

geel

Kleef hier onmiddellijk een identificatiesticker

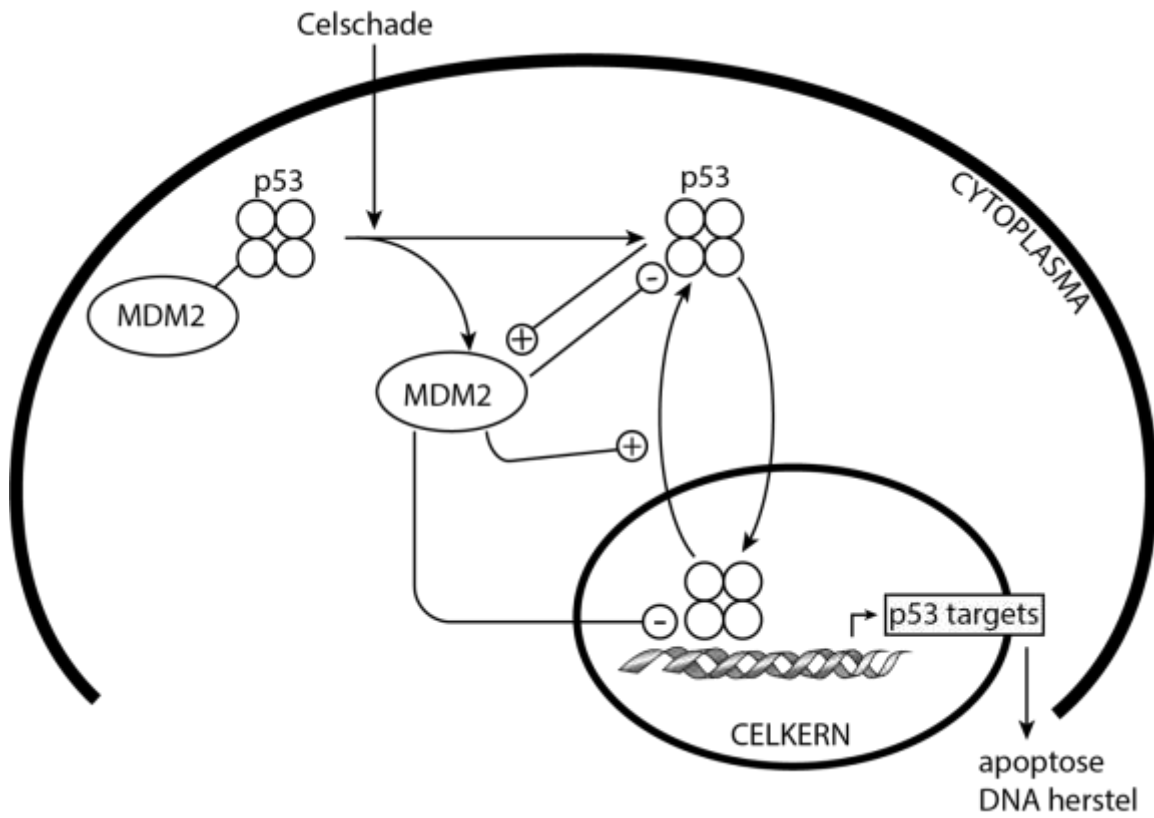
Toelatingsexamen tandarts

4 juli 2018

Generieke competenties (GC)

VAARDIG 1

Figuur 1: De werking van het p53-tumorsuppressoreiwit.



Ontstaan van kanker (tekst 1)

Bij de ontwikkeling van kanker staan defecten in het DNA door mutaties centraal. Deze mutaties ontstaan door erfelijke aanleg of worden verworven (bv. door infecties, straling of chemische stoffen). Om daadwerkelijk kanker te veroorzaken moeten de mutaties optreden in genen die betrokken zijn bij het reguleren van de celdeling. Dit gaat in hoofdzaak om proto-oncogenen, tumorsuppressorgenen, genen die de apoptose (= geprogrammeerde celdood) regelen en genen die het DNA-herstel regelen.

