anemie, fagocytair stoornissen, osteopetrose en aandoeningen van de hemoglobinesynthese (i.h.b. thalassemia major). Bij een aantal van deze ziekten is het, in tegenstelling tot bijvoorbeeld leukemie, in beginsel niet nodig het beenmerg van de patiënt zelf volledig te elimineren, maar kan partieel chimerisme al tot belangrijke klinische verbeteringen leiden. Bij thalassemie kan een minderheid normale stamcellen manifeste symptomen, zoals de transfusie-afhankelijkheid, elimineren. Overwogen wordt om beenmergtransplantatie toe te passen voor een aantal van de enzymdeficiënties die lysosomale stapelingsziekten worden genoemd. Bij de ziekte van Gaucher ligt de rationale voor de hand, omdat hier het stapelingsproduct zich in de macrofagen ophoopt. Bij andere stapelingsziekten wordt ervan uitgegaan dat de meeste bloedcellen na een relatief korte tijd uiteenvallen, waarbij producten zoals enzymen vrijkomen, die hetzij in de bloedbaan, hetzij door opname in cellen het stapelingsproduct kunnen afbreken; in geval dat normaal beenmerg wordt getransplanteerd, zou daarmee de stapelingschade (gedeeltelijk) teniet kunnen worden gedaan of kunnen worden voorkomen. Dergelijke benaderingen preluderen tevens op de mogelijkheid van *somatische gentherapie* toegepast op hematopoïetische stamcellen, in feite een nieuwe toepassing van autologie stamceltransplantatie. Een succesvolle stamceltransplantatie leidt ook tot *tolerantie* van het immuunsysteem voor organen van dezelfde donor. Toepassing van dit principe zou tot een aanzienlijke verbetering en vereenvoudiging van orgaantransplantatie kunnen leiden, aangezien langdurige immuunsuppressie dan niet meer nodig zou zijn; tot dusverre hebben evenwel de complicaties (transplant related morbidity and mortality) van allogene beenmergtransplantatie klinische toepassing voor tolerantie-inductie in de weg gestaan.

Na chemotherapie geef je stamcellen op dag 7. Dag 1 tot 5 krijgt de patiënt dan de chemotherapie, dag 6 kan de patiënt uitrusten, zodat de stamcellen op de volgende dag aanslaan. Als je stamcellen in het bloed geeft, zitten ze binnen een paar minuten in het beenmerg.

Ioniserende straling is het meeste effectieve agens voor myeloablatie en het meest effectieve agens voor immunosuppressie. Hierdoor is straling de biologische basis van beenmergtransplantatie. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van leukemie en andere ziekten van het hematopoïetisch systeem door middel van autologe en allogene beenmergtransplantatie.

Afstoting

Afgezien van de syngene en autologe beenmergtransplantaties loopt elk transplantaat het risico om afgestoten te worden. Voor de afstoting van beenmerg worden in het algemeen de T lymfocyten van de ontvanger verantwoordelijk gehouden, behalve bij

hyperacute afstoting waarbij de humorale immuniteit een rol speelt. Beenmerg is veel gevoeliger voor afstoting dan orgaantransplantaten, zodat een zeer intensieve immuunsuppressie nodig is. Een ontvanger van een beenmergtransplantaat dient voor de transplantatie geconditioneerd te worden, een voorbereidingsprocedure die tot doel heeft ruimte te scheppen in het beenmerg en het immuunsysteem van de ontvanger te elimineren; in geval van beenmergtransplantatie bij een maligniteit dient de conditionering tevens ten behoeve van tumor-eradicatie. De meest effectieve “single agent” voor deze drie doeleinden van conditionering is totale lichaamsbestraling, die al dan niet gefractioneerd kan worden toegepast. De mate waarin afstoting van een beenmergtransplantaat plaatsvindt, wordt mede bepaald door de antigenen van het major histocompatibility complex, bij de mens HLA (human leukocyte antigens) genaamd. De meest gebruikte donor bij de mens is de HLA-identieke familiedonor, meestal een broer of zus van de ontvanger. Bij gebruik van een dergelijke donor is niet alleen de kans op afstoting bij de thans gebruikte conditioneringregimes beperkt, maar ook de kans op een Graft-versus-Host reactie (GvHR; transplantaat tegen-gastheer-reactie).

