

Maatwerk voor opsporing en behandeling van kanker

LUMC Research Report december 2023



Kanker is doodsoorzaak nummer 1 in Nederland.

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

Ons onderzoek naar vroege opsporing via bloed



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

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

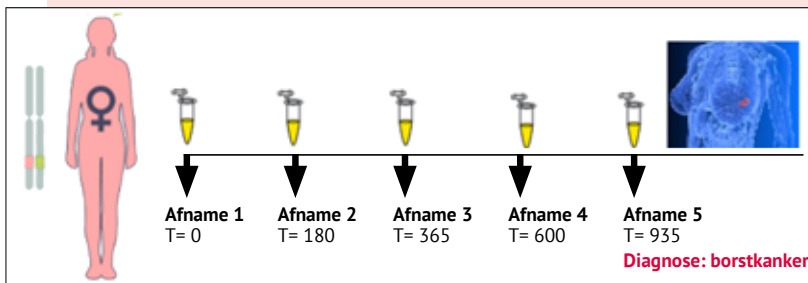
* o.a. Erasmus MC / Clinical and Cancer Proteomics in Rotterdam



tussen vrouwen met en vrouwen zonder borstkanker. Maar ook vonden we bij vrouwen die erfelijk belast zijn eiwitten die verband houden met de ontwikkeling van kanker zelfs al één tot twee jaar vóór detectie van de tumor.

We hebben deze resultaten gepresenteerd tijdens het Europese congres over borstkanker (EBCC congres) in het najaar van 2022, waarna het onderzoek veel media-aandacht heeft gekregen.

- In de studies naar de afwijkende eiwitten in het bloed kunnen we vrij precies patiënten herkennen met een vroeg stadium van darmkanker en alvleesklierkanker (>90 procent). Vooral bij de erfelijke vorm van alvleesklierkanker geeft vroege opsporing grotere kansen op overleving. Bij darmkanker kan onze bloedtest helpen het aantal patiënten te verminderen dat onnodig een coloscopie moet ondergaan. Dat bespaart patiënten een vervelend onderzoek én zorgkosten.
- We zijn op weg om bloed, verkregen uit een simpele vingerprik, te onderzoeken op afwijkende eiwitten. De test, waarbij een enkele druppel bloed op een kaartje wordt gebracht, kan thuis worden uitgevoerd en daarna per post worden verzonden. De toepassing voor een bevolkingsonderzoek komt daarmee dichterbij. Uit de eerste onderzoeken blijkt dat de methode robuust is.



Vroege diagnose van borst-, dikkedarm- en alvleesklierkanker

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

Wat we hebben bereikt

Met de landelijke TESTBREAST-studie willen we door middel van een eenvoudige bloedtest een nieuwe methode ontwikkelen voor vroege opsporing van borstkanker bij jonge vrouwen die erfelijk zijn belast. Met deze test kunnen we veranderingen in de eiwitten vroeg opsporen zodat er vroeg naar een geschikte behandeling kan worden gezocht, liefst voordat de tumor zich ontwikkelt. In samenwerking met het Erasmus MC vonden we afwijkende eiwitten in het bloed die het verschil laten zien

Wat we nog willen bereiken

Op de korte termijn willen we onze bloedtest naar afwijkende eiwitten evalueren binnen bestaande programma's voor vroege opsporing van erfelijke borstkanker en alvleesklierkanker en uit te breiden naar alle universitaire medische centra. Voor een beter toegepast screeningsbeleid, naast de gangbare technieken als mammografie, radiodiagnostiek en MRI, zijn heldere aanbevelingen nodig.

Op de lange termijn is het onze ambitie te achterhalen hoe de veranderingen in de eiwitten in het bloed samenhangen met het verloop van de ziekte. Als we agressieve en minder agressieve tumoren beter van elkaar kunnen onderscheiden, kunnen we de behandeling preciezer afstemmen. We streven naar een aanpak gericht op de individuele patiënt in plaats op van een groep patiënten. Met deze methode zijn we ook in staat om tijdens de behandelingen te monitoren of de therapie aanslaat of niet en hierop te anticiperen. Denk bijvoorbeeld aan het eerder stoppen van behandelingen, snel overschakelen naar een andere behandeling of natuurlijk een succesvolle behandeling bespreken met de patiënt. Op basis van weefselonderzoek kunnen we het onderscheid tussen verschillende tumoren al goed maken.

