

Vragen rond Kanker?

PEV Psycho-oncologie

Dirk Schrijvers, MD, PhD

Medische Oncologie

ZNA-Middelheim

2023

Wat is kanker? (module 1 - les 1)

Er zijn verschillende hypothesen voor het ontstaan van kanker, leg je deze hypothesen uit aan je patiënt en welke hypothese leg je dan uit?

Carcinogenese Hypothesen

- **Multi-step fenomeen met clonale etiologie**
 - **Kanker ontstaat uit 1 beschadigde cel**
- **Kankerstamcel**



Carcinogenese

- **Meestal geen vraag hoe de kanker ontstaat**
- **Wel waarom ze kanker kregen, welke zijn de oorzaken dat ze kanker kregen**



Hebben genetische kankers een grotere kans op overleving/remissie dan kankers die niet erfelijk beïnvloed worden?

Genetische kankers

- **Prognose**
 - **Voorspellen toekomstig beloop of de uitkomst van een ziekteproces, op basis van het natuurlijk beloop**
- **Borstkanker (BRCA1&2 dragers)**
 - **Betere outcome bij triple negatieve dragers vergeleken met de algemene populatie na 2 jaren door hogere gevoeligheid aan chemotherapie**
 - **Geen verschil in 5-, en 10-jaars overleving met de algemene populatie**
- **Ovariumkanker (BRCA1&2 dragers)**
 - **Betere algemene overleving bij dragers vergeleken met de algemene populatie (hazard ratio = 0.75, $p < 0.001$)**

Genetische kankers

- **Prognose**
 - **Voorspellen toekomstig beloop of de uitkomst van een ziekteproces, op basis van het natuurlijk beloop**
- **Colorectale kanker (Lynch syndroom)**
 - **MSI-high (MSI-H) geassocieerd met betere prognosis**

Genetische kankers

- **Predictie**
 - **Voorspellen van uitkomst van een behandeling van het ziekteproces**
- **Colorectale kanker (Lynch syndroom)**
 - **Geen baat bij adjuvante chemotherapie met 5-fluorouracil gebaseerde chemotherapie in stadium II ziekte**

Wordt het DNA dat genetisch beïnvloed wordt tot ongecontroleerde celdeling niet vroeg of laat opnieuw actief, waardoor er opnieuw tumoren gevormd worden?

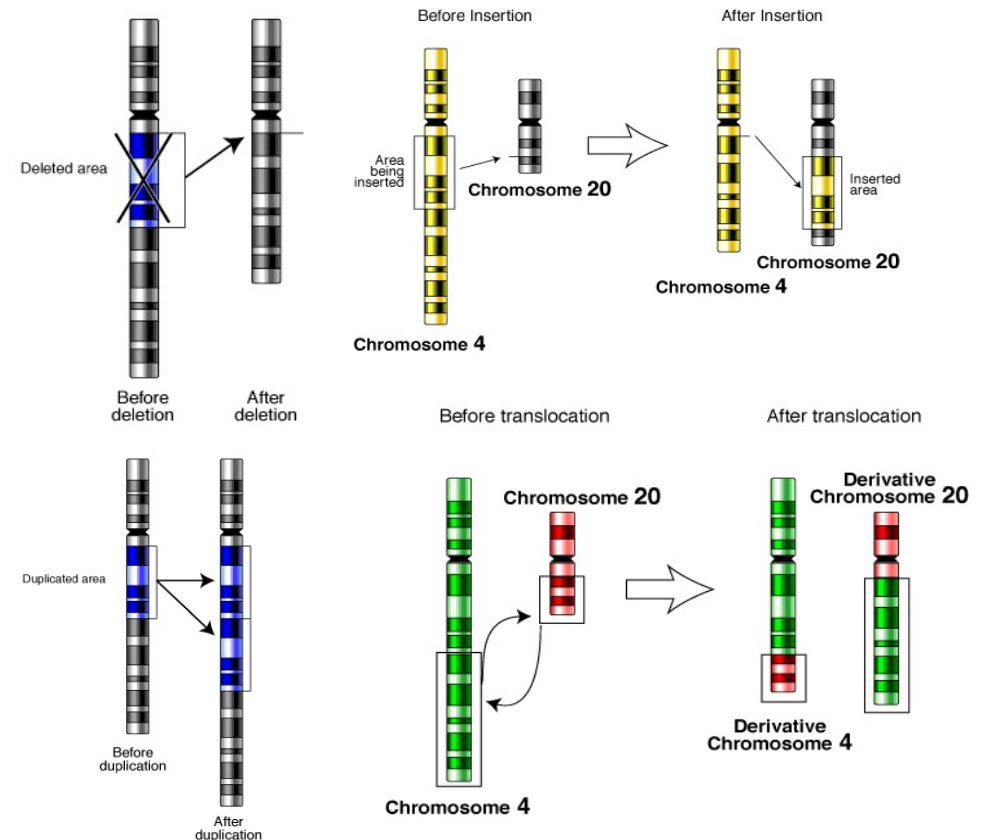
DNA fouten en kanker

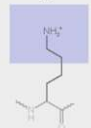
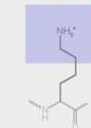
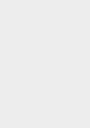
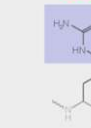
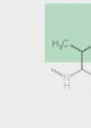
- **Mutaties**

= Fout in het DNA die aanleiding geeft tot verandering in het erfelijk materiaal

- **Soorten mutaties**

- **Puntmutaties**
- **Deletie**
- **Insertie**
- **Amplificatie**
- **Translocatie**



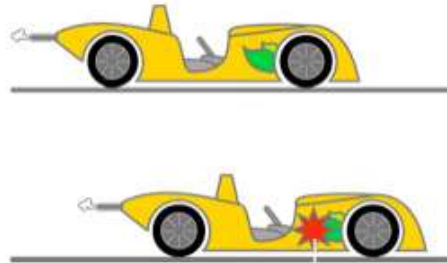
	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
					

■ basic
■ polar

DNA fouten en kanker

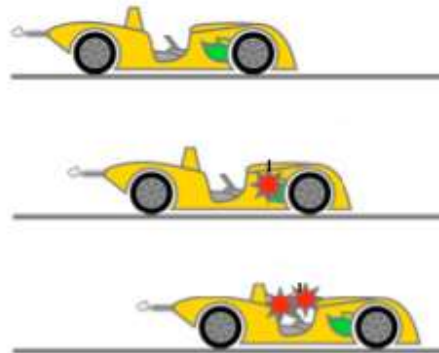
- **Mutaties in specifieke genen**

- **Oncogenen: coderen voor eiwitten die de celdeling initiëren**



Voorbeelden van oncogenen:
HER-2/neu, RAS, MYC, SRC

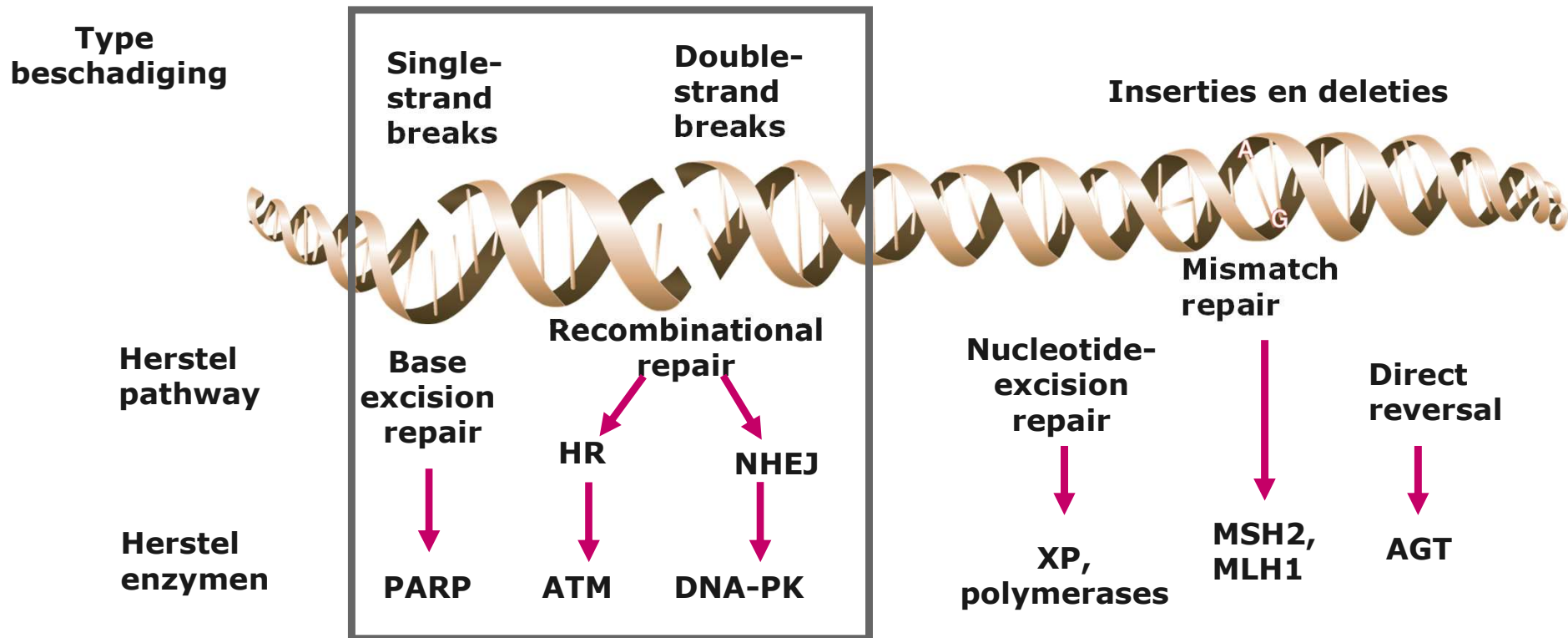
- **Suppressor-genen: coderen voor eiwitten die de celdeling remmen**



Voorbeelden van suppressor-
genen: p53, Rb, APC

DNA fouten en kanker

- **Mutaties in specifieke genen**
 - **Herstelgenen: coderen voor eiwitten die fouten herstellen**
 - **Per cel 500.000 DNA modificaties per dag**

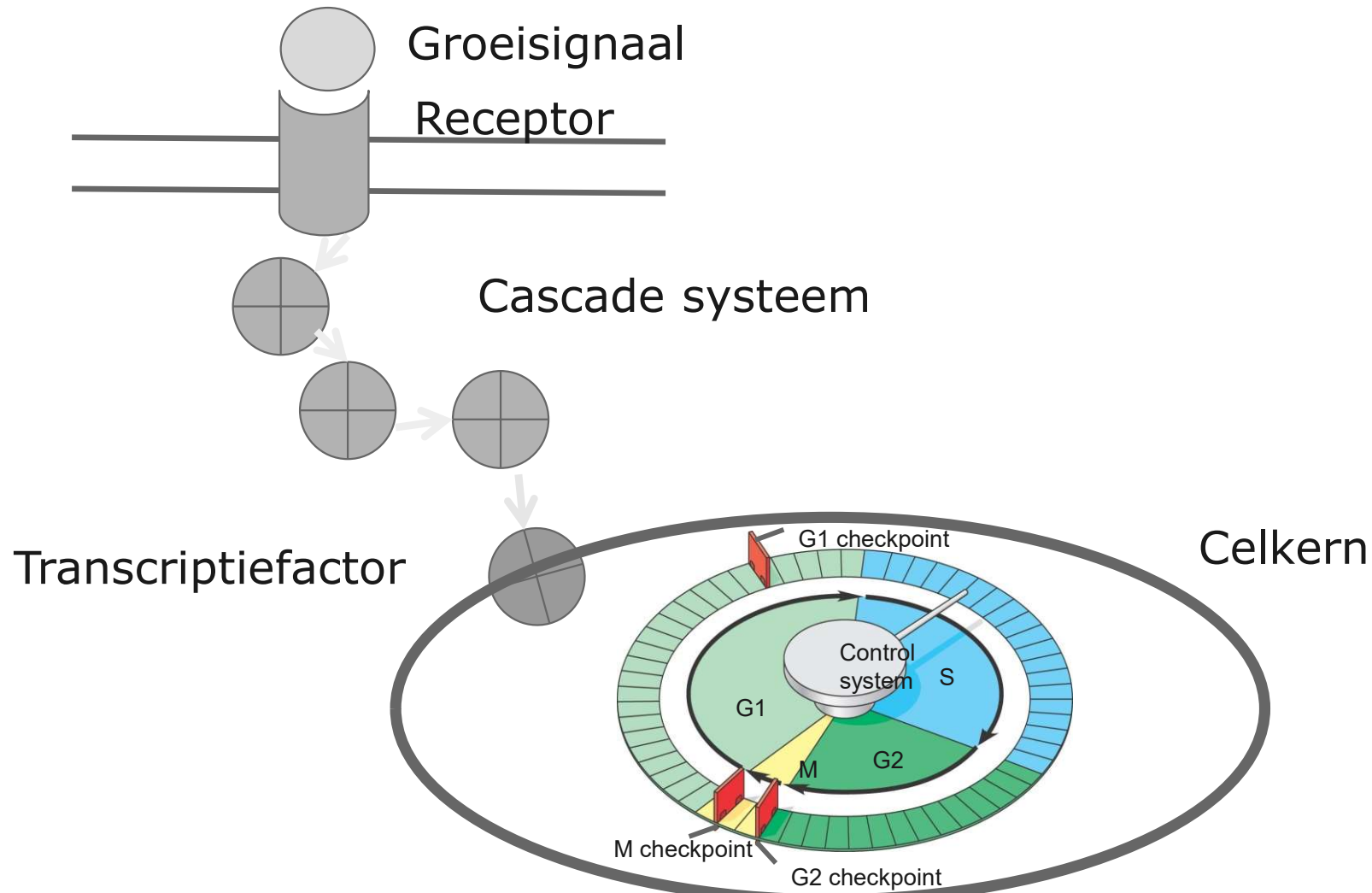


HR: homologe recombinitie; NHEJ: niet-homologe eindbinding; PARP: poly (ADP-ribose) polymerase

