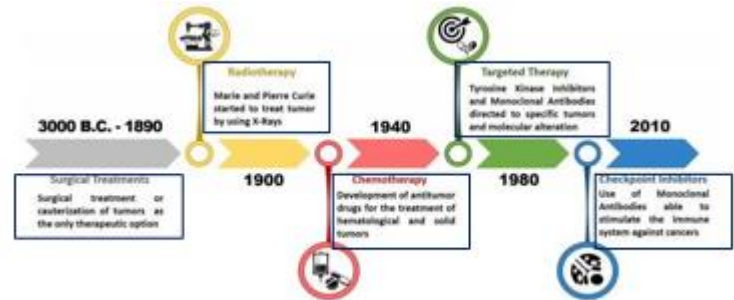


Hoofdstuk 3: kanker: behandeling

1 Overzicht

- Al van 3000 voor christus eerste chirurgen !! Letsels behandelen.
- Marie en pierre : radiotherapie
- Chemotherapie
- 80-90: gerichte therapie → specifieke kanker cellen behandelen.
- 2010: immuuntherapie



2 Chemotherapie

- **Curatief** : genezend. Enkel bij kans als er nog genezing mogelijk is
- **Palliatief** ("verzachtend") : niet meer te genezen, levensverwachting van meerdere jaren wel nog mogelijk.
- **Adjuvant**: chemotherapie aanvullend aan primaire behandeling (chirurgie en/of bestraling)
- **Neo-adjuvant**: chemotherapie voor chirurgie en/of bestraling
- **Concomitant**: chemotherapie en bestraling samen (veel kankers!)

2.1 Chemotherapie: ontwikkeling

- Screening/selectie van molecules die kandidaat zijn voor ontwikkeling therapie: dosis geneesmiddel bepalen
- Preklinische ontwikkeling (≈ 5 jaar)
- Klinische ontwikkeling (≈ 5 jaar)
- Studies belangrijk vooraleer invoeren! Het duurt meestal 5 jaar vooraleer een geneesmiddel mag worden gebruikt. En na 5 jaar int ziekenhuis, dan is het goed. Tenzij het heel snel moet gaan zoals bij corona.
- Verschillende fases doorgaan voor vaccin
 - Fase 1: bij beperkt aantal patiënten zoeken naar de dosis van de geneesmiddel.
 - Fase 2: geneesmiddel of behandeling geven aan grotere groep mensen
 - Fase 3: ene helft standaard therapie, en de andere helft met het nieuwe product en vergelijken
 - Fase 4: gebruiken van het product, maar op lange termijn bekijken. (bv. Na 10 jaar zijn er daar geen zware neveneffecten?)

2.2 Chemotherapie: toediening

- Intraveneus
- Oraal
- Intrathecaal : in rugmerg of lumbaal (zoals epidurale)
 - Via lumbaalpunctie
 - Via Ommaya reservoir : via schedel, maar minder gedaan cave. Meningitis
- Intraperitoneaal : via buikvlies

- Intra-arterieel
- Topisch : via de huid zelf, vooral cutane kankers
- ❖ Intraveneus en oraal meest frequent)

2.3 Chemotherapie: dosis

- Gewicht
- Lichaamsoppervlakte : 1,8 vierkante meter gem. ((Lx G : 3600) en vierkantswortel.)

2.4 Chemotherapie: principes

- Remissie-inductie
- Consolidatie
- Vaak combinatie chemotherapie
 - Verschillende werkingsmechanismen
 - Verschillend toxiciteitsprofiel
 - Verschillende resistentiemechanismen
- Soms hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie
- ✚ Examen: er stond bij niet kennen

2.5 Chemotherapie: nevenwerkingen

✚ Heel belangrijk !!

2.5.1 Nausea en braken (CINV)

Classificatie CINV	Definitie
Acuut	Binnen 24 uur na start (piek meestal 5-6 uur)
Uitgesteld	1 tot 5 dagen na chemotherapie
Doorbraak	Optreden ondanks gepaste profylactische behandeling
Anticiperend	Optredend voor de behandeling (geconditioneerd)
Refractair	Steeds terugkerend bij elke cyclus

Anticiperende misselijkheid: op stress, wagenziekte, etc. bij wagenziekte vooraan zitten, niet kijken naar buiten, geen boeken lezen. Soms ook mensen slecht van in ziekenhuizen te komen.

