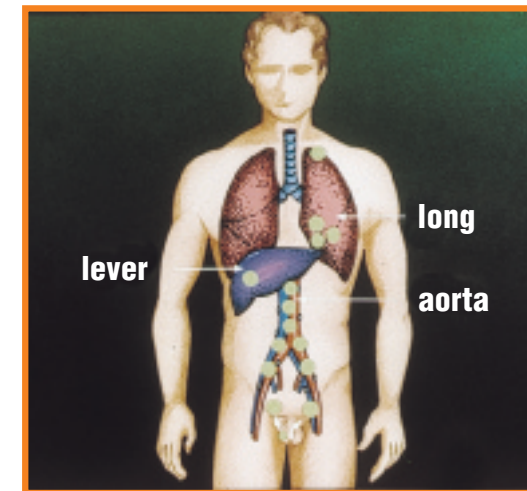


Uitzaaiingen

Wanneer een kanker zich uitbreidt

De overwoekering van vitale organen door secundaire gezwellen, die men uitzaaiingen of metastasen noemt, vormt een groot risico bij kanker. Dit dossier legt uit waarom uitzaaiingen zich ontwikkelen en wat de voornaamste middelen van opsporing en behandeling zijn. Daarnaast stellen we ook verschillende onderzoeksprojecten voor, die momenteel in ons land lopen en de steun van de Federatie genieten.



Uitzaaiingen bij teelbalkanker

De ontwikkeling van een kanker is een lang en complex proces in verschillende fasen. Eerst moeten zich een aantal 'schadegevallen' opstapelen in de genen van een cel, tot ze de werking ervan ontregelen. Wanneer een cel onherstelbaar beschadigd is, doodt ze normalerwijze zichzelf en maakt ze plaats voor een nieuwe, gezonde cel.

Wandelende cellen

Kanker ontstaat, wanneer een cel aan dat reguleringsmechanisme ontsnapt, onsterfelijk wordt en zich op ongecontroleerde manier begint te vermenigvuldigen. Beetje bij beetje ontstaat een microscopisch gezwel.

Om zich verder te ontwikkelen, stimuleert de microkanker de vorming van nieuwe bloedvaten, ter bevoorrading. Het gezwel infiltreert hoe langer hoe meer en vernietigt gezond weefsel. Vroeg of laat maken de kankercellen zich los en gaan ze op wandeling in het lichaam.

Als ze die reis overleven, als ze ontsnappen aan de afweermiddelen van het lichaam, vestigen ze zich

ten slotte in andere organen. Minder dan één op de duizend 'wandelcellen' zou erin slagen om al die etappes door te maken en een uitzaaiing te vormen.

Drie mogelijkheden

Er bestaan verschillende 'verspreidingswegen'. De voornaamste is langs de bloedvaten. Nadat de kankercellen binnengedrongen zijn in de haarvaatjes die het gezwel bevoorraden, voert het bloed ze mee. Ze circuleren in het hele lichaam via de bloedvaten en stoppen ergens.

Daar hernemen ze hun wildgroei en infiltreren ze langzamerhand het weefsel. Ze liggen aan de oorsprong van dochtergezwellen, die op hun beurt in staat zijn om uit te zaaien. Hetzelfde fenomeen kan zich via de lymfevaten voordoen. We stellen dan uitzaaiingen vast in de lymfeklieren in de buurt van het oorspronkelijke gezwel.

Die klieren functioneren als filters en zijn in staat de kankercellen gedurende een bepaalde tijd op hun niveau te houden.

Verspreiding door uitzaaiingen kan ook gebeuren via de natuurlijke holtes in het lichaam (onderbuik, borstvlies...).

Doelorganen

Bepaalde organen (de lever, de longen, de hersenen of de beenderen) zijn bijzonder vatbaar voor uitzaaiingen. Andere (het hart en de spieren) raken nooit getroffen. De verklaring ligt gedeeltelijk bij de anatomie.

Lever en longen zijn echte bloedsponzen, rijk aan kleine bloedvaatjes. De waarschijnlijkheid dat rondzwervende kankercellen er passeren en er halt houden, is groter.

Andere factoren spelen ook een rol. Bepaalde kankercellen ontwikkelen een bijzondere affiniteit voor de 'doelorganen', zoals ook plantengroei varieert volgens het bodemtype.