Complicaties allogene SCT – Host-versus-Graft reacties (afstoting) / Graft-versus-Host ziekte (omgekeerde afstoting)

Bij een transplantatie zal het immuunsysteem zich verzetten tegen lichaamsvreemd materiaal. Dit noemen we de Host-versus-Graft (HVG) reactie. Dit vindt bij alle soorten transplantaties plaats. Het wordt veroorzaakt door residuale T cellen in de ontvanger. De mate van HVG reactie hangt af van het conditioneringsregime, de mate van mismatch tussen donor en ontvanger en het aantal T cellen in het stamceltransplantaat. Conditionering bestaat over het algemeen uit: 2x6 Gy en cyclofosfamide.

Maar bij SCT krijgt de ontvanger ook immuuncellen van de donor, die zich tegen zijn (de ontvanger) lichaam richten. Dit wordt de Graft-versus-Host reactie genoemd. Men spreekt ook wel van Graft-versus-host disease (GvHD). Het wordt veroorzaakt door T cells in the graft. Doelorganen zijn eigenlijk alle organen, maar in het bijzonder de huid (schilfering tot volledige afstoting), darm (verdwijning darmepitheel) en lever (geelzucht). Deze drie organen hebben namelijk, samen met het beenmerg, sterkere expressie van HLA, dus eerder afstoting. In de acute vorm van GvHD leidt de immuunreactie die wordt veroorzaakt door T lymfocyten in het transplantaat, tot een reactie die binnen twee weken dodelijk kan verlopen. Karakteristieke symptomen zijn: afschilfering van de huid, conjunctivitis, heftige diarree en icterus. Een onvoldoende voorkomen of ontoereikend behandelde GvHD kan ontaarden in chronische GvHD, die tot ernstige invaliditeit kan leiden. GvHD wordt in de klinische situatie voorkomen door HLA-identieke donoren te gebruiken, T lymfocyten uit het transplantaat te verwijderen en een vorm van GvH-profylaxe te gebruiken na transplantatie.

GvHD treedt dus voornamelijk op wanneer er sprake is van een verschillend HLA genotype. Als je dus van een stamcellen van een 1-eiige tweeling gebruikt, zal dit niet optreden. Toch is dat bij leukemie ook niet de voorkeursdonor, omdat gebleken is dat de leukemie weer eerder terug komt. Daarom wordt er vaak gebruik gemaakt van een HLA-identieke familiedonor (broer/zus). Om de Graft-versus-Host reactie tegen te gaan wordt er gebruik gemaakt van ciclosporine, methotrexaat en T-cel depletie.

Gastrointestinale decontaminatie (eliminatie van darmflora) bleek niet alleen infectie na immunosuppressie te voorkomen, maar ook de ernst van de GvH reactie te verminderen. Het is om deze redenen, dat gastrointestinale decontaminatie en laminaire air flow verpleging in de kliniek worden toegepast bij allogene

beenmergtransplantatie.

Complicaties Allogene SCT – Transplant-related mortality (TRM)

TRM komt met name door infecties, ernstige GVHD en orgaantoxiciteit. De gunstige antileukemische effecten van allo-SCT worden deels teniet gedaan door treatment related mortality (TRM). Dit verschilt wel per leeftijd, bij kinderen is de mortaliteit minder dan 10%, bij patiënten ouder dan 40 jaar loopt dit op tot 40%.

