

Therapeutische strategieën om kanker te overwinnen

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blijkt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Van de talrijke menselijke ziektes, is kanker een van de meest geduchte en gevreesde. Volgens een recente IPSOS-enquête (2015) is 62% van de Belgen bang om in de loop van zijn leven kanker te krijgen en 45% van de bevroagde personen associeert kanker met overlijden. De Belgen stellen dan ook al hun vertrouwen in innovatie: 64% van hen is ervan overtuigd dat we via onderzoek de komende decennia de middelen zullen vinden om kanker te overwinnen. Dat vertrouwen is gegrond, want dankzij de therapeutische vooruitgang in de voorbije 50 jaar beschikken artsen tegenwoordig over een heel arsenaal aan doeltreffende behandelingen. Meer dan 60% van de kankergevallen die in ons land worden gediagnosticeerd, kent een goede afloop. Maar wat zijn dan die innovatieve 'wapens' waarmee het medische corps de ziekte bestrijdt? En wat zijn de toekomstperspectieven?



zal kanker ontwikkelen voor de leeftijd van 75 jaar

Al in de oudheid vinden we vrij nauwkeurige beschrijvingen van gevallen van kanker terug bij Hippocrates, Celsus en Galenus. Maar het inzicht in de ziekte en de ziektemechanismen is recent en grotendeels te danken aan de wetenschappelijke vooruitgang in de 20^{ste} en 21^{ste} eeuw, in het bijzonder in de moleculaire biologie en de genetica. 'Kanker' is de naam van een groep ziekten die wordt gekenmerkt door de anarchistische vermenigvuldiging en proliferatie van abnormale cellen die uitmonden in de vorming van tumoren. De kankercellen kunnen vervolgens andere organen aantasten en secundaire tumoren uitlokken: de zogenaamde 'metastasen' of 'uitzaaiingen'.

Kanker kan te wijten zijn aan externe factoren (levensstijl, omgeving, bacteriën of virussen enz.), aan interne factoren (erfelijke mutaties, hormonen enz.) of aan de combinatie van meerdere van deze factoren. Longkanker wordt bijvoorbeeld vaak geassocieerd met roken. Borst- en prostaatkanker - de frequentste vormen van kanker in België - behoren dan weer tot de categorie van de zogenaamde 'hormoonafhankelijke' tumoren.

Strategieën tegen anarchistische kankercellen vereisen een vindingrijke aanpak

Kanker kan veel oorzaken hebben. Dat verklaart waarom de patiënten tegenwoordig worden behandeld door multidisciplinaire teams (chirurgen, radiologen, oncologen, internisten enz.) die verschillende benaderingen en therapeutische strategieën combineren om de ziekte te overwinnen of toch minstens haar evolutie te vertragen. De strijd tegen de ziekte berust, naargelang de patiënt, op verschillende behandelingen uit het therapeutische arsenaal. Bovendien wordt dat arsenaal voortdurend uitgebreid met nieuwe geneesmidde-

Klinische studies naar kanker

Momenteel lopen in België (januari 2016) **410 klinische studies** naar de behandeling van kanker.

Maandelijks worden gemiddeld **10 nieuwe klinische studies** voor de behandeling van kanker opgestart in België. Sinds januari 2015 waren dat er 119.

Bron: clinicaltrials.gov

len en nieuwe medische technieken. Zo waren we de voorbije decennia getuige van de komst van gerichte biologische behandelingen, hormoontherapie, immuuntherapie en zelfs de eerste vaccins tegen kanker. Opvallend zijn de hardnekkigheid, de intelligentie maar ook de vindingrijkheid van onderzoekers, artsen en wetenschappers in elk van de ontwikkelde behandelingen. Sommigen proberen de tumor te verwijderen uit het aangetaste orgaan, anderen verhinderen dat hij groeit, nog anderen proberen de afweermechanismen van het lichaam tegen deze innerlijke tegenstanders te stimuleren...

De drie meest voorkomende vormen van kanker bij mannen en vrouwen



1. Prostaat­kanker
2. Longkanker
3. Colorectale kanker



1. Borstkanker
2. Colorectale kanker
3. Longkanker

Bron: Belgian Cancer Registry, Cancer Burden in Belgium, 2015, p. 22.

