

## Programma Commissie

Prof. dr. D.T. Sleijfer, voorzitter  
Dr. L.V.A.M. Beex  
Mw. dr. A.H. Honkoop  
Dr. E.W. Muller  
Prof. dr. A.T. van Oosterom  
Dr. H.A.M. Sinnige  
Prof. dr. S. Van Belle  
Prof. dr. J.B. Vermorken  
Dr. L.T. Vlasveld  
Dr. G. Vreugdenhil

## Organisatie Commissie

Dr. G. Vreugdenhil  
Dr. H.A.M. Sinnige



De cursus vindt plaats onder auspiciën van:

European Society for Medical Oncology  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie  
Belgium Society for Medical Oncology  
Nederlandsche Internisten Vereeniging  
Belgische Vereniging voor Interne Geneeskunde

# HOE BREEKBAAR KAN IEMAND ZIJN?



**AROMASIN<sup>®</sup>**  
exemestane tablets  
1x daags 25mg

## Toelichting

De jaarlijkse Nascholingscursus Medische Oncologie waarmee in 1994 werd gestart, voldoet blijkens vele positieve reacties en het groeiend aantal deelnemers aan een behoefte. 93% van de afgelopen jaar geënquêteerde deelnemers gaven aan in 2005 weer aanwezig te zijn.

De opzet van de cursus blijft daarom onveranderd gericht op problemen waarmee de perifeer werkzame internisten in Nederland en België dagelijks geconfronteerd worden, te weten veel voorkomende diagnostische en therapeutische beleidsbeslissingen bij patiënten met kanker. Het mammacarcinoom en de tumoren van de tractus digestivus komen elk jaar terug als “kernonderwerpen”.

Daarnaast zal tijdens de komende cursus de behandeling van hoofd/halstumoren besproken worden, het beleid bij niercarcinoom, de plaats van neo-adjuvante chemotherapie bij blaascarcinoom en diagnostiek en evaluatie van botmetastasen. Tevens worden er 2 voordrachten gewijd aan tumoren van onbekende oorsprong. In de supportieve care sessie wordt opioïd rotatie besproken en wordt aandacht besteed aan moeheid na kanker. Bij nieuwe ontwikkelingen zal de plaats van thalidomide bij solide tumoren besproken worden.

Nieuw dit jaar is een debat over wel/niet concentratie van kankerbehandeling in een beperkt aantal centra.

De voordrachten door de prijswinnaars van het oncologisch proefschrift van het jaar zijn eveneens weer op de agenda geplaatst. Tevens zal de succesvolle sessie “Casus voor de Professoren” gecontinueerd worden.

## Doelgroep

De cursus is bedoeld voor internisten, medisch oncologen en andere specialisten die zich toeleggen op de behandeling van kanker. Daarnaast ook voor arts-assistenten in opleiding, die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met kanker.

## Congressecretariaat

**Congress Care**

Postbus 440

5201 AK 's-Hertogenbosch

Tel 073 - 690 14 15

Fax 073 - 690 14 17

[info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com)

[www.congresscare.com](http://www.congresscare.com)



# Programma

## DONDERDAG 6 OKTOBER 2005

- 09:55      Opening D.T. Sleijfer
- Tractus digestivus*  
*Voorzitters: C.J.A. Punt, L.T. Vlasveld*
- 10.00      Wat is de plaats van cytoreductie en HIPEC bij peritoneale carcinomatose ten gevolge van maag- en colorectale tumoren?  
*F.A.N. Zoetmulder, NKI/AVL, Amsterdam*
- 10.30      Wanneer denk je als clinicus aan HNPCC en wat dan?  
*F.M. Nagengast, UMC St. Radboud, Nijmegen*
- 11.00      Diagnostiek en therapie van gemetaseerd carcinoïd  
*E.G.E. de Vries, UMCG, Groningen*
- 11.30      Pauze**
- Capita selecta*  
*Voorzitters: E. Boven, E. Muller*
- 12.00      Curatieve en palliatieve behandeling van hoofd/hals tumoren  
*D. Schrijvers, ZNA Middelheim, Antwerpen*
- 12.30      Wel of niet niercarcinoom behandelen en zo ja met wat?  
*S. Sleijfer, Erasmus MC, Rotterdam*
- 13.00      Lunch**
- 14.00      Wat is de plaats van neo-adjuvante en adjuvante chemotherapie bij blaascarcinoom?  
*P.H.M. De Mulder, UMC St. Radboud, Nijmegen*
- 14.30      Optimale diagnostiek en evaluatie van skeletmetastasen.  
*K. Verstraete, UZ Gent, Gent*
- 15.00      Pauze**
- 15.30      Casus voor de Professoren  
*Voorzitters: D.T. Sleijfer, S. Van Belle*
- 17.00      Pauze**

## Debat

*Voorzitters: D.T. Sleijfer, S. Van Belle*

- 17.15 Kankerbehandeling in Nederland dient geconcentreerd te worden in maximaal 20 tot 30 centra  
*S. Rodenhuis, NKI/AVL, Amsterdam*
- 17.35 Kankerbehandeling in Nederland moet in elk ziekenhuis aangeboden worden  
*C.J.A. Punt, UMC St. Radboud, Nijmegen*
- 17.55 Discussie
- 18.15 **Aperitief en tapas gesponsord door *Nutricia***
- 19.00 **Diner**
- 22.00 **Borrel**

## VRIJDAG 7 OKTOBER 2005

- 08.30 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie  
*Capita selecta vervolg*  
*Voorzitters: D.J. Richel, A. Honkoop*
- 09.30 Wat is het huidige diagnostisch traject bij een 'adenocarcinoma of unknown primary'?  
*A.J. van de Wouw, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*
- 10.00 Tumoren van onbekende origine: zijn er behandelingsopties?  
*A. van der Gaast, Erasmus MC, Rotterdam*
- 10.30 Pauze**
- Supportive care*  
*Voorzitters: E. Boven, G. Vreugdenhil*
- 11.00 Opioïd rotatie: wanneer en hoe?  
*M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, AZM, Maastricht*
- 11.30 Moeheid na kanker; zijn er zinvolle interventies?  
*G. Bleijenberg, UMC St. Radboud, Nijmegen*
- 12.00 Pauze**
- Nieuwe ontwikkelingen*  
*Voorzitters: A.H. Honkoop, A. van Bochove*
- 12.15 2 winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar
- 12.45 Heeft thalidomide een plaats bij de behandeling van solide tumoren?  
*D.J. Richel, AMC, Amsterdam*
- 13.15 Lunch**
- Mammacarcinoom*  
*Voorzitters: H.A.M. Sinnige, J.W.R. Nortier*
- 14.15 De diagnostiek en behandeling van iatrogene osteoporose  
*J.C. Netelenbos, VU Medisch Centrum, Amsterdam*
- 14.45 Wat is de plaats van trastuzumab in de behandeling van het mammacarcinoom?  
*P.H.B. Willemsse, UMCG, Groningen*
- 15.15 Combinatie- of sequentiële chemotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom?  
*C.M. Seynaeve, Erasmus MC, Rotterdam*
- 15.45 Sluiting G. Vreugdenhil**

# Vragen en mogelijke antwoorden zoals behandeld worden op vrijdag 7 oktober sessie Mammacarcinoom 14.15u - 15.45u

De diagnostiek en behandeling van iatrogene osteoporose  
*J.C. Netelenbos, VU Medisch Centrum, Amsterdam*

1. Significant botverlies treedt op bij een of meer van de volgende situaties:
  1. premenopauzale vrouw die met raloxifeen wordt behandeld
  2. postmenopauzale vrouw die met tamoxifen wordt behandeld
  3. 20 jarige man die met glucocorticoïden in de dosering van 7,5 mg prednison per dag meer dan drie maanden wordt behandeld
  4. 65 jarige man die met gosereline en 2x daags met 500mg calcium met 400 IU vitamine D3 wordt behandeld
  
2. Een gezonde 58-jarige vrouw met normaal borstsonderzoek maar wel met een ernstig belaste familie anamnese m.b.t. borstkanker blijkt na een polsbreuk aan osteoporose te lijden. Welke medicatie heeft uw voorkeur?
  1. Tamoxifen
  2. Raloxifene
  3. Zolendronaat
  4. Pamidronaat(APD)
  
3. Een 60-jarige vrouw met borstkanker ontvangt als adjuvante endocriene behandeling een derde generatie aromataseremmer. De DXA lumbaal heeft een T-score van -2,8. Welke van de onderstaande behandelingen verdient de voorkeur om verder botverlies te voorkomen?
  1. oraal wekelijks bisfosonaat (alendronaat of risedronaat)
  2. Infusie met APD (pamidronaat) drie maandelijks
  3. Infusie met zolendronaat 6 maandelijks
  4. Raloxifene dagelijks oraal
  
4. Twee van de onderstaande beweringen t.a.v. de DXA meting zijn onjuist, Welke?
  1. Een 40-jarige patiënt met een COPD en een DXA met T-score van hoger dan -1 bij een jarenlang intermitterend prednisongebruik behoeft geen specifieke anti-osteoporotische medicatie
  2. Een verder gezonde maar te adipeuze vrouw heeft meer kans op een lage DXA dan een gezonde maar te magere vrouw
  3. Een normale DXA van de lumbale wervels sluit een thoracale osteoporose uit
  4. Een DXA is geïndiceerd bij een man met prostaatkanker die met gosereline behandeld gaat worden.

## Wat is de betekenis van trastuzumab bij mammacarcinoom

P.H.B. Willemse, UMCG, Groningen

1. Worden alle nieuwe patiënten in Uw ziekenhuis getest op HER2-neu
  1. Nee, alleen MBC want adjuvant behandelen we nog niet met Herceptin
  2. Nee, alleen patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie
  3. Ja, alle nieuwe patiënten die adjuvant hormonale of chemotherapie gaan krijgen
  4. Ja, alle nieuwe patiënten, ongeacht indicatie of type adjuvant behandeling
  
2. Bij een 45-jarige vrouw is recent eem mamma-amputatie verricht wegens een graad II ductaal carcinoom , afmeting 1,9 cm, ER negatief , Her2 positief, zonder metastasen in de okselklieren. Stadieringsonderzoek is niet verricht.  
Komt patiënt in aanmerking voor adjuvant chemotherapie in combinatie met Herceptin?
  1. Ja, wegens de slechte prognose van Her2 positieve patiënten
  2. Nee, er is geen indicatie voor chemotherapie volgens de CBO richtlijn
  3. onbekend
  
3. Bij een 45-jarige vrouw is recent eem mamma-amputatie verricht wegens een graad III ductaal carcinoom , afmeting 2,9 cm, ER positief, Her2 positief, met metastasen in 4/12 okselklieren. Het stadieringsonderzoek is negatief. Patiënt komt in aanmerking voor chemotherapie en adjuvant Herceptin gedurende een jaar. Tevens thoraxwand bestraling wegens een niet-vrij sneevlak.  
U adviseert als chemotherapie-schema:
  1. 4 kuren AC + 12x paclitaxel wekelijks
  2. 4 kuren AC + 4x docetaxel 3-wekelijks
  3. 5 kuren FEC
  4. 6 kuren TAC (T = docetaxel)
  5. Ik behandel HER2 positieve patiënten nog niet met adjuvant Herceptin.
  
4. Welke groep HER2-positieve patiënten heeft naar Uw mening het meeste baat bij adjuvante behandeling met Herceptin?
  1. Jonge patiënten (< 50 jaar) want die hebben potentieel de grootste levensverlenging
  2. Jonge patiënten (< 50 jaar), want die hebben het minste risico op eventuele cardiotoxiciteit
  3. ER-negatieve patiënten
  4. Klier-positieve patiënten
  5. Uit de studies blijkt dat alle subgroepen evenveel baat hebben bij Herceptin
  
5. Na het voltooien van 4 kuren AC blijkt de LV Ejectiefractie gedaald te zijn van 59% naar 49%  
U adviseert tot
  1. alsnog 4 kuren met een taxoid, daarna herhalen MUGA scan; bij EF >50% starten met Herceptin
  2. alsnog 4 kuren met een taxoid en beginnen met adjuvant Herceptin, zonder MUGA scan
  3. alsnog 4 kuren met een taxoid en afzien van adjuvant Herceptin
  
6. Na het voltooien van de chemotherapie heeft patiënte nog reguliere menses. U adviseert
  1. Goserelin sc in combinatie met aromatase-remmer
  2. Goserelin sc in combinatie met tamoxifen
  3. Goserelin sc in combinatie met fulvestrant (Faslodex)
  4. Aromatase-remmer alleen
  5. Tamoxifen alleen



## Algemene informatie

Datum	Donderdag 6 en vrijdag 7 oktober 2005
Locatie	Hotel en Congrescentrum Papendal Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg) 6816 VD Arnhem Tel 026 - 483 7911
Accreditatie	De 12e Nascholingscursus Medische Oncologie is geaccrediteerd door de volgende verenigingen: <ul style="list-style-type: none"><li>• European Society for Medical Oncology (ESMO) met 10 ESMO-MORA punten categorie I</li><li>• Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) met 11 punten</li><li>• Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met 9,5 punten</li><li>• Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) met 5 punten op 6 oktober en met 6 punten op 7 oktober.</li><li>• Belgische Vereniging voor Interne Geneeskunde (BVIG)</li></ul>
Inschrijving	Voorinschrijving dient te geschieden vóór 15 augustus 2005 door gebruik te maken van het inschrijfformulier. Vanaf 15 augustus 2005 is alleen inschrijving mogelijk voor het hoge tarief. Uiterlijk 1 september 2005 worden de bevestigingen verzonden, samen met een routebeschrijving.
Kosten	(incl. programma- abstractboek, koffiepauzes, lunch en diner) Tot 15 augustus 2005 Medisch specialisten EUR 225 Aio/Agnio EUR 150 Overige deelnemers EUR 450  Vanaf 15 augustus 2005 Medisch specialisten EUR 265 Aio/Agnio EUR 190 Overige deelnemers EUR 450  I-dagsregistratie Medisch specialisten/Aio/Agnio donderdag of vrijdag EUR 150 Overige deelnemers donderdag of vrijdag EUR 300  Aio's en Agnio's dienen een verklaring van hun opleider / werkgever mee te zenden.
Annulering	Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 15 augustus 2005 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.
Hotel accommodatie	Er is mogelijkheid in één van de hotels van Hotel en Congrescentrum Papendal te overnachten. Hotelreserveringen worden in volgorde van binnenkomst behandeld. Bij reservering van een tweepersoonskamer dienen beide personen die een kamer willen delen vóór 15 augustus 2005 geregistreerd te zijn.

- Betaling** Uitsluitend door middel van het afgeven van een éénmalige machtiging. Dit geldt niet voor deelnemers, die niet over een Nederlandse bank- of girorekening beschikken. Bij het toezenden van de bevestiging zal worden aangegeven hoe deze deelnemers hun betaling dienen te verrichten.
- Bereikbaarheid**  
**Eigen vervoer:** een routebeschrijving naar Hotel en Congrescentrum Papendal wordt met de inschrijfbevestiging meegezonden.
- Openbaar vervoer:** Vanuit station Arnhem: per Connexion-bus nummer 107 richting Lelystad uitstappen bij halte "West-End"  
Voor meer inlichtingen over openbaar in Nederland: telefoon 0900-9292
- Inlichtingen** Voor programma inhoudelijke informatie:  
Dr. G. Vreugdenhil  
Maxima Medisch Centrum  
Afd. Interne Geneeskunde  
De Run 4600  
5504 DB VELDHOVEN  
Nederland  
Tel +31 40 888 80 00

Voor alle overige informatie:

**Congress Care**  
Postbus 440  
5201 AK 's-Hertogenbosch  
Tel 073 - 690 14 15  
Fax 073 - 690 14 17  
info@congresscare.com  
www.congresscare.com



## Hoofdsponsors



## Exposanten

3W Informed

Agendia

Amgen

Baxter Oncology

Bristol-Myers Squibb

Chiron

GlaxoSmithKline

Impac Medical Systems

Lilly Nederland

Merck Nederland

Merck Sharp & Dohme

Mundipharma Pharmaceuticals

Nutricia

Ortho Biotech

Pierre Fabre Médicament

Schering Nederland

Schering Plough

VIKC

Zeneus Pharma

# Think.

 **glivec**  
imatinib

*Femara*  
(letrozol)

**ZOMETA**   
zoledroninezuur

 **Sandostatine LAR**

# Do.

## Sprekers, voorzitters en commissie-leden

Dr. L.V.A.M. Beex  
UMC St. Radboud  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN  
Nederland

Prof. dr. S. Van Belle  
UZ Gent  
Afd. Medische Oncologie  
De Pintelaan 185  
B-9000 GENT  
België

Mw. drs. M.H.J. van den Beuken – van Everdingen  
AZ Maastricht  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 5800  
6202 AZ MAASTRICHT  
Nederland

Prof. dr. G. Bleijenberg  
UMC St. Radboud  
Afd. Medische psychologie nr 627  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN  
Nederland

Drs. A. van Bochove  
Zaans Medisch Centrum De Heel  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 210  
1500 EE ZAANDAM  
Nederland

Mw. prof. dr. E. Boven  
VU Medisch Centrum  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM  
Nederland

Dr. A. van der Gaast  
Erasmus Medisch Centrum  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 5201  
3008 AE ROTTERDAM  
Nederland

Mw. dr. A.H. Honkoop  
Isala Klinieken  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 10400  
GK ZWOLLE  
Nederland

Prof. dr. P.H.M. De Mulder  
UMC St. Radboud  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN  
Nederland

Dr. E.W. Muller  
Slingeland Ziekenhuis  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 169  
7000 AD DOETINCHEM  
Nederland

Dr. F.M. Nagengast  
UMC St. Radboud  
Afd. Gastro-Enterologie  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN  
Nederland

Dr. J.C. Netelenbos  
VU Medisch Centrum  
Afd. Endocrinologie  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM  
Nederland

Prof. dr. J.W.R. Nortier  
LUMC  
Afd. Klinische Oncologie  
Postbus 9600  
2300 RC LEIDEN  
Nederland

Prof. dr. A.T. van Oosterom  
UZ Gasthuisberg  
Afd. Medische Oncologie  
Herestraat 49  
B-3000 LEUVEN  
België

Prof. dr. C.J.A. Punt  
UMC St. Radboud  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN  
Nederland

Prof. dr. D.J. Richel  
AMC  
Afd. Medische Oncologie  
Meibergdreef 9  
1105 AZ AMSTERDAM  
Nederland

Prof. dr. S. Rodenhuis  
NKI / AVL  
Afd. Interne oncologie  
Plesmanlaan 121  
1066 CS AMSTERDAM  
Nederland

Dr. D. Schrijvers  
ZNA Middelheim  
Afd. Medische Oncologie  
Lindendreef 1  
B-2020 ANTWERPEN  
België

Mw. dr. C.M. Seynaeve  
Erasmus Medisch Centrum  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 5201  
3008 AE ROTTERDAM  
Nederland

Dr. H.A.M. Sinnige  
Jeroen Bosch Ziekenhuis, loc. GZG  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 90153  
5200 ME 's-HERTOGENBOSCH  
Nederland

Prof. dr. D.T. Sleijfer  
UMC Groningen  
Afdeling Inwendige Geneeskunde  
Postbus 30001  
9700 RB GRONINGEN  
Nederland

Dr. S. Sleijfer  
Erasmus Medisch Centrum  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 5201  
3008 AE ROTTERDAM  
Nederland

Prof. dr. J.B. Vermorken  
AZ Antwerpen  
Afd. Medische Oncologie  
Wilrijkstraat 10  
B-2650 EDEGEM  
België

Prof. dr. K. Verstraete  
UZ Gent  
Afd. Medische Oncologie  
De Pintelaan 185  
B-9000 GENT  
België

Dr. L.T. Vlasveld  
Ziekenhuis Bronovo  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 96900  
2509 JH DEN HAAG  
Nederland

Dr. G. Vreugdenhil  
Maxima Medisch Centrum  
Afd. Interne Geneeskunde  
De Run 4600  
5504 DB VELDHOVEN  
Nederland

Mw. prof. dr. E.G.E. de Vries  
UMC Groningen  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
Nederland

Dr. P.H.B. Willems  
UMC Groningen  
Afd. Medisch Oncologie  
Postbus 30001  
9700 RB GRONINGEN  
Nederland

Mw. dr. A.J. van de Wouw  
Slingeland Ziekenhuis  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 169  
7000 AD DOETINCHEM  
Nederland

Dr. F.A.N. Zoetmulder  
NKI / AVL  
Afd. Heelkunde  
Plesmanlaan 121  
1066 CS AMSTERDAM  
Nederland



Gemzar,<sup>®</sup>  
nieuw bij  
borstkanker

# Gemzar<sup>®</sup>, sterk in de combinatie

De man, de hond en de slede. Niemand twijfelt aan de essentie van de combinatie. Alleen samen kunnen ze de barre tocht volbrengen. Hetzelfde geldt voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Samen met het medisch team en hun naasten kan de patiënt de tocht doorstaan. Maar het is ook van toepassing op Gemzar in combinatie met een taxoid. De twee vullen elkaar aan. Na anthracycline behandeling kan de tocht worden verlicht. Want met Gemzar en paclitaxel samen wordt de tijd tot ziekteprogressie significant verlengd in vergelijking met paclitaxel alleen.<sup>1</sup> En de toxiciteit blijft beheersbaar.<sup>1</sup> De registratie van deze combinatie bij gemetastaseerd mammacarcinoom biedt uw patiënten dus een nieuwe mogelijkheid.