Wat ook de plaats van een uitzaaiing is, de aard blijft bepaald door de oorspronkelijke kanker. Zo bestaat een botuitzaaiing die uit prostaatkanker voortvloeit, uit prostaatkankercellen; ze zet zich niet om in botkanker.

Een vaak voorkomende situatie

Ongeveer 30 % van de kankerpatiënten heeft op het moment van de diagnose opspoorbare uitzaaiingen. Dat heeft invloed op de genezingskansen, maar ook op de keuze van de behandeling. Daarom stellen artsen bij de diagnose een extensiebalans op om eventuele uitzaaiingen na te gaan.

Bot- of bloedsintigrafie, scanner en nog recenter PET-scan nemen dan ook een onmisbare plaats in. Onder de 70 % van de zieken bij wie de extensiebalans geen afwijkingen vertoont, is maar de helft volledig vrij van uitzaaiing. De andere zijn al drager van micro-uitzaaiingen. Die zijn nog te klein om op te sporen, maar zullen vroeg of laat opduiken.

Daarom gebeuren er heel wat inspanningen om de technieken van medische beeldvorming te verfijnen of andere tekenen te ontdekken die op uitzaaiingsmogelijkheid wijzen.

Meer kans op genezing

Vroegtijdige opsporing laat ook toe de frequentie van uitzaaiingen te beperken en de kansen op genezing te verhogen. Hoe kleiner immers een gezwell, hoe kleiner het risico op verspreiding in andere delen van het lichaam.

Die regel is echter niet absoluut. Het gebeurt dat minuscule kankers

al uitgezaaid zijn en dat (in zo'n 5 % van de gevallen) de ziekte aan het licht komt door een uitzaaiingshaard, terwijl het oorspronkelijke gezwell onopgemerkt blijft. Vrij grote gezwellen daarentegen kunnen ook plaatselijk beperkt blijven. Meer dan de helft van de overlijdens ten gevolge van kanker is te wijten aan uitzaaiingen. Vandaar het belang om kanker te ontdekken voor de verspreiding.

Nieuwe behandelingsmethodes

De biologische mechanismen achter uitzaaiingen identificeren en begrijpen is van kapitaal belang. Tal van onderzoeksteams, waaronder de meest gereputeerde, zijn er mee bezig. Het 'volstaat' om te verhinderen dat de kankercellen zich losmaken van hun burens en in bloed- of lymfevaten binnendringen. Kanker zou dan een banale lokale ziekte worden, zonder al te groot gevaar voor het leven van de mensen. De federatie financiert verschillende projecten in die richting, in de hoop op een dag de kreeft van haar scharen te ontdoen.

*Dr. Didier Vander Steichel,
wetenschappelijk directeur*

Onderzoekers hebben vastgesteld dat wanneer een kankercel uitzaaiingspotentieel verwerft, dat proces gepaard gaat met belangrijke biologische wijzigingen, zoals:

- een genetische gebeurtenis, zoals een mutatie (genwijziging);
- de uiting van nieuwe ceileigenschappen, zoals het verlies van adhesie tussen de cellen;
- het opstarten van een angio-genesis (vorming van nieuwe bloedvaten);
- activiteitsverhoging van bepaalde enzymen (proteasen, collagenase, lysosomiale hydrolase);
- verlies van beweeglijkheid (vermogen van de cellen om te bewegen);
- wijziging van reacties op groeifactoren;
- ontwikkeling van een 'celcamouflage' die toelaat om te ontsnappen aan de herkenning door het afweersysteem;
- vorming van een 'terrein' dat gunstig is voor de inplanting van tumorcellen in verschillende organen.

Vandaag pogen heel wat onderzoekers de manier te begrijpen, waarop die veranderingen zich voordoen. In november laatstleden kregen vijf Belgische teams, die rond die problematiek werken, financiële steun van de Federatie. De teams staan onder leiding van de volgende experts: dr. Marc Bracke;

► De vorming van uitzaaiingen ontcijferen



Longuitzaaiingen

prof. Geert Berx en prof. Frans Van Roy; prof. Ghislain Opdenakker; dr. Pascale Zimmermann; prof. Jan Gettemans. Voor hun onderzoekswerk genieten ze gedurende twee of drie jaar financiële steun van de Federatie (€ 150 000 tot 300 000 per team). De verkregen resultaten zouden moeten toelaten om op middellange

termijn nieuwe behandelingsstrategieën te ontwikkelen. Sommige daarvan zullen als doel hebben niet enkel de kankercellen te doden, maar ook de ontwikkeling van het gezwell en de vorming van uitzaaiingen te beïnvloeden.