Proto-oncogenen zijn groeibevorderende genen die voor het proces van normale celdelingen nodig zijn. Wanneer nodig kunnen ze organen of weefsel in omvang doen toenemen door de celdeling te stimuleren waardoor het aantal cellen toeneemt. Dit is gekend als hyperplasie. Dit verschilt van hypertrofie waarbij een orgaan groeit doordat de individuele cellen in volume toenemen. Indien een mutatie optreedt in een proto-oncogen, kan het omgezet worden in een oncogen. Een oncogen zet - zonder dat het nodig is - de cel aan tot overmatige en ongecontroleerde deling, wat tot kanker kan leiden.

Via de eiwitten waarvoor ze coderen, zorgen tumorsuppressorgenen ervoor dat cellen niet onbeperkt delen. Wanneer in tumorsuppressorgenen een mutatie optreedt, kan deze rem op de celdeling verdwijnen. Een gekend tumorsuppressoreiwit is p53. In een normale cel wordt p53 geïnactiveerd door binding met het MDM2-eiwit in het cytoplasma. Wanneer er celschade ontstaat, bijvoorbeeld aan het DNA, zal het p53-eiwit loskomen van het MDM2-eiwit; het vrije p53 verplaatst zich naar de celkern en zal daar andere genen stimuleren ('p53-targets') (zie figuur 1). Dit leidt ofwel tot het stopzetten van de celgroei in de G1-fase van de celcyclus, waarbij het DNA hersteld kan worden, ofwel tot apoptose als de schade te groot is. Vrij p53 en MDM2 vormen samen een zelfregulerende negatieve feedbacklus: vrij p53 stimuleert de aanmaak van MDM2 en een gestegen MDM2-concentratie zorgt ervoor dat de p53-activiteit verhinderd wordt. Deze verhindering gebeurt op verschillende vlakken: MDM2 zorgt ervoor dat het p53-eiwit stopt met genen te stimuleren, dat p53 terug naar het cytoplasma komt en dat het afgebroken wordt. Zo blijft de hoeveelheid p53 in normale cellen laag en blijven de biologische reacties beperkt bij beperkte celschade.

Sommige infecties, stralingen en chemische stoffen werken mutageen, dat wil zeggen dat ze nieuwe mutaties kunnen uitlokken. Niet alle mutaties zullen kanker veroorzaken. Mutagene factoren die een direct verband hebben met het ontstaan van kanker, noemt men carcinogenen. Men maakt een onderscheid tussen reeds actieve mutagene stoffen en promutagenen. Promutagenen zijn stoffen die pas mutageen worden onder invloed van bepaalde enzymen in het lichaam.

Er zijn al heel wat carcinogenen ontdekt, waaronder bepaald voedsel, bacteriën, schimmels en geneesmiddelen. Zo is er het aflatoxine B dat wordt geproduceerd door de *Aspergillus*-schimmel die leeft op gestockteerd graan, op noten of op pinda's. Ook virussen zoals hepatitis B en het Humaan Papilloma Virus veroorzaken soms kanker. Bepaalde hormonale medicatie kan kankerstimulerend werken: zo bleek het DES-hormoon (diëthylstilbestrol), een afgeleide van oestrogeen, vaginale kanker te doen ontstaan. Maar geslachtshormonen veroorzaken niet altijd zelf mutaties, ze gedragen zich vaak als kankerpromotoren, dit wil zeggen stoffen die bestaande kankercellen stimuleren in hun ontwikkeling. Naast kankerpromotoren kent men ook co-mutagenen die op een rechtstreekse manier het mutageen effect van een andere stof bevorderen. Alcohol is zo'n stof en kan in samenwerking met bepaalde carcinogenen het ontstaan van leverkanker bevorderen.

1. Wat is correct?

- <A> Een mutageen is een voorloper van een carcinogeen.
- Een carcinogeen is een voorloper van een mutageen.
- <C> Alle mutagenen zijn carcinogenen maar niet omgekeerd.
- <D> Alle carcinogenen zijn mutagenen maar niet omgekeerd.

2. Proto-oncogenen

- <A> kunnen door een mutatie uit oncogenen ontstaan.
- hebben een tegenovergestelde functie van tumorsuppressorgenen.
- <C> zetten na mutatie aan tot hypertrofie.
- <D> leiden tot apoptose.