- **Voorbeelden van herstelgenen: BRCA1-2, PARP**

DNA fouten en kanker

- Fouten in signaaltransductiesysteem (oncogenen)



DNA fouten en kanker

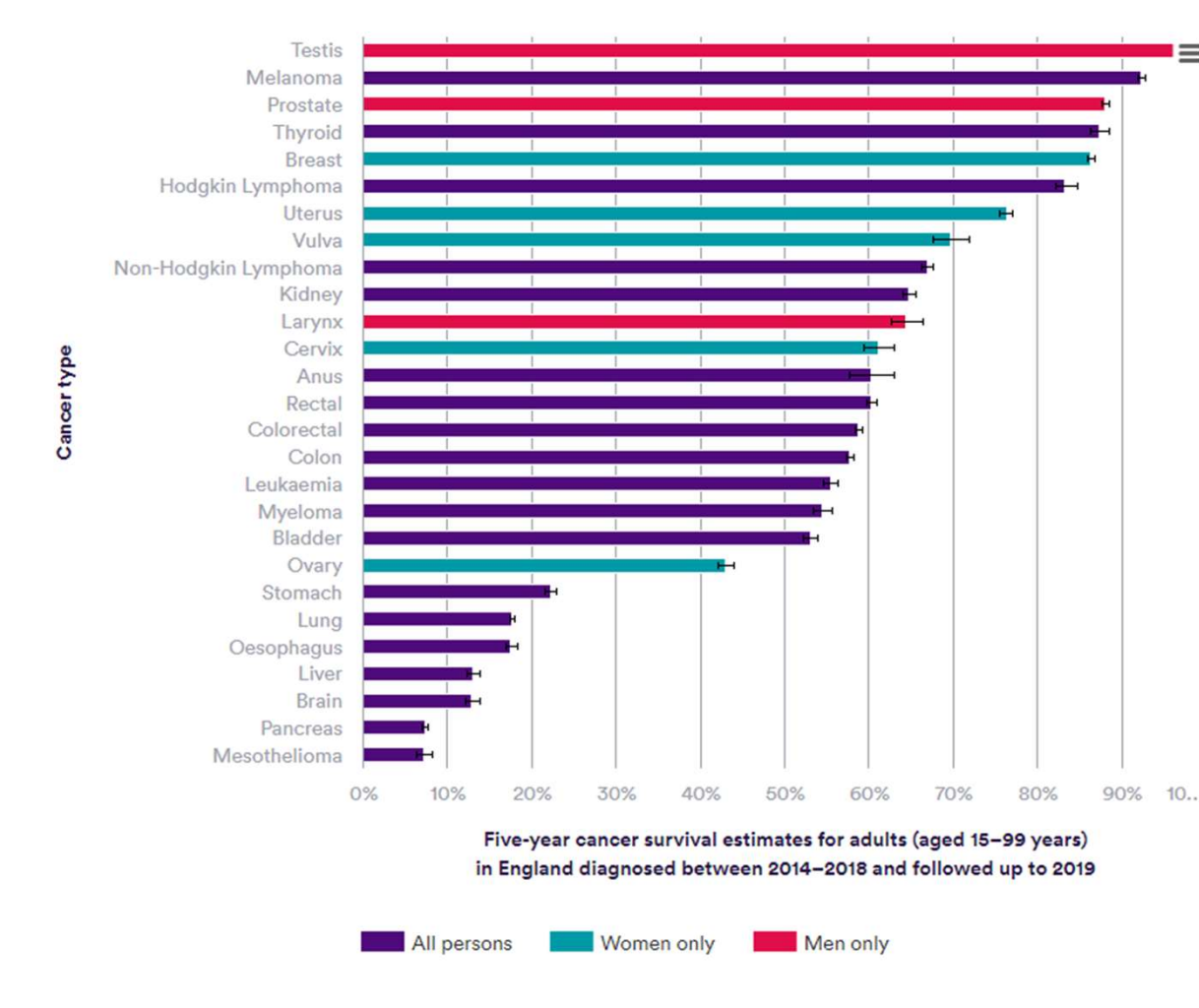
- **Medicatie gaat interageren met verschillende delen**
 - **Met het DNA zelf: chemotherapie**
 - **Verschillende resistentiemechanismen (Pgp pomp; verandering van target**
 - **Met het eiwit dat dit DNA aanmaakt**
 - **Verandering van het eiwit door nieuwe mutaties**



Hebben jullie een overzicht van de globale/gemiddelde prognoses bij de verschillende types kanker?

Prognose van verschillende kankers

- Ja



Prognose van verschillende kankers

- Ja, maagkanker

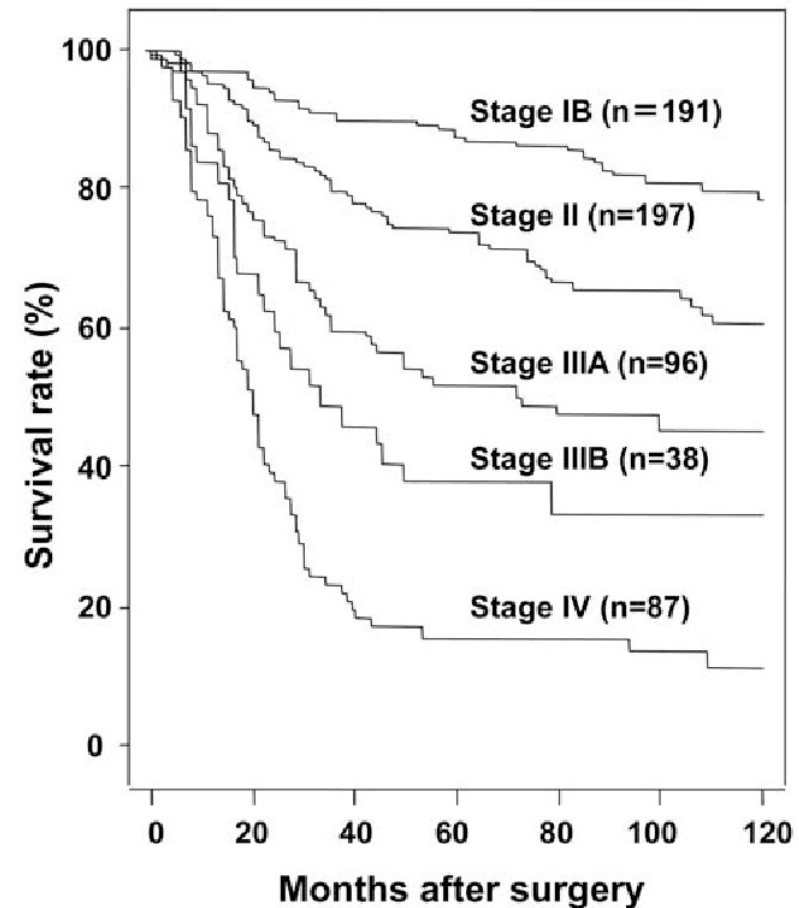


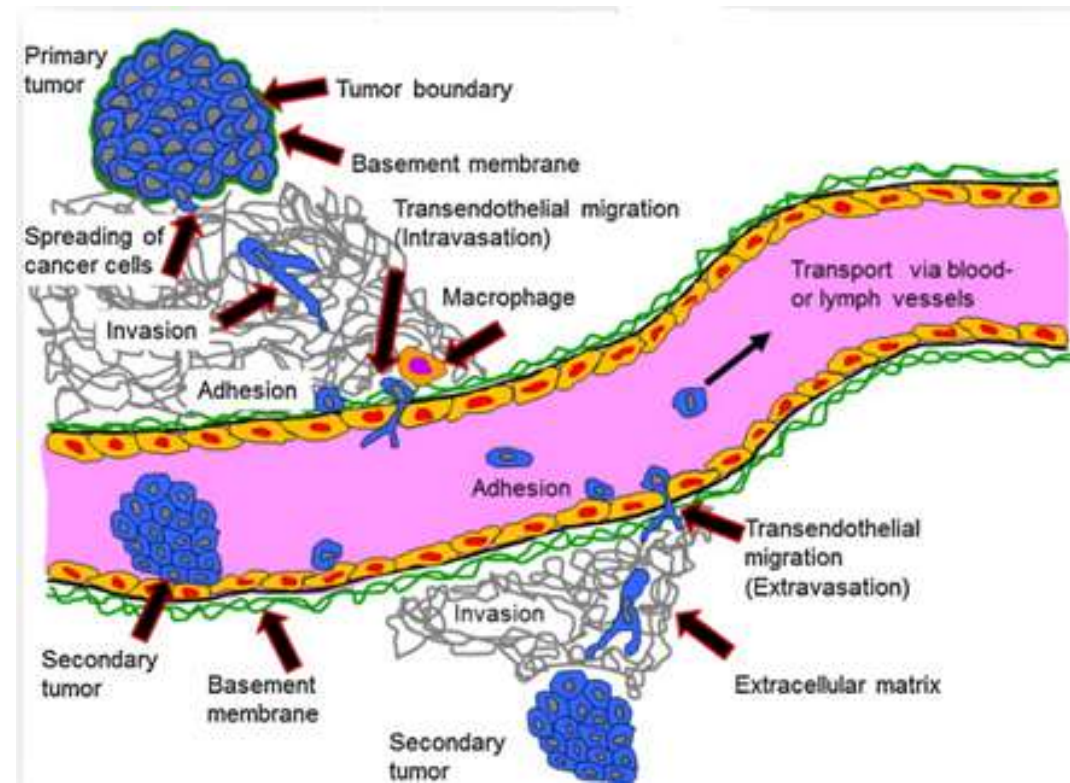
Figure 1 Survival curves of the 609 patients according to staging based

Iets meer in detail het verloop en gevolg van metastasen overlopen (en het metastaserend proces), inclusief wat "logische" locaties zijn voor meta's bij bepaalde primaire kankers en de keuze voor/het effect van behandelingen op primaire en secundaire tumoren

**Wanneer mensen metastasen hebben naar andere delen in hun lichaam merk ik dat deze metastasen zich manifesteren op typische plaatsen, afhankelijk van welke kanker. Bv bij borstkanker komen metastasen meeste voor in longen, lever, bot. Bij een hersentumor, komen metastasen dan weer voor op andere plaatsen.
Hoe komt dat?**