Prof. Ahmad Awada, diensthoofd medische oncologie in het Bordet Instituut, benadrukt dat *“België altijd heel aanwezig is geweest en zich goed heeft ontwikkeld in talrijke domeinen die te maken hebben met kanker, zowel in klinisch onderzoek als in systeembehandelingen of therapeutische innovaties. België speelt een voortrekkersrol in klinisch onderzoek, een voortreffelijke prestatie gezien het aantal inwoners en ziekenhuizen. België is wel vaker pionier in de ontwikkeling van therapeutische strategieën!”* Nog een reden om er meer over te weten te komen.

Chirurgie: een eerste hoogtechnologische methode

Chirurgie is lange tijd de enige manier geweest om

kwaadaardige tumoren te verwijderen en levens te redden. Dankzij de vooruitgang in het domein van de medische beeldvorming, de diagnose en de chirurgische technieken is een chirurgische ingreep in de loop der jaren steeds doeltreffender geworden, in het bijzonder voor gelokaliseerde tumoren. Met een laparoscopie kunnen we bijvoorbeeld organen bereiken via kleine gaatjes in de huid. De techniek wordt gebruikt om talrijke gynaecologische, urologische en colorectale tumoren te opereren. Bovendien is de techniek “recent verfijnd met robotica”, legt professor Awada uit. Die robotica geeft de chirurg een fijner en nauwkeuriger beeld (in 3D) van de interventiezone, wat delicate operaties zoals een radicale prostatectomie vergemakkelijkt.

Radiotherapie: de tumor bestoken zonder de gezonde weefsels te beschadigen

Ongeveer 60% van de kankerpatiënten wordt behandeld met radiotherapie of bestraling. Bestraling ontstond in de nasleep van het werk van Marie Curie en werd vanaf het interbellum toegepast in de oncologie. Bij deze therapeutische techniek bestrijdt men de tumor met (ioniserende) stralen van hoge intensiteit om de kankercellen te vernietigen. Tegelijk moeten de gezonde weefsels zoveel mogelijk buiten schot blijven. In dit kader heeft het onderzoek van prof. Wilfried De Neve (UZ Gent) en zijn team bijvoorbeeld sterk bijgedragen tot de meer gerichte bestraling van tumoren, zodat nevenschade aan de omliggende, gezonde weefsels tot een minimum beperkt blijft.

Bestraling, zowel inwendige als uitwendige, is doeltreffend en "is sterk geëvolueerd op technologisch en elektronisch vlak. Het resultaat: beperktere bestralingen en een meer gerichte en nauwkeurige bestraling van tumoren", vertelt professor Awada.

Chemotherapie: verhinderen dat zieke cellen groeien en zich vermenigvuldigen

Chirurgie en bestraling werken lokaal. Chemotherapie is een combinatie van geneesmiddelenbehandelingen met een systemisch effect: chemo werkt in heel het lichaam. We kunnen dus inwerken op de initiële tumor, maar ook op de uitzaaiingen die andere organen hebben aangetast. De grote meerderheid van deze geneesmiddelen werkt in op de mitose, d.w.z. het proces van deling van de celkern waardoor de cellen zich vermenigvuldigen. Ze zijn gericht op de cellen die zich snel vermenigvuldigen, m.a.w. de meeste kankercellen. Toch

De belangrijkste cijfers over kanker in België (2013)

- **65.487 nieuwe gevallen**
(M 53%, V 47%)
- De **overleving op 5 jaar** (definitieve remissie):
M 59% en V 69%
- Het **risico op kanker** neemt af bij mannen (- 0,6%/jaar) en toe bij vrouwen (+1%/jaar)
- Het **risico op overlijden** neemt af met 1,6%/jaar bij mannen en met 0,5%/jaar bij vrouwen

Bron: Belgian Cancer Registry, Cancer Burden in Belgium, 2015, pp. 21-22

kunnen ook de gezonde, zich snel vermenigvuldigende cellen worden aangetast, zoals de beengercellen of mucosale cellen. Chemotherapie heeft dus bijwerkingen, waardoor het noodzakelijk is om de adequate geneesmiddelencombinatie in de juiste dosering te vinden.