3. Welk van de onderstaande processen is wel kenmerkend voor alle mutagenen, maar niet voor kankerpromotoren?

- <A> het veroorzaken van mutaties
- het stimuleren van apoptose
- <C> het stimuleren van de ontwikkeling van bestaande kankercellen
- <D> het onderdrukken van tumorsuppressorgenen

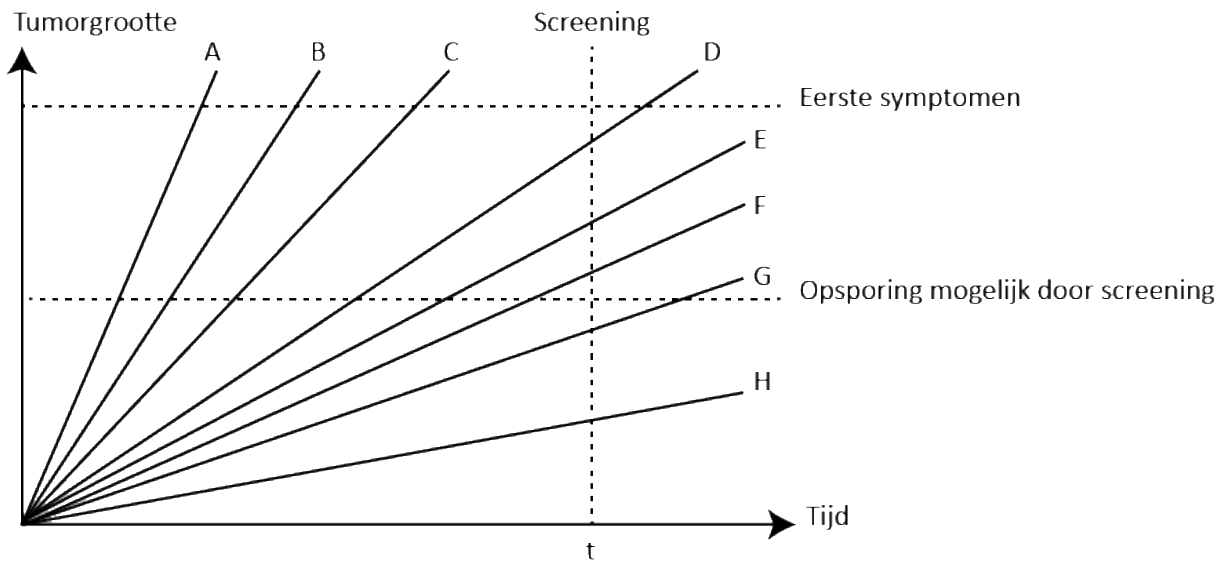
4. Wat beschermt tegen het ontstaan van kanker?

- <A> hypertrofie
- co-mutagenen
- <C> promutagenen
- <D> apoptose

5. Men heeft vastgesteld dat een infectie met de bacterie *Helicobacter pylori* het ontstaan van maagkanker kan bevorderen. Wat zou *Helicobacter pylori* kunnen zijn?

- <A> een tumorsuppressorgen
- een mutageen
- <C> een proto-oncogen
- <D> een tumorsuppressoreiwit

Figuur 2A: Opsporing van kanker via screening.



Legende bij figuur 2A:

A,B,C,D,E,F,G en H zijn verschillende tumoren

Eerste symptomen van een tumor kunnen zijn: een knobbel, abnormale vermoeidheid, ademhalingsproblemen, ...

Figuur 2B: Evolutie CIN-letsels. CIN verwijst naar afwijkingen in baarmoederhalscellen, wat een risico vormt voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. CIN wordt ingedeeld van licht (CIN I) naar ernstig (CIN III).