Kanker opsporen en beter behandelen met artificiële intelligentie

Nieuwe onderzoeksmethoden Artificiële Intelligentie (AI)

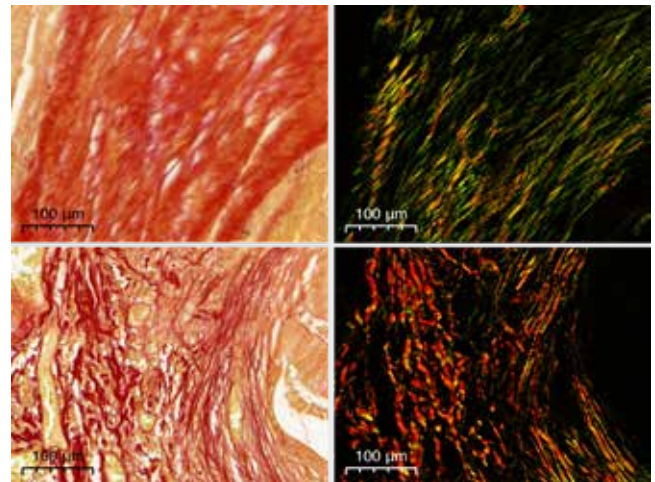
Door het toenemende aantal patiënten met kanker en benodigde onderzoeken wordt de werklust van pathologen steeds hoger. Er wordt daarom onderzoek gedaan naar digitalisering in de pathologie als ondersteuning, zodat de patholoog het plaatje op de computer kan bekijken. Tegenwoordig kan ook de computer zelf ondersteunen in het onderzoeken van deze plaatjes, door artificiële intelligentie. Hierdoor zijn er veel mogelijkheden in het sneller maar ook uitgebreider bekijken van weefselsoorten op de plaatjes, die ook gekoppeld kunnen worden aan overleving of behandeluitkomsten.

We hebben samen met een andere onderzoeksgroep* een methode ontwikkeld waarbij we kijken of een computer ons meer inzicht kan geven in verschillende patronen in darmkanker. Door de afbeeldingen van darmkanker in kleine stukjes te knippen ('tegels'), kan een computer kijken naar overeenkomsten op de tegels en deze groeperen ('clusteren'). Een cluster kunnen wij vervolgens koppelen aan overleving of behandeluitkomsten, waarbij kleine details wellicht worden gevonden die ons meer inzicht geeft in het ziekteproces en voor een gepersonaliseerde behandeling.

* *New York Langone*

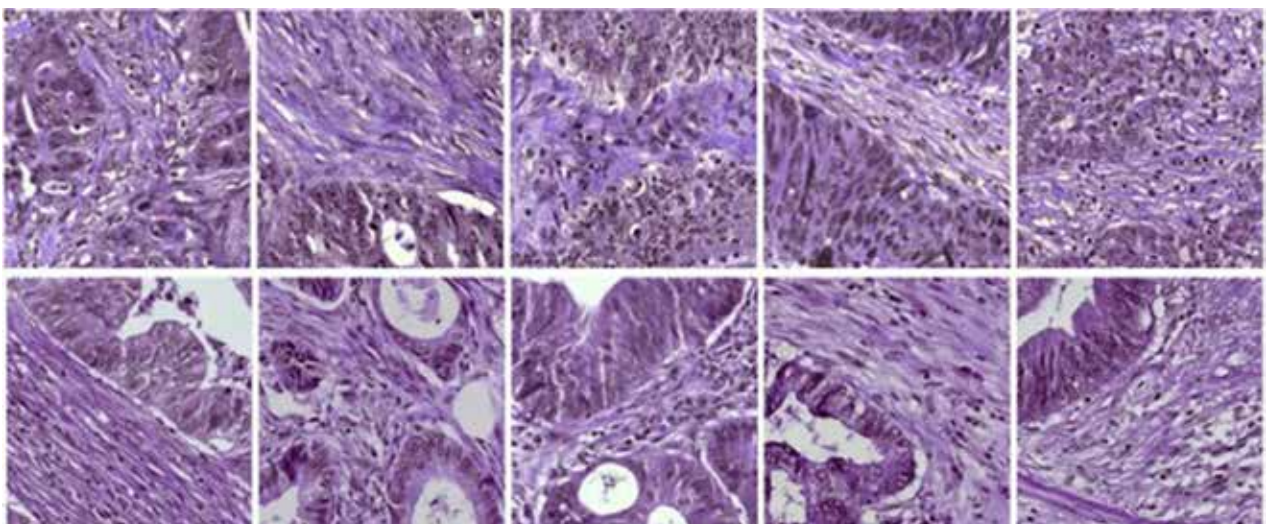
Collageen, structuur van de tumor

Collageen komt veel voor in onze huid en zorgt daar voor een stevige en gezonde huid. Als wij ouder worden, verliezen we steeds meer collageen. Hierdoor krijgen we op latere leeftijd rimpels. Collageen is ook terug te vinden in een tumor. Net



zoals in onze huid zorgt het ook in een tumor voor stevigheid en ondersteuning. Zo helpt collageen om een tumor te laten groeien en weerstand te bieden tegen onze behandelingen. Het collageen in een tumor kan hierdoor dus een belangrijk doelwit worden in onze strijd tegen kanker.