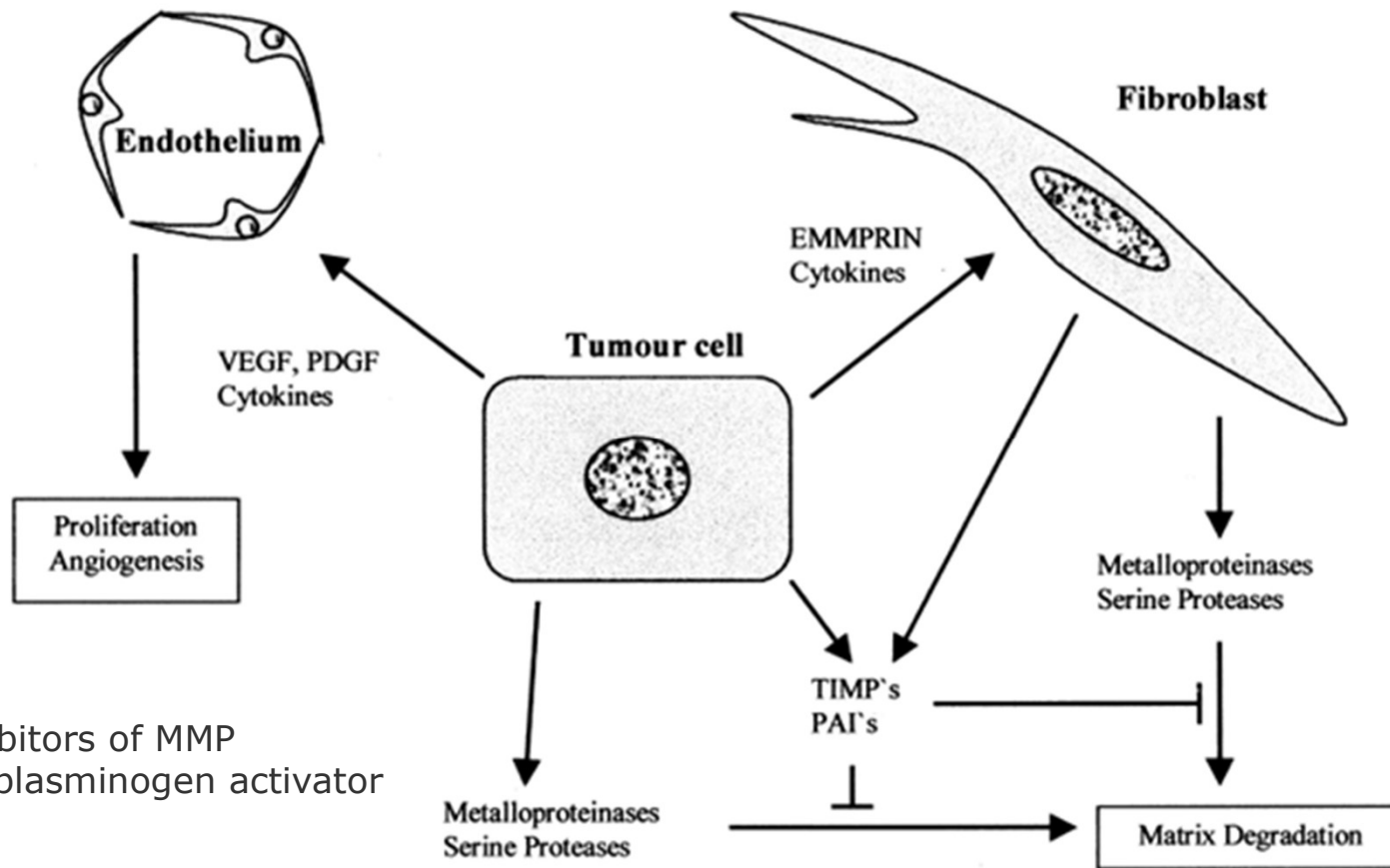
Proces van metastasering

- **Eigenschappen kankercellen**
 - Verlies van celadhesie
 - Invasie in omgevende weefsels
 - Migratie naar andere plaatsen
 - Continu
 - Lymfogeen
 - Hematogeen



Proces van metastasering

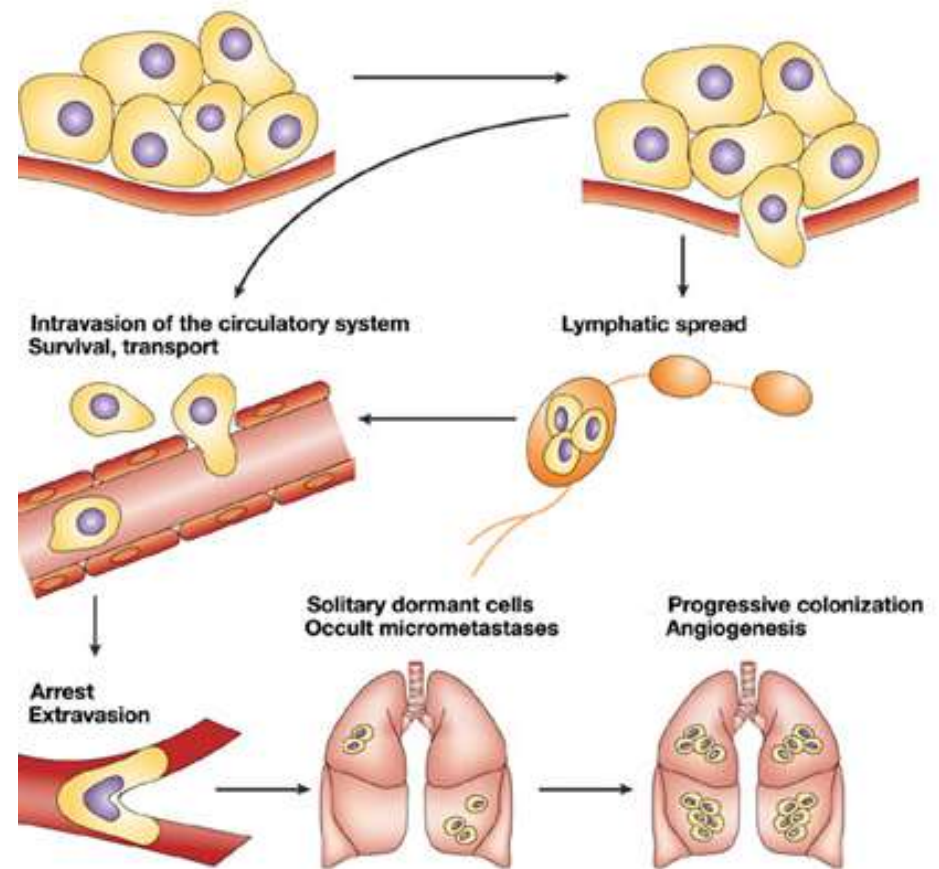
- **Interactie kankercel-extracellulaire matrix**



TIMPs: tissue inhibitors of MMP
PAI: inhibitors of plasminogen activator

Proces van metastasering

- **Metastasering kankercel**
 - **Penetratie lymfevaten of bloedvaten**
 - **Vrijzetting kankercellen in circulatie**
 - **Overleving in circulatie**
 - **Stop in vasculair bed van organen**
 - **Penetratie van lymfe- of bloedvatenwand**
 - **Groei van uitgezaaide cellen**



Proces van metastasering

- **Voorkeur metastasering kankercel**


Primaire tumor	Preferentiële metastaseringsite
Prostaat adenocarcinoom	Bot, klieren
Melanoom oog	Lever
Schildklier adenocarcinoom	Bot
Neuroblastoom	Lever, bijnier

- **Mechanistische theorie**

- **Bepaald door bloedstroompatroon en diameter bloedvatenbed**

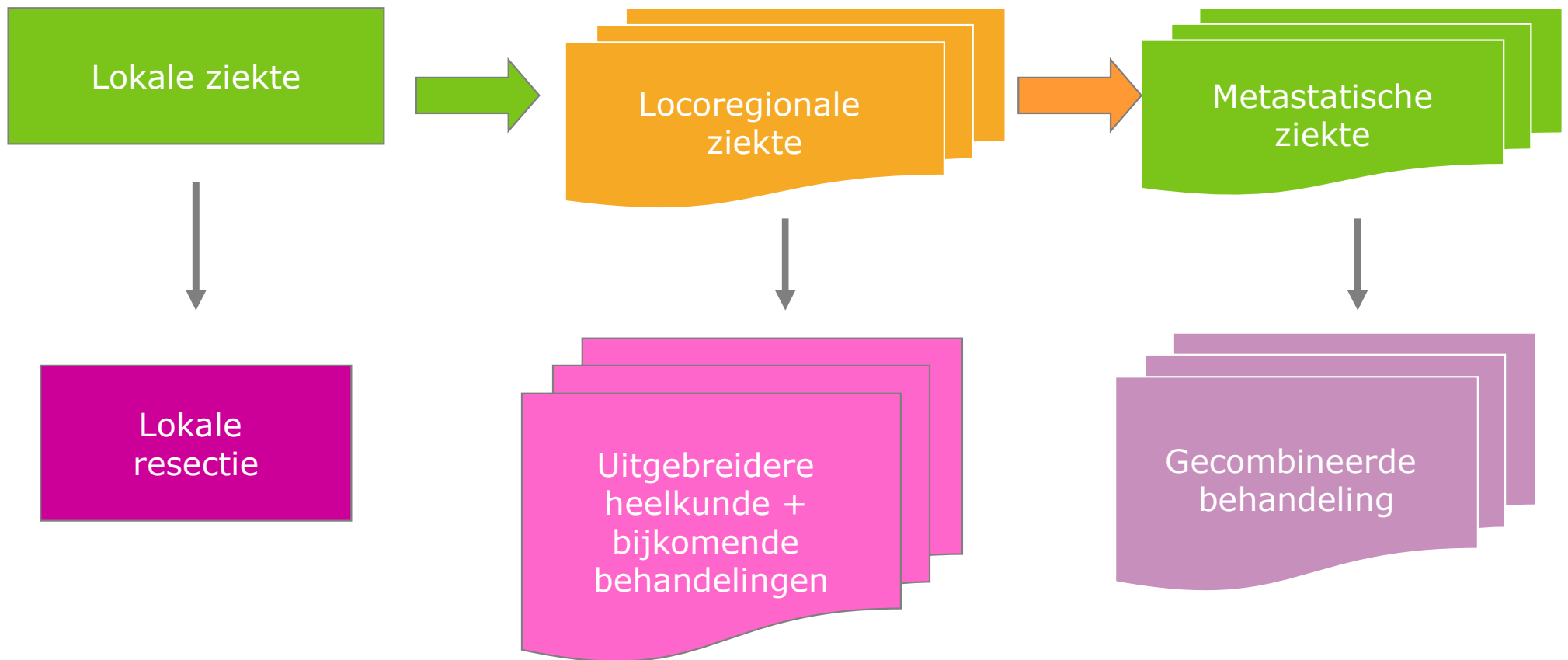
- **“Seed and soil” theorie**

- **Vruchtbare omgeving voor bepaalde tumorcelgroei**

- **Compatibele adhesiesite op de endotheelcellen van bepaalde weefsels**
 - **Geschikte groeifactoren of extracellulaire matrixkenmerken**
 - **Selectieve chemotaxis (aantrekking van kankercellen) in bepaalde organen**
- 

Impact van metastasering op behandeling

- **Behandelingsmodaliteiten**



Als het gaat over de soorten kanker, wordt gesteld dat men spreekt over goedaardigheid in de hersenen als het gaat over een astrocytoom en meningeoom Gr1-2. Spreekt men dan van kwaadaardigheid indien sprake van een hogere graad?

Soorten tumoren?

- **Ontstaat uit verschillende Weefsels**

Weefsel	Goedaardige tumor	Kanker
Bedekkend weefsel/epitheel	Epithelioom, adenoom	Spinocellulair carcinoom, adenocarcinoom, overgangsepitheelcelcarcinoom
Steunweefsel	Fibroom, lipoom	Fibrosarcoom, liposarcoom
Bot en kraakbeen	Osteoom, enchondroom	Osteosarcoom, chondrosarcoom
Bloedvaten	Angioom	Agiosarcoom
Hersenweefsel	Astrocytoom, meningeoom	Glioblastoom
Bloedcellen		Leukemie, lymfoom, multiple myeloom
Huidcellen	Mola, naevus	Maligne melanoom



Epidemiologie & preventie (module 1 - les 2)

In de eerste module worden enkele factoren besproken die het risico op kanker verhogen. Eén ervan is overgewicht. Ik vroeg mij af of hier een duidelijk oorzakelijk verband is gevonden of ligt dit eerder aan mediërende factoren zoals eetgewoonten, beweging etc? Ik denk dat het wel belangrijk is dat hier genoeg nuance in gebracht wordt. Dikke mensen kunnen ongezond zijn, maar dunne mensen ook en omgekeerd. In praktijk merk ik soms dat dikke mensen aarzelen om tijdig hulp te zoeken uit angst dat ze beoordeeld zullen worden en dat de schuld van hun ziekte bij hun gelegd wordt.