CIN-stadium	Spontane regressie (%)	Status quo (%)	Progressie naar CIN III (%)	Progressie naar baarmoederhalskanker (%)
CIN I	57	32	10	1
CIN II	41	34	21	4
CIN III	32	56	reeds CIN III	12

Kankerpreventie (tekst 2)

De snelheid waarmee kankers of tumoren groeien, kan erg variëren. Vanaf een bepaald stadium of een bepaalde tumorgrootte kunnen tumoren via een screeningstest opgespoord worden (zie figuur 2A). Zo richt het screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker zich vooral op het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker. In de overgang van een normale cel naar een kankercel, treden er microscopisch vaststelbare afwijkingen in cellen of weefselstructuur op. Dat noemt men dysplasie. Naargelang de ernst van de dysplasie maakt men een onderscheid tussen CIN I (lichte dysplasie), CIN II (matige dysplasie) en CIN III (ernstige dysplasie). Deze voorstadia verschijnen gemiddeld 10 tot 15 jaar voordat de eigenlijke kankerletsels zich ontwikkelen. Afhankelijk van het stadium wordt beslist om al dan niet in te grijpen. Zo verdwijnt 57% van de CIN I-letsels spontaan (= regressie) en evolueert slechts 1% tot een echte kanker (zie figuur 2B). 95% van alle baarmoederhalskankers zijn het gevolg van een virale infectie van de baarmoederhals met één of meerdere hoogrisico Humaan Papilloma Virussen (HPV). Gezien de sterke band tussen infectie met hoogrisico-HPV en baarmoederhalskanker, biedt vaccinatie tegen deze hoogrisico-HPV's bescherming tegen deze kanker. Een HPV-infectie is een erg belangrijke, maar onvoldoende voorwaarde voor de ontwikkeling van CIN-letsels en nadien baarmoederhalskanker. 90% van de HPV-infecties verdwijnt spontaan binnen de twee jaar. In België gebeurt de screening voor baarmoederhalskanker vandaag met een uitstrijkje of Paptest (Papanicolaou-test), waarna de afgenomen baarmoederhalscellen microscopisch worden onderzocht op aanwezigheid van dysplasie. Er gaan ook meer en meer stemmen op om de aanwezigheid van hoogrisico-HPV op te sporen in plaats van afwijkende cellen. De Paptest heeft immers een matige gevoeligheid: hij spoort slechts 50 tot 70% van de CIN I-letsels op en ontdekt ongeveer 80% van de CIN-letsels van verdere stadia. Dat gebrek aan gevoeligheid wordt 'gecompenseerd' door de test veelvuldig te herhalen. De HPV-test heeft een hogere gevoeligheid en detecteert ongeveer 90% van de hoogrisico-HPV-infecties. Wat betreft het opsporen van baarmoederhalskanker, zal de HPV-test dus relatief gemakkelijker risicogevele gevallen detecteren, maar ook vaker vrouwen detecteren die uiteindelijk geen baarmoederhalskanker zullen krijgen.

Dikkedarmkanker (colonkanker) is in België de tweede meest voorkomende doodsoorzaak door kanker. Bovendien is het er de derde meest voorkomende kanker bij mannen en de tweede bij vrouwen. Het voorkomen van colonkanker stijgt met de leeftijd. Elk jaar wordt die diagnose gesteld bij ongeveer 8.700 inwoners van België. Ter vergelijking: voor de andere frequentst voorkomende kankers bedragen deze aantallen: 10.400 voor borstkanker en telkens ongeveer 8.400 voor longkanker en prostaatkanker. Het overleven na diagnose en de behandeling van colonkanker zijn afhankelijk van het stadium van de ziekte op het moment van diagnose: hoe minder uitgebreid de tumor, des te beter het vooruitzicht op genezing. Gezien colonkanker meestal ontstaat uit een goedaardig gezwel (een 'poliep') en de kanker op dat moment vermeden of beter behandeld kan worden, is het van belang deze poliepen vroegtijdig op te sporen en te verwijderen. Om het stadium van een tumor te classificeren, wordt de TNM-classificatie gebruikt. De T staat voor de uitgebreidheid van de tumor, de N voor aantasting van de lymfeklieren en de M voor uitzaaiingen op afstand (metastasen). Er worden 4 stadia onderscheiden (stadium I, II, III en IV). Men schat de relatieve 5-jaarsoverlevingskans voor colonkanker (percentage van de patiënten dat 5 jaar na het stellen van de diagnose nog in leven is) op 91% en 93% in stadium I en op 18% en 22% in stadium IV, voor respectievelijk mannen en vrouwen.