Chemotherapie-gerelateerde factoren	Patiënt-gerelateerde factoren
Type Dosis Toedieningswijze	Voorgeschiedenis van nausea en braken Alcoholisme Geslacht Leeftijd Angst Reisziekte

Indien wagenziekte, heb je hogere kans op misselijkheid tijdens de behandeling. Vrouwen hebben meer last dan mannen.

- 2 factoren die instaan voor het braken:
 - Perifeer mechanisme: receptoren in de darm
 - Centraal mechanisme: hersenen

Niveau	Endogeen potentiaal (% van patiënten met CINV)
Hoog	>90%
Matig	>30 tot 90%
Laag	10 tot 30%
Minimaal	0 tot <10%

Chemotherapie wordt ingedeeld in hoog en minimaal.

Hoog : > 90% last van braken

2.5.2 Myelotoxiciteit (beenmergtoxiciteit)

Type bloedcel	Functie	Tekort	Symptomen
Rode bloedcellen	O ₂ -transport naar weefsels	Anemie	Vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid
Witte bloedcellen	Verdediging tegen bacteriën, virussen, schimmels	Leucopenie	Koorts, infecties
Bloedplaatjes	Stolling	Thrombocytopenie	Bloedingen

Indien beenmerg kapot gaat, meer kans op anemie, leukopenie en trombocytopenie

2.5.3 Diarree

- Beschadiging GI epitheel
- Infectie
- Gevaar voor uitdroging

2.5.4 Constipatie

- Door chemotherapie of door opioïde analgetica (morphine)
- Soms paralytische ileus

2.5.5 Orale mucositis

- Beschadiging GI epitheel
- Infectie
- Bemoelijkte voedsel-en vochtinname
- Kans op ulcera in mond

Grade	
Grade 0	No change
Grade 1	Soreness / erythema
Grade 2	Erythema and ulcers
Grade 3	Ulcers (liquid only diet)
Grade 4	Alimentation not possible

2.5.6 Andere orgaantoxiciteit

- Long
- Hart
- Nier
- Blaas
- Hersenen ("chemobrain": concentratiestoornissen, vergeetachtigheid)
- Perifere zenuwen (polyneuropathie: gevoelloosheid, tintelen in vingers, tenen. Risico op vallen)

2.5.7 Andere

- Anorexia
- Tumor lysis syndroom
- Secundaire myeloïde maligniteiten (therapy related myeloid disorders) (bepaalde chemotherapie kan aanleiding geven tot secundaire leukemie.)
- (ook vermoeidheid)

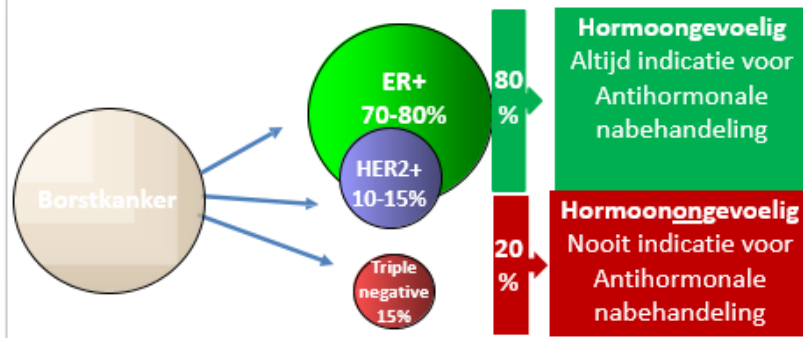
3 Hormonale therapie

3.1 Indicaties

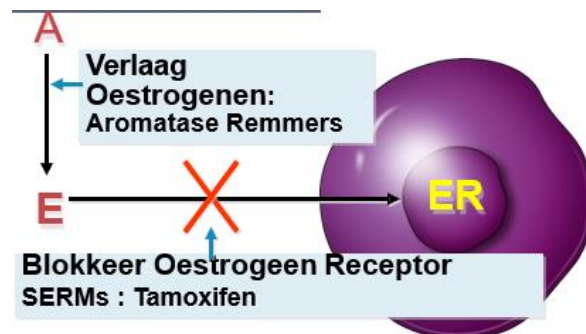
- Hormonale receptoren (bv ER/PR bij borstkanker)
- Glucocorticoïden: lymfoïde kankers, supportief (anti-emeticum, overdruk)
- Aromatase-inhibitoren: inhiberen aromatase è
- inhiberen estrogeensynthese