Obesitas en kanker

- **Relatie tussen kanker en obesitas**

Cancer site	Overall classification of evidence	Magnitude of relative risk increase for BMI \geq 25 versus BMI < 25	Evidence for dose-response effect	Biologic plausibility
Colorectal	Strong	10–30%	Yes	Yes
Gastric cardia	Strong	20–80%	Yes	Yes
Esophagus	Strong	15–480%	Yes	Yes
Liver	Strong	50–80%	Yes	Yes
Postmenopausal breast	Strong	10–12%	Yes	Yes
Gallbladder	Strong	20–60%	Yes	Yes
Endometrial	Strong	50–710%	Yes	Yes
Renal/kidney	Strong	30–80%	Yes	Yes
Meningioma	Strong/Moderate	40–213%	Limited	Limited
Pancreatic	Strong	20–50%	Yes	Yes
Multiple myeloma	Strong/Moderate	15–52%	Limited	Limited
Ovarian	Moderate	10–20%	Yes	Yes
Thyroid	Moderate	4–17%	Yes	Yes

Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021 Mar;15(3):790-800. doi: 10.1002/1878-0261.12772. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32741068; PMCID: PMC7931121.

Obesitas en kanker

- **Relatie tussen kanker en sedentair leven**

Cancer site	Overall classification of evidence	Magnitude of relative risk increase for high versus low sedentary time	Evidence for dose-response effect	Biologic plausibility
Colon	Moderate	28-44%	Limited	Yes
Endometrial	Moderate	28-36%	Limited	Yes
Lung	Moderate ^a	21-27%	Limited	Limited

^aConfounding by smoking is possible.

Obesitas en kanker

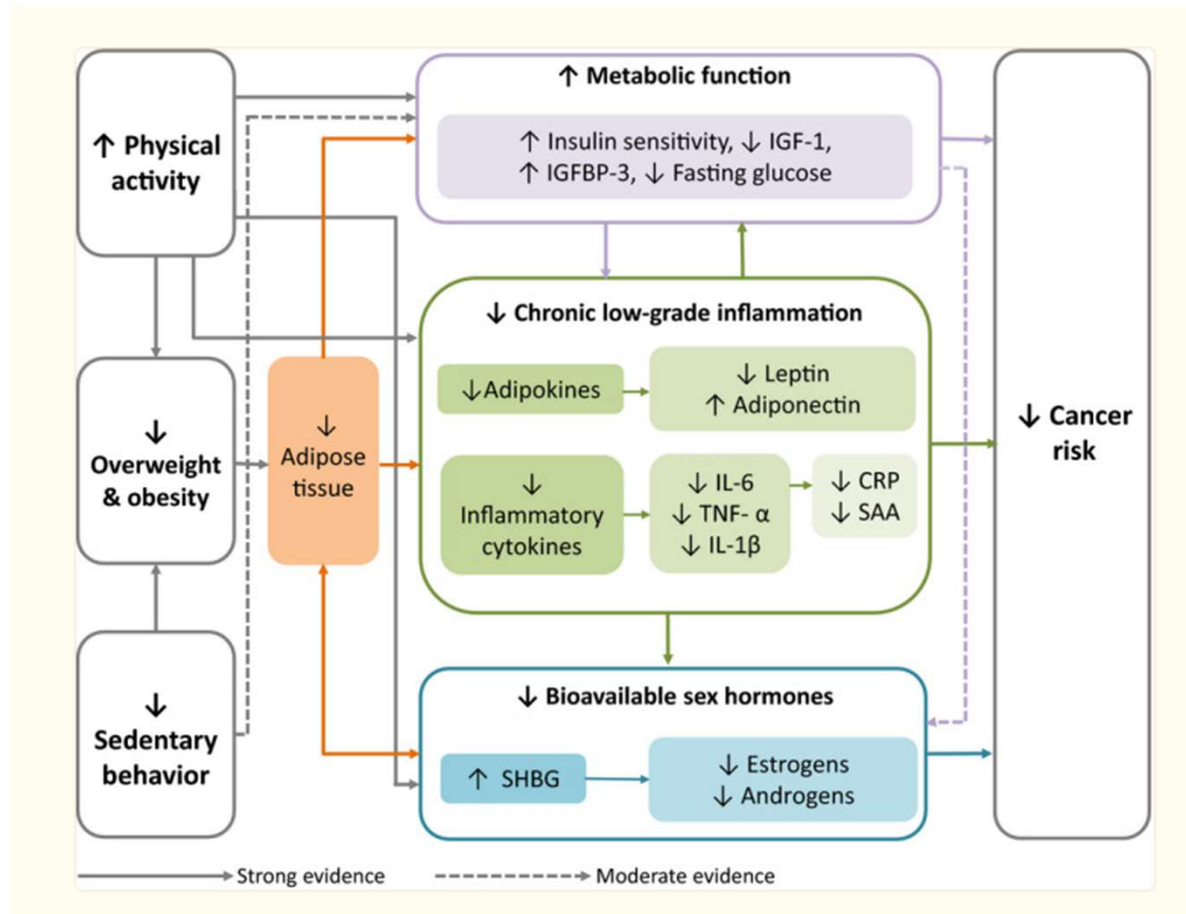
- **Relatie tussen kanker en fysieke activiteit**

Cancer site	Overall classification of evidence	Approximate range of relative risk reduction for high versus low levels of physical activity	Evidence for dose-response effect	Biologic plausibility
Bladder	Strong	19-24%	Limited	Limited
Breast	Strong	19-27%	Yes	Yes
Colon	Strong	21-27%	Yes	Yes
Endometrial	Strong	19-29%	Yes	Yes
Esophageal adenocarcinoma	Strong	19-51%	Yes	Yes
Gastric cardia	Strong	15-19%	Yes	Yes
Renal	Moderate	12-16%	Limited	Yes
Lung	Moderate/Limited ^a	27-28%	Yes	Limited
Ovarian	Moderate	2-23%	Limited	Yes
Pancreas	Moderate	9-25%	Yes	Yes
Prostate	Limited	3-13%	Limited	Limited

^aConfounding by smoking is possible.

Obesitas en kanker

- **Mogelijke mechanismen van ontwikkeling kanker en verschillende factoren**



IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin growth factor-binding protein-3; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-1 β , interleukin-1 β ; CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid A; SHBG, sex hormone-binding globulin.

Waarom zijn er na 3 jaar meer vrouwen in leven dan mannen? (vooral soort tumor of ook levensstijlfactoren?)

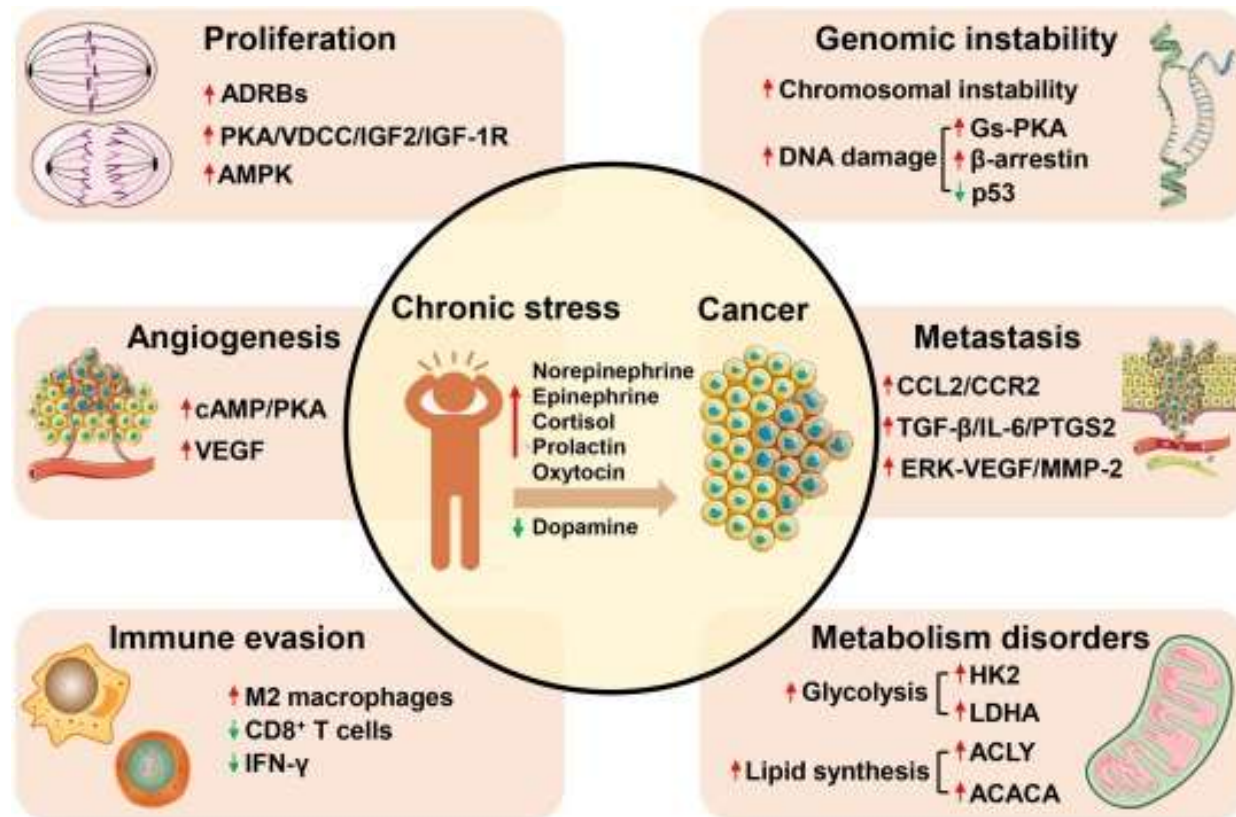
Is stress/angst een promotor? (idee dat vaak leeft bij patiënten 'ik heb kanker gekregen door bepaalde levensgebeurtenissen')

Prognose van kanker in relatie tot geslacht

- **Verschillen in gewoonten (vb, roken, dieet)**
- **Verschillen in hormonale factoren (vb, oestrogenen)**
- **Verschillen in ziekte (vrouwen meer niet-tabaksgerelateerde kankers; vrouwen meer rechtszijdige colontumoren)**
- **Verschillende behandelingstrategieën**

Stress en kanker

- **Geen duidelijke relatie tussen stress en ontstaan van kanker**
- **Mogelijke mechanismen**



Stress en kanker

- **Kanker en kankerbehandeling geeft aanleiding tot stress**



De leeftijd om mensen te screenen is bepaald, omdat het in deze periode het meeste voorkomt. De populatie wordt steeds ouder, wordt er dan ook aan gedacht om deze grenzen uit te breiden?