6. Welke stelling is correct op basis van tekst 2?

- <A> De meerderheid van vrouwen met een HPV-infectie ontwikkelen baarmoederhalskanker.
- De meerderheid van de vrouwen met een CIN I-letsel krijgt 10 à 15 jaar later baarmoederhalskanker.
- <C> Bij de meerderheid van de vrouwen met een CIN III-letsel verdwijnt dit letsel spontaan.
- <D> De meerderheid van vrouwen met baarmoederhalskanker heeft ooit een HPV-infectie gehad.

7. Colonkanker is de

- <A> derde meest voorkomende kanker in België.
- tweede meest voorkomende kanker bij mannen in België.
- <C> derde meest voorkomende doodsoorzaak door kanker in België.
- <D> tweede meest voorkomende kanker bij vrouwen in België.

8. Een HPV-test zal in vergelijking met een Paptest

- <A> sneller herhaald moeten worden.
- meer mensen verkeerdelijk geruststellen.
- <C> gemakkelijker afwijkende cellen aantonen.
- <D> meer vrouwen onnodig ongerust maken.

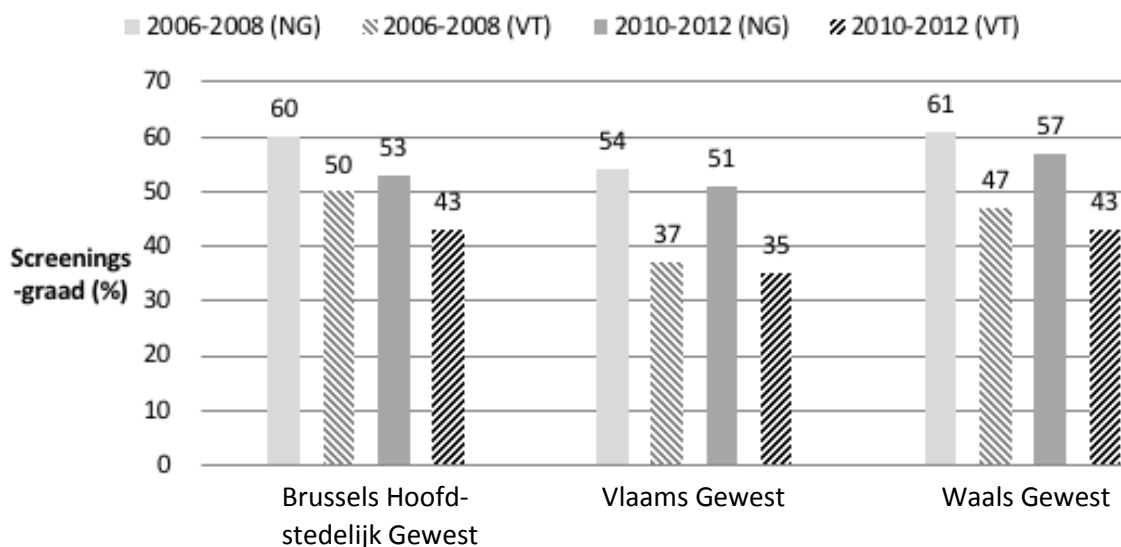
9. Welke stelling is correct op basis van tekst 2?

- <A> Er is 30 tot 50% kans dat een CIN I-letsel met een Paptest wordt gemist.
- Een CIN I-letsel verdwijnt in 90% van de gevallen spontaan.
- <C> Een Paptest spoort 20% van de CIN II- en CIN III-letsels op.
- <D> Een HPV-infectie verdwijnt in 57% van de gevallen spontaan.

10. Stel dat 100 vrouwen colonkanker in TNM-stadium I hebben en 200 mannen colonkanker in TNM-stadium IV. Hoeveel mensen (mannen en vrouwen samen) zullen naar schatting na 5 jaar nog in leven zijn?

- <A> 43%
- 45%
- <C> 56%
- <D> 61%

Figuur 3A: Het percentage Belgische vrouwen dat deelneemt aan de screening (= screeningsgraad) voor baarmoederhalskanker naar periode, regio in België en sociaal statuut. Voor het sociaal statuut wordt een onderscheid gemaakt tussen verhoogde tegemoetkoming voor de terugbetaling van ziektekosten (VT) en normaal gerechtigd (NG).