*Patricia Servais (PhD),
departement gezondheidspromotie*

EEN ONDERZOEKSPISTE TUSSEN DE ANDERE

Alle dierlijke cellen bezitten aan hun oppervlak moleculen die de aanhechting verzekeren. De gekendste is E-cadherine, een transmembranaire molecule die zich, in aanwezigheid van calcium, verbindt aan een identieke structuur als haar buurcel. Bij agressieve gezwellen komt functieverlies van E-cadherine aan het licht. Onderzoekers hebben evenwel ontdekt dat de activiteit van dat eiwit controleerbaar is, zodat de agressieve cellen hun invasieve capaciteiten verliezen. Zo'n ontdekking opent perspectieven voor nieuwe behandelingen. (PS)

Uitzaaiingen

Vaak is behandeling toch mogelijk

Hoewel de aanwezigheid van een of meer uitzaaiingen (metastasen) de prognose bij kanker minder gunstig maakt, is er de laatste jaren veel vooruitgang geboekt bij de behandeling ervan. We mogen trouwens nog verbetering en uitbreiding van de behandeling van metastasen verwachten.

Vroeger nam men dikwijls een fatalistische houding aan, zodra bij een kankerpatiënt een of meer metastasen waren vastgesteld. Daar is de laatste jaren duidelijk verandering in gekomen, zonder dat men evenwel in 'therapeutische hardnekkigheid' vervalt.

Behandeling op maat

Zo kan men metastasen bij borst- of prostaatkanker vaak gedurende ettelijke jaren afremmen; uitzaaiingen van zaadbalkanker zijn zelfs te genezen. Helaas zijn de vooruitzichten bij andere kankers, vooral met verschillende uitzaaiingen, minder gunstig. Toch kan men ook dan nog klachten (zoals pijn) verminderen of wegnemen, de verdere uitbreiding van het kankerproces tegenhouden en de levenskwaliteit verbeteren. Voor de behandeling van metastasen, die dan in de regel wel niet curatief (volledig genezend) zal zijn, komen verschillende mogelijkheden of een combinatie ervan in aanmerking. Welke methode aangewezen is, hangt van heel wat factoren af: lokalisatie en aard van het primaire (oorspronkelijke) gezwel,

lokalisatie(s) en aantal van de metastasen, eerdere behandelingen, algemene toestand en eventuele andere ziekten van de patiënt enzovoort.

Daarom is steeds een globale beoordeling door de oncoloog en/of specialist(en) noodzakelijk, om dan met de patiënt te bespreken welke behandelingen mogelijk zijn. Ook is overleg nodig over de voor- en nadelen die je van de behandeling mag verwachten. Behandelingen 'op maat' komen dus steeds meer in plaats van 'standaardtherapieën'.

Staal...

Bij primaire kankers is een heelkundige ingreep vaak nog de hoeksteen van de behandeling; bij metastasen is de plaats van chirurgie beperkter. Lymfeklieren die door kankercellen zijn geïnvasieerd, kan men tijdens de operatie voor de primaire kanker verwijderen. Dat is bijvoorbeeld het geval bij borstkanker met aangetaste lymfeklieren in de oksel, al is er vooruitgang geboekt: dankzij de techniek van de 'schildwachtklier' hoeven niet systematisch alle klieren weggenomen te worden. Dat biedt het

grote voordeel dat het probleem van de 'dikke arm' door lymfoedeem veel minder voorkomt. Bij een enkelvoudige (solitaire) orgaanmetastase (of een beperkt aantal metastasen), bijvoorbeeld in de lever, kan men die metastase of een deel van de lever operatief wegnemen. Andere mogelijkheden bij een levermetastase zijn: Radio Frequency Ablation, lasertherapie, locoregionale chemotherapie of embolisatie (afstoppen) van een slagader in de lever om de bloedtoevoer naar de levermetastasen uit te schakelen.