Hormonen	Hormoon-antagonisten
Glucocorticoïden	Anti-oestrogenen
Oestrogenen/progestagenen	Aromatase-inhibitoren
GnRH analogen	
Somatostatine analogen	

- Borstkanker : groen en rood
 - 80% van borstkankers zijn hormoongevoelig
 - 20% hormoon ongevoelig.
 - Je moet lang anti hormonale therapie geven.



- Je geeft medicatie om oestrogeen op de receptor te voorkomen
- Tamoxifen (pre en postmenopauzaal 5-10j)
- Aromatase inhibitoren (postmenopauzaal 5j)
- Oestrogeen receptoren blokkeren ofwel aanmaak van oestrogeen verminderen
- Nevenwerking vaak spier en gewrichtspijn

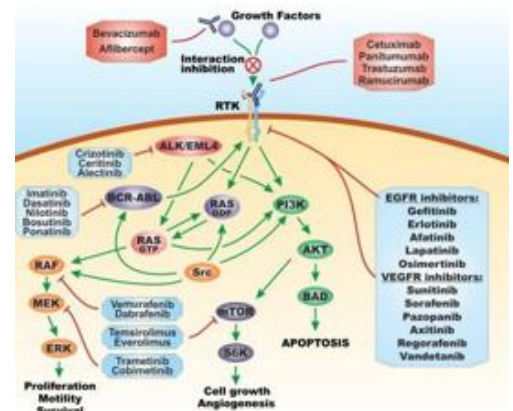


*Premenopauze: Soms (tijdelijke) ovariële suppressie + anti-hormoon

4 Gerichte therapie

✚ Niet kennen!

- Inhiberen specifiek target in de cel
- Veel mechanismen in kwaadaardige cel. Mechanismen die de cel wil laten groeien. We willen dit inhiberen. Werken tegen mechanisme in de cel. Maar veel mechanismen worden ook in andere cellen gebruikt. Meestal zijn dat pilletjes, worden goed verdragen, maar kunnen soms ook wel nevenwerkingen geven.



- Monoclonale antistoffen
- Kleine molecules
 - Tyrosine kinase inhibitoren
 - Bruton kinase inhibitoren
 - Bcl-2 inhibitoren
- Proteasoom inhibitoren
- Immunomodulatory drugs (IMiDs)
- Hypomethyleerende agentia

5 Immunotherapie

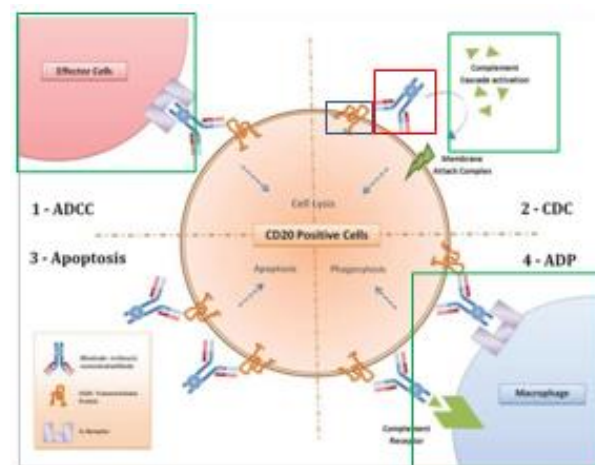
🚩 Belangrijker !