Figuur 3B: Aantal nieuwe diagnoses van borstkanker, prostaatkanker en maligne melanoom per 100.000 mensen in België in 2013.

BORSTKANKER			
Vrouwen	Gemiddelde leeftijd	Aantal	Incidentie
België	62,4	10.695	189,2
Waals Gewest	62,6	3.556	194,5
Vlaams Gewest	62,3	6.191	191,6
Brussels H. Gewest	62,4	948	159,9

PROSTAATKANKER			
Mannen	Gemiddelde leeftijd	Aantal	Incidentie
België	69,2	7.909	145,2
Waals Gewest	68,7	2.317	133,6
Vlaams Gewest	69,4	5.010	159,0
Brussels H. Gewest	69,6	582	103,6

MALIGNE MELANOOM (huidkanker)			
Mannen	Gemiddelde leeftijd	Aantal	Incidentie
België	61,3	1.082	19,9
Waals Gewest	60,4	320	18,5
Vlaams Gewest	61,6	669	21,2
Brussels H. Gewest	61,4	93	16,6
Vrouwen			
België	56,4	1.553	27,5
Waals Gewest	55,0	463	25,3
Vlaams Gewest	57,0	984	30,5
Brussels H. Gewest	57,8	106	17,9

Legende figuur 3B: Gemiddelde leeftijd: gemiddelde leeftijd in jaren bij diagnose van de kanker; Aantal: absoluut aantal nieuwe tumoren; Incidentie: aantal nieuwe tumoren per 100.000 personen per jaar (mannen en/of vrouwen afhankelijk van het type tumor); Brussels H. Gewest: Brussels Hoofdstedelijk Gewest

Bevolkingsonderzoeken (tekst 3)

Om kanker vroegtijdig op te sporen, organiseert men voor bepaalde kankers een bevolkingsonderzoek. Daarbij beoogt men alle mensen van een bepaalde doelgroep systematisch te screenen op de aanwezigheid van voorstadia van een specifieke kanker. Opdat een kanker voor zo'n georganiseerde screening in aanmerking zou komen, moet aan een aantal voorwaarden voldaan zijn. Zo moet het bijvoorbeeld gaan om een frequent voorkomende kanker, er moet een goede test bestaan, de kanker moet bij behandeling in een vroeg stadium een duidelijk betere kans op genezing hebben dan bij latere ontdekking, de test mag zelf geen aanleiding geven tot ziekte of andere negatieve effecten en het onderzoek moet betaalbaar zijn (er moeten in relatie tot de kosten van het onderzoek voldoende vaak gevallen worden gevonden).

Sedert 2001 bestaat er in Vlaanderen een bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen van 50 tot en met 69 jaar. Sinds 2013 organiseert men ook een bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker voor vrouwen van 25 tot en met 64 jaar. Het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker is sinds 2013 ingevoerd voor mannen en vrouwen van 56 tot en met 74 jaar (sinds 2017 is dit vanaf 55 jaar). De vooropgestelde screeningsintervals (= interval tussen 2 screeningsonderzoeken) zijn respectievelijk 2 jaar, 3 jaar en 1 jaar voor borstkanker, baarmoederhalskanker en dikkedarmkanker. Mensen uit de vooropgestelde leeftijdscategorieën worden uitgenodigd voor een screeningsonderzoek.

Wetenschappers hebben berekend dat door de bevolkingsonderzoeken in Vlaanderen over een periode van 20 jaar naar schatting 10.700 overlijdens ten gevolge van kanker worden vermeden (respectievelijk 1.300, 3.100, en 6.300 voor borst-, baarmoederhals- en dikkedarmkanker). Doordat veel van die overlijdens zich op relatief jonge leeftijd voordoen, resulteert dit in een winst van 69.000 gezonde levensjaren voor onze bevolking. Daar staat echter een kost tegenover. De investeringskost van het bevolkingsonderzoek wordt geschat op ongeveer 125 miljoen € op 20 jaar (54, 13 en 58 miljoen voor respectievelijk borst-, baarmoederhals- en dikkedarmkanker). De verhouding tussen enerzijds de kosten en anderzijds de winst aan gezondheid is volgens de onderzoekers zeker aanvaardbaar. De kost per gewonnen gezond levensjaar bedraagt € 23.000 voor het screenen naar borstkanker, € 15.000 voor baarmoederhalskanker en € 3.000 voor dikkedarmkanker. Ter vergelijking, innovatieve geneesmiddelen voor de behandeling van kanker die de jongste jaren werden vergoed door de ziekteverzekering kosten vaak tussen € 25.000 en € 50.000 per gewonnen gezond levensjaar.