Gemiddeld overlijden 25% van de patiënten die beenmergtransplantatie ondergaan, bij 25% treedt een recidief van de ziekte op (meer als de matching beter is) en slechts 50% is totaal genezen. Mortaliteit kan misschien verminderd worden door RIC: reduced intensity conditioning. Hierdoor dood je echter ook minder leukemiecellen.

Complicaties Allogene SCT – infectieuze complicaties

Zowel neutrofiële granulocyten (betrokken bij eerste lijn verdediging), T lymfocyten (tweede lijn verdediging) en B lymfocyten (antilichamen) komen uit beenmerg. Deze mis je dan dus tijdelijk. Hierdoor treden er eerder infecties op. Deze moeten behandeld worden met antibiotica, waarvoor er natuurlijk wel onderscheid moet worden gemaakt of het een bacteriële infectie of virus infectie is. Het duurt lang voordat de lymfocyten en andere cellen betrokken bij afweer weer op het juiste niveau zitten.

Zelfstudieopdrachten

ZO1: Beoordeling van inzetbaarheid van chemotherapie

Chemotherapie wordt ingezet ter curatie en ter palliatie. Chemotherapie heeft bijwerkingen. In de afweging al of niet chemotherapie in te zetten moeten baten en lasten steeds op individuele basis worden afgewogen. De belangrijkste beperking van chemotherapie is de geringe selectiviteit van de beschikbare cytostatica waardoor toxiciteit op normale weefsels ontstaat.

Chemotherapie is een systemische behandeling die daarom vooral bij systemische maligniteiten zoals leukemie, tumoren met aangetoonde of vermoede uitzaaiingen en bij niet-operabele tumoren gebruikt wordt. Slechts een klein deel van alle kankergenezingen komt uitsluitend door chemotherapie (acute leukemie en testiscarcinoom).

Adjuvante chemotherapie als ondersteuning van chirurgische of radiotherapeutische behandeling verhoogt de kans op genezing en vermindert het aantal relapsen. In andere gevallen heeft chemotherapie vooral een palliatieve rol.

Casus 1

Man, 21 jaar oud, met testiscarcinoom en longmetastasen. Patiënt heeft een goede algemene conditie met een Karnofsky score van 100%. Longemetastasen zijn gevonden op de eerste CT-scan, gemaakt direct na zijn orchiëctomie. Behandelplan = chemotherapie → curatief, met 5-jaars overleving van 90%. Jonge leeftijd van de patiënt doet hier niet ter zaken.

Casus 2

Vrouw, 67 jaar oud, in het verleden geopereerde coloncarcinoom, nu uitzaaiingen in de lever, veroorzaken pijn en gewichtsverlies. Patiënte is in redelijke klinische conditie met Karnofsky score van 70%. Behandelplan = chemotherapie → palliatief: ter verbetering van kwaliteit van het leven en levensverlenging. Zij is nog in redelijke conditie, waardoor je chemotherapie zeker kunt overwegen. Leg de voor- en nadelen (bijwerkingen van therapie) wel eerlijk aan de patiënt uit.

Bij deze patiënte is:

- De kans op respons met chemotherapie is 20 - 30%
- Door middel van chemotherapie kun je de levensverwachting verleggen van 6 - 8 maanden naar 18 - 24 maanden
- Klachten zijn ernstig en zullen alleen maar toenemen, palliatieve chemotherapie vermindert het lijden

Van belang is dat je een afweging maakt tussen de balans van de kans op een zinvolle respons op de chemotherapie versus de kans op klachten ten gevolge van chemotherapie.

ZO2: Stralingseffecten

De mens wordt blootgesteld aan natuurlijke bronnen van ioniserende straling, waaronder kosmische straling en in de samenleving wordt straling gebruikt voor een veelheid van industriële en medische toepassingen.

In de geneeskunde wordt straling gebruikt voor de beeldvormende diagnostiek en voor de therapie van kanker. Het is daarom van belang te weten wat de effecten van straling zijn op DNA-, cellulair, weefsel- en organismeniveau. Deze basisprincipes worden gebruikt om de stralingsbelasting in de diagnostiek zo gering mogelijk te maken, de effectiviteit van radiotherapie te optimaliseren en lange-termijn schade zoveel mogelijk te beperken.