- **Monoclonale antistoffen:** (ongeconjugueerd/geconjugueerd/BiTeS) product tegen antigen. Stof tegen iets op in de cel. Het is monoclonaal → gaat maar 1 specifiek antigen herkennen
- **Checkpoint inhibitoren**
- **Cellulaire therapieën (CARTs)**

5.1 Monoclonale antistoffen

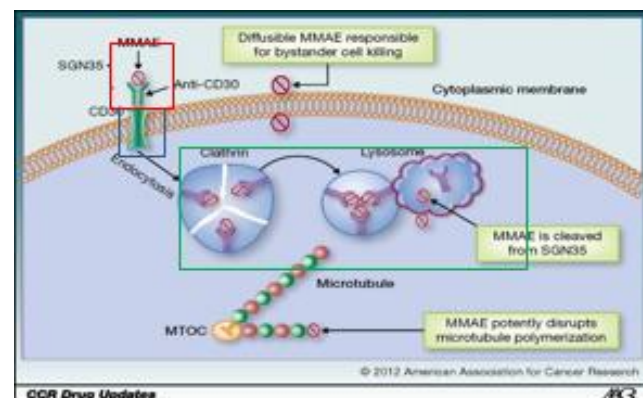
5.1.1 ongeconjugueerd (bv. Rituximab)

- Centraal lymfe klier kanker cel. Op membraan CD20 (kleinste kader) het is een antigen op membraan van die cel. De antistof gaat tegen het antigen (het rode kader) die gaat binden op die CD20. MAAR CD20 zit ook op cellen van het immuunsysteem. We maken antistof tegen CD20, maar niet tegen andere cellen!!!
- Immunotherapie is heel gericht! Liefst op het membraan, bijna uitsluitend op de kankercel.
- Na binding (links van boven) andere cellen aantrekken van het immuunsysteem. Ok macrofagen activeren (eetcellen) (rechts van onder) en complement activeren (bepaald immuunsysteem, maakt gaatjes in de cel) (rechts van boven)
- Ongeconjugueerd (omdat het niet geconjugueerd is) (naakte antistof)



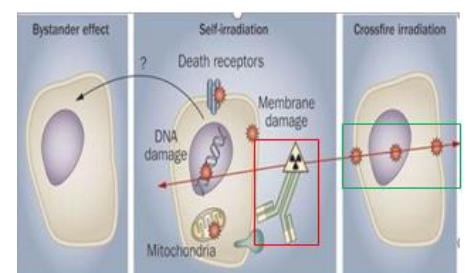
5.1.2 Antibody- drug (bv. Brentuximab vedotin)

- Wel geconjugueerd (er hangt iets aan, niet naakt, chemo aangehangen)
- Kleinste kader: antigen CD30
- Antistof : rode kader (op antistof hangt er iets, niet meer naakt, er hangt chemo aan)
- Grootste kader: antistof trekt chemo naar binnen. Zorgt ervoor dat de chemo enkel naar de kankercellen gaat.



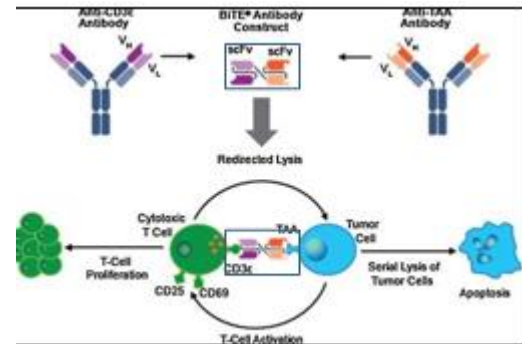
5.1.3 Radio- immunotherapie

- Radiotherapie aanhangen
- Geconjugueerd
- Antistof met radiotherapie stuk cel wordt bestraald en kapot gemaakt



5.1.4 BITE= bispecific T cell engager

- BITE bispecifieke t cell engager
- Dubbele antistof maken die de ene kant gericht is tegen antigen en de andere kant op antigen op de T cellen.
- Bind op kanker cel en trekt T cellen aan.