Bevolkingsonderzoeken streven ernaar om zoveel mogelijk mensen uit de doelgroep (vooropgestelde leeftijdscategorie en geslacht) te bereiken. Toch is het zo dat de screeningsgraad (= de proportie van mensen uit de doelgroep dat deelneemt aan de screening) niet optimaal is. Zo blijkt uit figuur 3A dat sociaal kwetsbare vrouwen (vrouwen met het statuut 'verhoogde tegemoetkoming' (VT) voor de terugbetaling van ziektekosten) minder deelnemen aan de screening naar baarmoederhalskanker dan vrouwen zonder verhoogde tegemoetkoming. Eenzelfde trend ziet men ook bij borstkankerscreening. Borstkanker is bij vrouwen een frequent voorkomende kanker: in 2013 werden in België 189,2 nieuwe gevallen per 100.000 vrouwen vastgesteld (zie figuur 3B). Prostaatcancer is een frequent voorkomende kanker bij mannen, maar voor deze kanker wordt vooralsnog geen bevolkingsonderzoek georganiseerd. Voor het opsporen van prostaatcancer bestaat er een veilige en betaalbare bloedtest, maar deze test geeft vaak een afwijkend resultaat zonder dat er sprake is van een kanker. Het vroegtijdig opsporen van huidtumoren of maligne melanomen wordt aangemoedigd, zonder dat dit in een bevolkingsonderzoek is opgenomen.

11. Voor welke kanker is de kostprijs voor één gewonnen gezond levensjaar door een bevolkingsonderzoek in België het hoogst?

- <A> baarmoederhalskanker
- borstkanker
- <C> dikkedarmkanker
- <D> prostaatkanker

12. Gegeven: een perfect gezonde Vlaamse vrouw die 83 jaar is geworden in 2017. Tot het invoeren van de bevolkingsonderzoeken op borstkanker, baarmoederhalskanker en dikkedarmkanker liet zij zich nooit screenen. Direct bij het invoeren ervan is zij echter een trouwe deelnemster geworden die zich steeds tijdig wil laten testen voor de drie types kanker. Hoeveel screeningsonderzoeken zal deze vrouw meest waarschijnlijk tegen eind 2017 ondergaan hebben?

- <A> 0
- 2
- <C> 5
- <D> 8

13. We stelden dat er vooralsnog geen systematische screening naar prostaatkanker gebeurt. Wat is hiervoor de meest plausibele verklaring?

- <A> De gebruikte test heeft teveel negatieve effecten.
- Er bestaat geen test die accuraat genoeg is.
- <C> De gebruikte test is te duur.
- <D> Prostaatkanker komt zelden voor.

14. Welke van de hieronder beschreven aandoeningen komt het meest in aanmerking voor een bevolkingsonderzoek, gesteld dat voor de opsporing ervan een goede en goedkope test bestaat?

- <A> een weinig voorkomende aandoening waarvoor een goede behandeling bestaat
- een veel voorkomende aandoening die spontaan geneest
- <C> een veel voorkomende aandoening waarvoor een goede behandeling bestaat
- <D> een weinig voorkomende aandoening die snel de verschillende ziektestadia doorloopt

15. Uit figuur 3A blijkt dat de screeningsgraad van vrouwen met verhoogde tegemoetkoming

- <A> in het Vlaams Gewest het minst verschilt van de screeningsgraad van vrouwen die normaal gerechtigd zijn.
- systematisch lager is dan deze van vrouwen die normaal gerechtigd zijn.
- <C> het laagst is in het Waals Gewest.
- <D> lichtjes stijgt over de tijd heen.