## Gemzar, sterk in de combinatie

- voegt effectiviteit toe aan paclitaxel<sup>1</sup>
- beheersbare toxiciteit<sup>1</sup>

Gemzar is reeds geregistreerd voor: eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas, inoperabel of gemetastaseerd blaascarcinoom.

**GEMZAR**  
(gemcitabine)

**Bereik meer**

Lilly Oncology

  
Answers That Matter.

## Notities



# Wat is de plaats van cytoreductie en HIPEC bij peritoneale carcinomatosis ten gevolge van maag en colorectale tumoren?

F.A.N. Zoetmulder  
Afd. Heelkunde, NKI, Amsterdam

## Introductie

Peritoneale metastasen worden traditioneel beschouwd als afstands metastasen (M1) en als zodanig behandeld met systemische chemotherapie. In aanwezigheid van macroscopische metastasen van Gastro-Intestinale tumoren betekent dit een behandeling die op palliatie is gericht, niet op curatie. Ondanks de duidelijke vooruitgang die op het gebied van systemische therapie met name bij maag en colorectale carcinomen is geboekt blijft complete response zeldzaam en curatie een weinig realistische doelstelling. Systemische behandeling van peritoneale meta's van GE tumoren faalt vrijwel altijd lokaal in de buik. Het is daarom voor de hand liggend verbetering te zoeken in een intensificatie van de behandeling in de buik. Een aantal groepen, waaronder de onze, hebben de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar de waarde van chirurgische cytoreductie en Hypertherme Intra Peritoneale Chemotherapie (HIPEC) in combinatie met systemische chemotherapie bij patiënten met peritoneale metastasen.

## Patienten selectie

Omdat het hier een lokale behandeling betreft is duidelijk dat dit alleen zinvol is als er ook alleen peritoneale ziekte is. Patiënten met lever of long metastasen worden derhalve uitgesloten. Vaak bestaat naast peritoneale ziekte ook een primaire tumor, of een vorm van lokaal recidief. Mits dit resectabel wordt geacht vormt dat geen contra indicatie. Hetzelfde geldt voor regionale lymfklier metastasen. Alle studies over dit onderwerp tonen dat er een duidelijk verband bestaat tussen de uitgebreidheid van de peritoneale ziekte en de lange termijn overlevingskansen. Probleem hierbij is dat de beoordeling van de uitgebreidheid op CT of MRI teleurstellend is. De beste informatie is te krijgen tijdens de laparotomie of scopie waarbij de diagnose wordt gesteld. Er zijn verschillende systemen in omloop om de uitgebreidheid van PC te scoren. Een praktisch systeem is het 7 regio systeem waarin aanwezigheid van PC in de volgende regio's wordt geregistreerd: diafragma rechts; diafragma links; maag/pancreas regio; colon transversum en omentum; ileocecaal regio; dunne darm en mesenterium; kleine bekken en rectosigmoid. Duidelijk is dat de lange termijn resultaten bij patiënten met 6 of 7 regio's met PC zeer slechts zijn en zij dus niet voor HIPEC in aanmerking komen.

## Cytoreductieve chirurgie

Sinds jaar en dag is de rol en de prognostische waarde van cytoreductieve chirurgie bij PC van Ovarium carcinoom erkend. Het is vooral de verdienste van Sugarbaker en Yonemura geweest om cytoreductie bij de behandeling van PC van GE origine te ontwikkelen. Vanaf de start is het duidelijk geweest dat compleetheid van de cytoreductie een dominante rol speelde bij de resultaten van PC behandeling. In tegenstelling tot de gynecologische literatuur gebruiken de meeste auteurs over dit onderwerp de term Complete Cytoreductie (R0/I) alleen voor de situatie waarin aan het eind van de operatie geen macroscopische resten achter blijven. R2, dat wil zeggen macroscopische resten, worden dan vaak onderverdeeld in een R-2a en R-2b, voor resten kleiner of groter dan 2.5mm. Sugarbaker heeft gewezen op de extraperitoneale dissectie techniek bij de benadering van PC. Bij PC die zich houdt aan het peritoneale oppervlak, zonder infiltrerende groei in de diepte is deze dissectie techniek voor veel chirurgen een eye opener geweest. Verwijdering van uitgebreide tumor platen in het kleine bekken, op het parietale oppervlak van de buikwand, en langs de ondervakken van het diafragma worden er door mogelijk. Operatie technisch zit de grootste beperking in uitgebreide betrokkenheid van de dunne darm en zijn mesenterium. Deze patiënten dienen te worden uitgesloten van HIPEC behandeling, waar mogelijk van tevoren, maar anders tijdens laparotomie. Op dit moment eindigt 10% van de beoogde HIPEC operatie in het NKI in een open-dicht procedure.

## HIPEC

De ratio van HIPEC ligt in de dosis intensificatie voor tumor cellen die zich aan het oppervlak van het peritoneum bevinden. Vanuit een oplossing in de buik diffundeert het cytostaticum in de oppervlakkige weefsels lagen. Effectieve penetratie is echter slechts beperkt. Dit bevordert enerzijds de selectiviteit van de

behandeling en beperkt de systemische exposure, anderzijds benadrukt het dat succes alleen kan worden behaald na complete of bijna complete cytoreductie. Voor colorectaal carcinoom is de meeste ervaring opgedaan met IP behandeling met MMC. Voordeel van MMC is het direct cytotoxische effect, de steile dosis-response curve bij colon carcinoom cel lijnen, en het synergisme met hyperthermie. De HIPEC behandeling wordt door ons direct in aansluiting op de cytoreductie uitgevoerd met MMC, 35 mg/M2, bij een temperatuur van 40-41°C gedurende 90 minuten.

### **Systemische cytostatische behandeling**

Na herstel, gewoonlijk 4-6 weken na HIPEC wordt patiënten geadviseerd te starten met adjuvant chemotherapie. Momenteel geven wij Xeloda en Oxaliplatin gedurende 6 maanden.

### **Resultaten**

#### **Maag carcinoom**

Studies naar Cytoreductie en HIPEC zijn vooral afkomstig uit Japan en Korea. Yonemura heeft aangetoond dat in zijn handen cytoreductie en HIPEC bij PC van maag carcinoom een 18% 5 jaars overleving kan opleveren. Daarbij moet wel gezegd worden dat het hier zeer agressieve chirurgie betrof. Onze eigen beperkte ervaring heeft ons zeer terughoudend gemaakt als het behandeling van PC van maagcarcinoom betreft. Kern observatie is dat het bij maag carcinoom meestal om een sterk infiltrerend en scleroserend groei patroon gaat, met vroege betrokkenheid van de radix mesenterii, waardoor cytoreductie meestal geen realistische optie is. In onze opinie is inzet van intra peritoneale chemotherapie realistischer als preventieve maatregel bij high risk patiënten zonder PC. Inmiddels zijn 2 gerandomiseerde studies betreffende deze aanpak gepubliceerd. Yonemura rapporteert een 5 jaars overleving van 61% bij patiënten die adjuvant met hypertherme ip chemotherapie werden behandeld tegen 43 en 42% bij patiënten die normotherme ip chemotherapie kregen, of alleen resectie. Bij patiënten bij wie de maagtumor het peritoneum ingroeide en patiënten met lymfklier metastasen bereikte dit verschil statistische significantie. Yu vond in een twee armige studie een overlevingsvoordeel van 38.7 vs 29.3 (N.S.) Bij de subset van stadium III patiënten was dit verschil wel significant. Samenvattend ligt de mogelijke rol bij maag carcinoom vooral bij high risk primair maag carcinoom. Hierbij is vooral de groep patiënten met peritoneum infiltratie en die met tumor positief spoelvocht interessant.

#### **Colon/rectaal carcinoom.**

Op dit moment zijn tenminste 20 fase II achtige series van PC van colorectale origine behandeld met cytoreductie en HIPEC, gepubliceerd. Daarnaast is er een verzamelserie met 506 patiënten en een positieve gerandomiseerde studie. Daarmee is de bewijsvoering voor de behandeling van PC van colorectale origine sterker dan die voor chirurgische therapie van beperkte levermetastasen. Uit deze 'evidence' komen een aantal punten duidelijk naar voren:

Net als bij de lokale behandeling van lever metastasen is ook bij PC het resultaat sterk afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte.

Alleen patiënten bij wie een macroscopisch complete cytoreductie is uitgevoerd behoren tot de lange termijn overlevers.

Patiënten bij wie een flink macroscopisch residu is achtergelaten doen het net zo slecht als niet behandelde patiënten, en dienen deze behandeling niet te ondergaan. Patiënten met een geringe rest nemen een tussen positie in.

In de gerandomiseerde studie wordt de mediane overleving vrijwel verdubbeld van 12 maanden tot 22 maanden.

In de met HIPEC behandelde groep mag overall een 5 jaars overleving van 20-25% worden verwacht. Na complete cytoreductie stijgt de 5 jaars overleving tot boven 40%.

#### **Toxiciteit**

Cytoreductie en HIPEC is een toxische behandeling. In de gerandomiseerde studie werd weliswaar slechts een 30 dagen mortaliteit van 2% gevonden, de 3 maands therapie gelieerde sterfte bedroeg 16%. Voor een belangrijk deel betrof het hier toxiciteit die met de entry criteria van deze studie samenhangt. Bij 20% van de patiënten betrof het zeer uitgebreide PC, bij wie geen complete cytoreductie kon worden verricht. Deze 20%

waren verantwoordelijk voor 80% van alle complicaties en voor alle therapie gelieerde mortaliteit. Nadat in ons instituut na beëindiging van deze studie de lessen zijn geïmplementeerd en patienten met PC in 6 of 7 regio's worden uitgesloten zijn zowel de morbiditeit (64% naar 27%) als de mortaliteit (16% naar 3%) dramatisch gezakt. Naast deze leer curve wat betreft de patienten selectie speelt hierbij natuurlijk ook een leercurve wat betreft de uitvoering van de behandeling een rol. Meest voorkomende ernstige complicaties blijven de lekkage van dundarm als gevolg van serosa beschadigingen tijdens adhesiolyse van deze vaak veelvuldig eerder geopereerde patienten.

### **Conclusie**

Cytoreductie en HIPEC is geïndiceerd bij PC van colorectaal carcinoom bij afwezigheid van extraperitoneale metastasen en mits de PC zich beperkt tot maximaal 5 abdominale regio's.

Bij maagcarcinoom zal verder onderzoek in de adjuvant setting de rol nader moeten bepalen.

### **Literatuur**

Sugarbaker PH, Ann Surg. 1995 Jan;221(1):29-42

Elias D; Surg Oncol Clin N Am. 2003 Jul;12(3):543

Yu et al; Ann Surg. 1998 Sep;228(3):347-54

Yonemura et al; Hepatogastroenterology. 2001 Nov-Dec;48(42):1776-82.

Glehen et al; J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3284-92.

Verwaal et al; J Clin Oncol. 2003 Oct 15;21(20):3737-43.

## Notities

## **Wanneer denk je als klinicus aan HNPCC en wat dan?**

*F.M. Nagengast*

*Afd. Gastro-enterologie, UMC St. Radboud, Nijmegen*

Zie separaat bijgevoegd artikel

## Notities

# Diagnosis and therapy of the metastasized carcinoid

*E.G.E. de Vries*

*Afd. Medical Oncology, University Medical Center Groningen, Groningen*

Carcinoid tumors belong to the family of neuroendocrine tumors, which are usually slowly growing with distinct biological and clinical characteristics<sup>1</sup>. The incidence of these tumors is approximately 2.5 in 100,000 individuals per year. Carcinoid tumors are the most common neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, accounting for up to one third of all small-intestinal malignancies. Because of the relatively indolent nature of the disease, many patients present with metastatic disease at the time of diagnosis, and two thirds of these patients develop carcinoid syndrome from the secretion of bioactive substances. The former classification system of foregut, midgut and hindgut tumors is still used in clinical routine, although there is a new World Health Organization classification. Determination of the histopathology of carcinoid tumors involves specific immunohistochemical staining for chromogranin A, serotonin and gastrin. Platelet serotonin, serum chromogranin A and urinary 5-HIAA excretion can assist in determining the diagnosis in case of metastatic disease. Tumor proliferation capacity is used to guide medical treatment. Localization procedures include capsule endoscopy, computerized tomography, magnetic resonance imaging, somatostatin receptor scintigraphy and DOPA positron emission tomography<sup>2</sup>. Surgery remains the cornerstone of treatment and provides the only chance of a cure. Other cytoreductive procedures include radiofrequency ablation and embolization. Systemic treatment is targeted on reduction of symptoms caused by hormonal overproduction and tumor growth. This can be achieved by somatostatin analogues, alpha interferon, chemotherapy and radiolabeled targeted therapy. Biological treatment includes cytotoxic agents, such as somatostatin analogs and interferon-alpha, which should be applied in slowly-growing neoplasms. Especially alpha interferon and somatostatin analogues reduce the secretory activity of the tumor and improve quality of life for patients with functional neuroendocrine tumors. Somatostatin analogues rarely induce objective tumor responses. Over the last years long acting somatostatin analogs became available. This frequently allows only 3 or 4 weekly administrations subcutaneously or intramuscularly<sup>3</sup>. Alpha interferon also has an anti-proliferative effect by blocking the cell cycle, inhibiting angiogenesis and stimulating apoptosis. Alpha interferon has a tumor response rate for tumor shrinkage of 11%. Chemotherapy is relatively ineffective in carcinoid tumors but can be considered in patients with rapidly progressive disease and a high mitotic index in the tumor. Recently a large Eastern Cooperative Oncology Group study was reported that evaluated the toxicities, response rate, progression-free survival, and overall survival benefit of 5-FU with streptozocin compared with fluorouracil with doxorubicin in the treatment of selected patients with metastatic carcinoid tumor<sup>4</sup>. As dacarbazine (DTIC) has also been reported to have some effectiveness in metastatic carcinoid tumor. The secondary goal of this study, therefore, was to assess the activity of DTIC. A total of 249 patients with advanced carcinoid tumors were randomized to either doxorubicin with fluorouracil (5-FU/DOX) or streptozocin with fluorouracil (5-FU/STZ). Patients crossed over to DTIC treatment after disease progression following first-line treatment (either 5-FU/DOX or 5-FU/STZ), and 73 patients were assigned to one of these three treatments based on their previous treatment or on abnormal baseline cardiac or renal function. In the randomized group, there was no difference between 5-FU/DOX and 5-FU/STZ in with response rates of only 15.9% versus 16% and progression-free survival of 4.5 versus 5.3 months. 5-FU/STZ (24.3 months) was superior to 5-FU/DOX (15.7 months) in median survival. The response rate of crossover DTIC treatment was 8.2%, with a median survival of 11.9 months. Hematologic toxicities were the major treatment-related toxicities for both 5-FU/DOX and 5-FU/STZ, and mild to moderate renal toxicity was reported in 34.8% of 115 patients in the 5-FU/STZ arm. This illustrates that response to all three treatment regimens were modest. 5-FU/STZ slightly improved survival compared with the doxorubicin-based regimen, suggesting that the combination should be considered to be an active regimen of therapy when chemotherapy is judged to be an option for selected patients with carcinoid tumors.

Recently the Rotterdam group presented the results of a large group of patients treated with a radiolabeled somatostatin analog, [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate (<sup>177</sup>Lu-octreotate)<sup>5</sup>. 131 patients with somatostatin receptor-positive tumors were treated with up to a cumulative dose of 600 to 800 mCi of <sup>177</sup>Lu-octreotate. One patient developed renal insufficiency, and another patient developed hepatorenal syndrome. WHO hematologic toxicity grade 3 or 4 occurred after less than 2% of the administrations. Complete remission

occurred in 2%, partial remission in 26%, minor response (tumor diameter decrease of 25% to 50%) in 19%, stable disease in 35%, and progressive disease in 18%. Median time to progression in 103 patients who either had stable disease or tumor regression was more than 36 months. Treatment with <sup>177</sup>Lu-octreotate results in tumor remission in a high percentage of patients tumors.

It is to be expected that also carcinoids will in the future benefit from molecular targeted drugs. The first relevant signs are available. Carcinoids are intensely vascularized tumors with high a VEGF expression. Recently it was shown that the monoclonal antibody bevacizumab is an interesting new treatment strategy, blocking vascular endothelial growth factor (VEGF) in these highly vascularized tumors. Bevacizumab therapy was associated with suppression of tumor blood flow and prolongation of progression free survival duration in carcinoid tumors<sup>6</sup>. Interestingly also Su-11248, an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (anti PDGFR, VEGFR, Kit, and Flt3) showed antitumor activity in carcinoids<sup>7</sup>.