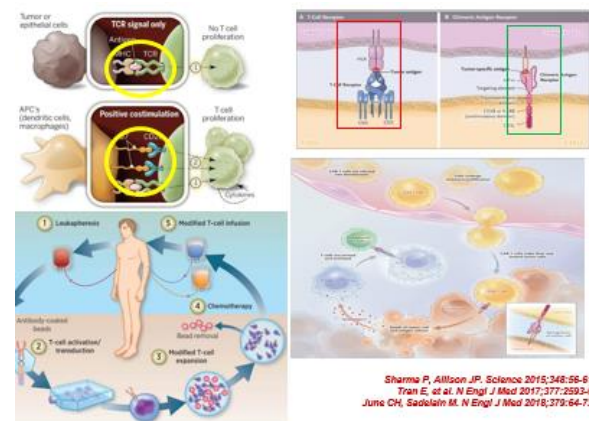


5.2 Checkpoint inhibitoren

- Geven T cel :
 - Positief: val aan
 - Negatief: val niet aan
 - Bv. Auto immuniteit
- Kan immuun systeem op on of off zetten.
- Immuunziektes: kan eigen weefsel aanvallen, bij het op “on” zetten
- Nevenwerkingen: kan dodelijk zijn als het te sterk is. Bij auto immuunziektes direct stoppen!!
- je kan niet bepalen op welke cellen het werkt (op welk orgaan)

5.3 CART (chimeric antigen receptor T) cellen

- Vorige 2 zijn medicatie, hier gaan ze levende cellen maken in labo om immuunsysteem te activeren; Uit patiënt zijn T cellen halen, die gaan naar labo, op cellen is er een T cel receptor, ze gaan die receptor vervangen.
- Rode kader: normale T cel receptor
- Groen kader: T cel gericht tegen antigen (bv. CD20-30) geen antistof, maar een cel maken om die cellen kapot te maken. De meest krachtigste immuuntherapieën die er zijn, trekt ook andere immuuncellen aan.
- Het werkt, maar het werkt ook niet bij iedereen
- Het is heel duur deze therapie! 500.000 euro !



Sharma P, Allison JP. Science 2015; 348:58-61
 Tran E, et al. N Engl J Med 2017; 377:2393-5
 June CH, Sadelain M. N Engl J Med 2018; 379:64-73

6 Heelkunde

6.1 Profylactische heelkunde (preventief)

- Erfelijke vormen van borst- en/of ovariumkanker
 - Bilaterale borstverwijdering (ovaria) → ter preventie als je gen dragend bent.
- Erfelijke vormen van schildklierkanker
- Erfelijke vormen van colonkanker

6.2 Diagnose en staging

- Punctie
- Excisiebiopsie (bv. Lymfeklier : bij klier liever volledig beeld)
- Incisiebiopsie

6.3 Heelkunde met curatief opzet

- **Heelkunde alleen**
- **Multimodale behandeling**
 - **Adjuvant**
 - Heelkunde + chemotherapie
 - Heelkunde + radiotherapie
 - Heelkunde + chemoradiotherapie
 - **Neo-adjuvant**
 - Chemotherapie + heelkunde
 - Radiotherapie + heelkunde
 - Chemoradiotherapie + heelkunde
 - **Zowel adjuvant als neo-adjuvant**
 - Chemotherapie + heelkunde + chemotherapie
 - Chemotherapie + heelkunde + radiotherapie
 - Radiotherapie + heelkunde + chemotherapie
 - Chemoradiotherapie + heelkunde + chemotherapie

6.4 Palliatieve heelkunde

- Bloeding
- Obstructie
- Fistulisatie (fistel: onnatuurlijke binding of opening)
- Vochtcollectie

6.5 Andere procedures

- Vasculaire toegangsweg
- Complicaties tijdens chemotherapie
- (Laattijdige complicaties) van radiotherapie

7 Radiotherapie

- Ioniserende stralen gebruikt voor de diagnose (maar ook mogelijk bij therapie!)
 - Y rays: diagnose (bv. Botscan)
 - X rays : diagnose (radiologie), therapie (radiotherapie)
- Bij kanker ook niet ioniserende bestraling: microgolven, UV, infrarood.
- Basis: ioniserende partikels interageren met cellulaire molecules
- Gebaseerd op transfer van energie bekomen door elektron weg te slaan uit buitenste schil van een atoom
- Energie die hierbij vrijkomt: kan chemische verbindingen breken