Sinds kort onderzoeken wij daarom dit tumor collageen met behulp van een geavanceerde laser microscoop. Verrassend genoeg ontdekten wij kortgeleden dat het collageen in een tumor een andere vorm aanneemt zodra een tumor begint te verspreiden. In een groter onderzoek met patiëntenmateriaal willen wij daarom onderzoeken of onze nieuwe collageen meetmethode kan voorspellen welke patiënt een groot risico loopt op uitzaaiingen en welke niet.



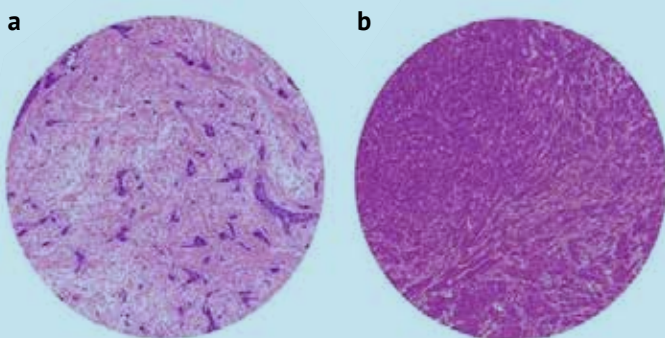
Wereldwijd laten verschillende onderzoeken, ook het onze, een nieuwe visie zien op het kankerproces. De omgeving van de kankercellen in de tumor, de zogenaamde micro-omgeving van de tumor met het zogeheten bindweefsel of stroma, speelt een veel belangrijkere rol dan voorheen werd gedacht. Het bindweefsel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

Gerichte behandeling van borst-, dikkedarm- en alvleesklierkanker

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

oor de voorspellende waarde van de TSR voor het ziektebeloop van de patiënt heeft deze goedkope biomarker de potentie om

Bindweefsel of stroma



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

de behandeling van borst- en darmkanker te verbeteren en kan het een belangrijke rol spelen bij de behandelkeuze voor het al dan niet geven van chemotherapie of radiotherapie en dus betere, op de individuele patiënt afgestemde therapie.

Wat we hebben bereikt

- We kunnen op basis van weefselonderzoek dus beter onderscheid maken tussen agressieve en minder-agressieve tumoren. Daardoor kunnen we een beter, op de individuele patiënt afgestemd behandelplan voorstellen, met daarin het advies wel of geen behandeling met chemotherapie.

Onze UNITED-studie is een Europese studie die internationaal pathologen traint en de methode op basis van weefselonderzoek valideert, zodat deze methode kan worden opgenomen in de internationale richtlijnen voor de behandeling van kankerpatiënten.

Deze studie, in samenwerking met 12 landen en 27 ziekenhuizen, is afgelopen januari 2023 afgesloten. De uitkomsten bevestigen zeer sterk onze eerdere resultaten. Als tweede bevinding van deze studie hebben we gezien dat patiënten met veel stroma minder goed reageren op chemotherapie. Dit betekent dat voor deze patiënten een andere behandeling kan worden gekozen in samenspraak met de oncoloog.

Daarnaast bieden de uitkomsten van deze studie de mogelijkheid om met de farmacie samen te werken op zoek naar nieuwe behandelmogelijkheden.

Wat we nog willen bereiken

Op de korte termijn willen we de TSR aan de internationale richtlijnen toevoegen. De medische wereld kent een classificatie waarmee de mate van uitbreiding van de ziekte wordt weergegeven. Deze classificatie geeft richtlijnen voor behandeling en stelt medici wereldwijd in staat te overleggen over de karakteristieken van een tumor bij een patiënt en de resultaten van behandelingen te vergelijken.

Door het voortschrijdend onderzoek van deze studie zijn we nu vooral geïnteresseerd te onderzoeken welke patiënten goed reageren op chemotherapie en welke niet, zodat niet onnodig een behandeling moet worden ondergaan.





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

**Bontius Stichting
LUMC Research Foundation**

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

IBAN NL03 INGB 0657 9199 26

(071) 526 57 49
bontiusstichting@lumc.nl



www.bontiusstichting.nl

Meer informatie

Wilt u meer weten over het onderzoek of heeft u vragen over deze rapportage? Of kent u mensen die interesse hebben om ons onderzoek financieel te steunen? We zijn graag bereid uw vragen te beantwoorden en u persoonlijk uitleg te geven over ons onderzoek. Bel of mail gerust met de Bontius Stichting.

Ons onderzoek wordt mogelijk gemaakt dankzij de financiële steun van tal van organisaties. Heel hartelijk dank!

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



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

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

Kanker vroeg opsporen kan kans op genezing vergroten

Het aantal kankerpatiënten neemt nog steeds toe. Niet alleen door de vergrijzing maar ook door onze levensstijl. Gelukkig wordt de kans om te genezen steeds groter. Die kans willen we vergroten. We willen een eenvoudige en betrouwbare bloedtest ontwikkelen die kanker opspoot als de ziekte nog in een voor- of beginstadium is. We kunnen al vroeg veranderingen in het bloed zien. Vroege opsporing kan levens redden.

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

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

Behandeling op maat

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

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