Straling veroorzaakt ionisaties, waardoor het DNA indirect of direct wordt beschadigd. De meeste beschadigingen kunnen door de cel worden gerepareerd, maar sommige beschadigingen leiden tot mutaties of celdood door dubbelstrengsbreuken. Op weefselniveau kan straling leiden tot functieverlies (celdood) of kanker (mutaties).

Je hebt lage dosis straling en hoge dosis straling. Deze worden gebruikt bij de behandeling van kanker of de voorbereiding op een allogene beenmergtransplantatie. Lage doses straling verhogen de kans op kanker, omdat de cellen nog kunnen overleven. Hoge doses straling leiden tot celdood, wat leidt tot functieverlies.

Verschillende celtypen worden gekenmerkt door grote verschillen in intrinsieke stralingsgevoeligheid. Beenmergcellen, darmstamcellen, lymfocyten en spermatozoon en eicellen zijn de meest stralingsgevoelige cellen.

Orgaansystemen die bij opklimmende doses straling het eerste uitvallen zijn het immuunsysteem, de bloedaanmaak, het darmepitheel en de steriliteit (hierbij is er een verschil tussen man en vrouw). Er zijn hiervoor slechts enkele therapeutische mogelijkheden. Uitval van de bloedaanmaak kun je behandelen met stamceltransplantatie en stimulering van het herstel door groeifactoren. Bij tijdelijke uitval van het darmepitheel moet je zorgen voor antimicrobiële behandeling en handhaving van de vocht- en elektrolytenbalans. Dit kun je tot op zekere hoogte behandelen. Totale lichaamsbestraling onderdrukt het immuunsysteem vrijwel volledig.

Fractionering van de bestraling heeft nauwelijks effect op de onderdrukking van het immuunsysteem. De immunosuppressieve werking van straling berust op:

- Lymfocyten hebben een bijzonder hoge intrinsieke stralingsgevoeligheid
 - gekenmerkt door interfase dood en het gegeven dat deze cellen nauwelijks in staat zijn tot repair van DNA schade
- Productie van nieuwe lymfocyten uit beenmergstamcellen via de thymus duurt weken tot maanden

Fractionering van bestraling heeft wel effect op stralingsschade in het maagdarmkanaal, want:

- Darmepitheelcellen hebben een hoge turnover
- Stamcellen in de darmcrypten hebben een grote repair capaciteit, waardoor de darm binnen 24 uur een groot herstellervermogen heeft
- Op deze manier zorgt fractionering voor het verminderen van nadelige effecten van de bestraling. De darmcellen hebben in de 24 uur namelijk precies genoeg tijd om voldoende te herstellen

ZO3: Acute en late effecten van radiotherapie

In de dagelijkse praktijk zal de radiotherapeut altijd de afweging maken tussen de dosis die de tumor nodig heeft om in regressie te gaan en de kans op schade van het omgevende weefsel. Er kunnen fysisch technische en/of biologische maatregelen genomen worden om de kans op schade te beperken. Welke maatregelen er echter ook genomen worden, er blijft altijd een risico dat de patiënt toch klachten ervaart, zowel in de acute fase als op de wat langere termijn.

Acute bestralingsschade aan normaal weefsel ontstaat tijdens of direct na het einde van de bestralingsserie tot drie maanden na het einde van de bestraling. Meestal gaat het dan om DNA schade van snel delend weefsel, dus bij volgende delingen komt de schade snel tot expressie.

Drie orgaansystemen die acute schade kunnen vertonen zijn het keelslijmvlies, slokdarmslijmvlies en het darmslijmvlies. Wanneer het darmslijmvlies beschadigd is zullen mensen zich met de klacht diarree melden. Bij schade aan het keelslijmvlies en slokdarmslijmvlies zal de patiënt pijn hebben bij slikken. Schade aan deze drie orgaansystemen is te voorkomen door zoveel mogelijk volume af te dekken.