The carcinoid syndrome, associated with carcinoid tumors of the midgut usually with liver metastases, consists of symptoms due to secretion of biogenic amines and polypeptides. Serotonin is the most prominent one<sup>8</sup>.

Diarrhea occurs in  $\pm$  80%. Serotonin stimulates motility and secretion of the bowel. Apart from serotonin other substances may also play a role such as motilin, tachykinin, prostaglandines. Malabsorption of fat, bacterial overgrowth and ischemia of the bowel can also cause diarrhea. Therapy is aimed at lowering secretion of through biotherapy (somatostatin analogues and interferon) or radioactive octreotide. Reducing tumor load by surgical interventions can ameliorate diarrhea. Other interventions are aimed at reducing the colonic bile acids (cholestyramine), improving fat absorption (pancreatic enzyme supplementation) and decreasing transition time and motility (loperamide). Inhibition of 5-HT receptors can also improving diarrhea.

Flushing occurs in 75% - 95%. It is linked to tachykinine, serotonin, norepinephrine and histamine. Therapy consists of inhibition of secreted factors with biotherapy. Case reports describe effect of blocking the histamine receptor<sup>9</sup>.

Carcinoid heart disease (CHD) develops in  $\pm$  40%. It is characterized by the so-called "carcinoid plaques" on the right side of the heart with involvement of the tricuspid valve, pulmonary valve and endocardium. It leads to tricuspid valve insufficiency and to a lesser extent stenosis and pulmonary valve stenosis and insufficiency. Eventually patients develop right sided heart failure. It is thought to be caused by serotonin, probably through stimulation by TGF- $\beta$ . Patients with CHD have higher urinary 5-HIAA excretions<sup>10</sup>. Involvement of the left side of the heart is uncommon, because of serotonin break down in the pulmonary endothelium. However, it can occur, especially with a patent open foramen ovale or ventricular septum defect. Screening for CHD with transthoracic echocardiography is recommended especially when urinary 5-HIAA excretion > 100 mg/24 h. It is unknown whether somatostatin analogues inhibit development CHD. Therapy is symptomatic with diuretics. Surgical valve replacement has a high peri-operative mortality.

Wheezing is present in  $\pm$  10-20%. It should not be mistaken for asthma since administration of 2 sympathicomimetics can provoke biogenic amine release.

Pellagra, present in  $\pm$  5%, is a characterized by dermatitis, diarrhea and dementia. It is caused by a niacin (vitamin B3) deficiency. Niacin is synthesized from tryptophan, which is used for serotonin synthesis by carcinoids. Treatment consists of vitamin B3 administration.

Due to the vasoconstrictive properties of serotonin patients can develop Raynaud's phenomenon. Vasoconstriction of the abdominal vessels can lead to bowel ischemia, however this can also be a result of the fibrotic mesenteric changes. This can lead to hydronefrosis due retroperitoneal fibrosis.

Depletion of tryptophan in the brain can also lead to cognitive symptoms and diminished sexual functioning. However data on both symptoms are sparse. Treating a depression is cumbersome, since selective serotonin re-uptake inhibitors can increase peripheral serotonin and therefore worsen carcinoid syndrome symptoms<sup>11,12</sup>.



Insight in localizations of the various receptors involved and insight in the numerous targeted drugs allows currently apart from treatment directed at antitumor effect or reduction of production of biogenic amines, also ways to reduce symptoms of patients.

Given the rarity of this disease one should consider centralized treatment of these tumors.

## References

1. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In : Cancer: Principles & Practice of Oncology 7th edition. Eds. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1559-1574.
2. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, van der Horst-Schrivers AN, Elzinga PH, Jager PL. 18F-DOPA PET superior for staging of neuroendocrine tumors. Proc Amer Soc Clin Oncol 2005 abstract:4085
3. Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, Valimaki MJ, Renstrup J, de Vries EG, Oberg KE. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. J Clin Oncol. 1999;17:1111.
4. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol. 2005;23:4897-904.
5. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol. 2005;23:2754-62.
6. Yao JC, Ng C, Hoff PM, Phan AT, Hess K, Chen H, Wang X, Abbruzzese JL, Ajani JA. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. Proc Amer Soc Clin Oncol 2005 abstract: 4007
7. Kulke M, Lenz HJ, Meropol, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Baum CM, Fuchs CS. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SUI1248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). Proc Amer Soc Clin Oncol 2005 abstract: 4008
8. Van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, de Vries EG. Carcinoid heart disease. N Engl J Med. 2003;348:2359-61
9. Wymenga AN, de Vries EG, Leijmsma MK, Kema IP, Kleibeuker JH. Effects of ondansetron on gastrointestinal symptoms in carcinoid syndrome. Eur J Cancer 1998;34:1293-4.
10. Van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, Willemsse PH, Kema IP, deVries EG. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. Neuroendocrinology 2004;80 Suppl 1:28-32.
11. Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemsse PH, den Boer JA, Korf J, de Vries EG. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. Psychosom Med. 2004;66:422-5.
12. Russo S, Nielen MM, Boon JC, Kema IP, Willemsse PH, de Vries EG, Korf J, denBoer JA. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. Psychopharmacology (Berl). 2003;168:324-8.

## Notities

# Curatieve en palliatieve behandeling van hoofd-en halstumoren

*D. Schrijvers*

*Afd. Medische Oncologie, ZNA Middelheim, Antwerpen, België*

## Inleiding

Hoofd-en halstumoren ontstaan uit de mucosa van de bovenste aerodigestieve tractus en geven aanleiding tot carcinomen in de mond, de pharynx (naso-, oro- en hypopharynx), de larynx en de paranasale sinussen. Andere tumoren ontstaan in de speekselklieren, de schildklier en andere weefsels. Enkel de behandeling van plaatepitheelcarcinomen in het hoofd-en halsgebied wordt hier besproken.

Bij diagnose presenteren zich 1/3 van de patiënten met vroegtijdige ziektestadia, terwijl 2/3 locoregionaal gevorderde ziekte vertonen. In minder dan 20% van de patiënten is er gemetastaseerde ziekte op afstand bij diagnose.

Deze patiëntengroep vertoont meestal een belangrijke co-morbiditeit tgv nicotine- en alcoholabusus zoals cardiovasculaire, pulmonale en leverziekten in combinatie met ondervoeding. Bij de keuze van een behandeling dient rekening gehouden te worden met deze co-morbiditeiten.

De prognose van patiënten met een hoofd-en halstumor wordt bepaald door de primaire tumorlocatie en het stadium: patiënten met tumoren van de mond, de oropharynx en hypopharynx hebben een slechtere prognose alsook deze met een verder gevorderd stadium.

## Behandeling

Patiënten met hoofd-en halstumoren worden behandeld met heekkunde, radiotherapie en geneesmiddelen. De behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte en de algemene toestand van de patiënt. Voor het starten van een behandeling is het opstellen van een behandelingsplan door een multidisciplinair team met een hoofd-en halschirurg, een radiotherapeut, een medisch oncoloog en een spraaktherapeut aangewezen. Bij patiënten met gevorderde ziekte of bij herval is deelname aan een studie te verkiezen omwille van de slechte prognose. Ondersteunende en palliatieve zorg moet steeds aan de behandeling geassocieerd worden.

### Patiënten met een beperkt ziektestadium

Patiënten met een stadium I of II hoofd-en halstumor kunnen met een curatief opzet behandeld worden met één behandelingstype zoals heekkunde of radiotherapie. Het genezingspercentage is 60% tot 90%.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die open of endoscopische heekkunde vergelijken met radiotherapie.

#### *Heekkunde*

Heekkunde bij patiënten met een gelokaliseerde ziekte is beperkt en mag geen aanleiding geven tot belangrijke morbiditeit of laattijdige anatomische of functionele gevolgen. Heekkunde heeft als voordeel dat het een pathologische classificatie van de ziekte toelaat.

Bij patiënten met een stadium I of II ziekte zijn bij minder dan 30% van de patiënten palpeerbare lymfekliermetastasen aanwezig. Electieve heekkunde van de hals is niet aangewezen bij deze patiënten. Een dissectie van de hals kan worden uitgesteld tot klinisch herval zonder invloed op de overleving.

#### *Radiotherapie*

Bij patiënten met een stadium I of II ziekte geeft men een totale dosis radiotherapie van 65 Gray (Gy) tot 70 Gy in dagelijkse fracties van 180 cGy tot 200 cGy.

Radiotherapie heeft als voordeel dat het de anatomische structuren spaart en eventuele microscopische metastasen in de hals behandelt. Nadelen zijn de totale behandelingsduur (6-7 weken); het tijdelijke smaakverlies en xerostomie door verminderde speekselsecretie. Bij bepaalde patiënten kan het bestralingsveld worden beperkt of een speciale radiotherapietechniek worden gebruikt om de nefaste invloed op de speekselklieren te verminderen.

### Patiënten met een lokaal gevorderde ziekte

Patiënten met stadium III, IVa en IVb hoofd-en halstumoren worden als patiënten met een lokaal gevorderde ziekte geklasseerd.

Patiënten met lokaal gevorderde reseceerbare ziekte kunnen worden behandeld met heekunde gevolgd door radiotherapie. Deze behandeling is curatief in slechts 30% van de patiënten.

Patiënten met lokaal gevorderde niet-reseceerbare ziekte hebben een slechte prognose en kunnen worden behandeld met radiotherapie alleen.

Locoregionaal herval is frequent bij deze patiënten en sommigen ontwikkelen lever-, long- en skelet metastasen. Verschillende modificaties van de behandeling werden getest om het resultaat in deze patiëntengroepen te verbeteren.

#### Radiotherapie met veranderde fractionering

Tumorproliferatie wordt beïnvloed door radiotherapie en een toename in de totale dosis leidt tot een hogere tumorcel dood. De invloed van de dosis van één fractie en het aantal fracties per dag werden uitvoerig getest met ontwikkeling van verschillende fractioneringschema's (acceleratie, hyperfractionatie). Deze fractioneringschema's geven een toename in totale dosis of dosisintensiteit met hogere anti-tumoractiviteit en minder beschadiging van de normale weefsels.

Bij een geaccelereerde fractionatie wordt de totale behandelingsduur verminderd, terwijl de totale dosis en de dosis per fractie ongewijzigd of verminderd zijn, afhankelijk van de vermindering van de bestralingsduur.

Bij een hyperfractionatie wordt de totale dosis verhoogd. De dosis per fractie is verminderd maar het aantal fracties vermeerderd terwijl de bestralingsduur dezelfde blijft.

In verschillende gerandomiseerde onderzoeken verbeterde de aanpassing van de fractionatie de lokale controle, maar niet de overleving.

Verschillende studies bekijken de invloed van nieuwere bestralingstechnieken op lokale controle en nevenwerkingen. Ook het gebruik van geneesmiddelen om de acute en late nevenwerkingen van de bestraling te verminderen wordt bestudeerd. Amifostine is een geneesmiddel dat de acute en late effecten op de speekselklier, huid en mucosa vermindert.

#### Combinatie van chemotherapie met een lokale behandeling

Lokale behandeling met heekunde of radiotherapie werd gecombineerd met geneesmiddelen om het resultaat bij patiënten met een hoofd-en halstumor te verbeteren. Geneesmiddelen werden toegediend voor, alternerend of samen met een lokale behandeling.

#### *Inductiechemotherapie*

Verschillende gerandomiseerde studies bekeken de invloed van inductiechemotherapie bij patiënten met hoofd-en halstumoren. Slechts in één studie bij een subset van patiënten met inoperabele lokaal gevorderde hoofd-en halstumoren bleek deze behandeling een overlevingsverbetering te geven vergeleken met radiotherapie alleen.

Ook werd inductiechemotherapie gebruikt bij larynxpreservatie en deze aanpak had geen negatieve invloed op de ziekte-vrije en algemene overleving, terwijl larynxpreservatie mogelijk was.

Inductiechemotherapie is enkel aangewezen in klinische studies of voor orgaanpreservatie.

#### *Adjuvante chemotherapie*

Adjuvante chemotherapie kon geen overlevingseffect aantonen vergeleken met een lokale behandeling alleen. Deze behandelingsmodaliteit moet niet gebruikt worden buiten een klinische studie.

#### *Alternering van chemotherapie en radiotherapie*

Een snelle afwisseling van chemotherapie en radiotherapie kan theoretisch de kans op resistentie verminderen. Deze aanpak kon geen verbetering van overleving aantonen vergeleken met radiotherapie alleen in patiënten met niet-reseceerbare ziekte.

#### *Concomitante chemoradiatie*

Verschillende studies vergeleken chemotherapie in combinatie met radiotherapie met radiotherapie alleen en in een meta-analyse bleek dat de combinatie van chemo-en radiotherapie een overlevingsverbetering van 7% na 2 jaren en 8% na 5 jaren gaf vergeleken met radiotherapie alleen.

Daarom is de standaardbehandeling voor patiënten met een niet-reseceerbare lokaal gevorderde hoofd-en

halstumor concomitante cisplatine bevattende chemoradiatie (vb 70 Gy in 7 weken, 2 Gy/F, 5 x per week, in combinatie met cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 22 en 43).

Bij patiënten met een reseceerbare lokaal gevorderde hoofd-en halstumor en bepaalde risicofactoren (vasculaire tumorembolen, perineurale ziekte, extracapsulaire nodale ziekte, en positieve resectieranden) kon een EORTC studie een verbetering van de ziektevrije en algemene overleving aantonen van heekunde gevolgd door chemoradiatie chemoradiatie (66 Gy in 7 weken, 2 Gy/F, 5 x per week, in combinatie met cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 22 en 43) vergeleken met heekunde en radiotherapie. Bij deze patiëntengroep is het aangeraden heekunde te laten volgen door chemoradiatie.

Verschillende studies onderzochten de rol van nieuwere cytostatica (taxanen, gemcitabine) en andere geneesmiddelen (monoclonale antistoffen vb. cetuximab) bij patiënten met een lokaal gevorderde hoofd-en halstumor. In één gerandomiseerde studie bleek de combinatie van radiotherapie met cetuximab beter dan radiotherapie alleen.

### **Patiënten met herval van of gemetastaseerde ziekte**

Patiënten met een locoregionaal herval na heekunde of radiotherapie kunnen behandeld worden met de andere behandelingsmodaliteit. Herbestraling in combinatie met chemotherapie kan leiden tot langdurige ziektevrije overleving bij geselecteerde patiënten.

Bij patiënten met inoperabele locoregionale of gemetastaseerde ziekte is de mediane overleving ongeveer 6 maanden en slechts 20% van de patiënten leven nog na 1 jaar. De rol van chemotherapie bij deze patiënten staat niet vast omwille van een gebrek aan gerandomiseerd onderzoek. Er zijn geen studies die beste ondersteunende behandelingen vergelijken met of zonder chemotherapie.

Patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen worden behandeld ter symptoomcontrole in palliatieve setting. Verschillende behandelingsschema's geven responsen van 15% tot 80% afhankelijk van de voorafgaande behandeling. Deze responsen duren meestal 3 tot 6 maanden. De meest gebruikte geneesmiddelen staan in Tabel 1. Responsratio's van 20% of meer worden in niet-gerandomiseerde studies met methotrexaat, cisplatine, 5-fluorouracil, bleomycine, anthracyclines, docetaxel en paclitaxel, topotecan, vinorelbine en gemcitabine gerapporteerd. In gerandomiseerde studies zakken deze responsratio's en er zijn geen studies die aantonen dat combinatieschema's een betere overleving geven dan de standaardbehandeling met methotrexaat (40 mg/m<sup>2</sup>/week met dosisescalatie). Combinatieschema's (cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/d, d1 met continue 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/d, d1-d4 om de 3 weken) geven wel een hogere responsratio vergeleken met behandeling met één geneesmiddel.

Nieuwere geneesmiddelen gebaseerd op translatieonderzoek vinden hun weg naar de kliniek. De 'epidermal growth factor receptor' is een belangrijk transmembranair glycoproteïne dat de celcyclus activeert. Deze receptor kan beïnvloed worden door monoclonale antistoffen (vb cetuximab) of kleine moleculen (vb gefitinib). De juiste plaats van deze geneesmiddelen dient verder worden onderzocht.

### **Besluit**

Patiënten met hoofd-en hals tumoren moeten in een multidisciplinair team behandeld worden om de beste kansen op genezing, functiepreservatie of palliatie te verzekeren. Combinatiebehandelingen zijn reeds standaardbehandeling voor een deel van de patiënten en uitbreiding van het indicatiegebied wordt verder onderzocht.

### **Literatuur**

- Vokes E, Weichselbaum R, Lippmann S, Hong W. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993; 328: 184-94.
- Saunders MI. Head and neck cancer: altered fractionation schedules. Oncologist 1999; 4: 11-6.
- Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. Lancet Oncol 2002; 3: 693-701.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3339-45.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-8.

- Schrijvers D, Licitra L. Head and neck cancer. In Textbook of Medical Oncology (3rd Edition), Eds Cavali F, Heine H, Kaye S 2004; 145-161.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000; 355: 949-55.
- Jacques Bernier J, Jay S, Cooper J. Chemoradiation after Surgery for High-Risk Head and Neck Cancer Patients: How Strong Is the Evidence? Oncologist 2005; 10: 215-224.
- Elsayed YA, Sausville EA. Selected novel anticancer treatments targeting cell signaling proteins. Oncologist 2001; 6: 517-37.

**Tabel 1: Activiteit van geneesmiddelen in hervallen of gemetastaseerd plaatepitheelcarcinoom van het hoofd-en halsgebied**

Geneesmiddel	Aantal patiënten	Respons ratio (%)
Methotrexaat	998	31
5-Fluorouracil	118	15
Bleomycine	347	21
Cisplatine	288	28
Paclitaxel	67	33
Docetaxel	146	29

**Tabel 2: behandelingsaanbevelingen bij patiënten met hoofd-en halstumoren**

Stadium	Therapie van voorkeur
I-II	Heelkunde of radiotherapie lokaal + bilateraal halsklieren
III-IVA operabel	Heelkunde lokaal en halsklieren + radiotherapie
	Heelkunde lokaal en halsklieren + chemoradiatie bij aanwezigheid van risicofactoren
IVB inoperabel	Chemoradiatie
IVC	Palliatie- palliatieve chemotherapie
Orgaanpreservatie	Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie

## Notities

## Notities



# Wel of niet niercarcinoom behandelen en zo ja met wat?

S. Sleijfer

Afd. Medische Oncologie, Erasmus MC, lokatie Daniel den Hoed, Rotterdam

## Inleiding

Het niercarcinoom is een relatief zeldzame tumorsoort. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 1500 nieuwe gevallen geconstateerd. De primaire behandeling voor die patiënten die zich presenteren met gelokaliseerde ziekte (ongeveer 70-80% van de patiënten) is chirurgie. Echter ondanks een complete resectie ontwikkelt, afhankelijk van het stadium, ongeveer 50% van de patiënten later afstandsmetastasen. Tot op heden is het nog nooit aangetoond dat een vorm van adjuvante therapie dit risico kan verlagen. Bij patiënten met afstandsmetastasen is frequent systeemtherapie toegepast. Van de "klassieke" vormen van systeemtherapie (hormoon-, chemo- en immuuntherapie) is van hormonale therapie niet aangetoond dat het overlevingswinst geeft. Vele verschillende soorten cytostatica zijn getest, echter de meeste middelen hebben een responspercentage van minder dan 5%. Chemotherapeutica met een hoger responspercentage (ongeveer 15%) zijn o.a. gemcitabine en capecitabine, maar ook van deze middelen is niet aangetoond dat ze een overlevingsvoordeel geven. Onder andere gezien het feit dat in zeer zeldzame gevallen spontane regressie van niercarcinoomlesies wordt gezien waarbij er een ontstekingsinfiltraat in deze lesies wordt aangetroffen, wordt het niercarcinoom als een immunogene tumor beschouwd. Het is dan ook een logische gedachte om middels "immuuntherapie" te proberen het afweersysteem te activeren en zo antitumor responsen te induceren. De twee middelen die voor dit doel vanaf begin jaren tachtig van de vorige eeuw veelvuldig worden toegepast zijn de cytokines interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) en interleukine-2 (IL-2).