Leeftijd en screening

- **Breast cancer**

- **Breast cancer screening for women aged *50 to 69* with mammography is recommended. A lower age limit of 45 years and an upper age limit of 74 years is suggested. The use of either digital breast tomosynthesis or digital mammography is suggested. The use of magnetic resonance imaging (MRI) should be considered when medically appropriate.**

- **Cervical cancer**

- **Testing for human papilloma virus (HPV) using only clinically validated assays as the preferred screening tests for women aged *30 to 65* with an interval of five years or more. Consider adapting ages and intervals to individual risk based on the HPV vaccination history of the individuals and also consider the possibility of offering kits allowing women to take a self-sample, especially for non-responders to screening invitations.**

Leeftijd en screening

- **Colorectal cancer:**
 - **Quantitative faecal immunochemical testing (FIT) is considered the preferred screening test for referring individuals for follow-up colonoscopy between *50 and 74 years old*. Quantitative information from FIT results might be used on the basis of further research with a view to implement risk-tailored strategies, introducing thresholds defined per sex, age and earlier test results. Endoscopy may be adopted as a primary tool to implement combined strategies.**

Leeftijd en screening

- **Lung cancer:**
 - **Considering the preliminary evidence for screening with use of low-dose computed tomography, and the need for a stepwise approach, countries should explore the feasibility and effectiveness of this programme, for instance by using implementation studies. The programme should integrate primary and secondary prevention approaches, starting with high risk individuals. Special attention should be given to the identification and targeting of high risk profiles, starting with heavy smokers and ex-smokers who used to smoke heavily, and Member States should further research how to reach and invite the target group, as there is no systematic data (documentation) on smoking behaviour. Furthermore, attention should be given to the identification and targeting of other high risk profiles.**

Leeftijd en screening

- **Prostate cancer:**
 - **Considering the preliminary evidence and the significant amount of ongoing opportunistic screening, countries should consider a stepwise approach, including piloting and further research, to evaluate the feasibility and effectiveness of the implementation of organised programmes aimed at ensuring appropriate management and quality on the basis of prostate-specific antigen (PSA) testing for men, in combination with additional magnetic resonance imaging (MRI) scanning as a followup test.**

Leeftijd en screening

- **Gastric cancer:**
 - **Screen-and-treat strategies for *Helicobacter pylori*, including implementation studies, should be considered in those countries or regions inside countries with high gastric cancer incidence and death rates. Screening should also address strategies for identification and surveillance of patients with precancerous stomach lesions unrelated to *Helicobacter pylori* infections.**

Diagnostiek (module 1 - les 3)

Patiënten hebben vaak de frustratie dat ze meer willen onderzocht worden (vanuit angst voor herhal), wat zijn de medische afwegingen die worden gemaakt om een 'getal' te plakken tussen de wachttijd van onderzoeken (bv CT-scan/MRI-scan) en hoe kan je hier psycho-educatie over geven aan je patiënt?

Rol van onderzoeken in de opvolging

- **Rationale**
 - **Neveneffecten van behandeling**
 - **Opsporing**
 - **Behandeling**
 - **Vroegtijdig opsporen van herval**
 - **Curatieve behandeling aanbieden met impact op de overleving**
 - **Positieve invloed op overleving bij ongeneeslijke ziekte**
 - **Palliatieve behandeling opstarten voor bewaren van levenskwaliteit**
 - **Opsporen van secundaire tumoren**

Rol van onderzoeken in de opvolging

- **Voorwaarden voor Opvolging-strategie**
 - **Minimaal belastend en acceptabel zijn voor de patiënt**
 - **Resulteren in een vroegere diagnose van herval met effectieve interventie**
 - **Verbetering overleving**
 - **Verbetering levenskwaliteit**
 - **Kosten-efficiënt**

Rol van onderzoeken in de opvolging

- **Guidelines voor bv borstkanker**
- **Regular follow-up visits are recommended [V, A]**
 - **Years 1-2: every 3–4 months in the first 2 years (every 6 months for low-risk and DCIS)**
 - **Years 3-5: every 6–8 months**
 - **> 5: annually**
- **Examinations**
 - **1-yearly: bilateral and/or a contralateral mammography (after mastectomy), with US and breast MRI [II, A]**
 - **In asymptomatic patients, other laboratory or imaging tests (e.g. blood counts, routine chemistry tests, chest X-rays, bone scans, liver US exams, CT scans, FDG-PET-CT) or any tumour markers such as CA15-3 or CEA are not recommended [I, D].**
 - **Regular bone density evaluation is recommended for patients on AIs or undergoing OFS [I, A].**

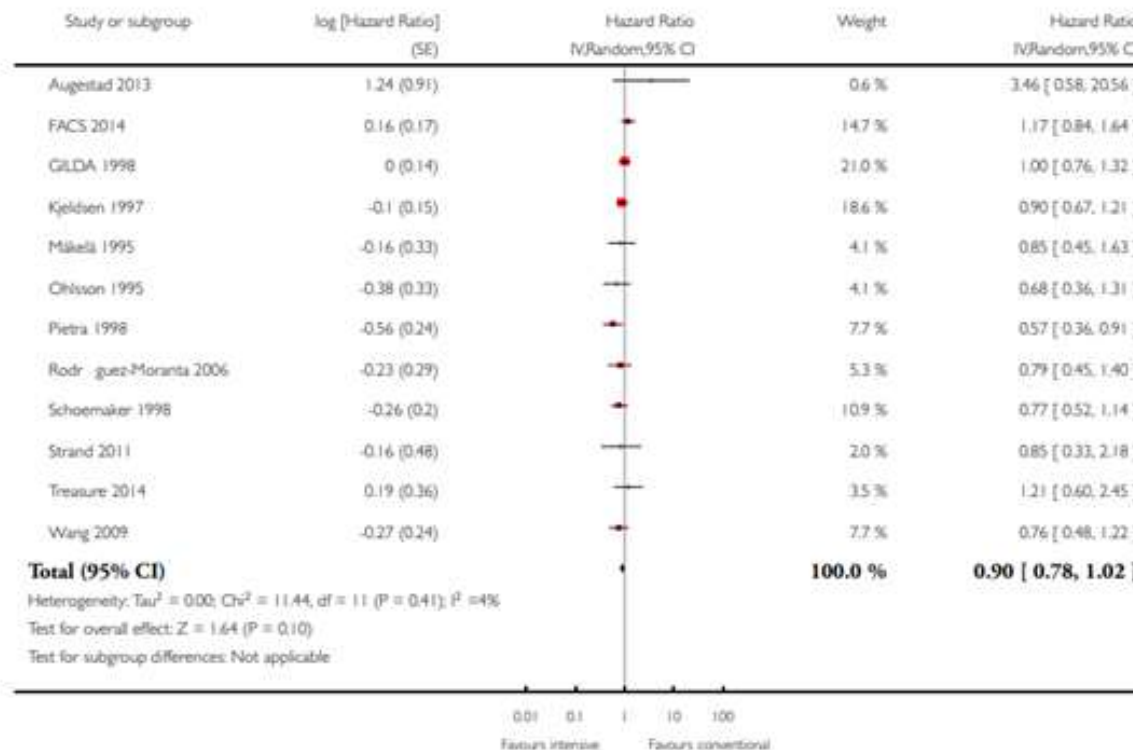
Rol van onderzoeken in de opvolging

- **Verschillende opvolging-strategieën mbt ziekte-herval:**
- **Intensieve opvolging**
 - **Intervallen**
 - 3-6 maanden
 - **Onderzoeken**
 - Klinisch onderzoek
 - Tumormerkstoffen
 - Beeldvormende onderzoeken
- **Minder intensieve opvolging**
 - **Interval**
 - 1/jaar of bij klachten
 - **Onderzoeken**
 - Klinisch onderzoek
 - Minimale technische onderzoeken

Follow-up van Kankerpatiënten

Borstkanker

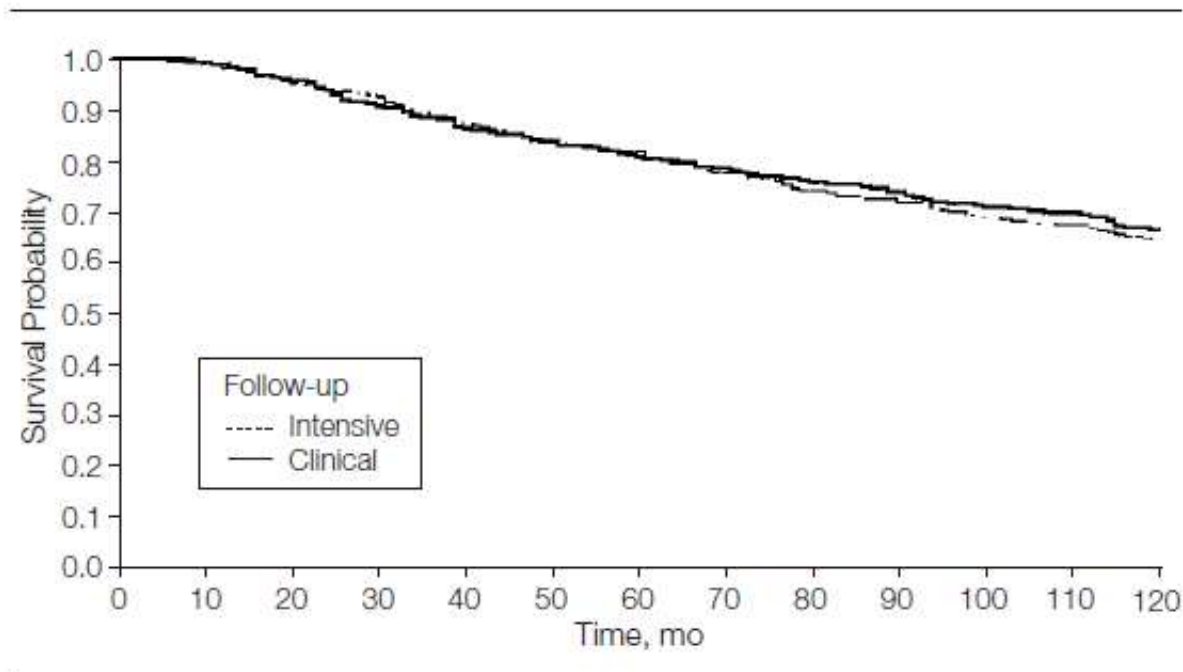
- Overall survival



2019 update: intensive follow-up made little or no difference on overall survival: hazard ratio 0.91, 95% confidence interval 0.80 to 1.04: $I^2 = 18\%$; high-quality evidence

Follow-up van Kankerpatiënten

Gerandomiseerd onderzoek- Borstkanker

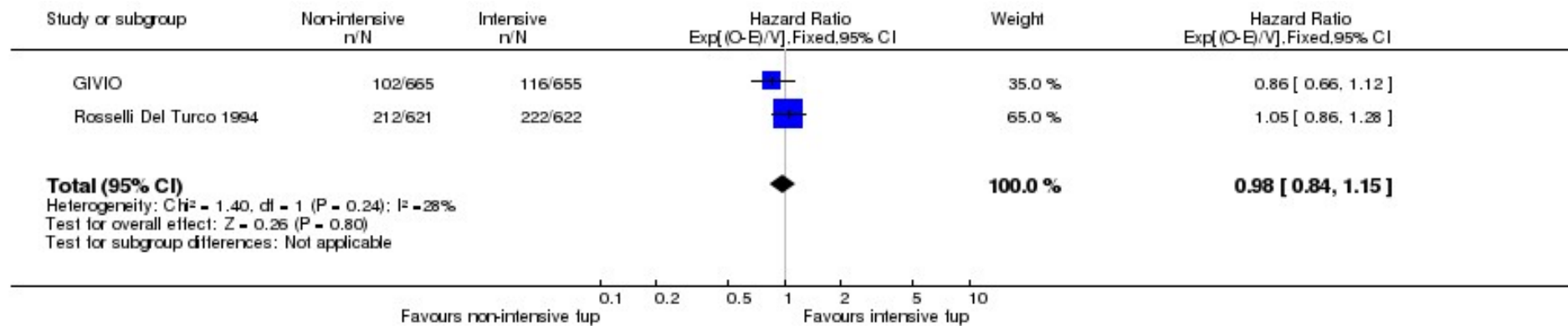


Before intensive monitoring programs are introduced, studies should evaluate whether newer diagnostic methods or the existence of better treatment modalities warrant intensive monitoring based on a survival advantage to patients.

