

Proteomics voor vroege detectie darmkanker

Onderzoekers van het VU medisch centrum ontvingen recentelijk 560.000 euro subsidie van KWF Kankerbestrijding voor het ontwikkelen van nieuwe tumorspecifieke eiwit-biomarkertests. Deze tests kunnen gebruikt gaan worden voor de vroege detectie van darmkanker. Dr. Remond Fijneman en dr. Connie Jimenez lichten het onderzoek toe waaraan zij de komende jaren gaan werken. Proteomics, een unieke benadering, zal de insteek zijn.

Dr. N.R. Koopen, wetenschapsjournalist

Dit jaar start het bevolkingsonderzoek darmkanker. “Een verheugende ontwikkeling want het gaat levens sparen. Op termijn kunnen zo naar verwachting 2.400 sterfgevallen per jaar worden voorkomen”, volgens dr. Remond Fijneman, onderzoeker bij de afdeling Pathologie van het VUmc Cancer Center Amsterdam (VUmc CCA). Samen met collega-onderzoeker dr. Connie Jimenez, hoofd van het OncoProteomics Laboratorium van de afdeling Medische

Oncologie in datzelfde CCA, vertelt hij over het onderzoek waaraan ze de komende jaren in samenwerking met prof. dr. Gerrit Meijer, patholoog in het VUmc, zullen werken. Bij het bevolkingsonderzoek darmkan-

ker wordt gebruik gemaakt van een fecale immunochemische test (iFOBT). Deze test berust op het vinden van sporen bloed, te weten hemoglobine, in de ontlasting. Hoewel het gebruik van deze test de sterfte aan darmkanker vermindert, worden nog ongeveer 25% van de coloncarcinomen en circa driekwart van de relevante voorstadiën van coloncarcinoom gemist. “Dit is het uitgangspunt van ons onderzoek”, aldus Fijneman. “We hopen tumorspecifieke eiwitmarkers te vinden waarmee we voorloperstadiën van coloncarcinoom kunnen aantonen, zodat we er nog vroeger bij kunnen zijn in de toekomst. We richten ons hierbij zowel op DNA-, RNA- als op eiwitniveau, maar vooral dat laatste is van belang voor dit project”, aldus Fijneman. “We willen eiwitmarkers in de ontlasting aantonen die tumorspecifiek zijn.”



Gerrit Meijer, Connie Jimenez en Remond Fijneman
(foto: © Jaap van Veldhuisen, VU medisch centrum)

Advertentie
GSK
Tyverb

ker wordt gebruik gemaakt van een fecale immunochemische test (iFOBT). Deze test berust op het vinden van sporen bloed, te weten hemoglobine, in de ontlasting. Hoewel het gebruik van deze test de sterfte aan darmkanker vermindert, worden nog ongeveer 25% van de coloncarcinomen en circa driekwart van de relevante voorstadiën van coloncarcinoom gemist. “Dit is het uitgangspunt van ons onderzoek”, aldus Fijneman. “We hopen tumorspecifieke eiwitmarkers te vinden waarmee we voorloperstadiën van coloncarcinoom kunnen aantonen, zodat we er nog vroeger bij kunnen zijn in de toekomst. We richten ons hierbij zowel op DNA-, RNA- als op eiwitniveau, maar vooral dat laatste is van belang voor dit project”, aldus Fijneman. “We willen eiwitmarkers in de ontlasting aantonen die tumorspecifiek zijn.”

Proteomics

“We zijn al een jaar of zes jaar bezig”, vertelt Jimenez. “Ons lab is wereldwijd voorloper op het gebied van proteomics, het analyseren van eiwitsamenstellingen van cellen en weefsels. Dit is een benadering die nog niet veel wordt toegepast in het kankeronderzoek. Door het uitvoeren van kwantitatieve analyses met behulp van massaspectrometrie vonden we in ontlasting van darmkankerpatiënten grotere hoeveelheden van sommige eiwitten en andere eiwitten vergeleken met de ontlasting van gezonde individuen. Met deze ei-

witten gaan we nu verder. Hierbij zijn we met name geïnteresseerd in de transitie van goed- naar kwaadaardig.” De overgang van goed- naar kwaadaardig gaat gepaard met de vorming van alternatieve eiwitten, veroorzaakt door afwijkende splicing van het mRNA, zogenoemde mRNA-splicevarianten. “Met name de verschillende splicevarianten die je bij deze overgang vindt, hebben onze aandacht”, aldus Fijneman. In cellijnen en tumorweefsels kijken de onderzoekers specifiek naar dit soort afwijkende mRNA-splicevarianten en de bijbehorende eiwitten. “Op basis van gevonden sequenties en overeenkomstige eiwitsamenstelling kunnen we met massaspectrometrie datasets gaan doorzoeken.” Hierbij komt het lab van Jimenez kijken. “Je kunt je voorstellen dat dit soort tumorspecifieke gemuteerde peptides en alternatieve eiwitten in zeer kleine hoeveelheden voorkomen en lastig te detecteren zijn. Hiervoor ontwikkelen we ultra-gevoelige multiplex massaspectrometrieassays. Dit is ons al gelukt in cellijnen, de uitdaging is om dit ook in feces te kunnen”, vertelt Jimenez.