7.1 Radiotherapie : werking

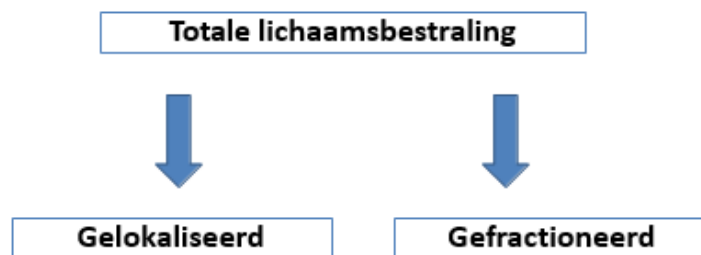
- Radiotherapie: gaat energie vrijmaken die in DNA breuken maken, kan in 1 (single streng) of 2 strengen (dubbelstreng) breuken. Die gaan zorgen dat DNA beschadigd word. We hebben DNA herstelmechanismen, die gaat dit willen repareren, maar bij radiotherapie willen we dat niet, we willen niet dat een kwaadaardige cel terug gerepareerd word.

7.1.1 Behandelingsmodaliteit die gebruik maakt van ioniserende straling met therapeutisch opzet

- Gebruikte eenheid voor bestraling: Gray (Gy)
- Mogelijkheid tot totale lichaamsbestraling. Is wel heel drastisch! Vanaf meer dan 8Gy mogelijk lethaal.

- Radiologie: diagnostische opzet
- Radiotherapie: behandeling opzet.
- Totale lichaamsbestraling: volledige lichaam. Eenheid bestraling is Gray, vaak 6-8 Gray. Symptomen gegeven die opkomen bij totale lichaamsbestraling aan de hand van de hoeveelheid Gray.
- Van laag naar hoog, meer dan 8 gray is lethaal of zelf dodelijk.
- Hoe hoger uw dosis, hoe meer schade veroorzaken, hoe meer onomkeerbaar.
- (diarree en hoofdpijn, meer uitgesproken indien hogere hoeveelheden Gray)

- Hoe hoger, hoe minder omkeerbaar.
- Laag → cellen kunnen herstellen
- Hoog → minder kans op herstellen
- Bij hoge dosis weet je bijna zeker dat die patiënt ervan gaat overlijden.



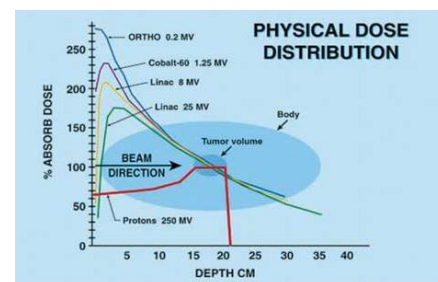
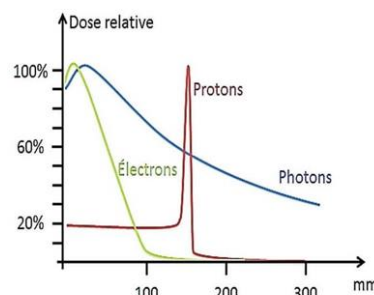
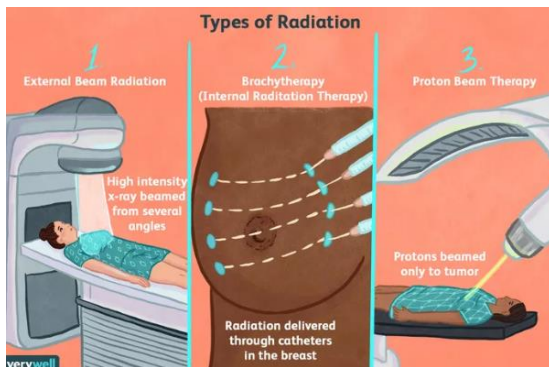
- OPLOSSING : Geen totale lichaamsbestraling doen, maar gelocaliseerd (op plaats van tumor) bestralen en gefractioneerd (dosis in fracties geven, bv. 2Gray/dag) bestralen.