Late bestralingsschade ontstaat meer dan 3 - 6 maanden na de bestraling tot 20 jaar na bestraling.

Late schade orgaansystemen:

<i>Orgaansysteem</i>	<i>Klachten</i>	<i>Voorbijgaand/blijvend</i>
Speekselklieren	droge mond en caries	doorgaans blijvend
Dunne darm	diarree	bij laat optreden doorgaans blijvend (kan echter wel na enkele jaren geleidelijk uitdoven)
Ooglenzen	staar	blijvend
Nieren	nierinsufficiëntie	blijvend
Ruggenmerg	neurologische uitval	blijvend
Huid	fibrose (cosmetisch blijvend bezwaar en soms pijnlijk)	blijvend

De acute schade is **dosisafhankelijk**, dus door de dosis zo laag mogelijk te houden verklein je de kans op acute schade. De late schade wordt bepaald door de **accumulatieve dosis**, dus door de doses zo laag mogelijk te houden beperk je de late schade.

Er zijn ook manieren om zowel de acute als late bestralingsschade te beperken. Een voorbeeld is minder volume van het gezonde weefsel bestralen door driedimensionaal in alle bundelrichtingen zoveel mogelijk af te dekken van het weefsel. Er ligt een **volume-effect** aan ten grondslag; hoe minder volume van het gezonde orgaan in het hoge dosistraject valt, hoe minder de kans op late schade. Om schade te beperken kun je ook een lagere fractiedosis gebruiken of niet boven de tolerantiedosis uitkomen.

Nieuwe technieken kunnen de dosis in de omgevende organen aanzienlijk verminderen. De kans op curatie kan kleiner worden als je de marges rond het doelgebied te veel verkleint en je daarmee het doelgebied niet meer adequaat bestraalt.

Overzicht acute en late schade per orgaansysteem:

<i>Orgaan-systeem</i>	<i>Acute schade</i>	<i>Klachten acute schade</i>	<i>Late schade</i>	<i>Klachten late schade</i>	<i>Kans op schade vermindering d.m.v.</i>
Mond/keel slijmvlies	Mucositis	Pijnlijk slikken	-	-	Zoveel mogelijk afdekken en fractiedosis verminderen
Slokdarm	Mucositis	Pijnlijk slikken	-	-	Idem
Maag	Mucositis	Misselijkheid	-	-	Idem
Dunne darm	Mucositis	Diarree	Fibrose en enteritis	Diarree, krampen	Idem
Endeldarm	Mucositis	Loze aandrang	Fibrose en enteritis	Bloedverlies per anum	Idem
Long	Oedeem	Hoesten	Fibrose	Dyspnoe	Idem
Ruggemerg	-	-	Myelopathie	Neurologische uitval	Niet bestralen boven tolerantiedosis
Nieren	-	-	Fibrose	Nier-insufficiëntie	Idem
Ooglens	-	-	Fibrose	Staar	Zoveel mogelijk afdekken
Speekselklieren	-	-	Fibrose	Droge mond, cariës	Idem
Huid	Erytheem	Pijn	Hyperpigmentatie, fibrose, teleangiëctasie	Cosmetisch, pijn	Lage fractiedosis
Skelet kind	-	-	Fibrose	Groeistoornis	Niet bestralen boven tolerantiedosis
Ovaria / testis	-	-	Fibrose	Infertiliteit	Idem

Casus

Vrouw, 34 jaar, sinds zes maanden geleidelijk toegenomen klachten van darmkrampen en diarree. De patiënte is een jaar geleden bestraald is in verband met een cervixcarcinoom. Houden de klachten hiermee verband?