Tijdens de laatste jaren van het project, dat vier jaar duurt, zullen gevoelige op antilichaam gebaseerde tests worden ontwikkeld die ook klinisch toepasbaar zijn. Deze tests zijn gericht tegen de beste kandidaat tumorspecifieke eiwitten. “Uiteindelijk willen we gaan testen in dezelfde soort fecesmonsters zoals bij het bevolkingsonderzoek



Patiënt centraal bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Er zijn steeds meer palliatieve behandelingsmogelijkheden voor patiënten met een niet-resectabel gemetastaseerd coloncarcinoom met als doel maximale lokale controle. Dr. Aart Beeker, internist hemato-oncoloog in het Spaarne Ziekenhuis lichtte, tijdens een door Bayer georganiseerde bijeenkomst in Amsterdam de mogelijkheden toe. “De behandelingskeuze wordt gedreven door het kwaliteit-van-levenvraagstuk van de individuele patiënt. Van belang is een multidisciplinaire aanpak om deze keuze zo goed mogelijk te begeleiden”, aldus Beeker.

Dr. N.R. Koopen, wetenschapsjournalist in opdracht van Bayer

In 2011 werd er in Nederland bij 13.254 mensen colorectaal carcinoom (CRC) vastgesteld en was de tienjaarsprevalentie 60.093.¹ Bij 20-25% van de patiënten met deze diagnose worden metastases gevonden op het moment dat de ziekte zich aandient en nog eens 20-25% krijgt metastases in een later stadium, nadat ze vaak al zijn behandeld met verschillende therapieën. De mortaliteit is nog steeds erg hoog, 40-45%.² Slechts een klein deel van deze patiënten komt in aanmerking voor een curatieve behandeling. Als de metastasen beperkt zijn tot de lever en/of de long, is in individuele gevallen genezing mogelijk. Bij het merendeel

voorkomen van de klachten van de ziekte, maar ook het in de hand houden van de bijwerkingen van de behandeling, kortom het behoud van de kwaliteit van leven. Volgens Beeker, is maximale lokale controle van de ziekte, een van de belangrijkste behandeldoelen bij deze groep patiënten.

Multidisciplinaire aanpak

Om een optimale behandelingsstrategie voor een individuele patiënt te bepalen zijn richtlijnen cruciaal. Maar omdat, met name in de heterogene en fragiele populatie van patiënten met gemeta-

Spijverteringskanaal (SPKS), juicht deze trend in de begeleiding van darmkankerpatiënten van harte toe. “Niet iedere patiënt is even mondig en niet iedere arts even geduldig. Het is echter aan de patiënt zich een oordeel te vormen over wat voor hem of haar kwaliteit van leven betekent. Uiteindelijk moet de patiënt de regie houden over zijn eigen behandeling. Iedere ondersteuning hierbij is zeer welkom.”

Kwaliteit van leven bepalen

Het is dus een uitdaging voor de arts inzicht te krijgen in de individuele kwaliteit van leven. Volgens Pon is kwaliteit van leven voor een patiënt buitengewoon belangrijk.

“Standaard kwaliteit-van-levenvragenlijsten hebben weinig waarde,” volgens Beeker. Wat daarom wel wordt ingezet door het palliatieve team, is de zogenoemde LAST-meter, ontwikkelt door het Integraal Kankercentrum Nederland (www.lastmeter.nl). Deze geeft een goed beeld hoe belastend zowel de ziektesymptomen als de behandeling zijn voor de individuele patiënt. Daarnaast kan bij deze patiënten die bijna allemaal oud zijn, een geriatrisch oncologische screening veel informatie opleveren over de persoonlijke omstandigheden van de patiënt. “Vergeet hierbij ook niet te luisteren naar de partner en de familie”, benadrukt Beeker.

Pon propageert ook de LAST-meter. “Consequent één of twee keer per jaar dit gereedschap hanteren, kan echt helpen. Dit wordt ook in de nieuwe CRC-richtlijn geadviseerd. Ook de zogeheten PROMs (*patient reported outcome measures*) die registreert hoe patiënten het effect van hun behandeling zelf ervaren belooft veel goeds in dit opzicht. De PROMs gaat binnenkort ingezet worden door het Dutch Institute of Clinical Audit (DICA) in samenwerking met Darmkanker Nederland en de Nederlandse

Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK).”