Deze presentatie behandelt de huidige standaardtherapie voor patiënten met een gemetastaseerd niercarcinoom, en welke patiënten hiervoor in aanmerking komen. Verder wordt kort ingegaan op enkele veelbelovende nieuwe ontwikkelingen.

## "Immuuntherapie"

Hoewel IFN- $\alpha$  en IL-2 vaak "immuuntherapie" worden genoemd is hun exacte werkingsmechanisme onbekend. Naast effecten op het immuunsysteem, spelen effecten op de tumorvasculatuur en directe cytotoxische effecten waarschijnlijk ook een rol in de antitumor activiteit van deze middelen bij patiënten met een gemetastaseerd niercarcinoom.

In gerandomiseerde studies en ook in een meta-analyse is aangetoond dat subcutaan (sc) gegeven IFN- $\alpha$  een responspercentage heeft van ongeveer 10-15% en een overlevingsvoordeel van ongeveer 2-3 maanden geeft ten opzichte van niet-"immuuntherapie" bevattende controle armen (vinblastine of megestrol) [1]. De behandeling met IFN- $\alpha$  gaat echter gepaard met veel bijwerkingen. Met name vermoeidheid en griepachtige verschijnselen zijn redenen om de dosis aan te passen of IFN- $\alpha$  te stoppen. Hoewel de optimale dosis en behandelingsduur niet bekend zijn, wordt een opklimmend schema van 3 of 6 miljoen eenheden per keer naar een maximale dosering van 9 miljoen eenheden per keer, sc, 3 keer per week, maximaal gedurende een jaar, veel toegepast. Gezien het aangetoonde overlevingsvoordeel wordt IFN- $\alpha$  in veel landen als standaardtherapie beschouwd en vormt dan ook de controle arm in veel gerandomiseerd onderzoek.

IL-2 kan bij patiënten met gemetastaseerd niercarcinoom op drie verschillende wijzen gegeven worden; als hoge dosis bolus intraveneus (HD), continu intraveneus (CIV) en sc. Van HD IL-2 is aangetoond dat het zeer langdurige complete responses (CR) kan induceren. Het probleem is echter dat HD IL-2 dusdanig toxisch is dat deze in een soort "intensive care"-achtige omgeving gegeven moet worden. Verder behaalt maar zo'n 5-7% van de patiënten een CR, terwijl het nog niet goed mogelijk is deze groep van tevoren te identificeren. IL-2 sc en CIV zijn minder toxisch, maar geven minder CR's die bovendien minder langdurig zijn. Omdat het percentage patiënten dat een langdurige CR bereikt met HD IL-2 laag is, kon in gerandomiseerd onderzoek niet aangetoond worden dat qua overleving HD IL-2 superieur is t.o.v. IL-2 CIV of sc [2]. Wel is recent aangetoond dat HD IL-2 een overlevingswinst geeft t.o.v. de combinatie IFN- $\alpha$  en IL-2 sc in bepaalde subgroepen (aanwezigheid van lever en/of botmetastasen of de primaire tumor nog in situ) [3]. Overigens is tot op heden geen van de IL-2 toedieningswijzen vergeleken met een niet-"immuuntherapie" bevattende controle arm. Er is slechts één onderzoek waarbij IFN- $\alpha$  is vergeleken met IL-2. In een drie-armige studie werd er geen verschil gezien in overleving tussen IFN- $\alpha$ , IL-2 CIV en de combinatie van IFN- $\alpha$  en IL-2 sc [4].

Andere vormen van “immuuntherapie”, allen nog in een experimenteel stadium, zijn o.a. verschillende vormen van vaccinaties met tumorantigenen, allogene stamceltransplantatie en immunogentherapie waarbij autologe T-lymfocyten tumorspecifiek worden gemaakt door transfectie met T-celreceptoren gericht tegen tumorantigenen.

### Prognostische en predictieve factoren

Aangezien de behandeling met IFN- $\alpha$  slechts een klein overlevingsvoordeel biedt en gepaard gaat met aanzienlijke toxiciteit is het van groot belang zo goed mogelijk te voorspellen welke patiënten na IFN- $\alpha$  behandeling een redelijke overleving hebben. Voor dit doel worden verschillende classificatiesystemen gebruikt die allen gebaseerd zijn op retrospectieve analyses. Het meest gebruikte is die volgens Motzer waarbij patiënten worden ingedeeld in 3 verschillende prognosegroepen (tabel 1). Deze gunstige, intermediaire en slechte prognosegroep heeft een mediane overleving van respectievelijk 30, 14 en 5 maanden [5]. Gezien de overleving van de slechte prognosegroep wordt deze groep in het algemeen niet behandeld met IFN- $\alpha$ . Voor IL-2 bevattende therapie is een dergelijke indeling niet gemaakt.

**Tabel 1. Ongunstige prognostische factoren na IFN- $\alpha$  behandeling volgens Motzer et al. [5].**

---

Karnofsky Performance < 80
Tijd tussen diagnose en IFN- $\alpha$ behandeling < 12 maanden
Hemoglobine < normaalwaarde
LDH > 1.5 x normaalwaarde
Gecorrigeerd calcium > 2.5 mmol/l

---

Gunstige prognosegroep, geen ongunstige factoren; intermediaire prognosegroep, 1-2 ongunstige factoren; slechte prognosegroep, meer dan 2 ongunstige factoren.

Een andere belangrijke factor voor overleving na systeemtherapie is het subtype niercarcinoom. Deze subtypen kunnen middels histopathologisch onderzoek onderscheiden worden. Het merendeel is van het zogenaamde heldercellige type (80%), andere subtypen zijn het papillaire (5-10%), het chromofobe (<5%), sarcomateuze (<5%) en “collecting duct” type (<5%). Vooral het heldercellige subtype is gevoelig voor IFN- $\alpha$  of IL-2 [6]. De behandeling van het “collecting duct” type is vaak identiek aan die van het urotheelcelcarcinoom van de blaas terwijl voor de andere typen geen standaardbehandeling is.

### Strategieën om antitumoreffecten van IFN- $\alpha$ te versterken

Er zijn verschillende methoden onderzocht om de effectiviteit van IFN- $\alpha$  te versterken, zoals combinaties met chemotherapie, vitamine A derivaten of thalidomide. De eventuele meerwaarde van deze combinaties t.o.v. IFN- $\alpha$  is nog onduidelijk en wordt onderzocht. Een methode waarvan in twee gerandomiseerde studies is aangetoond dat het de overleving t.o.v. IFN- $\alpha$  alleen verbetert is de combinatie van een resectie van de primaire tumor gevolgd door IFN- $\alpha$  [7, 8]. Het onderliggende mechanisme waardoor een nefrectomie overlevingswinst geeft is echter onbekend. Een EORTC studie waar veel Nederlandse centra aan deelgenomen hebben en die bijna voltooid is, is een gerandomiseerde fase III studie waarbij na een nefrectomie IFN- $\alpha$  vergeleken wordt met de combinatie van IFN- $\alpha$ , IL-2 en 5-FU.

### Nieuwe middelen voor de systemische behandeling van het niercarcinoom; “Cancer of the year 2006” ?

We bevinden ons in de jaren van de zogenaamde “targeted therapy”. Door een sterk verbeterd inzicht in de tumorbiologie van het niercarcinoom zijn verschillende factoren geïdentificeerd die als aangrijpingspunt voor behandeling kunnen dienen. Voorbeelden zijn vascular endothelial growth factor (VEGF) en de bijbehorende receptor (VEGF-R), de epithelial growth factor receptor (EGF-R) en de mamalian target of rapamycin (mTOR). Met name VEGF en VEGF-R spelen een belangrijke rol in de tumorbiologie van het heldercellige subtype. Er zijn diverse middelen beschikbaar die op deze factoren aangrijpen zoals bevacizumab, een antilichaam tegen VEGF, en tyrosine kinase remmers die de signaaltransductie van verschillende eiwitten remmen waaronder die van VEGF-R. Voorbeelden hiervan zijn SU011248 (Sunitinib), BAY43-9006 (Sorafenib) en PTK787/ZK222584

(Vatalanib). In verschillende studies hebben deze stoffen als tweede-lijnstherapie responspercentages van ongeveer 30-40% laten zien terwijl een groot gedeelte van de overige patiënten stabiele ziekte bereikte [9]. In een placebogecontroleerde studie liet BAY43-9006 als tweede-lijnstherapie na eerdere behandeling met cytokine-bevattende therapie een significante winst in progressie-vrije overleving zien (24 vs 12 weken) [10]. Ook bevacizumab heeft in gerandomiseerd onderzoek een klein progressie-vrij overlevingsvoordeel laten zien t.o.v. placebo (4,8 versus 2,5 maanden) [11].

Na vele jaren van onderzoek lijken er dus eindelijk nieuwe middelen gevonden te zijn die het beloop van deze ziekte gunstig beïnvloeden. Registratie als tweede-lijnsbehandeling is aangevraagd voor enkele van deze stoffen. Verder zijn er op dit moment diverse gerandomiseerde studies gaande waarbij deze nieuwe stoffen, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie, worden vergeleken met IFN- $\alpha$  of IL-2 als eerste-lijnsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd niercarcinoom.

## Conclusies

Voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercarcinoom met gunstige prognostische factoren wordt een nefrectomie gevolgd door IFN- $\alpha$  als standaardtherapie beschouwd. In deze omstandigheden is IL-2 sc of CIVwaarschijnlijk equivalent aan IFN- $\alpha$ . HD IL-2 is een behandeling waarbij meer en langduriger CR's worden gezien dan bij andere vormen van immuuntherapie, helaas slechts in een zeer klein percentage van de patiënten en ten koste van aanzienlijke toxiciteit. Het is te hopen dat in de nabije toekomst patiënten die profijt kunnen hebben van HD IL-2 beter geselecteerd kunnen worden middels nieuwe technieken zoals micro-arrays [12] en door beter inzicht in het werkingsmechanisme van IL-2. Hormonale therapie of chemotherapie is niet geïndiceerd, de combinatie van chemotherapie en cytokines vooralsnog ook niet.

Voor patiënten met ongunstige factoren of een ander subtype dan het heldercellige is er op dit moment geen standaardbehandeling. Voor deze patiënten is een expectatief beleid geïndiceerd of is behandeling in experimentele setting te overwegen bij een sterke behandelingswens en geen contra-indicaties.

Immuuntherapeutische benaderingen zoals vaccinaties, allogene stamceltransplantaties en immunogentherapie zijn allen nog experimenteel.

Gezien de recente introductie van nieuwe middelen met veelbelovende antitumor activiteit, zoals de tyrosine kinase remmers gericht tegen VEGF-R, ligt het in de lijn der verwachting dat er binnen afzienbare tijd grote veranderingen zullen plaatsvinden in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercarcinoom. Het is vanzelfsprekend dat de enige manier om vast te stellen wat in de toekomst de beste behandeling zal zijn, is door patiënten in studieverband te behandelen.

## Literatuur

1. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2004; 3: 1-63.
2. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-3132.
3. McDermott DF, Regam MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
4. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
5. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumbar M. Interferon-alfa as comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
6. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumbar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 9: 2376-2381.
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon-alfa-2b compared with interferon-alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-1659.
8. Mickisch GHJ, Garin A, Van Poppel A et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon-alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966-970.

9. Motzer RJ. Overview and results with T-K inhibitors of angiogenesis. Oral presentation ASCO 2005 [http://www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-002511-00\\_18-0034-00\\_19-00740-00\\_21-003,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002511-00_18-0034-00_19-00740-00_21-003,00.asp).
10. Escudier B, Sczylic C, Eisen T et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Oral presentation ASCO 2005, [http://www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-002511-00\\_18-0034-00\\_19-003272-00\\_21-003,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002511-00_18-0034-00_19-003272-00_21-003,00.asp).
11. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.
12. Kosari F, Parker AS, Kube DM et al. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5128-5139.

## Notities

## Notities

# Wat is de plaats van neo-adjuvante en adjuvante chemotherapie bij het blaascarcinoom?

P.H.M. De Mulder

Afd. Medische Oncologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

## Inleiding

Het blaascarcinoom is de tweede meest voorkomende tumor uitgaande van de urinewegen. Meestal betreft het een zogenaamd overgangscellige carcinoom, daarnaast komen er echter ook plaveiselcelcarcinomen, adenocarcinomen en mengvormen voor. Het is een aandoening die geassocieerd is met roken en in 80% van de gevallen betreft het mannen. Het blaascarcinoom presenteert zich in het merendeel van de gevallen als een oppervlakkige tumor die behandeld kan worden door middel van transurethrale resectie. Afhankelijk van de bevindingen van de patholoog kan nabehandeld worden met intra vesicale chemotherapie of BCG. De tumor kan recidiveren als een oppervlakkige tumor maar kan ook overgaan tot een meer invasieve vorm (10-20%). In ongeveer 15% van de gevallen is er bij presentatie reeds sprake van een invasieve tumor. Voor deze tumor is de standaardbehandeling een curatieve resectie met blaasvervangend en voor een geselecteerde groep radiotherapie, hetzij uitwendig, in combinatie met chemotherapie of door middel van brachytherapie. Zoals ook bij andere vormen van kanker is ook hier de vraag gesteld of de prognose verbeterd kan worden door de toevoeging van chemotherapie aan de lokale behandeling. Dit kan op 2 manieren namelijk voorafgaande aan de lokale therapie of aansluitend. Beide vormen worden kort besproken.

## Neoadjuvante chemotherapie

Het voordeel van deze behandeling is dat er een in vivo marker bestaat om het effect van de chemotherapie te evalueren. Dit geeft de mogelijkheid deze behandeling te geven totdat de maximale respons is bereikt of om te stoppen indien deze behandeling niet effectief is. Daarnaast is de locoregionale bereikbaarheid van de cytotoxische middelen onder dergelijke omstandigheden beter. Het is aannemelijk dat na radiotherapie of chirurgie deze toegankelijkheid minder is. De compliance is over het algemeen beter en de behandeling van de occulte metastasen start zo vroeg mogelijk. Het nadeel is het uitstel van in principe curatieve lokale therapie en het ontbreken van een nauwkeurige pathologische stadiering.

Het doel van de behandeling kan tweërlei zijn namelijk een gunstig effect op de overleving en/of de mogelijkheid van blaasparende chirurgie. In eerste instantie zijn met name fase II studies verricht om de haalbaarheid van een dergelijke benadering te onderzoeken. Hieruit bleek dat in 60-70% van de gevallen een objectieve respons werd gezien met in 30% een complete remissie. (1-3). Daarnaast bleek een klinische complete remissie niet altijd te corresponderen met een pathologische complete remissie. In ongeveer 30% van de tumoren die klinisch gestadieerd werden als een T0 bleken na cystectomie nog spierinvasieve ziekte te hebben. Tevens bleek dat lagere stadia makkelijker in een complete remissie eindigde dan de hogere stadia (T2-3a versus T3b-4, 30 versus 9%). (4) Patiënten die responderden hadden een betere overleving dan diegene waarbij geen objectieve verkleining van de tumor optrad. Eennegentig procent van de patiënten die na cystectomie een pT1 of minder hadden waren ziektevrij na een follow up van 25 maanden dit was 37% >pT1. Respons was een onafhankelijke prognostische factor voor overleving. Tot slot bleek dat de adenocarcinomen en plaveiselcelcarcinomen minder gevoelig zijn voor chemotherapie.

Het is duidelijk dat de waarde van dergelijk onderzoek alleen bepaald kan worden in het kader van een gerandomiseerd onderzoek.

Verschillende van dergelijke onderzoeken zijn verricht. Er zijn 2 belangrijke kritiekpunten te noemen op het merendeel van deze studies. Ten eerste de gegeven chemotherapie wordt op basis van de huidige inzichten als sub optimaal gezien en ten tweede te kleine patiëntenaantallen. De enige studie van voldoende omvang om met voldoende power een verschil van 10% in de overall overleving na 3 jaar aan te tonen was de studie van de EORTC/MRC. Hierbij werden 3 kuren bestaande uit cisplatine, methotrexaat en vinblastine (CMV) gevolgd door een definitieve lokale behandeling bestaande of uit radiotherapie of uit chirurgie. Er werden 976 patiënten (T2G3, T3, T4a, NO-Nx, MO) behandeld. Het absolute verschil na 5 jaar was 6% (p=0.048, HR=0.85 (95% CI 0.72-1.00)). (5) Een tweede studie van recente datum betreft de SWOG studie waarin 307 patiënten werden behandeld en de chemotherapie bestond uit MVAC. Hierbij werd bij enkelzijdige toetsing een significant voordeel voor chemotherapie gevonden. (6). Een meta analyse van cisplatinum bevattende

neo-adjuvante chemotherapie laat een absoluut overlevingsvoordeel zien van 6,5 % na 5 jaar. Het is opvallend dat deze twee positieve studies niet geleid hebben tot een bredere acceptatie in de algemene praktijk. In tegenstelling tot het mammacarcinoom en de colorectale tumoren waarbij verschillen van 5 % in absolute overleving tot invoering hebben geleid. Verklaringen hiervoor zijn de toch aanzienlijke toxiciteit van de behandeling voor deze in het algemeen oudere patiëntengroep en de sterk verbeterde operatietechnieken die primair door de urologen worden aangeboden. De blaassparende mogelijkheid wordt slechts in enkele gespecialiseerde klinieken toegepast en vrijwel geen ingang gevonden in de algemene praktijk. Het is de vraag of patiënten geïnformeerd worden omtrent al deze aspecten. Het lijkt onwaarschijnlijk dat er nieuwe neo-adjuvante studies zullen komen met bijvoorbeeld gemcitabine cisplatinum of escalated MVAC met G-CSF.