Om deze vraag te beantwoorden moet je inzicht hebben in de grootte van het volume dat destijds bestraald is. Verder moet je geïnformeerd zijn over mogelijke reacties van het omgevende gezonde weefsel in de loop der tijd en de klachten die hiermee gepaard gaan.

In dit geval zal een huisarts eventueel korte tijd medicatie proberen (bijvoorbeeld loperamide). Wanneer dit te weinig effect heeft, is het verstandig de patiënt een

vervroegde afspraak te laten maken op de polikliniek van de radiotherapeut ter beoordeling of de klachten inderdaad veroorzaakt worden door de bestraling. Eventueel kan de radiotherapeut dan een scopie van de darm laten verrichten. Bij aangetoonde bestralingsschade kan gericht behandeld worden.

ZO4: Werkingsmechanismen van chemotherapie

Chemotherapie is een belangrijke vorm van anti-tumor therapie. In de loop van de tijd zijn steeds meer nieuwe middelen ontwikkeld om tumorcellen te doden zonder tot te hoge toxiciteit te leiden.

Chemotherapie heeft tot doel tumorcellen te doden. Een belangrijk probleem hierbij is, dat gewone lichaamscellen meestal ook gevoelig zijn voor de gebruikte chemotherapeutica. Een chemotherapeutikum moet dus een grotere celdodende werking hebben tegen tumorcellen dan tegen gewone lichaamscellen. Het feit dat tumorcellen veel delen en dus meer in de S-fase en de M-fase zijn, wordt gebruikt om tumorcellen selectief te doden.

De meeste chemotherapeutica werken vooral op cellen die in de S fase van de celcyclus of in mitose zijn. In de S fase wordt het DNA verdubbeld, wat gebruikt kan worden als 'zwakke plek' van deze cellen. Zo grijpen chemotherapeutica aan op de topo-isomerase, replicatie en het DNA herstel. Delende cellen hebben namelijk minder tijd om DNA schade te herstellen, waardoor problemen in de S fase ontstaan. De meeste mitoseremmers grijpen in op tubuline polymerisatie, dus op de vorming of stabiliteit van microtubuli, die nodig zijn voor het goede verloop van de mitose. Twee voorbeelden zijn vinca-alkaloïden en taxanen. Vinca-alkaloïden maken tubuline polymerisatie onmogelijk, er worden dus geen microtubuli gevormd. Taxanen stabiliseren microtubuli, ze kunnen dus niet meer afgebroken worden, waardoor de mitose niet goed kan worden afgerond.

Twee belangrijke beperkende factoren bij chemotherapie zijn toxiciteit voor de gewone weefsels en resistentie van de tumor. De toxiciteit beperkt de maximale hoeveelheid chemotherapeutikum die toegediend kan worden. De acute toxiciteit wordt voornamelijk door snel delende weefsels bepaald, bijvoorbeeld de darmen, het haar en de hemopoïetische cellen. Hierdoor ontstaat misselijkheid, haaruitval en anemie. De acute toxiciteit is dosisgebonden en treedt tijdens of direct na de behandeling op. Chronische toxiciteit ontstaat pas na blootstelling gedurende langere tijd. Dit is het resultaat van een aantal behandelingen op rij, dus de cumulatieve dosis.

Resistentie tegen chemotherapie ontstaat vaak gedurende de behandeling. Men geeft altijd de maximaal te tolereren dosis chemotherapeutikum, om te voorkomen, dat cellen resistentie ontwikkelen door zich geleidelijk aan te passen aan het chemotherapeutikum.

Resistentie tegen een bepaald chemotherapeutikum kan op verschillende manieren ontstaan. In alle gevallen liggen veranderingen op het niveau van DNA ten grondslag aan de verminderde gevoeligheid. Puntmutaties, genamplificatie van het targetenzym, verhoogde activiteit (door genamplificatie of puntmutatie) van een gen dat zorgt voor het verwijderen van chemotherapeutica uit de cel (bijvoorbeeld mdr eiwitten) of inactivering van de toxische stof kunnen allemaal bijdragen aan resistentie.