“De voorbije decennia”, licht prof. Awada toe, “zijn innovatieve chemotherapeutische geneesmiddelen met nieuwe werkingsmechanismen ontwikkeld, zoals de cytotoxische geneesmiddelen. We hebben overigens geholpen bij de ontwikkeling van nieuwe formuleringen van bestaande chemotherapeutische geneesmiddelen met dezelfde activiteit maar met minder toxiciteit of van een ander type. En sinds kort maakt een nieuwe chemotherapeutische methode, ‘antibody-drug conjugate’ of ‘antilichaamgeneesmiddelconjugaat’ het mogelijk om chemotherapeutische geneesmiddelen te koppelen aan antilichamen.” Dankzij deze zeer gerichte werking, die meer specifiek wordt gebruikt in de behandeling van borstkanker, is het mogelijk om ter hoogte van de tumor zeer krachtige doses cytotoxica toe te dienen.

Hormoontherapie: de tumor beroven van zijn ‘groeihormonen’

Onderzoekers hebben ontdekt dat borst- of prostaatkanker vaak ‘hormoonafhankelijk’ is. Dit betekent dat de groei van de tumoren wordt bevorderd door hormonen, waarvoor ze specifieke hormonale receptoren hebben. Deze receptoren worden geactiveerd door hormonen en brengen vervolgens de deling van de kankercellen op gang. Het idee achter hormoontherapie is dus om die hormonen uit te schakelen door hun specifieke receptor te blokkeren met antagonist. In het geval van prostaatkanker verhinderen antiandrogenen de stimulerende werking van testosteron op de prostaatcellen. Zo remmen ze de groei van de tumor. Hetzelfde geldt voor borstkanker, waarbij verschillende actieve en goed verdragen producten worden gebruikt als anti-oestrogenen.

Gentherapie en gerichte biologische therapieën: de zwakke punten van kankercellen benutten

Dankzij onderzoek in farmaceutische laboratoria zijn er de voorbije jaren ‘gerichte’ geneesmiddelen ontwikkeld die de biologische verschillen tussen kankercellen en gezonde cellen benutten om de eerstgenoemde aan te vallen. Zo bestaan er een aantal geneesmiddelen die een specifieke afwijking van kankercellen viseren. Voorbeelden zijn monoklonale antilichamen, de tyrosinekinaseremmers en angiogeneseremmers. Tumoren hebben bloedvaten nodig die hen zuurstof en de voedingsstoffen leveren die onontbeerlijk zijn voor hun overleving en groei. De vorming van nieuwe bloedvaten wordt angiogenese genoemd. Zogenaamde antiangiogene geneesmiddelen proberen dus de tumor ‘uit te hongeren’ door te verhinderen dat er nieuwe bloedvaten ontstaan. We merken op dat het team van prof. Peter Carmeliet van de KU Leuven de mechanismen van de angiogenese wist te ontcijferen en het onderzoek heeft opgestart naar moleculen die dit proces zouden kunnen blokkeren. Het Jules Bordet Instituut was, samen met andere Belgische onderzoekscentra, zeer nauw betrokken bij de klinische ontwikkeling van gerichte biologische therapieën.

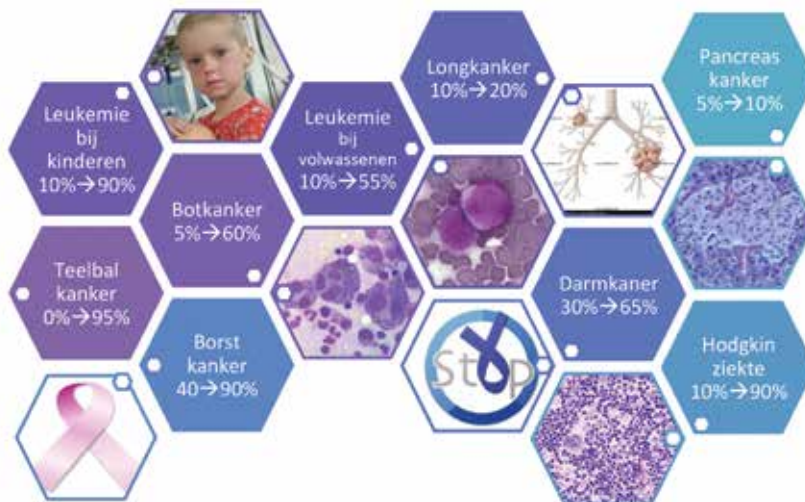
Immunotherapie: de afweermechanismen stimuleren