### **Adjuvante chemotherapie**

Een tweede benadering is chemotherapie aansluitend aan de lokale behandeling. De voordelen zijn een adequate pathologische stadiering en daardoor betere prognosticering, het nadeel is echter dat de compliance voor een adjuvante behandeling zeer waarschijnlijk geringer is. De literatuur betreffende dit onderwerp is niet concluderend en wordt gedomineerd door geloof en niet door feiten. Een kritische analyse is gepubliceerd door Sternberg en Sylvester (7). De studies van Skinner (8) en Stockle (9,10) gaan mank aan meerdere methodologische tekortkomingen zoals sample size, de toegepaste statistische methode, het te vroeg stoppen van de inclusie en te veel subgroep analyses op een klein groep patiënten. Bijvoorbeeld in de studie van Skinner wordt aangegeven dat 75 patiënten per arm noodzakelijk zijn zonder dat hiervoor een onderbouwing wordt gegeven. In de studie van Stockle was aangegeven dat 50 patiënten per arm nodig waren om een verschil van 35 % in recidief vrije overleving aan te tonen. Dit betekent een toename van 270% in de mediane tijd tot het optreden van een recidief, hetgeen geen realistische aanname is.

Het teleurstellende is dat met name de twee genoemde studies een sterke invloed hebben op de dagelijkse praktijk met name in de Verenigde Staten maar ook in Europa.

Een recent gepubliceerde meta analyse op basis van individuele patiënten gegevens (n=491) laat geen definitieve conclusie toe (11)

Op grond hiervan is er een grote internationale gerandomiseerde studie opgezet. De accrual verloopt helaas traag. Een andere benadering zou kunnen zijn om naar prognostische factoren te kijken op basis waarvan een kleinere groep patiënten behandeld zou kunnen worden. Voorbeelden hiervan zijn om alleen p53 gemuteerde tumoren te randomiseren tussen wel of geen adjuvante chemotherapie. Ook de kwaliteit van de chirurgie is bij het blaascarcinoom waarschijnlijk een onafhankelijk prognostische factor die nog onvoldoende is gewogen in de uitgevoerde onderzoeken.

### **Conclusie**

Neo-adjuvante chemotherapie zou op basis van de beschikbare gegevens met de patiënt besproken kunnen worden. Het absolute overlevingsvoordeel na 5 jaar is 6,5 %. Voor de standaard adjuvante toepassing van chemotherapie bestaat geen sluitend wetenschappelijk bewijs. Deze situatie dwingt ons om de nu lopende studie proberen te voltooien.

Daarnaast blijft het behandelen van deze patiënten in de dagelijkse praktijk een probleem. Moet een operatie worden doorgezet indien er sprake is van positieve lymfeklieren? Hoe uitgebreid moet de dissectie zijn? Heeft het verwijderen van lymfeklieren boven de bifurcatie zin? Wat is de beste pre-operatieve stadieringstechniek? CT scan of MRI met contrast? Indien neo-adjuvante chemotherapie wordt gegeven en er wordt een complete remissie bereikt wat is dan de standaard lokale behandeling? Chirurgie, niets of radiotherapie?

Het is belangrijk om in de multi disciplinaire setting afspraken te maken. De vaardigheden en ervaring van alle betrokkenen speelt een grote rol. Een sluitend antwoord kan niet gegeven worden.



## Literatuur

1. Marini L, Sternberg C. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Urologic Oncology*, 1997; 3: 133-40.
2. Herr H, Scher H. Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1994; 12:975-80.
3. Splinter TAW et al. A European organisation for research and treatment of cancer Genitourinary Group Phase II of chemotherapy in Stage T3-4NO-XMO transitional cell cancer of the bladder: evaluation of clinical response. *Journal of Urology*, 1992; 148:1793-6.
4. Splinter T et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer EORTC-GU Group. *Journal of Urology*, 1992; 147:606-8.
5. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999; 354:533-40.
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 349(9):859-66.
7. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: What we do not know and why. *Annals of Oncology* 2000;11:851-6.
8. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *Journal of Urology*, 1991; 145:459-67.
9. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *Journal of Urology*, 1992; 148:302-7.
- 10 Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorganconfined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *Journal of Urology*, 1995; 153:47-52.
- 11 Vale CL. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data. The advanced bladder cancer meta analysis collaboration. *European Urology* 2005 in press

## Notities

# Imaging of skeletal metastases

K. Verstraete

Afd. Medische Oncologie, UZ Gent, Gent, België

The skeleton is a very frequent site of tumor metastasis. Routes allowing spread of tumor to bone are : hematogenous dissemination and direct invasion from adjacent tissues.

The diagnostic techniques used for detecting and evaluation of skeletal metastases are bone scintigraphy, conventional radiography, CT-scan and magnetic resonance imaging (MRI).

Technetium bone scintigraphy displays technetium accumulation in osteoblasts that make reactive new bone formation accompanying metastasis. Tc-bone scintigraphy has a high sensitivity and moderate specificity for diagnosis of skeletal metastasis.

Radiographic – scintigraphic correlation is always necessary to differentiate metastasis from other pathologies, such as degenerative joint disease.

## Conventional radiography

The typical radiographic appearance of metastasis is that of a purely osteolytic, purely osteosclerotic, or mixed osteolytic – osteosclerotic lesion. Periosteal reaction is usually absent, with only a few exceptions (prostate carcinoma, gastro-intestinal carcinoma, retinoblastoma, neuroblastoma).

### Purely Osteolytic Metastasis occur frequently in carcinoma of

- Thyroid
- Kidney
- Adrenal gland
- Uterus
- GI tract
- Wilm's and Ewing
- Pheochromocytoma
- Melanoma
- Hepatoma
- Squamous cell carcinoma of the skin
- There are exceptions



### Purely Osteosclerotic Metastases occur :

- Mainly in carcinoma of the prostate
- Less frequently in
- Bronchial carcinoma
- Nasopharynx
- Stomach
- Medulloblastoma
- Neuroblastoma
- There are exceptions



### Mixed Osteolytic – Osteosclerotic Metastasis occur in carcinoma of:

- Lung
- Breast
- Cervix
- Ovaria
- Testis
- There are exceptions

**Bone Expansion frequently occurs in carcinoma of :**

- Kidney
- Thyroid
- Liver
- There are exceptions



Plain radiography is still the first imaging method for pain or pathologic fracture.

A whole body radiological survey in patients with multiple myeloma may be replaced by whole body MRI in the near future (results of research are promising).

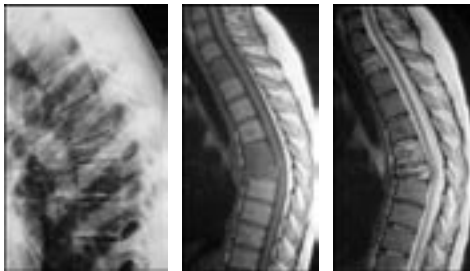
Plain radiography is also the method of choice to clarify scintigraphic problems.

Plain radiography can be false negative for skeletal metastasis because it has a low sensitivity for early detection of metastases, because more than 30 – 50 % destruction of trabecular bone is necessary to detect metastasis. The interpretation of conventional radiography is difficult in areas with much superposition, like pelvis, sacrum, rib, and sternum.

Plain radiography does not allow to differentiate vertebral collapse due to osteoporosis from traumatic or metastatic collapse. Therefore, additional techniques, like MRI may be required.

**CT-scan** can be used to evaluate sclerotic, lytic and mixed-type metastases, but has a low sensitivity if there is only bone marrow invasion without trabecular or cortical destruction. In these instances, MRI is the preferred method.

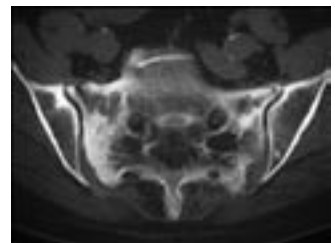
**MR imaging** has a high sensitivity for skeletal metastasis, even if there is only bone marrow invasion, without trabecular or cortical destruction. Therefore, MRI is the preferred imaging method to further evaluate radiographically suspect lesions and CT should not be requested anymore as second exam in early stage of lytic skeletal metastases.



MRI has a lower sensitivity for osteoblastic skeletal metastases: smaller sclerotic metastases may be missed, and are visualized better with scintigraphy, plain radiography and CT-scan.

MR imaging is also the method of choice to differentiate osteoporotic and traumatic collapse from metastatic collapse.

For differentiation of sacral insufficiency fracture from metastasis both CT-scan and MRI provide important information. As CT-scan better displays the cortical and trabecular fractures it should be the second imaging technique after plain radiography or scintigraphy in carcinoma patients with sacral pain. This differential diagnostic problem is frequent in patients with rectal cancer after irradiation therapy.



## Conclusion

- *Plain radiography*
- Method of choice for pain or pathologic fracture
- First choice after bone scan to demonstrate metastasis
- Low sensitivity
- latent period when only marrow infiltration
- problem of superposition
  
- *Tc bone scintigraphy*
- Method of choice for detection of metastases
- High sensitivity, moderate specificity
  
- *CT-scan*
- Method of choice for
- Sacral insufficiency fracture
- Cortical destruction
- Lower sensitivity than MRI, and therefore CT is NOT 2nd choice exam
  
- *MRI*
- Method of choice to detect or confirm metastases = 2nd choice method
- High sensitivity, moderate to high specificity
- Most reliable for differentiation of osteoporosis from metastasis

De volledige presentatie is separaat bijgevoegd

## Notities

# Unknown Primary Tumour, wat is het huidige diagnostische traject?

A.J. van de Wouw

Afd. Inwendige Geneeskunde, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

## Definitie

Om deze vraag te beantwoorden is het allereerst belangrijk UPT goed te definiëren. Een waterdichte definitie is erg lastig bij een diagnose die 'per exclusionem' wordt gesteld.

De diagnose is ontstaan uit de observatie dat deze patiënten ondanks hun heterogeniteit een overeenkomstig klinisch gedrag vertonen. Patiënten die zich presenteren met UPT hebben vaak een korte anamnese, ook in het verdere beloop wordt de primaire tumor meestal niet gevonden en als die toch gevonden wordt is die vaak klein, meer dan 30% presenteert zich met 3 of meer aangedane organen, het metastaseringspatroon is vaak afwijkend van het metastaseringspatroon van bekende primaire tumoren en de overleving is slecht met een mediane duur van 3 maanden.(1-11)

In de loop van de tijd is de in de literatuur genoemde incidentie verminderd van 5-10% 15 tot 20 jaar geleden naar 0,5-4% in de laatste jaren.(1;2;5;7;12-14) Dit is voornamelijk te wijten aan een veranderende definitie en de intensiteit van het verrichten van onderzoek om de primaire tumor te vinden.

In eerste instantie is er gekozen voor een vrij minimalistische benadering. Ondanks uitgebreid onderzoek bleef de primaire tumor meestal onvindbaar en werd de tumor toch gevonden dan verbeterde de overleving van de patiënt niet. De definitie luidde als volgt: 'Door de patholoog bewezen metastasen zonder dat er een primaire tumor is gevonden na uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek, basaal laboratorium onderzoek, een X-thorax en aanvullend onderzoek gericht op afwijkingen die bij deze onderzoeken aan het licht zijn gekomen.' Uit analyses van diagnostische strategieën is echter gebleken dat het vinden van bepaalde primaire tumoren wel degelijk overlevingswinst oplevert. Dit zijn mn lymfomen en bij vrouwen het mammacarcinoom en ovariumcarcinoom.(15) Andere maligniteiten die ondanks metastasen op afstand een fors verbeterde prognose hebben als ze met specifieke therapie behandeld worden zijn kiemceltumor, schildkliercarcinoom, prostaatcarcinoom en tegenwoordig ook het coloncarcinoom.

Verder blijven er ook prognostisch gunstige groepen te bestaan binnen de patiënten met UPT. (tabel 1) Als deze patiënten behandeld worden volgens een bepaald stramien dan verbetert hun prognose enorm met maanden tot jaren.

De huidige definitie luidt daarom als volgt: 'Door de patholoog bewezen metastasen zonder dat er een primaire tumor is gevonden na uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek, basaal laboratorium onderzoek, een X-thorax, aanvullend onderzoek gericht op afwijkingen die bij deze onderzoeken aan het licht zijn gekomen en aanvullend onderzoek gericht op een behandelbare maligniteit.'(16)

## Tabel 1. Behandelbare subgroepen

---

Patiënten met plaveiselcel carcinoma van de bovenste of middelste cervicale klieren

Patiënten met plaveiselcelcarcinoma van de inguinale klieren

Vrouwen met okselklier metastase van een adenocarcinoom

Vrouwen met peritonitis carcinomatosa van een adenocarcinoom

Mannen met botmetastasen en/of een verhoogd PSA

---

Slecht gedifferentieerd carcinoom

Slecht gedifferentieerde neuroendocriene tumor

Slechts een enkele metastase

---

## Diagnostiek

De diagnostiek is dus gericht op afwijkingen gevonden bij anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek of X-thorax en gericht op behandelbare maligniteiten. Het vinden van de primaire tumor op zich is feitelijk niet het doel. Dit strookt nog wel eens met de beleving van patiënt en hier dient aandacht aan gegeven te worden.

De hoeksteen van de diagnostiek is de pathologie. M.b.v. lichtmicroscopie en immunohistochemie dienen allereerst de lymfomen, melanomen, sarcomen en de kiemceltumoren te worden uitgesloten. Daarnaast is het belangrijk de specifieke behandelbare subgroepen te onderscheiden, m.n. de neuroendocriene tumor. Het merendeel van de UPT bestaat uit adenocarcinoom (50-70%). Een panel van immunohistochemische markers (o.a. PSA, CEA, Ca125, Ca19-9, CK20, CK7, ER) kan bij het gemetastaseerde adenocarcinoom de juiste primaire tumor aangeven tot 67%. (17;18) In deze studies is nog geen gebruik gemaakt van TTF-1 een zeer specifieke marker voor het adenocarcinoom van de long. Hoewel deze resultaten richtinggevend zijn is dit nog zeker geen waterdicht systeem.

Anamnese en lichamelijk onderzoek blijven belangrijk. Er dient m.n. goed naar primaire tumoren te worden gezocht die nog behandelbaar zijn. Zo is er altijd goed onderzoek van klieren en schildklier nodig en dient er een rectaal onderzoek plaats te vinden. Bij vrouwen is het belangrijk de borsten en het kleine bekken goed te onderzoeken en bij mannen moet specifiek op de prostaat en de testikels gelet worden.

Aanvullend laboratorium onderzoek bestaat uit een bloedbeeld, nierfunctie, leverenzymen en urine onderzoek. Tumormarkers bij mannen die van waarde zijn, zijn alfa-FP, beta-HCG en PSA. (16;19) Andere tumormarkers zoals CEA, Ca125, Ca19-9 en Ca15.3 blijken niet van diagnostische waarde te zijn. (16) Endoscopisch onderzoek werd tot nu toe alleen geadviseerd bij specifieke klachten. Met de komst van de nieuwe chemotherapeutische en anti-angiogenese middelen in de strijd tegen het coloncarcinoom, is het gerechtvaardigd deze tumor bij patiënten in een goede conditie als behandelbaar te beschouwen. Bij een gemetastaseerd adenocarcinoom is een coloscopie te overwegen.

Beeldvorming levert meer discussie op. Er dient altijd een X-thorax plaats te vinden. De rol van de CT scan van de thorax is niet goed uitgezocht. In 2 hele oude studies wordt er geen winst bereikt met de CT thorax en wordt geadviseerd dit onderzoek achterwege te laten. (20;21) Deze studies zijn echter meer dan 20 jaar oud en de CT scan heeft zich inmiddels verder verbeterd. Een kleine retrospectieve studie die specifiek patiënten met hersenmetastasen zonder primaire tumor onderzoekt laat in 12 patiënten (38%) een negatieve X-thorax zien en een positieve CT scan. (22) Dit is natuurlijk een patiënten groep met een hogere a priori kans op een primair longcarcinoom en verder is het een kleine retrospectieve studie. Daarnaast wordt het gemetastaseerd longcarcinoom nou niet direct als een behandelbare tumor beschouwd.

Het nut van de CT scan van het abdomen is beter bewezen. Bij klachten van de buik dient er dan ook altijd een CT van de buik gemaakt te worden. Routine gebruik van de CT abdomen levert weliswaar tot in 30% de primaire tumor op maar het betreft dan veelal een niet behandelbaar pancreascarcinoom of galgangcarcinoom. (21;23) Ook deze gegevens komen weer uit zeer gedateerde studies. Recenter onderzoek is niet voor handen.

Een mammografie dient bij alle vrouwen met gemetastaseerd adenocarcinoom plaats te vinden.

De introductie van de PET scan is reden geweest om UPT patiënten weer intensief te onderzoeken. Er wordt in zo'n 25% een primaire tumor gevonden. (24;25) Helaas beïnvloedt het vinden van de primaire tumor niet de overleving van de patiënten. (24) In de evaluatie van patiënten met UPT van het hoofd/hals gebied zijn er echter wel positieve resultaten beschreven van het gebruik van de PET. Door de bevindingen op PET kunnen biopsten gerichter plaatsvinden en kan er voor specifiekere therapie gekozen worden. (26-30) Toch blijft ook hier een probleem bestaan van fout-positieve uitslagen tot zo'n 20%. Er wordt veel verwacht van de combinatie PET/CT, maar daar zijn nog onvoldoende gegevens over bekend. (31)

Een nieuwe diagnostische methode is de microarray. Er is inmiddels een aantal studies gepubliceerd die bij metastasen van bekende tumoren in 75-78% de juiste primaire tumor aangaven. (32;33) Er is een zogenaamde CupPrint test ontwikkeld die claimt 81% van de primaire tumoren te kunnen benoemen bij UPT op formale materiaal. (34) Deze test is door een Nederlands bedrijf gekocht en wordt momenteel gevalideerd in studies met NKI en AZG waarbij de 80% nog steeds bereikt wordt. Het wordt interessant wat voor soort primaire tumoren aan het licht gaan komen. Worden er voornamelijk long en pancreas carcinomen gediagnosticeerd dan is de waarde van deze test gering, komen er behandelbare tumoren aan het licht dan wordt het natuurlijk interessant. Hopelijk zal de techniek van microarray in de toekomst nog veel meer informatie kunnen verschaffen over de UPT, zoals prognose en eventuele aangrijpingspunten voor behandeling.



## Referentie lijst

1. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57(1):120-124.
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(6):1272-1280.
3. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5(11):3403-3410.
4. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988; 148(9):2035-2039.
5. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002; 38(3):409-413.
7. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS* 2003; 111(12):1089-1094.
8. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer* 2002; 38(13):1810-1812.
9. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, Moore RH. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg* 1977; 186(5):625-630.
10. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4(1):53-58.
11. Culine S, Kramar A, Saghathian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4679-4683.
12. Greco FA, Hainsworth JD. Tumors of unknown origin. *CA Cancer J Clin* 1992; 42(2):96-115.
13. Bitran JD, Ultmann JE. Malignancies of undetermined primary origin. *Dis Mon* 1992; 38(4):213-260.
14. Kremenz ET, Cerise EJ, Foster DS, Morgan LR, Jr. Metastases of undetermined source. *Curr Probl Cancer* 1979; 4(5):4-37.
15. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):2094-2103.
16. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100(9):1776-1785.
17. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17(3):184-193.
18. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997; 107(1):12-19.
19. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39(14):1990-2005.
20. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 1979; 241(4):381-383.
21. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982; 248(3):340-343.
22. Latief KH, White CS, Protopapas Z, Attar S, Krasna MJ. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(5):1339-1344.
23. McMillan JH, Levine E, Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study. *Radiology* 1982; 143(1):143-146.
24. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82(6):1160-1166.
25. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35(7):1076-1082.
26. Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26(2):112-115.

27. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(4):214-218.
28. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41(5):816-822.
29. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(3):294-301.
30. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002; 112(11):2009-2014.
31. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. *Radiology* 2005; 234(1):227-234.
32. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM, Kern SG, Dimitrov P, Lapp H et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001; 61(20):7388-7393.
33. Ramaswamy S, Tamayo P, Rifkin R, Mukherjee S, Yeang CH, Angelo M et al. Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(26):15149-15154.
34. Erlander M.G. MWMPC, et al. Molecular classification of carcinoma of unknown primary by gene expression profiling from formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 22[14S], 9545. 2004. Abstract

## Notities

## Notities

# **Tumoren van onbekende origine: zijn er behandelingsopties**

*A. Gaast*

*Afd. Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

De volledige presentatie is separaat bijgevoegd

## Notities

# Opioïd rotatie

M.H.J. van den Beuken-van Everdingen  
Afd. Inwendige Geneeskunde, AZ Maastricht, Maastricht

Pijn is één van de meest gevreesde complicaties bij kanker. En ondanks alle progressie die gemaakt is, de afgelopen 30 jaar: in de kennis over pijn en pijnbehandeling is de prevalentie van pijn bij kanker niet tot nauwelijks gedaald. Bij patiënten onder behandeling met anti-kanker therapie is de pijnprevalentie 30-50%, bij patiënten met niet meer te behandelen gemetastaseerde ziekte 70-90%.

Ook uit Nederlandse onderzoeken komen vergelijkbare cijfers[1-4]. Redenen voor de nog steeds inadequate pijnbestrijding bij kanker zijn zowel patiënt- als hulpverlener gerelateerd. Therapietrouw bij patiënten is laag. Angst voor medicatie in het algemeen en opioïden in het bijzonder, angst voor verslaving en tolerantie spelen hierbij een grote rol. Bij hulpverleners blijkt er te weinig aandacht voor pijnproblematiek en te weinig kennis over pijnbehandeling. Daarnaast is er een significante discrepantie tussen arts en patiënt in beleving van "pain interference". De hoeksteen van de behandeling van kankerpijn blijft de WHO-ladder. Stap 1 de non-opioïden (paracetamol, NSAID's), stap 2 de zwakke opioïden (tramadol) en stap 3 de sterke opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, methadon, hydromorfon). Codeïne heeft geen plaats meer in stap 2 omdat het een pro-drug is van morphine met een inadequate omzetting waarvoor bovendien 10% van de Nederlanders het benodigde enzym voor mist.

Alhoewel opioïden al duizenden jaren bekend zijn is er pas de afgelopen jaren enig zicht gekomen op hun werkingsmechanisme. In 1973 werden de eerste opioïd receptoren in de hersenen ontdekt en 2 jaar later werd het enkephaline (endogene ligand op de delta receptor) geïsoleerd. In 1976 werd duidelijk dat er meer opioïd receptoren bestaan, het duurde echter tot 1992 voor de eerste opioïd receptor kon worden gekloond. Tussen 1996-2000 hebben verschillende groepen opioïd receptor gene knockouts ontwikkeld[5]. Dankzij deze modellen zijn de verschillen van de diverse opioïden duidelijk geworden.

Opioïden verschillen in receptor activiteit, receptor binding, oplosbaarheid/verdelingsvolume en metabolieten.

## receptor activiteit

	$\mu$	$\kappa$	$\delta$	'mari'	NMDA
morphine	A $\mu_1$ en $\mu_2$	(a)	a		
oxycodon	A	A			
fentanyl	A $\mu_1$	a			
methadon	A		A		+ (?)
hydromorfon	A		a		
tramadol	a			++	

## receptoraffiniteit:

Hoog: buprenorfine  
sufentanyl  
fentanyl  
methadon  
morphine  
pethidine  
Laag: tramadol

## metabolieten

*morfine*: M6G:  $\mu$ -agonist met voornamelijk perifere werking, M3G: geen agonist op opioïd-receptoren: neuro-excitatoir/allodynie/ademhalingsdepressie?

*tramadol*: O-desmethyltramadol, meer potent dan tramadol, vorming afhankelijk van aantal functionele CYP2D6 allelen

*hydromorfon*: H3G: neuro-excitatoir/myoclonus/ataxie/convulsies : klinisch relevant ?[6]

## Opioïd rotatie

De theoretische achtergrond waarom opioïd rotatie zou kunnen werken is gebaseerd op de verschillen tussen opioïden enerzijds en de genetische verschillen tussen mensen anderzijds.

Redenen om te roteren zijn het verbeteren van de analgesie, verminderen van de bijwerkingen, noodzaak van een andere toedienings route en/of het verbeteren van de compliance.

Verskillende, met name retrospectieve, studies hebben gekeken naar de effectiviteit van roteren[7-9].

Redenen voor rotatie waren onvoldoende analgesie (43%), bijwerkingen (20%), beiden (15%). Succes percentage van de rotatie lag steeds rond de 60%.

In 2004 publiceerde Quigley een Cochrane review over het roteren van opioïden[10]. Conclusie van de auteur:

Although all reports, apart from one, concluded that opioid switching is a useful clinical manoeuvre for improving pain control and/or reducing opioid-related side-effects, evidence to support the practice of opioid switching is largely anecdotal or based on observational and uncontrolled studies.

Wanneer geroteerd wordt moet in verband met de incomplete kruistolerantie tussen opioïden de equivalente dagdosis met 25-50% worden verminderd.

## Conclusie

Pijn is nog steeds een groot probleem bij te veel kanker patiënten. Oorzaken voor inadequate pijnbestrijding zijn multiple en zowel patiënt als hulpverlener gerelateerd.

De bijdrage van de hulpverleners zal met name moeten bestaan uit: vragen naar..., uitleg over... en kennis van.... (roteren)

## Literatuur

1. Dorrepaal, K.L., N.K. Aaronson, and F.S. van Dam, Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. *Cancer*, 1989. 63(3): p. 593-61.
2. Schuit, K.W., et al., Symptoms and functional status of patients with disseminated cancer visiting outpatient departments. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(5): p. 290-7.
3. de Wit, R., et al., The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain*, 2001. 91(3): p. 339-49.
4. Puts, M.T., et al., [The opinion on care of patients with cancer undergoing palliative treatment in day care]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004. 148(6): p. 277-80.
5. Kitchen, Opioid Gene Knockouts: New Answers to Old Questions?, in *Progress in Pain Research and Management*, M.H. Kalso E, Editor: 1999, IASP Press: Seattle. p. 281-303.
6. Lotsch, J., Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage*, 2005. 29(5 Suppl): p. S10-24.
7. Kloke, M., et al., Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer*, 2000. 8(6): p. 479-86.
8. Bruera, E., et al., Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*, 1996. 78(4): p. 852-7.
9. de Stoutz, N.D., E. Bruera, and M. Suarez-Almazor, Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 1995. 10(5): p. 378-84.
10. Quigley, C., Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. CD004847.



## Notities

## Notities

# Moeheid na kanker, zijn er zinvolle interventies?

G. Bleijenberg

Afd. Medische psychologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Vermoeidheid is een klacht die vaak door kankerpatiënten wordt aangegeven tijdens de behandeling van kanker. Lichamelijk onverklaarde vermoeidheid lang na de curatieve behandeling voor kanker heeft pas tamelijk recent aandacht gekregen. De arts kan vaak geen oplossing bieden voor deze vermoeidheidsklachten, juist omdat er geen somatische aanknopingspunten zijn. Onderzoek wijst uit dat vermoeidheid lang na behandeling van kanker naar schatting voor tenminste 20-40% van de ziekte-vrije kankerpatiënten een chronisch karakter krijgt en grote gevolgen heeft voor het dagelijks leven. Uit eigen onderzoek en uit de literatuur blijkt dat verschillende factoren een rol kunnen spelen bij vermoeidheid lang na de behandeling voor kanker, zoals verwerking, angst voor het terugkeren van de ziekte, opvattingen rondom vermoeidheid, het slaap waak ritme, activiteitenpatroon en sociale steun en sociale interacties. Beïnvloeding van deze zogenaamde instandhoudende factoren door middel van cognitieve gedragstherapie (CGT) zou moeten leiden tot vermindering van vermoeidheid. CGT bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) wordt al langer met succes toegepast. Omdat de instandhoudende factoren bij CVS andere zijn dan bij vermoeidheid na kanker zal CGT voor vermoeidheid na kanker anders van opzet zijn dan CGT voor CVS. In dit artikel wordt het protocol beschreven van een vorm van CGT die speciaal ontworpen is voor vermoeidheid lang na behandeling voor kanker.

## Kernpunten

Bij 20-40% van de ziekte-vrije kankerpatiënten komt tot lang na de behandeling van kanker lichamelijk onverklaarde chronische vermoeidheid voor.

Cognitieve gedragstherapie speciaal ontwikkeld voor vermoeidheid na de behandeling van kanker is een modulaire behandeling gebaseerd op het identificeren en vervolgens beïnvloeden van die factoren die bij de patiënt de lichamelijk onverklaarde vermoeidheidsklachten instandhouden.

CGT voor vermoeidheid na kanker is een veelbelovende behandeling die op dit moment getoetst wordt in een RCT vanuit Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid UMC St. Radboud.



## Afsluiting

Een evidence-based behandeling voor vermoeidheid na kanker is er nog niet. Gecontroleerde studies ontbreken. In dit artikel hebben we een behandelprotocol met een zestal modulen ter vermindering van vermoeidheid na kanker uiteengezet. Deze modulaire behandeling is gebaseerd op het identificeren en vervolgens beïnvloeden van die factoren die bij de patiënt de lichamelijk onverklaarde vermoeidheidsklachten instandhouden. De kracht van deze behandeling zit in de assessment fase waardoor de behandeling op het individu afgestemd kan worden. Het behandelprotocol wordt op dit moment in een RCT getoetst door het Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid van het UMC St. Radboud. In het onderzoek wordt gekeken naar het effect van de Cognitieve gedragstherapie op vermoeidheid en beperkingen bij vermoeide ziekte-vrije kankerpatiënten vergeleken met patiënten die wachten op deze behandeling. Vervolgens wordt gekeken of het effect zichtbaar blijft bij zes maanden en één jaar follow-up. Klinische ervaringen met deze wijze van behandelen als ook de voorlopige resultaten bij reeds behandelde patiënten laten zien dat geïndividualiseerde cognitieve gedragstherapie speciaal ontworpen voor vermoeidheid lang na behandeling voor kanker een veelbelovende behandeling is.

*Het volledige artikel is separaat bijgevoegd*

## Literatuur

1. Bleijenberg G. De ene vermoeidheid is de andere niet. Nijmegen: UB Nijmegen; 2003
2. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362: 640-50
3. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 28: 27-43.
4. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer: a cross sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13: 589-98.
5. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998; 21: 1-18.
6. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J. et al. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1689-96.
7. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743-53.
8. Bleijenberg G, Bazelmans E, Prins J. Chronisch vermoeidheidssyndroom (praktijkreeks Gedragstherapie) Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
9. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000; 8: 215-22.
10. Smets EM, Visser MR, Willems GS, Garssen B, Schuster UA, Haes JC de. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer* 1998; 78: 907-12.
11. Servaes P, Verhagen C, Schreuder B, Veth R, Bleijenberg G. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumours. *J Pain Symptom Management*, (Accepted for publication).
12. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: A multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 841-47.
13. Servaes P, Prins J, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue after breast cancer and in Chronic Fatigue Syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res* 2002; 52: 453-59.
14. Fredette SL. Breast cancer survivors: concerns and coping. *Cancer Nursing* 1995; 18: 35-46.
15. Amir M, Ramati A. Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research. *J Anxiety Dis* 2002; 16:191-206.16.
16. Brom D, Kleber RJ. De Schok Verwerkings Lijst. *Ned Tijdschr Psychol* 1985; 40: 164-68.
17. Vickberg SM. The Concerns About Recurrence Scale (CARS): a systematic measure of women's fears about the possibility of breast cancer recurrence. *Ann Behav Med* 2003; 25: 16-24.
18. Sullivan MJL, Neish N. The effects of disclosure on pain during dental hygiene treatment: The moderating role of catastrophizing. *Pain* 1999; 79: 155-63.

19. Sullivan MJL, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA. Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain* 1998; 77: 253-60.
20. Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998; 45: 507-17.
21. Damme S van, Crombez G, Bijttebier P, Goubert L, Houdenhove B van. A confirmatory factors analysis of the Pain Catastrophizing Scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical population. *Pain* 2002; 96: 319-24.
22. Vree B de, Werf S van der, Prins J et al. Meetinstrumenten bij chronische vermoeidheid. *Gedragstherapie* 2002; 35: 157-64.
23. Dow KH, Ferrel BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39: 261-73.
24. Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347: 858-61.
25. Thorsen L, Nijstad W, Dahl O et al. The level of physical activity in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1216-21.
26. Servaes P, Werf S van der, Prins J, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Supp Care Cancer* 2001; 9: 11-17.
27. Werf S van der, Prins J, Vercoulen J, Meer J van der, Bleijenberg G. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessments. *J Psychosom Res* 2000; 49: 373-79.
28. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, Meer JW van der, Bleijenberg G. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1994; 38: 383-92.
29. Sammarco A. Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors. *Cancer Nursing* 2001; 24: 212-19.
30. Sonderen E van. Sociale Steun Lijst – Interacties (SSL-I) en Sociale Steun Lijst – Discrepanties (SSL-D). Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken, 1993.
31. Sonderen E van, Ormel J. Het meten van aspecten van sociale steun en hun relatie met welbevinden. *Gedrag & Gezondheid* 1997; 25: 190-200.
32. Prins J, Bos E, Huibers M, Servaes P, Werf S van der, Meer JW van der, Bleijenberg G. Social support and the persistence of complaints in chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom* (in press).

## Notities

# Thalidomide bij solide tumoren

D.J. Richel

Afd. Medische Oncologie, AMC, Amsterdam

Thalidomide werd in de vijftiger jaren op de markt gebracht door de farmaceutische firma Grunenthal als sedativum en anti-emeticum. In verband met dramatische teratogene effecten, verantwoordelijk voor deformiteiten bij 8000-12000 kinderen, werd thalidomide in 1961 van de markt gehaald. Veel onderzoek is verricht naar de teratogene effecten van thalidomide. Thalidomide moet tot actieve metabolieten worden omgezet en bij de verschillende diersoorten is dit metabolisme verschillend. Dit is de verklaring voor het feit dat tussen diersoorten onderling belangrijke verschillen in teratogene effecten bestaan

De eerste publicaties over gunstige effecten bij patiënten met erythema nodosum leprosum (ENL) verschenen in 1965. Hiermee werd duidelijk dat thalidomide belangrijke anti-inflammatoire en immunomodulerende effecten bezit. Gezien de belaste voorgeschiedenis en de beperkte beschikbaarheid heeft het lang geduurd voordat op grotere schaal studies zijn verricht. Bij bepaalde auto-immuun ziektes zoals reumatoïde artritis (RA), cutane laesies bij LE, Behcet en bij chronische graft versus host ziekte na allogene beenmergtransplantatie bleek thalidomide in staat om het ziekteproces gunstig te beïnvloeden. Dat deze effecten niet alleen terug te voeren waren op anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen werd geleidelijk aan duidelijk. Thalidomide is in staat om de TNF $\alpha$ , een belangrijke regulator van de inflammatie cascade, productie van monocyt, microglia en langerhanse cellen te remmen. De werkzaamheid bij ENL, een ziekte gekenmerkt door een extreem hoge TNF $\alpha$  productie, is hier waarschijnlijk op terug te voeren.

In 1994 toonde Folkman aan dat thalidomide in het bekende cornea model voor angiogenese, fibroblast groeifactor (FGF) geïnduceerde angiogenese inhibeert. Hiermee kwam thalidomide als potentiële angiogeneseremmer in de belangstelling te staan.

De vele aangrijpingspunten van thalidomide worden gedemonstreerd door het feit dat thalidomide ook in staat is om als co-stimulerende factor een rol te spelen bij T-cel activatie.

Effecten van remming van de TNF $\alpha$ , en ook IL-12 en IL-6, produktie door thalidomide kunnen echter ook weer teniet worden gedaan door activatie van dezelfde cytokines tijdens T-cel activatie. Het uiteindelijke immunologisch effect van thalidomide is variabel en wordt sterk bepaald door het celtypen en aard van de antigene stimulus. Thalidomide kan daarom ook niet simpelweg worden beschouwd als een TNF $\alpha$  remmer, daarvoor zijn de immunologische interacties te complex. De cytokine down regulerende effecten van thalidomide worden waarschijnlijk in belangrijke mate verklaard door een remming van NF $\kappa$ B, een transcriptie factor voor TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2, Cox-2 en eiwitten betrokken bij anti-apoptose.

Daarnaast blijkt thalidomide in experimentele modellen de expressie van adhesiemoleculen te kunnen beïnvloeden, moleculen betrokken bij o.a. metastasering.

Bovenstaande maakt duidelijk dat thalidomide een groot aantal targets beïnvloedt die een rol spelen bij ontstekingsprocessen en kanker.

Herkenning van de rol van angiogenese, inflammatoire cytokines en immunologische anergie bij kankerprogressie hebben geleid tot een grote belangstelling in thalidomide als anti-kanker geneesmiddel. In 1999 verscheen de eerste publicatie over de resultaten van thalidomide behandeling bij patiënten met een multiple myeloom (MM). Thalidomide bleek effectief bij 30-40% van de patiënten met een refractair MM, resulterend in een klinische response rate van 32%. Bij 10% werd zelfs een complete of "bijna" complete remissie bereikt.

Een partiële respons (>50% daling van het serum of urine paraproteïne) werd bereikt bij 25%. Vele studies zijn daarop gevolgd en hebben deze resultaten bevestigd. Daarmee heeft thalidomide een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van het MM.

Wat zijn nu de resultaten bij andere maligniteiten?