Door combinatiechemotherapie kan minder snel resistentie ontstaan door mutatie of amplificatie van het targetgen, omdat er dan meerdere targetgenen tegelijk zouden moeten muteren. Er kan dan echter nog steeds resistentie optreden. Multidrug resistentie ontstaat door verhoogde expressie van eiwitten die een grote verscheidenheid aan chemotherapeutica (en andere toxische stoffen) uit de cel pompen, bijvoorbeeld mdr eiwitten.

Behalve resistentie op het niveau van de enkele cel is ook de zogenaamde 'klinische resistentie' een groot probleem voor de effectieve behandeling van tumoren. Er zijn verschillende redenen waarom er toch resistentie optreedt, ook al is er geen verandering op het niveau van het DNA. Zo kan de locatie van de tumor slecht bereikbaar zijn voor het chemotherapeuticum (bijvoorbeeld in de hersenen of het binnenste van een grote solide tumor). Verder is de tumor vaak heterogeen en bevat ook niet-delende cellen, die daardoor niet gevoelig kunnen zijn voor het chemotherapeuticum.

Moleculaire geneesmiddelen

De ernstige bijwerkingen van de klassieke chemotherapeutica maken het vaak moeilijk om de tumor te genezen met alleen chemotherapie. Bovendien veroorzaakt de therapie veel ongemak voor de patiënt. Daarom wordt veel onderzoek gedaan om meer specifieke kenmerken van de tumor te gebruiken voor de therapie.

Een veelbelovende nieuwe ontwikkeling is het gebruik maken van specifieke defecten in tumorcellen. Veel tumoren vertonen een verminderd vermogen om DNA schade te herstellen. Recent onderzoek heeft aangetoond, dat zo'n defect in bepaalde gevallen gebruikt kan worden om tumorcellen heel specifiek te doden. In het geval van erfelijke borstkanker die veroorzaakt wordt door mutaties in het Brca1 of Brca2 gen, mist de tumor het bewuste gen, terwijl gewone lichaamscellen nog één intacte kopie van het gen hebben. Hierdoor hebben de tumorcellen een defect in het herstel van dubbelstrengsbreken in het DNA door middel van Homologe Recombinatie.

Een enkelstrengsbreuk kan op twee manieren hersteld worden. Het kan, in aanwezigheid van PARP, door het nucleotide excisie herstel gerepareerd worden. Het kan ook door homologe recombinatie hersteld worden. Hierbij zijn de BRCA-genen nodig.

Indien het herstel van enkelstrengsbreken geremd wordt, bijvoorbeeld door een PARP remmer, hebben gewone cellen daar weinig last van. Deze kunnen de breuk immers via de homologe recombinatie weg herstellen. Cellen die geen BRCA eiwit kunnen maken, zullen dan echter dubbelstrengsbreken ophopen, die tot de dood van de (tumor)cel zullen leiden.

Het enzym Poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP) is nodig voor het efficiënte herstel van enkelstrengsbreken. Er zijn ondertussen fase II studies met remmers van dit enzym bekend met hoopvolle resultaten. Waarschijnlijk zal er wel resistentie tegen PARP-remmers ontstaan in tumoren, bijvoorbeeld door mutaties in het PARP enzym die de gevoeligheid van de remmer doen afnemen.

PARP remmers worden als eerste ingezet tegen de erfelijke vorm van borstkanker. Waarschijnlijk zullen andere tumoren met een defect in het homologe recombinatie

herstelmechanisme ook gevoelig zijn. Als gewone cellen ook het defect hebben, ontstaat er een hoge toxiciteit.

Om heel specifiek te behandelen, moet dus op microniveau bekend zijn wat voor soort tumor het is. Er is dus een duidelijke diagnose nodig. Een moleculaire techniek die hiervoor geschikt zou kunnen zijn, zijn de micro-arrays om expressie van genen te bestuderen.