7.2 Soort behandeling radiotherapie

- Curatief
 - Gelocaliseerde ziekte (1 plaats, bv. 1 klier)
 - Residuele ziekte na chemotherapie en/of heelkunde (eerst operatie/chemotherapie en dan radiotherapie)
- Palliatief

7.3 Radiotherapie: toediening

- External beam radiation therapy
 - Maakt gebruik van een lineaire versneller (gericht op tumor)
 - Maakt gebruik van elektronen of fotonen:
 - Elektronen: vooral energie in het begin, oppervlakkige tumoren bv. huid
 - Fotonen: andere tumoren, gaan nog redelijk lang nageven
- Brachytherapy (tot in de tumor)
 - Maakt gebruik van radioactieve bronnen in of vlakbij de tumor
 - Doel: hoge dosis bestraling toedienen aan gewenste orgaan met zo weinig mogelijk schade aan omgevende weefsels
 - Bv. Bestraling in de borst brengen
- Proton therapy (nieuwe techniek)
 - Maakt gebruik van protonen
 - Doel: weinig schade aan omliggende weefsels
 - donker blauwe is de tumor, brengt straling binnen en gaat rechtstreeks naar de tumor en vrij snel is dit gedaan. Heel lokaal en gaat snel voorbij

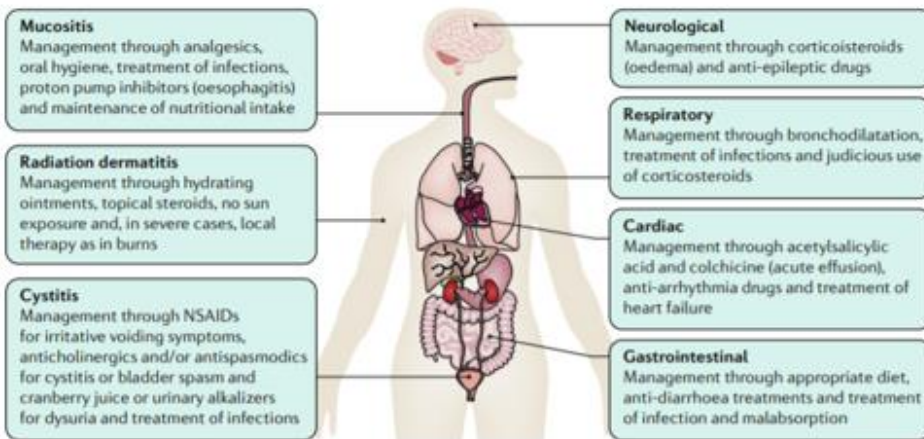


7.4 radiotherapie: nevenwerkingen

Bestraald orgaan/gebied	Nevenwerkingen
Borst	Roodheid huid, zwelling
Abdomen	Nausea, braken, diarree
Thorax	Dyspnoe, hoesten, slokdarmirritatie
Hoofd en hals	Smaakverandering, xerostomie (droogheid mond), orale mucositis, roodheid huid
Hersenen	Alopecia (haar uitval), roodheid huid
Pelvis	Diarree, krampen, urinaire klachten, vaginale irritatie
Prostaat	Impotentie, urinaire klachten, diarree
Algemeen	Vermoeidheid, "stralenkater" (voelt als echte kater)

- 2 tijdzones van nevenwerkingen:
Organen gaan heel snel hun cellen herstellen en vervangen bv. Huid, darmen, mucosa, beenmerg (heel snel schade, maar heel snel herstelling ook) hersenen en hart etc. Worden niet vervangen, en hierbij gaat fibrose optreden, waardoor orgaanschade ontstaat. Het is niet reversibel, lange termijn schade. Ook DNA van gezonde cellen worden bestraald en het is mogelijk van secundaire kanker te verkrijgen.

Hoge turn over (huid, darmen, mucosa, beenmerg)	Lage turn over (hersenen, hart, nieren)
Volledig herstel	<u>Irreversibel</u>



Elk orgaan kan aangetast worden.

Wel verschil van turnover, vroege of late turnover en hun reversibiliteit