Follow-up van Kankerpatiënten

Borstkanker

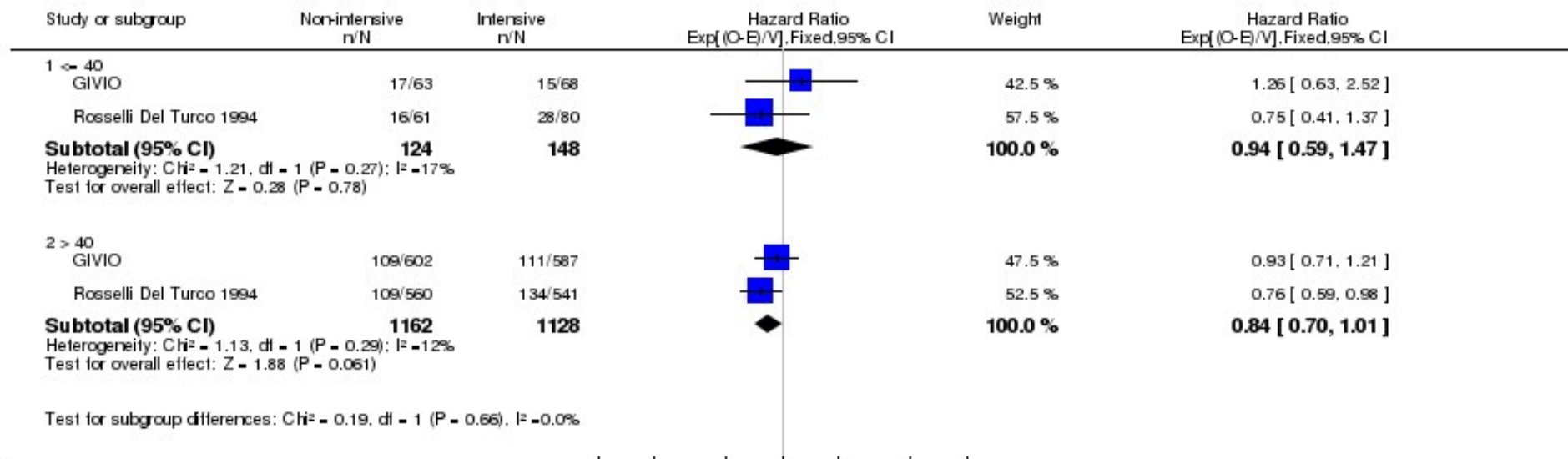
- Overall survival



Follow-up van Kankerpatiënten

Borstkanker

- Disease-free survival



Follow-up van Kankerpatiënten Prostaatkanker

- **Kosten**

Table 3 Cost of prostate cancer follow-up care per survivor—results of a discounted base case 10-year cost minimisation model comparing three different follow-up care strategies with a cohort of 1000 men aged 66 treated curatively for prostate cancer

	Cost of prostate cancer follow-up care per survivor	Percentage of current practice cost	Savings compared to current practice over a 10-year period	
			Per survivor	For a year's cohort of survivors
EAU Guidelines	€1057.32	92 %	€92.49	€236,959
NICE Guidelines	€852.73	74 %	€297.08	€761,119
Current Practice	€1149.81	-	-	-

Follow-up van Kankerpatiënten

Impact op Patiënten?

- **Negatieve impact van follow-up**
 - Verhoogde stress, zeker bij afwijkende waarden waarvoor bijkomend onderzoek gebeurt
- **Positieve impact van follow up**
 - Psychologische ondersteuning en geruststelling



verbeterde patiënt-tevredenheid

Follow-up van Kankerpatiënten

Impact op Patiënten?

- **Negatieve impact van follow-up**
 - **Verhoogde stress, zeker bij afwijkende waarden waarvoor bijkomend onderzoek gebeurt**

Patient-reported FCR and QoL at one year after surgery.

	Score range	Participants (control group)	Non-participants	<i>p</i> -value ^a
Fear of Cancer Recurrence (FCRI)		<i>n</i> = 69	<i>n</i> = 61	
Severity score, mean (sd)	0–36	11.8 (7.0)	10.9 (7.1)	.92
Clinical FCR ^b , <i>n</i> (%)	–	21 (30)	15 (25)	.75
Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-C)		<i>n</i> = 65	<i>n</i> = 57	
Total score, mean (sd)	0–136	111.4 (14.7)	116.7 (15.6)	.25
Trial Outcome Index – TOI mean (sd)	0–84	69.4 (9.1)	72.2 (10.8)	.39

^aMultiple regression model, including age and performance status at the time of surgery, and gender.

^bClinical FCR was defined by a score of ≥ 16 on the FCRI severity subscale.

- **Positieve impact van follow up**
 - **Psychologische ondersteuning en geruststelling , die leiden tot een verbeterde patiënt-tevredenheid**

Follow-up van Kankerpatiënten

Impact op Patiënten?

- **Modellen van follow-up vanuit patiënt-perspectief**
 - **Open access bij borstverpleegkundige versus hospitaal-gebaseerde follow-up**
 - Minder wachttijden
 - Minder angst voor een recidief bij patiënten
 - **Belang van patiënt-educatie**

Follow-up van Kankerpatiënten behandeld in Curatieve Setting

Besluit

- **Intensieve follow-up programma's**
 - **Garanderen geen verbeterde (kanker-specifieke) overleving**
 - **Belangrijke financiële belasting voor het gezondheidssysteem**
- **Herevaluatie van follow-up protocollen**
- **Verschillende modellen – rol van kankerverpleegkundigen**
- **Impact van follow up op patiënt (positief versus negatief)**

Behandeling (module 2)

In de presentatie wordt terminale zorg/fase omschreven als de zorg in de laatste drie maanden. zelf dacht ik dat ik eerder over een paar weken of dagen ging?

Definities van zorg



Definities van zorg

- **Palliatieve zorg is een benadering die de kwaliteit van het leven verbetert van patiënten en hun naasten, die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard.**

Definities van zorg

- **Bij palliatieve zorg:**
 - **is niet de genezing van de patiënt het doel, maar een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven**
 - **is de dood een normaal, natuurlijk proces, dat niet vertraagd of versneld wordt**
 - **is er aandacht voor lichamelijke én psychische klachten**
 - **worden de psychologische en spirituele aspecten in de zorg geïntegreerd benaderd**
 - **is er emotionele ondersteuning voor de patiënt en zijn naasten**
 - **is er begeleiding bij existentiële vragen**
 - **wordt, indien nodig, vanuit een team zorgverleners gewerkt, zodat aan alle noden van patiënten en naasten tegemoet kan worden gekomen, indien nodig ook na het overlijden van de patiënt (ondersteuning bij verliesverwerking)**

Definities van zorg

- **Levensende zorg:**
 - **Zorg tijdens de einde leven periode als het lichaam faalt en dood nabij is**
 - **Meestal enkele dagen tot weken**

Is er vanuit wetenschappelijk onderzoek informatie over of de verschillende behandelingen of hetzij een combinatie van deze behandelingen van kanker een verschillende impact hebben op het mentale welzijn van kankerpatiënten?

Impact van kanker op het mentale welzijn

- **Kenmerken van kanker en risico's voor psychologische en gedragsproblemen**

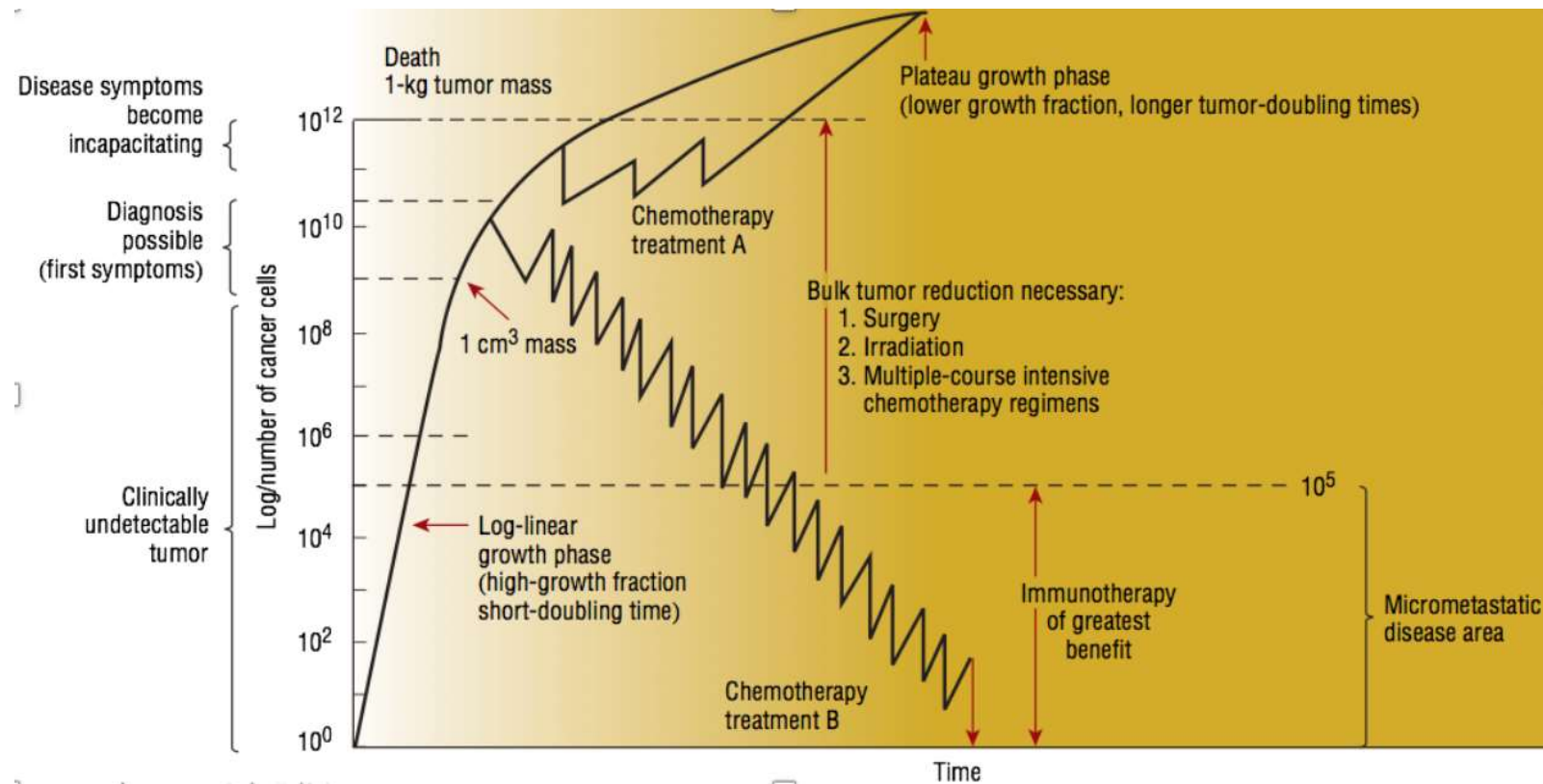
Cancer characteristics			
Morbidity risk	Extent of disease	Magnitude of treatment	Prognosis
Low	Localized/Stage I or II at diagnosis	Usually single modality (e.g., surgery or RT)	Favorable (e.g., 70–95% 5-year survival)
Moderate	Regional/Stage III at diagnosis; first recurrence for initially Stage I disease	Often combination therapy (e.g., surgery with RT for nodal disease; surgery with adjuvant chemotherapy)	Guarded (e.g., 40–60% 5-year survival)
High	Distant/Stage IV at diagnosis; first recurrence for regional disease or all stages of rapidly progressive disease (e.g., lung or pancreatic cancer)	Possibility of surgery or RT for debulking/palliation. Systemic chemotherapy is likely; possibility of invasive treatments for pain/symptom control	Dismal (e.g., 15–40% 1-year survival; 4–15% 5-year survival)

Note. RT = radiotherapy.

Hoe belangrijk is het om chemotherapie en/of immunotherapie op vooraf bepaalde tijdstippen toe te dienen en hier niet van af te wijken (bijvoorbeeld om de twee weken)? Wat is het effect wanneer dit niet wordt nageleefd? (context: ik zie dat er in het ziekenhuis waar ik werk amper wordt afgeweken van een behandelingsschema, echter vragen patiënten wel vaak naar een week uitstel om er eens tussenuit te kunnen met hun gezin bijvoorbeeld. Vandaar dat ik me afvraag wat het medische belang hiervan is, aangezien het psychosociale wat aan de kant wordt geschoven).

Impact van uitstellen van behandelingen

- Cell kill hypothesis van Norton-Simon: een dosis van chemotherapie dood een constante fractie van tumorcellen. De overblijvende cellen hergroeien tussen de behandeling



Wordt er vaak DNA-onderzoek uitgevoerd om de optie doelgerichte therapie te bekijken? Is dit standaard of bijvoorbeeld vaker bij een bepaald type kanker? Ik heb deze behandeling nog maar weinig weten toepassen.