Ontwikkelingen

Pon ziet door de ontwikkelingen van de laatste tijd de toekomst steeds hoopvoller. Nieuwe chemo met minder bijwerkingen, nieuwe therapieën zoals *targeted therapy* en ontwikkelingen in de chirurgie leveren naast verlenging, ook behoud van een goede kwaliteit van leven op. Daarnaast is ze positief over de steeds beter georganiseerde multidisciplinaire aandacht voor deze patiënten buiten de medische zorg, zoals aandacht voor de thuissituatie en psychische begeleiding van patiënt en naasten. Beeker is ook positief gestemd. “Naast vroegere opsporing, zullen er steeds agressievere eerstelijns therapie of combinatietherapieën gebruikt gaan worden voor patiënten die het willen of aankunnen. Tevens komen er ook meer mogelijkheden in latere fases van de behandeling, zoals het onlangs geregistreerde regorafenib (Stivarga®) voor patiënten die eerder zijn behandeld met, of niet in aanmerking komen voor beschikbare therapieën.”³ Hoewel de kwaliteit van leven het uitgangspunt moet zijn in het management van uitgezaaid colorectaal carcinoom, blijven studies bij patiënten met metastases belangrijk om *evidence based* informatie te krijgen over de factoren die een rol spelen bij de prognose van de individuele patiënt en het behoud van zijn of haar levenskwaliteit.

worden gebruikt”. Het doel is om met een nieuwe generatie darmkanker-biomarkerstests te komen die naast de huidige FIT-test de gevoeligheid (minder fout-negatieve uitslagen) van het bevolkingsonderzoek doen toenemen en fout-positieve uitslagen, dus onnodige colonoscopieën, voorkomen. “Met name hopen we voorstadia te kunnen aantonen, die niet gevangen worden met de hemoglobinetest, om zo nog meer sterftegevallen aan darmkanker te voorkomen”, vertellen de onderzoekers.

Ambities

Jimenez en Fijneman twijfelen er niet aan of dit ambitieuze doel in vier jaar gehaald gaat worden. “In het onderzoek naar de overgang van een adenoom naar een carcinoom zijn wij als groep wereldwijd toonaangevend en hebben we de afgelopen jaren al veel voorwerk gedaan. Deze benadering is voor ons niet nieuw en past binnen onze langlopende onderzoekslijnen.” Fijneman en Jimenez willen nog geen uitspraken doen over in hoeverre de gevoeligheid van de tests kan verbeteren. Dat dit gaat gebeuren, daarvan zijn ze overtuigd. Aangezien elke procent verbetering extra levens zal gaan besparen, zal dit project zeker succesvol zijn. Al is het alleen maar dat er naast de iFOBT-test nog andere testmogelijkheden komen, die ook voorstadia van darmkanker kunnen aantonen. In het CCA wordt de basis gelegd voor een nieuwe generatie darmkankertests.

“De LAST-meter geeft een goed beeld hoe belastend zowel de ziektesymptomen als de behandeling zijn voor de individuele patiënt”

van de patiënten met stadium IV-darmkanker is echter sprake van niet-resectabele ziekte, zij komen alleen in aanmerking voor palliatieve behandeling. Hoe deze behandeling er uitziet, is afhankelijk van vele klinische en niet-klinische factoren.

Tijd of kwaliteit

Waar twintig jaar geleden de mCRC-patiënt gemiddeld nog maar elf maanden leefde is dit toegenomen tot dertig maanden. “Getallen zullen echter voor de patiënt geen echte waarde hebben. Deze zal zich met name bezighouden met de vraag, wat kan ik nog doen in de tijd die mij rest en in hoeverre word ik daarin beperkt door de behandeling, de bijwerkingen en de progressie van de ziekte”, aldus Aart Beeker die deze patiënten dagelijks op de poli spreekt. Het doel van palliatieve behandeling van uitgezaaide darmkanker is het

staseerd CRC, de gezondheidssituatie en persoonlijke omstandigheden onderling zo verschillen, is het de kunst de richtlijnen toe te passen op het individu. De ESMO-consensusrichtlijnen noemen dit “*A personalized approach to clinical decision making*.”²

Hiervoor is volgens Beeker het multidisciplinair overleg erg belangrijk. Tevens is in sommige ziekenhuizen een team ‘ondersteunende en palliatieve zorg’ beschikbaar die de arts kan helpen de individuele situatie van de patiënt in kaart te brengen, maar vooral is ingericht om de patiënt te begeleiden in zijn fysiek, psychisch en sociaal functioneren. September van dit jaar ontving het Oncologiecentrum van het Spaarne Ziekenhuis voor dit team een kwaliteitskeurmerk ‘palliatieve zorg bij kanker’ van de ESMO.

Jolien Pon, voorzitter van Darmkanker Nederland, onderdeel van de Stichting voor Patiënten met Kanker aan het

Referenties

1. IKNL. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl
2. Schmol HJ, et al. Ann Oncol 2012; 23:2479-516.
3. SmPC Stivarga®(regorafenib), 2013.



Op deze pagina vindt u extra informatie met de scanoptie van onze app