...en straal

Soms kan het heelkundig verwijderen of verkleinen van een metastase ook aangewezen zijn, bijvoorbeeld in geval van compressie (zenuw, bloedvat, hersenen), obstructie (darm, long), bloeding, infectie, perforatie. In bepaalde gevallen kan men grote gezwelmassa's ('bulky disease') operatief verwijderen om het comfort en de levensverwachting te verbeteren. Ook in de bestrijding van pijn ten gevolge van metastasen kan heelkunde een rol spelen, bijvoorbeeld

door operatieve immobilisatie van botmetastasen of pathologische botbreuken of door neurochirurgische zenuwdecompressie of zenuwresectie.

Radiotherapie kan bij bepaalde metastasen haar nut bewijzen. Bij uitzaaiingen in het bot kan lokale bestraling helpen om de pijn te verminderen, bijvoorbeeld bij wervelmetastasen. Ook bij hersenmetastasen kan gerichte radiotherapie of bestraling van de hele hersenen ('whole brain radiotherapy') verdere groei van de uitzaaiingen afremmen of zelfs het volume doen afnemen.

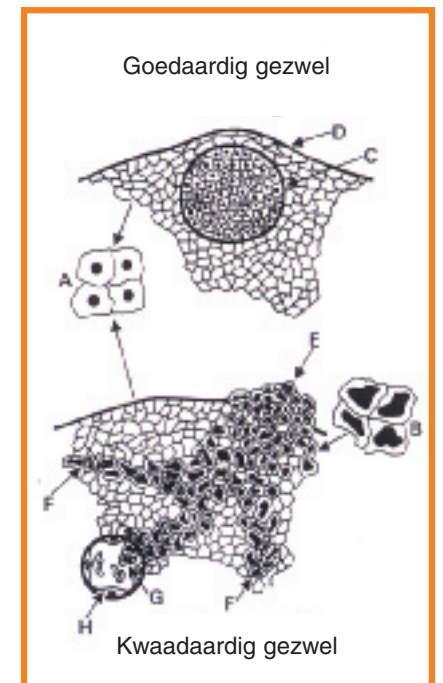
Een zeer doelgerichte radiotherapie ('gamma knife') kan een gezwel of een geïsoleerde metastase met verregaande precisie vernietigen. Bij mensen met kleincellige longkanker in volledige remissie zou zelfs preventieve bestraling van de schedel de overleving kunnen verbeteren.

Medicatie

Bij botmetastasen kunnen ook bepaalde geneesmiddelen, met name de bifosfonaten, nuttig zijn. Bifosfonaten stimuleren de botvor-

mende cellen in het botweefsel om de verhoogde botafbraak bij botmetastasen tegen te gaan. Ze kunnen het risico op botbreuken gevoelig doen afnemen en ook pijn door botmetastasen verlichten. In sommige gevallen kan het risico op botmetastasen zelfs door preventief gebruik van bifosfonaten worden verminderd.

Toediening van cytostatica (celdodende geneesmiddelen) is een belangrijk wapen tegen uitzaaiingen. Algemene chemotherapie (infuus of pil) kan helpen bij het bestrijden van meerdere metastasen bij bepaalde patiënten, op voorwaarde dat die uitzaaiingen natuurlijk gevoelig zijn voor de gebruikte cytostatica. Daarnaast kan chemotherapie ook adjuvant worden ingezet na chirurgie en/of radiotherapie van de primaire tumor, met als hoofddoel de eventuele micrometastasen uit te roeien (bv. bij borst- of dikke darmkanker). Locoregionale chemotherapie kan worden toegepast, zoals bij metastasen van een dikke darmkanker in de lever.



Hormoontherapie

Hormoontherapie kan ook in aanmerking komen in de strijd tegen metastasen van borst-, prostaat- en baarmoederkanker. Er zijn verschillende mogelijkheden: progestatieven, anti-oestrogenen, GnRH-analogen, aromataseremmers, aromatase-inactivatoren bij borstkanker; chemische castratie, anti-androgenen... bij prostaatkanker. Ook monoklonale antilichamen (herceptine, trastuzumab) en groeifactoren (cytokines) kunnen een plaats hebben in een metastasebehandeling.

Naast dat toch al uitgebreide arsenaal mogen we in de toekomst waarschijnlijk ook heil verwachten van nog andere methoden die volop in onderzoek zijn, zoals de anti-neoangiogenesemiddelen die de bloedtoevoer naar kankerhaarden afremmen door de nieuwvorming van bloedvaten ernaartoe te belemmeren. Verder onderzoek is wel nog nodig.

*Dr. Ivo Nagels,
departement gezondheids promotie*