## Thalidomide als monotherapie bij voorbehandelde maligniteiten.

Omdat informatie over de MTD uit fase I studies ontbreekt zijn in een aantal fase II studies bij solide tumoren dosis escalatie stappen uitgevoerd (100 mg tot 1200 mg per dag). De meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn: thrombo-embolische complicaties, obstipatie, somnolentie, perifere neuropathie en

erythrodermie. Deze bijwerkingen werden het meest gezien bij de hogere dosis. Deze studies maken duidelijk dat er duidelijke dosis-toxiciteit relatie bestaat. De optimale dosis voor respons is echter nog niet bekend. Bij carcinomen van colon, mamma, hoofd/hals en melanomen heeft thalidomide in fase II studies geen noemenswaardige activiteit laten zien, terwijl bij het prostaat, niercel en hepatocellulair carcinoom en het hooggradige glioom en kaposisarcoom een beperkt aantal responsen worden gemeld. Bij patiënten met een hormoon refractair prostaat carcinoom (HRPC) induceert thalidomide PSA dalingen bij 30-40% van de patiënten. Een echte PSA response (> 50% daling van PSA) wordt echter slechts in 13% van de gevallen gezien. (Clin Cancer Res 2001;7:1888. Br J Cancer 2003;88:822)

Bij patiënten met een hooggradig glioom (met name glioblastomen, GBM) induceert thalidomide response rates van ongeveer 5% (JCO 2000;18:708. J Neurooncology 2001;54:31).

Twee studies met thalidomide bij het gemetastaseerde melanoom hebben geen responsen laten zien (Melanoma Res 2004;14:57 and Melanoma Res 2004;14:527). Opmerkelijk is echter dat in een studie bij 15 patiënten met hersenmetastasen van een melanoom thalidomide bij 3 van de 12 patiënten een partiële respons induceerde (Cancer 2005;103:2590).

Negen fase II studies bij het niercel carcinoom met thalidomide als single agent hebben response rates laten zien in de orde van 0-17% (Crit Rev Oncol hematol 2003;46:59)

Het is echter de vraag in hoeverre response rate een maat is voor de werkzaamheid van thalidomide, gezien het veronderstelde werkingsmechanisme. Progressievrije overleving is waarschijnlijk een beter eindpunt. Bij een klein aantal patiënten met een niercel carcinoom en GBM is een duurzame progressievrije overleving gemeld. Thalidomide laat bij het Kaposi sarcoom de hoogste aantal responsen zien (8 van de 17 patiënten). Interpretatie van deze data is echter moeilijk omdat deze patiënten ook behandeld werden met anti-retrovirale therapie.

Bovenstaande maakt duidelijk dat thalidomide in beperkte mate bij een klein aantal solide tumoren werkzaam is. Gezien dit kleine aantal thalidomide gevoelige tumoren bestaat er grote behoefte aan voorspellende factoren voor respons. Bij het multiple myeloom bestaat een relatie tussen thalidomide repons en een hoge bFGF en een lage "soluble"TNF receptor spiegel. Voor solide tumoren is deze associatie echter niet aangetoond.

Onderzoek naar combinaties van thalidomide met "biologicals" of cytostatica ligt voor de hand gezien de beschreven effecten op de apoptose gevoeligheid van kankercellen. Chemotherapie geïnduceerde apoptose zou mogelijk kunnen worden versterkt door thalidomide. Synergistische effecten tussen dexamethason en thalidomide bij het multiple myeloom zijn beschreven.

## **Thalidomide in combinatie met cytostatica**

### *Hooggradige gliomen*

De combinatie BCNU en thalidomide bij patiënten met een recidief GBM werd toegepast in een studie van Fine et al (JCO 2003;21:2299). De objectieve respons rate bedroeg 24% met een mediane PFS en mediane survival van 13 en 29 weken, respectievelijk. Deze resultaten lijken beter, vergeleken met historische controles behandeld met BCNU alleen.

De combinatie temozolomide en thalidomide (TT) werd in een niet gerandomiseerde fase II studie vergeleken met behandeling met thalidomide (T) alleen bij GBM patiënten na primaire behandeling met chirurgie en radiotherapie (J Neurooncology 2004;67:191)

De dosis thalidomide werd geëscaleerd van 100 naar 600 mg per dag. Het temozolomide schema was: 200 mg/m<sup>2</sup> dd gedurende 5 dagen, iedere 4 weken. De mediane overleving voor de TT groep bedroeg 103 weken en voor de T groep 63 weken (p<0.01). De mediane tijd tot progressie (TTP) bedroeg voor de TT groep 36 weken en voor de T groep 17 weken (p<0.06). Alhoewel in deze niet gerandomiseerde studie TT effectiever lijkt dan thalidomide alleen, is het onduidelijk wat de bijdrage van thalidomide is. Een recente gerandomiseerde studie van Stupp et al (NEJM 2004;352:987) waarbij in een vergelijkbare patiëntengroep na resectie chemoradiatie (temozolomide) gevolgd door 6 kuren temozolomide (arm A) vergeleken werd met radiatie alleen (arm B), bedroeg de mediane overleving 64 (A) en 53 weken (B). De resultaten van de thalidomide / temozolomide studie steken hier gunstig bij af.



### *Hormoon refractair prostaatcancer (HRPC)*

In een gerandomiseerde fase II studie bij patiënten met een HRPC werd docetaxel (A) vergeleken met docetaxel + thalidomide (B) (JCO 2004;22:2532). Het aantal patiënten met een PSA respons (< 50% PSA daling) bedroeg 37% (A) en 53% (B). De mediane PFS was 3.7 (A) en 5.9 (B) maanden ( $p=.32$ ). De 18 maanden overleving bedroeg 43% (A) en 68% (B). Deze resultaten waren echter niet statistisch significant. In verband met de hoge frequentie van thromboembolische complicaties werd halverwege de studie besloten om in de combinatie groep LMWH profylaxe toe te passen.

### *Melanomen*

De combinatie temozolomide met thalidomide werd ook uitgezocht in een fase II studie bij 38 patiënten met een gemetastaseerd melanoom (JCO 2003;21:3351). Het schema bestond uit temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup> dd gedurende 6 weken gevolgd door 2 weken rust, en thalidomide 200 mg dd met een dosisescalatie naar 400 mg dd. De partiële respons rate bedroeg 32%, waarvan 16% compleet. De mediane overleving was 9,5 maanden. Vergeleken met de activiteit van temozolomide alleen, response rates 15-20%, mediane overleving 5-7 maanden (JCO 1995;13:910), lijken deze resultaten gunstig. Gerandomiseerde studies zijn echter noodzakelijk om de waarde van thalidomide combinaties bij het melanoom aan te tonen.

### *Niercel carcinoom*

Combinaties met IL-2 en bevacizumab hebben in fase II studies met kleine patiënten aantallen in 2e lijn geen reponsen laten zien (J Immunotherapy 2004;27:259. Anticancer Drugs 2005;16:581). Studies in 1e lijn in combinatie met alfa interferon lieten een response rate zien van 6% en 20% (Urology 2004;63:1061. J Clin Oncol 2003;21:3770). De waarde van de bijdrage van thalidomide is echter onduidelijk.

### **Thalidomide analogen**

Uitgebreid onderzoek is gedaan naar de synthese van thalidomide analogen met minder bijwerkingen en een grotere specifieke activiteit.

We kennen nu twee belangrijke groepen: de Selectieve Cytokine Inhiberende drugs (SelCI's) en de Immunomodulerende Drugs (IMiD's: CC-5013 / Revimid, en CC-4047 / Actimid). In beide groepen zitten compounds met een TNF $\alpha$  inhibitorische activiteit, de T cell co-stimulatoire activiteit is echter beperkt tot de IMiD's groep. Deze IMiD's bezitten een veel sterkere T-cel co-stimulatoire activiteit vergeleken met thalidomide. Een aantal studie hebben aangetoond dat deze drugs een gunstiger bijwerkingsprofiel laten zien dan thalidomide en tevens anti-kanker activiteit bezitten. Veelbelovende fase II studies zijn gaande.

### **Conclusie**

De werkzaamheid van thalidomide bij solide tumoren is beperkt. De grootste anti-kanker activiteit wordt gezien bij het Kaposi-sarcoom, daarnaast wordt bij een beperkt aantal patiënten met HRPC en GBM een gunstig effect beschreven. In hoeverre dit ook klinisch relevante effecten zijn is onduidelijk. De optimale dosering is onbekend en ligt waarschijnlijk ergens in de range van 100-400 mg per dag. Bij hogere dosis neemt het aantal bijwerkingen aanzienlijk toe. Combinatie therapieën met cytostatica bij HRPC en GBM zijn hoopvol, doch dienen in gerandomiseerde studies te worden uitgezocht. De activiteit bij het niercel carcinoom en melanoom, zowel als monotherapie als in combinatie therapie valt tot op heden tegen. De ontwikkeling van een aantal thalidomide analogen opent de weg tot behandelingen met minder bijwerkingen. Over een betere activiteit bij solide tumoren zijn nog onvoldoende gegevens voorhanden. Van belang is om behandeling met thalidomide bij solide tumoren zoveel mogelijk te beperken tot klinische trials.

### **Verkrijgbaarheid.**

Het spreekt voor zich dat het voorschrijven van thalidomide met de nodige zorgvuldigheid dient te gebeuren. Patiënten dienen een patiëntenverklaring en artsen een artsenverklaring in te vullen. Deze formulieren moeten tezamen met het recept bij de apotheek te worden ingeleverd. Thalidomide kan, via de eigen apotheek van de patiënt, het best besteld worden bij de apotheek van het Slotervaartziekenhuis in Amsterdam (dr CHW Koks apotheker). Al daar wordt thalidomide volgens GMP normen gemaakt. Via Pharmion is de procedure nodeloos ingewikkeld en extra duur. Een alternatief is de Esdoorn apotheek in Bladel.

## Notities

# Diagnostiek en behandeling van iatrogene osteoporose

J.C. Netelenbos

Afd. Endocrinologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

## Osteoporose

Is een volksziekte welke in Nederland veel voorkomt, een hoge morbiditeit heeft met toegenomen mortaliteit. In de CBO consensus over osteoporose blijkt uit modelmatig onderzoek dat de ziektelast / morbiditeit van osteoporose vergelijkbaar is met die van een verkeersongeluk, borstkanker of dikke darmkanker. De kwaliteit van leven verslechtert duidelijk wanneer er een te lage botmineraaldichtheid wordt vastgesteld met, ook zonder wervelfracturen(1). Osteoporose wordt gedefinieerd als een gegeneraliseerde ziekte met een te lage botmassa en verstoorde structuur waardoor na klein ongeluk een grotere kans is op botbreuk. Het belangrijkste kenmerk is de verminderde botsterkte door reductie van botmineraaldichtheid en botkwaliteit. De belangrijkste fracturen met betrekking tot morbiditeit en mortaliteit zijn de heup- en wervelfracturen.

## Osteoporose en kankerpatiënt

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat met name borst- en prostaat kankerpatiënten een duidelijk toegenomen risico voor osteoporose hebben (2). Richtlijnen over diagnostiek, preventie en behandeling van osteoporose voor deze patiënten veelal ontbreken. De pathogenese van osteoporose bij de kankerpatiënt is nog complexer. Vast staat echter dat een minimaliseren van de oestrogeenstatus bij zowel vrouw als man wellicht de belangrijkste pathogene factor is. Immers het oestrogeen is de belangrijkste beschermer van botweefsel. Gedurende de overgangsjaren wordt gemiddeld ruim 15% lumbaal bot in 5 jaar tijd verloren (3)), terwijl deze verliezen nog meer versneld optreden tengevolge van chirurgische ovariëctomie bij premenopauzale vrouwen. Ook bij castratie van de man vindt een dergelijk versneld botverlies plaats. Na de menopauze voorkomt oestrogeenvorming uit androgenen in andere weefsels zoals vet, spier, huid en lever ten gevolge van het aromatasen enzym een verder versneld botverlies. Ook bij de man is de hoogte van zijn oestrogeen spiegel bepalend voor zijn botstatus. Wanneer antiandrogene behandeling bij prostaatkanker wordt toegepast daalt ook het circulerend oestrogeen. Bij prostaatkanker wordt na 1 jaar bij 12%, na 3 jaar 26% , na 5 jaar 33% en na 7 jaar 35% een osteoporotische fractuur gevonden, welke in respectievelijk 1,4, 5 en 6% slechts pathologisch is (4).

## Chemotherapie

Als directe toxische effecten van chemotherapie kunnen gezien worden o.a. verstoorte botvorming en kristallisatie van botweefsel. Als belangrijkste indirecte effect van chemotherapie is het aantasten van de oestrogeenproductie, niet zelden resulterend in een te vroege menopauze.

## Corticosteroiden

De negatieve werking van glucocorticosteroiden wordt vooral veroorzaakt door een verstoorte botvorming met apoptose van de osteoblasten. Zelfs lagere doseringen geven een verhoogd risico (5).

## Aromatasenremmers

Deze stoffen zijn zeer krachtige remmers van de oestrogeen productie. Derde generatie remmers als anastrozole, letrozole en exemestane remmen dit enzym systeem voor meer dan 96%, met als direct gevolg botverlies. Resultaten van de ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial na 5 jaren laten zien dat ondanks de betere resultaten op borstkanker, botbreuken in de anastrozole groep in 11% bleek voor te komen tegenover 7,7% in de tamoxifeen groep (6). Letrozole en exemestane veroorzaken eveneens botverlies. Op dit moment loopt de ZOFAST studie waarbij postmenopauzale vrouwen met borstkanker en normale botmassa met letrozole worden behandeld en gerandomiseerd zijn in twee groepen waarbij de ene direct met het krachtige bisfosfonaat zolendronaat worden behandeld en de andere groep later met dit bisfosfonaat afhankelijk van optredend botmassaverlies. Van exemestane werd verondersteld dat het enige bescherming bood tegen ernstig botverlies vergeleken met de andere aromatasenremmers, omdat deze stof een zwak androgeen effect zou hebben(7). Echter, of dit enige impact heeft op het ontstaan van osteoporose is niet bewezen.

### *LHRH-agonisten*

Het gonadoreline analoog gosereline welke soms bij premenopauzale vrouwen met vergevorderd borstkanker wordt toegepast veroorzaakt een snelle daling van de oestrogeenproductie met als consequentie osteoporose. Een versneld botverlies van 4,8% uit de lenden wervels binnen zes maanden wordt beschreven (8).

### **Diagnostiek**

Bij elke persoon met risicofactoren voor osteoporose dient een DXA te worden verricht. Deze risicofactoren zijn in 2002 in de richtlijn van het CBO (9) vastgelegd en betreffen opgelopen fractuur na 50e jaar, bestaande wervelfractuur, positieve familie anamnese voor osteoporose, laag lichaamsgewicht, ernstige immobiliteit en gebruik van corticosteroiden. Wanneer dient bij een kankerpatiënt diagnostiek naar osteoporose te moeten worden ingezet? Hierover bestaat geen consensus of EBM. Echter, ervaring leert dat bij anti-tumor therapie waarbij de aanwezigheid van oestrogeen of androgeen wordt geminimaliseerd, of langer dan 3 maanden farmacologische dosering aan glucocorticosteroiden worden toegediend, of te veel thyroxine aan schildklier carcinoom patiënten wordt voorgeschreven als suppressie dosis men zeker gerechtigd zoniet verplicht is diagnostiek naar osteoporose te verrichten.

Afgesproken is dat er sprake is van osteoporose wanneer bij de botmineraaldichtheidsmeting (BMD) door middel van de DXA (dual energy X-ray absorptiometry) de T-score lager is dan -2,5 (9) en van ernstige osteoporose wanneer er tevens een of meer klinische fracturen aanwezig zijn. De T-score is de gemiddelde waarde van de BMD van een kaukasische vrouw van 30 jaar. Osteopenie is aanwezig wanneer de T-score zich bevindt tussen -1 en -2,5 standaard deviaties. Bij ongeveer 50% van de patiënten met osteoporotische fracturen is de T-score lager dan -2,5.

Naast anamnestiche en familiale risicofactoren kunnen ook botmarkers behulpzaam zijn bij het inschatten van de ernst van het botverlies. Wanneer bij osteopenie markers van de botafbraak verhoogd zijn dient men bedacht te zijn op het zich mogelijk snel ontwikkelen van osteoporose en dus anti-osteoporotische maatregelen treffen. Hoewel epidemiologische Amerikaanse en Nederlandse gegevens een associatie aantonen tussen een hogere botmassa en een toegenomen risico op borstkanker (10, 11) blijkt uit de WHI (Women Health Initiative) studie dat juist osteoporose bij postmenopauzale borstkankeroverlevers vaker voorkomt en met name bij vrouwen waarbij de diagnose borstkanker op jongere leeftijd werd vastgesteld (12). Dit toegenomen risico wordt mogelijk verklaard door het nauwelijks gebruik van hormonale suppletie bij deze overlevers in vergelijking met controles. Toch lijkt onderzoek op osteoporose ook in ons land aangewezen bij deze groep vrouwen.

### **Preventie en Behandeling**

#### *Algemene maatregelen*

De volgende vijf maatregelen zijn noodzakelijk wanneer een osteopenie of osteoporose wordt gediagnosticeerd: voldoende calcium in de voeding (4 consumpties melkproducten per dag of zo nodig calcium suppletie), voldoende vitamine D om calciumabsorptie te optimaliseren (400 IU per dag), voldoende lichamelijke activiteit, goede pijnbestrijding en valpreventie.

#### *SERM's*

Tamoxifen is een krachtig antioestrogeen in borstweefsel met partieel oestrogeenachtig effect op botweefsel, vetten en baarmoeder. Postmenopauzale vrouwen met borstkanker die met tamoxifen werden behandeld bleken een hoger botmassa te ontwikkelen terwijl de botmassa van de met placebo behandelde vrouwen duidelijk daalde (13). Premenopauzaal echter, veroorzaakt tamoxifen oestrogeendaling en dus botverlies (14).

#### *Raloxifene*

De MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) trial bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose toont aan dat niet alleen het aantal nieuwe wervelfracturen aanzienlijk werd gereduceerd (65 % binnen 18 maanden), maar ook dat de incidentie van invasief borstkanker gedurende deze vier jaar met 72% afnam in vergelijking met de placebogroep. In de daarop volgende periode van nog eens vier jaren in de CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) trial bleek dat zich dit effect voortzette met een reductie van 59%, waarbij het risico op thromboembolie eveneens niet veranderde en ruim verdubbeld bleek (15). Het effect van raloxifene vergeleken met tamoxifen op de incidentie van borstkanker bij vrouwen met een verhoogd

risico voor borstkanker wordt nog onderzocht in de STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene) trial. Nieuwe krachtiger en specifiekere SERM's zoals arzoxifene en acolbifene. worden op dit moment onderzocht.

#### *Bisphosphonaat behandeling*

Het risico op botverlies en osteoporose bij patiënten die met adjuvante hormonale therapie worden behandeld voor borstkanker of anti-androgeen behandeling voor prostaatkanker wordt door behandeling met bisfosfonaat gereduceerd. Aanvankelijk werden oraal clodronaat, risedronaat en intraveneus pamidronaat met redelijk succes toegepast, maar lijken nu achterhaald door de gunstiger resultaten die met zolendronaat worden verkregen. In de Z-FAST en ZO-FAST (Zometa / Femara Adjuvant Synergy Trials in de Verenigde Staten en Europa zijn de eerste resultaten voor zolendronaat effectief bij het voorkomen van botverlies. Bij prostaatkanker patiënten behandeld met LHRH agonist veroorzaakt zolendronaat (4mg intraveneus elke drie maanden) een significante stijging van de botmassa terwijl intraveneus APD alleen botverlies voorkomt, maar geen stijging geeft (16, 17).