De bedoeling van de voorgaande therapeutische oplossingen is om de tumor en de anarchistische vermenigvuldiging van de kankercellen te bestrijden. Immunotherapie wil dan weer het immuunsysteem van de patiënten stimuleren, en meer specifiek de activiteit van de T-lymfocyten. Onderzoek door prof. Thierry Boon (UCL) in de jaren 90 van de vorige

eeuw bracht aan het licht dat veel kankerpatiënten beschikken over T-lymfocyten die de kankercellen kunnen herkennen en vernietigen omdat die aan hun oppervlak zogenaamde 'markers' bevatten die we 'tumorale antigenen' noemen. Bij de immunotherapiebehandelingen bestaan er meerdere opties: patiënten vaccineren tegen deze antigenen om ze meer T-lymfocyten te doen produceren of die lymfocyten produceren in het lab en ze vervolgens opnieuw inspuiten bij de patiënten. Nog een andere mogelijkheid is het reactiveren van de anti-tumorale lymfocyten die al bij de patiënt aanwezig zijn. Die laatste strategie is momenteel de meest geavanceerde en geeft spectaculaire resultaten bij de behandeling van melanoom. Ze kan tumoren doen verdwijnen bij patiënten met gevorderde en uitgezaaide melanomen.

Volgens professor Jerusalem, diensthoofd oncologie aan het CHU van Luik, "bevin-den we ons aan de vooravond van een nieuw therapeutisch tijdperk aangezien immunothe-rapie binnenkort ook in België haar intrede zal doen. De resultaten van klinische studies naar verschillende soorten kanker die tot voor kort onbehandelbaar waren, zijn indrukwekkend. Er worden veelbelovende resultaten geboekt bij een op de vijf patiënten met kanker in een gevorderd (uitgezaaid) stadium. Nu moeten we uitzoeken hoe we deze behandelingen opti-maal kunnen combineren met andere bestaan-de behandelingen, zodat we nog meer patiën-ten kunnen genezen. Dit wekt weer hoop voor de medische wereld en bovenal voor de patiënten" (2).

Indrukwekkende stijging van overlevingskansen (1970-2013)



Vaccinatie: beter kanker voorkomen dan genezen

Meer dan 99% van de gevallen van baarmoederhalskanker is het gevolg van een chronische infectie met het humaan papillomavirus (HPV), waarvan er meer dan 100 types bestaan. Van die 100 kunnen er een 40-tal infecties veroorzaken ter hoogte van de geslachtsorganen en in de zone van de anus. Het papillomavirus is seksueel overdraagbaar en het gebeurt dat bepaalde types van het virus zich blijvend installeren ter hoogte van de baarmoederhals. Ze kunnen de normale cellen vervolgens geleidelijk veranderen in kancercellen. Die transformatie gebeurt meestal heel traag, over verschillende jaren of zelfs tientallen jaren. Vaccinatie verhindert dat de frequentste papillomavirussen zich installeren en zal in de toekomst de meeste gevallen van baarmoederhalskanker kunnen voorkomen. Momenteel wordt ook gewerkt aan andere, preventieve of curatieve vaccins tegen kanker. Het is zeer waarschijnlijk dat die weldra zullen behoren tot het therapeutische arsenaal van oncologen.

Opmerkingen

We bedanken prof. Ahmad Awada, diensthoofd medische oncologie in het Bordet Instituut, en mevr. Patricia Servais, PhD, (manager van de wetenschappelijke afdeling van de Stichting tegen Kanker) voor hun bijdrage.

(1) Cf. <http://immunotherapie.prezly.com/belgen-en-kanker-eerste-barometer-bijna-7-op-10-belgen-denken-dat-kanker-ooit-overwonnen-wordt>

(2) Ibid.

Dankzij deze verschillende therapeutische mogelijkheden is het vandaag mogelijk om de behandelingen te personaliseren op maat van de patiënt.

In heel wat gevallen leidt dat tot genezing en gaat de levenskwaliteit van de patiënt er aanzienlijk op vooruit. Voor de zwaarste en meest complexe aandoeningen slaagt de geneeskunde erin om de levenskwaliteit te behouden en het leven te verlengen, eerst met maanden, dan met jaren... tot de kanker overwonnen wordt.

De nieuwe gerichte therapieën die eraan komen en de continue ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën zijn hoopgevend. We zijn dan ook trots dat wij, Belgen, kunnen bijdragen aan deze vooruitgang, en dit dankzij de nauwe samenwerking tussen de onderzoekers van farmaceutische bedrijven en de gespecialiseerde oncologische onderzoekscentra in ons land.