DNA standaardbepalingen

• Terugbetaalde DNA Analysen

Tumortype	DNA analysen	Modaliteit
Gemetastaseerd colorectaal carcinoom	<p>BRAF (exon 15 (codon 600))</p> <p>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</p> <p>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</p>	<p>Prognose/therapie</p> <p>Therapie</p> <p>Therapie</p>
Longcarcinoom	<p>BRAF (exon 15 (codon 600))</p> <p>EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21),</p> <p>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</p> <p>MET exon 14 skipping</p> <p>HER2 (exon 20)</p> <p>ALK (exon 20, exon 21, exon 22, exon 23, exon 24, exon 25) therapie</p>	<p>Therapie</p> <p>Therapie</p> <p>Prognose</p> <p>Therapie</p> <p>Therapie</p> <p>Therapie</p>

DNA standaardbepalingen

• Terugbetaalde DNA Analysen

Tumortype	DNA analysen	Modaliteit
Weke delen tumoren	c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, exon 18, intron10/exon11 boundary)	Diagnose
	PDGFRA (exon 12, exon 14, exon 18)	Diagnose/therapie
Gemetastaseerd melanoom of melanoom met lymfekliermetastase stadium III	BRAF (exon 15 (codon 600))	Therapie
	c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)	Diagnose
	NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))	Diagnose
	TERT promotor (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))	Diagnose/prognose
Hooggradig niet-mucineus epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom	BRCA1 (alle coderende exonen en de splice site regio's)	Therapie
	BRCA2 (alle coderende exonen en de splice site regio's)	Therapie

DNA standaardbepalingen

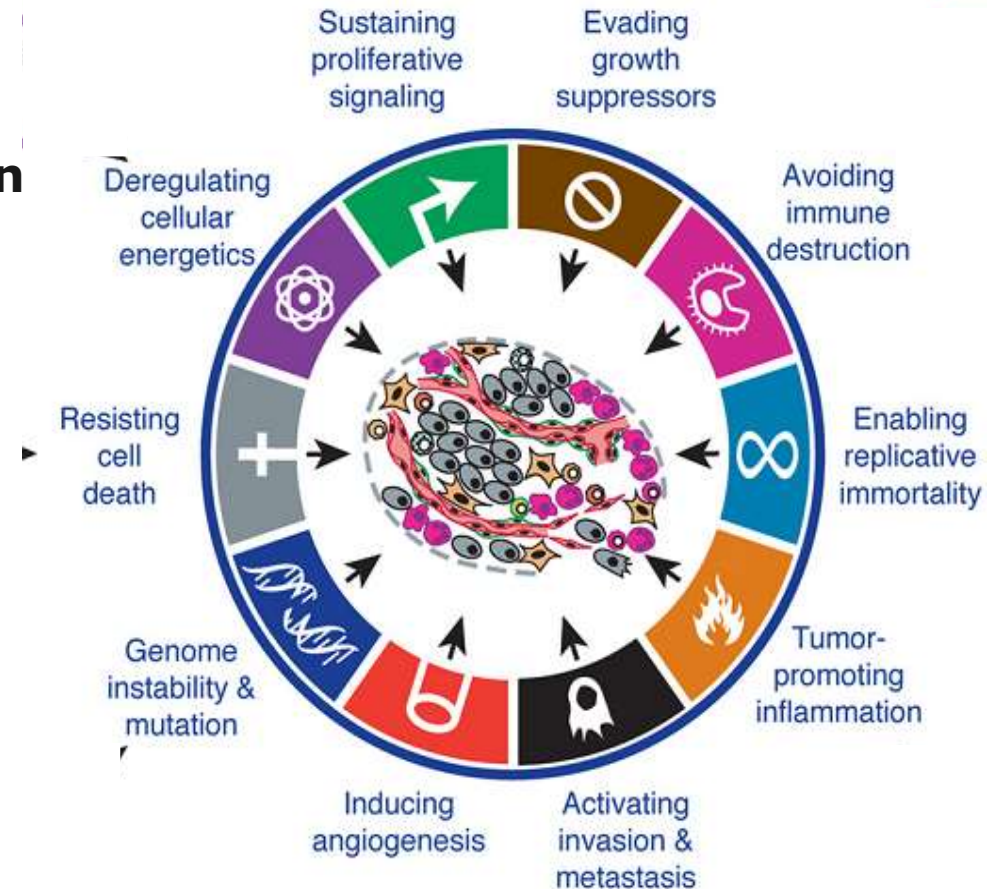
- **Terugbetaalde Fusie Analysen**

Tumortype	DNA analyses	Modaliteit
Longcarcinoom (RNA-seq) waarbij geen enkele driver mutatie werd gevonden (met NGS of andere moleculaire techniek) of van een patiënt die nooit/weinig heeft gerookt	ALK	Therapie
	MET exon 14 skipping	Therapie
	NTRK1, NTRK2, NTRK3	Therapie
	RET	Therapie
	ROS1	Therapie

**Doelgerichte therapie is voor mij iets eerder
onbekends, bij welke types kanker wordt deze
behandeling vooral gebruikt?**

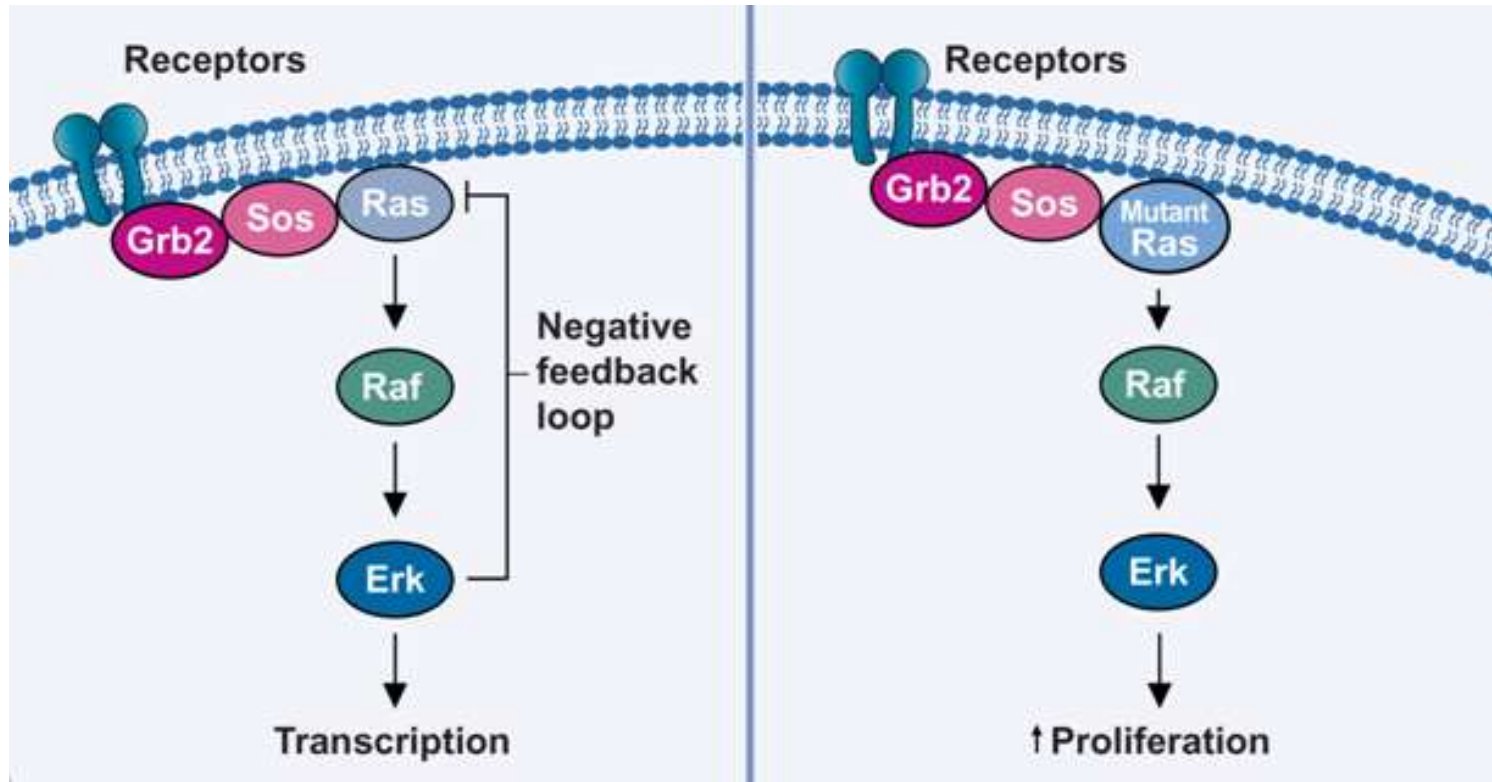
Doelgerichte therapie

- Kenmerken van kanker
 - Mutaties en instabiliteit genoom
 - Zelfvoorziening groeisignalen
 - Ongevoeligheid anti-groeisignalen
 - Ontregeling cellulaire energie
 - Ontsnappen aan apoptose
 - Angiogenese
 - Onbeperkt delingspotentialiaal
 - Tumor-stimulerende ontstekingsreactie
 - Weefselinvasie en metastasering
 - Ontsnappen aan immuunsysteem



Doelgerichte therapie

- Targets voor kankerbehandeling



Doelgerichte therapie

- **Geneesmiddelen die interfereren met zelfvoorziening in groeisignalen**

Target	Tumor type	Geneesmiddel
AR	Prostaat	Anti-androgenen, Cyp 17 inhibitoren (abiraterone acetaat), antiandrogenen (enzalutamide)
HER2-neu	Borst, maag	Trastuzumab, lapatinib
EGFR	Long, colon, hoofd-en hals	Cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
ER	Borst	Tamoxifen, fulvestrant, aromatase inhibitoren
BRC-ABL	CML, GIST	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, regorafenib, bosutinib*
EML4-ALK	Long	Crizotinib, alectinib, ceritinib
Bruton's TK	Lymfoom, CLL	Ibrutinib

AR: androgeen receptor; DHT dihydrotestosteron; EGFR: epidermal growth factor receptor; EGF: epidermal growth factor ER: oestrogeenreceptor; E: oestrogeen; CML: chronische myeloide leukemie; GIST: gastrointestinale tumor; TK: thyrosine kinase; CLL: chronische lymfatische leukemia; * enkel CML

Doelgerichte therapie

- **Geneesmiddelen die interfereren met zelfvoorziening in groeisignalen**

Target	Tumor type	Geneesmiddel
Braf	Maligne melanoom	Vemurafinib, abrafinib, cobimetinib (BRAF V600-mutatie)
PTCH, SMO	Basaal celcarcinoom	Vismodegib
Jak	Myelofibrose	Ruxotilinib
RET	Medullair schildklier carcinoom	Vandetanib, cabozantinib
MET	Maligne melanoom	Trametinib
Fosfatidylinositol 3-kinase	Lymfoom	Idelalisib
Mutikinase	Papillair schildklier	Lenvatinib

Doelgerichte therapie

- **Geneesmiddelen die interfereren met angiogenese**

Target	Tumor type	Geneesmiddel
mTOR	Nier	Temsirolimus, everolimus
VEGF	Nier, colorectaal, borst, glioblastoom	Bevacizumab, thalidomide, aflibercept, regorafinib
VEGFR	Nier, schildklier	Sunitinib, sorafinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib

mTOR: mammalian target of rapamycin; VEGF: vascular endothelial growth factor: R: receptor

**Is een ijskap efficiënt bij elke vorm van
chemotherapie waarbij haarverlies een
bijwerking is?**

Haarverlies bij chemotherapie

- **Primaire effectiviteitsanalyse gebaseerd door patiëntenscore op 21 dagen na laatste chemotherapie toedienen**

	Treatment success (hair loss \leq 50%)	Treatment failures (hair loss >50%)	Total
	<i>N</i> (% _{row})	<i>N</i> (% _{row})	<i>N</i> (% _{col}) [median dur]
Overall	56 (54)	48 (46)	104 (100)
CT regimen			
EC × 4	35 (54)	30 (46)	65 (62) [63 days]
EC × 4 + DTX × 4	17 (55)	14 (45)	31 (30) [154 days]
EC × 4 + PTX × 12	1 (50)	1 (50)	2 (2) [143 days]
Other	3 (50)	3 (50)	6 (6) [68 days]

Verhoogt bestraling en/of chemotherapie de kans op herval?

Effecten van behandeling

- **Behandelingen worden gegeven op kans op herval te verkleinen of ziekte te genezen**
- **Nevenwerkingen kunnen als late effecten geven**

Effecten van behandeling

- 2^e tumoren na bestraling

				Age 1st cancer	Age 2nd cancer			
2nd cancer	1st cancer	Cases	Controls	Average	Average	Max	BEIR VII	Ratio
Breast	Childhood	16	na	6 yrs	30 yrs	80 Gy	2.06	15.81
Breast	Childhood	107	389	16 yrs	36 yrs	60 Gy	1.43	5.29
Glioma	Childhood	35	123	0-4 yrs	15 yrs	50 Gy	2.75	8.33
Glioma/PNET	Childhood	68	68	5-9 yrs	24 yrs	40+ Gy	1.23	15.51
Meningioma	Childhood	58	196	5-9 yrs	26 yrs	50 Gy	1.10	1.03
Meningioma	Childhood	109	109	5-9 yrs	30 yrs	40+ Gy	0.90	0.18
Thyroid	Childhood	22	82	7 yrs	21 yrs	76 Gy	3.58	0.79
Thyroid	Childhood	14	na	6 yrs	24 yrs	75 Gy	3.88	0.97
Thyroid	Childhood	115	na	10 yrs	28 yrs	40+ Gy	2.79	2.02
Bone sarcoma	Childhood	64	204	7 yrs	17 yrs	60+ Gy	na	-
Bone sarcoma	Childhood	59	220	na	na	55 Gy	na	-
Bone sarcoma	Childhood	32	160	8 yrs	15 yrs	83 Gy	na	-
Soft tissue sarcoma	Retinoblastoma	31	89	<2 yrs	15 yrs	112 Gy	na	-
Soft tissue sarcoma	Childhood	23	113	8 yrs	21 yrs	50 Gy	na	-
Sarcoma	Childhood	105	422	9 yrs	21 yrs	76 Gy	na	-

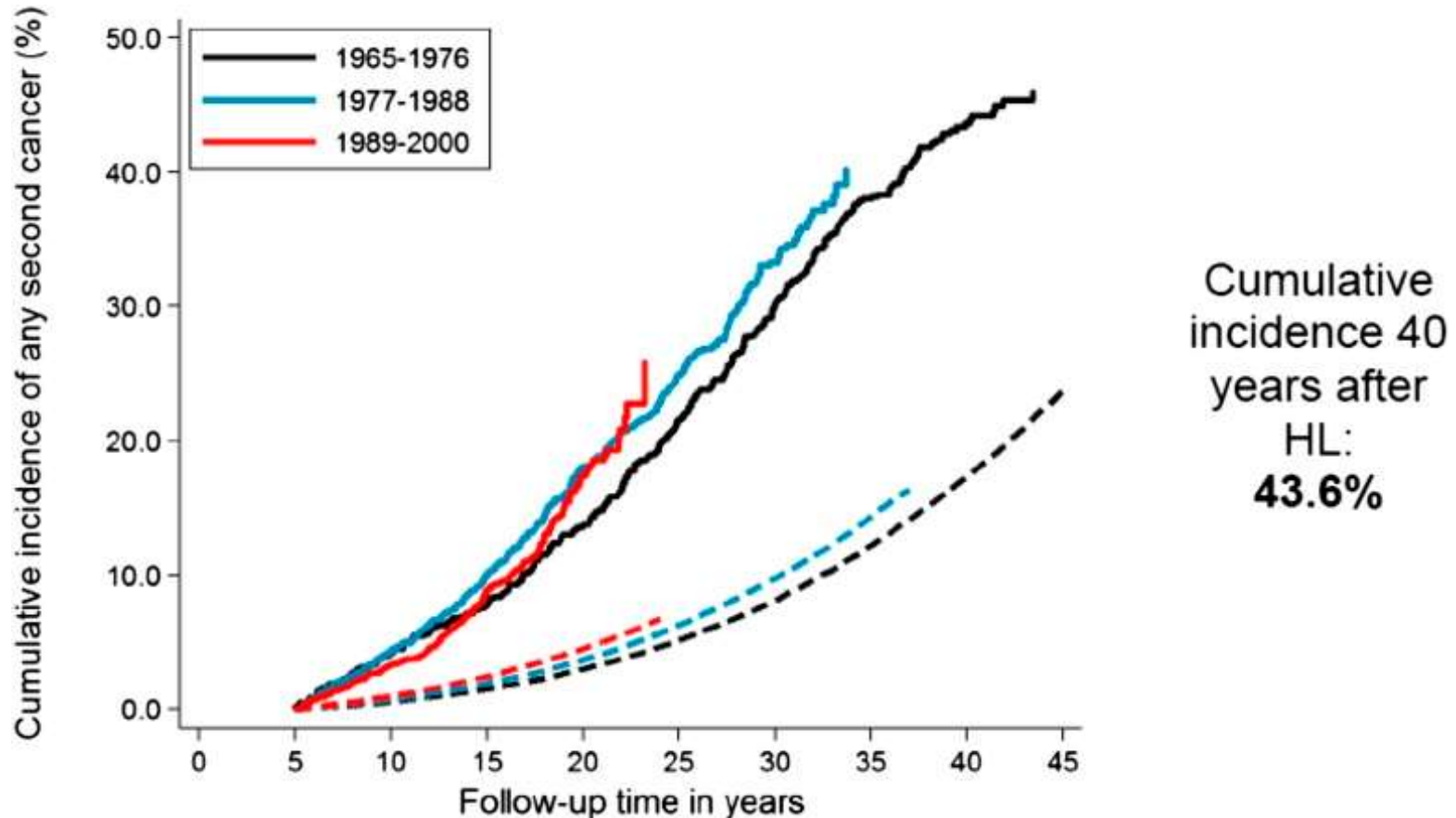
Effecten van behandeling

- 2^e tumoren na bestraling

				Age 1st cancer	Age 2nd cancer			
2nd cancer	1st cancer	Cases	Controls	Average	Average	Max	BEIR VII	Ratio
Breast	Hodgkin's disease	105	266	22 yrs	41 yrs	61 Gy	1.10	7.34
Lung	Breast	61	120	50 yrs	68 yrs	23 Gy	1.17	5.87
Lung	Hodgkin's disease	227	455	49 yrs	59 yrs	60+ Gy	1.43	9.56
Bone sarcoma	Cervix	15	155	45-54 yrs	67 yrs	10+ Gy	na	-
Soft tissue sarcoma	Cervix	46	598	45-54 yrs	67 yrs	10+ Gy	na	-
Sarcoma	Breast	14	98	55 yrs	62 yrs	80 Gy	na	-
Oesphagus	Breast	252	488	59 yrs	74 yrs	45 Gy	0.61	7.64
Stomach	Testes & Hodgkin's disease	42	126	34 yrs	51 yrs	40 Gy	0.43	0.52
Colon	Cervix	409	759	45-54 yrs	68 yrs	40+ Gy	0.36	-
Rectum	Cervix	488	901	45-54 yrs	68 yrs	60+ Gy	0.10	5.04
Uterus Corpus	Cervix	313	469	45-54 yrs	68 yrs	200+ Gy	na	-
Ovary	Cervix	309	560	45-54 yrs	68 yrs	60+ Gy	0.32	31.89
Bladder	Cervix	273	520	45-54 yrs	68 yrs	60+ Gy	1.38	19.78

Effecten van behandeling

- 2^e tumoren na chemotherapie



Cumulative incidence of solid malignancy after HL according to calendar period of treatment. Solid lines represent the observed incidence; and dashed lines the expected incidence in the general population.

In hoeverre is er al onderzoek naar het effect van (intermittent) fasting op het bevorderen van de kankerbehandeling of het verkleinen van de kans op herval?

Effecten van intermittent fasting in kanker

- **Intermittent fasting (IF)**
 - **Episodic periods of little or no calorie consumption**
- **Time-restricted feeding (TRF)**
 - **A form of intermittent fasting that requires limiting the consumption of calories to a window of time, typically between 4 and 12 h daily**
- **Prolonged fasting**
 - **Prolonged, periodic fasting that lasts >24 h**
- **Fasting-mimicking diet (FMD)**
 - **Generalized term for low-calorie diet that is low in protein and carbohydrates but high in unsaturated fat and provides between 10% and 50% of calories of normal ad libitum intake**

Effecten van intermittent fasting in kanker

- Klinische studies

TABLE 4. Clinical Studies

STUDY	STUDY TYPE	TUMOR TYPE	PATIENT POPULATION	FASTING SCHEDULE	OUTCOME
de Groot 2015 ¹⁴⁰	Randomized pilot study	HER2-negative breast cancer, stage IV/III	13 patients receiving (neo)-adjuvant chemotherapy	Randomized to fast 24 h before and after chemotherapy vs diet compatible with guidelines for healthy nutrition	<ul style="list-style-type: none"> Fasting well tolerated Fasting reduced hematologic toxicity Fasting may promote the recovery of chemotherapy-induced DNA damage
Dorff 2016 ¹⁴¹	Feasibility study	Breast, ovarian, and uterine cancers, any stage	20 patients receiving platinum-based chemotherapy	Fasting before chemotherapy for 24, 48, or 72 h	<ul style="list-style-type: none"> Fasting feasible and safe Trend toward decreased rates of neutropenia and neuropathy in fasting cohorts Less DNA damage in fasting cohorts
Zorn 2020 ¹⁴²	Pilot study	Gynecologic cancers, any stage	30 patients undergoing (neo)-adjuvant chemotherapy with a minimum of 4 cycles of the same chemotherapy protocol	Short-term fasting for 96 h during one-half of planned chemotherapy cycles and a regular diet during the remaining cycles	<ul style="list-style-type: none"> Fasting associated with higher ketone bodies and lower circulating insulin and IGF-1 levels Decreased frequency and severity of stomatitis, headaches, and weakness; decreased total toxicity score, fewer chemotherapy delays during fasting No improvement in patient reported quality of life, chemotherapy induced neuropathy or fatigue
Badar 2014 ¹⁴³	Feasibility study	Various cancers (breast, non-Hodgkin lymphoma, acute myeloid leukemia, nasopharynx, ovarian, and colon)	11 patients receiving chemotherapy	Patients received chemotherapy during Ramadan fasting	<ul style="list-style-type: none"> Fasting safe and well tolerated
Safdie 2009 ¹⁴⁴	Case series	Various cancers (breast, prostate, ovarian, uterine, nonsmall cell lung, and esophageal)	10 patients receiving chemotherapy	Patients underwent fasting before (48-140 h) and/or after (5-56 h) chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Fasting safe and well tolerated Reduced fatigue, weakness, and gastrointestinal adverse events reported while fasting
Bauersfeld 2018 ¹⁴⁵	Randomized pilot study	Breast and ovarian cancer, any stage	34 patients receiving chemotherapy	Patients randomized to a short-term fasting diet in the first one-half of chemotherapy, followed by a normocaloric diet or randomized to the normocaloric diet, followed by the short-term fasting diet	<ul style="list-style-type: none"> Patients undergoing the fasting diet had improved quality of life and fatigue within 8 d of chemotherapy
de Groot 2020 ¹⁴⁶	Randomized phase 2 study	HER2-negative breast cancer, stage IV/III	131 patients receiving neoadjuvant chemotherapy	Fasting-mimicking diet (FMD) (4-d plant-based low amino-acid substitution diet with soups, broths, liquids, and tea) 3 d before and during neoadjuvant chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> No difference between grade 3/4 toxicity during chemotherapy between patients in the fasting cohort and the usual care cohort FMD cohort more likely to have Miller-Payne 4/5 pathologic response Patients with greater adherence to the FMD had a higher percentage of Miller-Payne scores of 4/5
Marinac 2016 ¹⁴⁷	Prospective	Breast cancer, early stage	2413 patients completed 24-h dietary recalls collected at baseline, y 1, and y 4	Dietary recalls used to estimate nightly fasting duration	<ul style="list-style-type: none"> Fasting <13 h per night associated with a 36% increased risk of breast cancer recurrence compared with those fasting for ≥13 h per night

Effecten van intermittent fasting in kanker

- **Additional trials are needed to elucidate the risks and benefits of fasting for patients with cancer**
- **Intermittent fasting is not currently recommended in patients undergoing active cancer treatment outside the context of a clinical trial.**
- **Intermittent fasting may be considered in adults seeking cancer-prevention benefits through means of weight management, but whether IF itself affects cancer-related metabolic and molecular pathways remains unanswered**

**Welke medicijnen zijn er om zo min mogelijk last te hebben van mogelijke nevenwerkingen?
(bijv. bij misselijkheid)**

Geneesmiddelen ivm voorkomen/behandelen van neveneffecten

Neveneffecten	Geneesmiddelen
Misselijkheid en braken	Dopamine antagonisten 5HT-3 antagonisten Neurokinine-1 inhibitoren
Diarree	Anti-diarrhetica
Constipatie	Laxativa
Chemotherapie-geïnduceerde cystitis	Mesna
Bloedarmoede	Erythropoeïtines
Leukopenie	Granulocyte-stimulating factor