Bisfosfonaten blijken mogelijk ook belangrijk als antikankermiddel om botmetastasering te remmen, bestaande botlesies te verminderen en door tumor veroorzaakte osteolysis te remmen. In tumor modellen lijkt zolendronaat de krachtigste werking te hebben. Verschillende klinische trials onderzoeken op dit moment deze antitumor effecten (18).

#### *Overige specifieke anti-osteoporose medicamenten*

Op dit moment wordt het gebruik van het krachtige anti-osteoporosemiddel teriparatide (rhPTH(1-34) bij het bestaan van tumoren afgeraden evenals het recent geïntroduceerde strontiumranelaat.

#### **Literatuur**

1. Oleksik A, Lips P, Dawson A et al. J Bone Min Res 2000;15:1384-92
2. Kanis JA, McCloskey EV, Powlesw T et al. Br J Cancer 1999;79:1179-81
3. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P et al. J Clin Endocrinol Metab 1991;73(3):533-40.
4. Krupski TL, Smith MR, Lee WC et al. Cancer. 2004;101:541-9
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. J Bone Miner Res 2000 ;15:993-1000
6. ATAC trialists' Group. Lancet 2005; 365:60-62.
7. Lonning PE, Geisler J, Krag LE. J Clin Oncol 2004;22 25(abstract 98)
8. Leather AT, Studd JW, Watson NR et al. Obstet Gynecol 1993;81:104-7
9. CBO Consensus osteoporose: tweede herziene richtlijn. Utrecht: CBO, 2002. www.cbo.nl
10. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH et al. JAMA 1996;276:144-8
11. van der Klift M, de Laet CE, Coebergh JW et al. Bone 2003;32:211-6
12. Chen Z, Maricic M, Pettinger M et al. Cancer 2005 Aug 18
13. Love RR, Mazess RB, Barden HS et al. N Engl J Med 1992;326:852-6)
14. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al. J Clin Oncol 1996;14:78-84
15. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:1751-61
16. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. N Engl J Med 2001;345:948-55
17. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. J Urol 2003;169:2008-12 .
18. Lipton A. The Oncologist 2004;9(suppl 4)38-47

## Notities

# Wat is de plaats van trastuzumab in de behandeling van mammacarcinoom

P.H.B. Willemse

Afd. Medische Oncologie, UMC Groningen, Groningen

## De HER2-neu receptor status

Patiënten bij wie in de tumor HER2-neu overexpressie (HER2-neu3+ bij immunohistochemisch onderzoek of FISH positief) wordt aangetoond hebben een slechtere prognose dan patiënten met een HER2 negatieve tumor.<sup>1</sup> Retrospectief onderzoek toont dat tamoxifen weinig effectief is bij tumoren met HER2-neu overexpressie,<sup>2</sup> en dat anthracycline-bevattende schema's juist bij deze tumoren effectiever is dan chemotherapie regimes zonder anthracycline.<sup>3</sup> In de studie van Muss et al. bleek er ook een duidelijke dosis-effect relatie voor doxorubicine bij tumoren met HER2-neu overexpressie.<sup>4</sup> Een recente studie bij N+ patiënten toont dat een combinatie van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC) effectiever is dan de combinatie fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC). De reductie van de recidiefkans is in deze studie het grootst bij de patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie.<sup>6</sup> Ook is bij deze tumoren in enkele kleinere studies neo-adjuvante behandeling met een aromataseremmer effectiever gebleken dan tamoxifen.<sup>5,6</sup>

## Adjuvante studies: chemotherapie in combinatie met trastuzumab

Recent zijn de eerste resultaten gepresenteerd van drie grote gerandomiseerde studies, die de waarde van trastuzumab als adjuvante therapie hebben onderzocht bij patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie (10, 11). In de NSABP-B31 studie werden klierpositieve patiënten behandeld met 4 kuren AC, gevolgd door 4 kuren paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>/3 weken) als monotherapie of in combinatie met wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar. In de 3-armige NCCTG N9831 studie werden N+ (na amendering ook N0) patiënten behandeld met 4 kuren AC, gevolgd door 12 wekelijkse kuren paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) als monotherapie of in combinatie met wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar (combinatie-arm) danwel gevolgd door wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar (sequentieel). In de 3-armige HERA studie werden N0 en N+ patiënten na behandeling met adequate adjuvante chemotherapie (in 25% met paclitaxel) gerandomiseerd voor behandeling zonder of met 1 of 2 jaar trastuzumab in een 3-wekelijks schema (10).

Omdat de opzet en de therapeutische interventies van de NSABP-B31 en NCCTG N9831 studie bijzonder op elkaar leken, werd besloten de studies gezamenlijk te evalueren. Na een mediane follow-up van 2 jaar, is de hazard ratio (HR) voor ziektevrije overleving 0.48 voor de patiënten die met trastuzumab zijn behandeld ( $p=3 \times 10^{-12}$ ). De 4-jaars ziektevrije-overleving voor de trastuzumab groep is 85% tegen 67% voor de controle groep. Bij analyse van elk van de studies afzonderlijk wordt eenzelfde resultaat gevonden. Als surrogaat voor specifieke ziektevrije overleving is tevens de tijd tot metastasering op afstand (dus buiten beschouwing van lokaal recidief of contralateraal mamma) geanalyseerd. Deze Distant-DFS is in de trastuzumab arm na 4 jaar 90% tegen 74% in de controle arm ( $p=8 \times 10^{-10}$ ). Ondanks de korte mediane follow-up is er nu al een significant effect op de overleving. (HR 0.67,  $2p=0.015$ ).

De eerste resultaten van de HERA studie betreft de vergelijking van géén versus 1 jaar behandeling met trastuzumab. Na een mediane follow-up van 1 jaar, was de hazard ratio voor ziektevrije overleving 0.54 voor de trastuzumab arm ( $p < 0.0001$ ). De 2-jaars ziektevrije overleving in de trastuzumab arm is 87.2% versus 78.6% voor de controles en de D-DFS in de trastuzumab arm is 89.7% tegen 81.8% in de controle arm ( $p < 0.0001$ ). In deze studie is er nog geen significant overlevingsvoordeel gevonden.

De resultaten van de sequentiele trastuzumab behandeling in de NCCTG N9831 studie toonde echter een niet-significant voordeel voor de combinatie van 4AC gevolgd door 4 paclitaxel + simultaan trastuzumab met een HR voor de 2-jaars ziektevrije overleving van 0.87 (n.s. versus sequentieel trastuzumab).

## Cardiotoxiciteit

Ondanks strenge selectie van patiënten werd cardiotoxiciteit gezien in alle drie studies. In de HERA studie werd tijdens het eerste jaar bij 7,1% van de patiënten de trastuzumab gestopt wegens een afname van LVEF van meer dan 10% tot een waarde lager dan 50%. Symptomatische decompensatio cordis werd in de HERA trial gezien bij slechts 0.5% van de met trastuzumab behandelde patiënten. In de beide Amerikaanse studies waarin

de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven lag dit tussen de 3 - 4%. Deze hogere percentages decompensatio cordis onder adjuvante behandeling wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat trastuzumab reeds tijdens paclitaxel werd gegeven en daarmee korter na het gebruik van anthracyclines. De cardiotoxiciteit van trastuzumab is mogelijk meer reversibel, dus anders van karakter dan die van anthracyclines [12] Er is echter nog weinig bekend over de lange-termijn effecten en of deze anthracycline- en trastuzumab gerelateerde cardiotoxiciteit additief is.

### Behandeladvies adjuvante chemotherapie (Volgens de concept CBO richtlijn 2005)

Patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie kunnen, indien zij in aanmerking komen voor behandeling met chemotherapie, behandeld worden met anthracycline-bevattende chemotherapie (5 kuren FEC) gevolgd door trastuzumab of met 4 kuren AC gevolgd door 12 weken (4 of 12 kuren) paclitaxel plus trastuzumab. De behandeling met trastuzumab wordt gedurende één jaar gegeven. Jonge N+ patiënten (< 50 jaar) met een tumor met HER2-neu overexpressie kunnen ook in aanmerking komen voor behandeling met TAC mits verantwoord gezien conditie en co-morbiditeit.

Bij 5 kuren FEC wordt de trastuzumab binnen 6 weken na de laatste cyclus (of na de radiotherapie) gestart. Wanneer het AC/paclitaxel regime wordt gebruikt wordt de trastuzumab gestart bij de eerste paclitaxel toediening.

De cardiotoxiciteit van trastuzumab alleen en van met name gelijktijdig toegediend paclitaxel en trastuzumab in aansluiting op een anthracycline-bevattend schema (het meest effectieve schema) is een belangrijk probleem. De cardiale functie moet voorafgaand aan de trastuzumab behandeling worden beoordeeld en gedurende de behandeling tenminste elke 3 maanden worden gecontroleerd. Het lijkt verstandig om alleen patiënten te behandelen die geen cardiale voorgeschiedenis hebben en bij wie de LVEF  $\geq$  55% bedraagt bij start van de chemotherapie en na chemotherapie voorafgaand aan de trastuzumab. De cardiale toxiciteit neemt toe met de leeftijd. Bij oudere vrouwen (> 60 jaar) zal het eventuele cardiale risico sterker meegewogen moeten worden. De trastuzumab monotherapie kan naar keuze wekelijks (2 mg/kg) of 3-wekelijks (6 mg/kg) worden toegediend. Hormonale therapie kan samen met de trastuzumab gegeven worden, bij voorkeur een aromatase remmer.

### Adjuvante studies : chemotherapie in combinatie met trastuzumab

Studie	Aantal pat	Schema	Mediane Follow-up	4 jaars Mediane ziektevrrije overleving	Distant-DFS	Totale overleving	Sub-klinische cardio-toxiciteit	Klinisch hartfalen
NSABP B31	1679 vs 1672 (combined)	AC – Paclit + tras						
	2 jaar	85 vs 67%						
HR 0.	74 vs 90%							
HR 0.47	87 vs 91%							
HR 0.67	19%	3-4%						
NCCTG N9831	979 vs 985	AC dan wkly paclitaxel + of later Trastuzumab	2 jaar	Combined analysis	Combined analysis	Combined analysis	Combined analysis	Combined analysis
HERA	1694 vs 1693	Adj chemo						
(25% Paclit)	2 jaar	79 vs 87% HR 0.54	82 vs 90%					
HR 0.51	95 vs 96 (ns)	7%	0.5%					

### Behandeling met trastuzumab (Herceptin) bij uitgezaaide ziekte

Na het eerste gerandomiseerde onderzoek met trastuzumab in de NEJM in 2001 (7), is er slechts één nieuwe vergelijkende studies verschenen, waarin het effect van docetaxel alleen vergeleken is met dat van docetaxel in combinatie met Herceptin (8). Met een combinatie van trastuzumab en een dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel werd een toename van response gevonden van 34% naar 61% en een toename van de overleving van 22,7 naar 31,2 maanden. De tijd tot ziekteprogressie nam toe van 6,1 naar 11,7 maande, en de responsduur van 5,7 naar



11,7 maanden. Er was weinig verschil in bijwerkingen, behoudens een lichte toename van febrile neutropenie van 17 naar 23% met de combinatie. Symptomatisch hartfalen trad op bij slechts één patient (8). Als neoadjuvante behandeling gaf het toevoegen van trastuzumab aan een combinatie van paclitaxel, epirubicine en fluorouracil een toename van de pathologisch complete respons vergeleken met de chemotherapie alleen bij een kleine groep van resp 19 en 23 patienten (26 naar 65%)(9).

### Herceptin fase II studies

Er zijn een groot aantal fase II studies, die de effectiviteit van Herceptin in combinatie met verschillende cytostica tonen. De gegevens van de fase II studies zijn in een tabel samengevat. Opvallend is de studie van Vogel et al 2002 (3), die twee doseringen Herceptin 2 en 4 mg/kg vergeleken heeft. De effectiviteit en reponsduur van de hogere dosis bleek niet groter dan die van de standaard dosering. De effectiviteit bij tumoren die overtuigend Her3+ zijn bedroeg 35% met een reponsduur van 7 maanden wanneer Herceptin als primaire en enige behandeling gegeven werd. Ook wanneer Herceptin in combinatie met Vinorelbine in eerste lijn gegeven werd bleek er sprake van een hoge respons, resp 68% met een duur van een jaar bij 31% der responders (6). De respons bedroeg 63%-67% gelijktijdig met wekelijks toediening van docetaxel met een mediane duur van 22 weken (7, 11). Bij patienten, die al eerder met chemotherapie behandeld waren, werd met een combinatie van wekelijks carboplatin en paclitaxel een respons behaald van 62% met een mediane duur van meer dan 13 maanden. Deze combinatie is echter nog niet vergeleken met een combinatie van Herceptin met een van beide middelen.

### Literatuur

- 1 Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12
- 2 Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer ; Prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *The Oncologist* 1998 ; 3 : 237-52.
- 3 Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, Tanner M, Jarvinen T, Rouas G, et al. Her2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 1107-16.
- 4 Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *NEJM* 1994; 330: 1260-6.
- 5 Ellis MJ, Coop B, Singh A, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
- 6 Smith I, Dowsett M on behalf of the IMPACT trialists. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: S6 (abstr. 1)
- 7 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 15;344:783-92.
- 8 Marty et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with HER2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group *J Clin Oncol* 2005, 23, 4265-74
- 9 Buzdar et al. Significantly higher pCR rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23, 3676-85)
- 10 M.J.Piccart et al. The HERA/BIG 01-01 randomized trial of Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in women with HER2 overexpressing breast cancer. *NEJM* 2005, in press
- 11 [http://www.asco.org/virtual-meetings/breast-cancer/ Use of monoclonal antibodies](http://www.asco.org/virtual-meetings/breast-cancer/Use-of-monoclonal-antibodies)
- 12 Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *J Clin Oncol* 23: 2900-2902, 2005

## Behandeling met trastuzumab (Herceptin) bij uitgezaaide ziekte

Auteur	Regiem	Response (%)	Responsduur	TTF	Overleving	Eerder chemotherapie
1. Baselga '96	Herceptin 100 mg/wk	5/43 (11%)	5,1 mnd	Niet vermeld	Niet vermeld	≥ 2 lijnen
2. Cobleigh '99	Herceptin 2 mg/kg/wk	34/22 (15%)	9,1 mnd	2,4 mnd	13 mnd	≥ 2 lijnen Serumspiegels bereikten steady state na 20 wk
3. Vogel '02	Herceptin 2 mg/kg/wk vs 4 mg/kg/wk	30/114 (26%)	>12 mnd 57% bij 12 mnd	3,8 vs 3,5 mnd	25 vs 23 mnd, n.s.	Primaire behandeling (1ste lijn gemetastaseerd) Behandeling tot PD
4. Seidman '01	Herceptin 2 mg/kg/wk Paclitaxel 90/m2/wk	54/95 (61%)	7 mnd	25 wk	nvt	0-1 lijnen eerder chemotherapie Vergelijking tussen FISH en Imm. histochemie vz respons
5. Burstein '03	Herceptin 2 mg/kg/wk Paclitaxel 175/m2/3wk	30/40 (75%)	nvt	nvt	nvt	Neo-adjuvant, dan OK en adj AC ECD bij 25% verhoogd
6. Burstein '03	Herceptin 2 mg/kg/wk Vinorelbine 25mg/m2/wk	37/54 (68%)	38% na 1 jaar	5,6 mnd	45 wk	Geen (1ste lijn palliatieve chemotherapie)
7. Esteva '02	Herceptin 2 mg/kg/wk Docetaxel 35 mg/m2/wk	19/30 (63%) Her3+ = 16/24 (67%)	22 wk	Na 1ste lijn 34 wk Na >1ste lijn 16 wk mediaan 27 wk	Na 1 jaar 90% Mediaan 77 wk	ECD+ 76% respons ECD- 33% respons
8. Pegram '98	Herceptin 100 mg/wk Cisplatin 75 mg/m2 Q 4 wks	9/34 (24%)	5,3 mnd	Niet vermeld	Niet vermeld	Alle eerder chemotherapie
9. Loesch '02	Herceptin 2 mg/kg/wk paclitaxel 100mg/m2/wk Carboplatin AUC 2/wk	59/95 (62%)	13,3 mnd	4,8 mnd	16 mnd	61/95 (63%) eerder chemotherapie
10. Gori '04	Herceptin 2 mg/kg/wk Paclitaxel 60-90 mg/m2/wk	14/25 (56)	10,4 mnd	8,6 mnd	Te vroeg	19 (76%) eerder chemotherapie voor M+ 2 patiënten hartfalen
11. Tedesco '04	Herceptin 2 mg/kg/wk Docetaxel 35 mg/m2/wk	13/26 (50%) Her3+ = 12/19 (63%)	ns	12,4 mnd	22,1 mnd	12 nooit chemotherapie slechts 4 alleen voor M+ 21 nooit doxorubicine

Afkortingen: Vrb = Vinorelbine; AUC = Area under the curve; ECD = circulerend Extracellular Domain (van Her2/neu), M+ = metastasen

## References

- Baselga J et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26:78-83.
- Cobleigh MA et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- Vogel CL et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726.
- Seidman AD et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-2595.
- Burstein HJ et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.
- Burstein HJ et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-2730.
- Esteva FJ et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- Pegram MD et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-2671.

9. Loesch D et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-3864.
10. Gori S et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90:36-40.
11. Tedesco KL et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1071-1077

### **Samenvatting en conclusies**

De indrukwekkende resultaten van trastuzumab als adjuvante therapie hebben wel geleid tot een aantal nieuwe vragen, zoals het optimale chemotherapieregime en hoe om te gaan met opgetreden subklinische cardiotoxiciteit. Wat betreft het voorkomen hiervan kan gedacht worden aan niet-anthracycline bevattende schema's, zoals in de BCIRG-006 studie, gebruik van liposomaal doxorubicine dan wel combinatie met een cardioprotectivum zoals dexrazoxane. Over beide laatste opties zijn onvoldoende data bekend in de adjuvante setting.

Wat betreft hormonale adjuvant behandeling lijkt tamoxifen geen goede keuze bij HER2-positieve tumoren, zoals nu wel wordt geadviseerd bij premenopauzale patiënten. Mogelijk geldt dit niet wanneer tamoxifen wordt gecombineerd met herceptin, hierover zijn geen data bekend.

Bij gemetastaseerde ziekte is nog onduidelijk wat het optimale eerstelijns regime zou moeten zijn. Misschien geeft de combinatie van taxoiden met carboplatin, zoals in de studie van Loesch [9] meer duurzame remissies; met als nadeel het wekelijks regime. Combinatie van herceptin met liposomale doxorubicine is nauwelijks onderzocht en zou een gerandomiseerde studie rechtvaardigen.

Wat betreft combinatie van trastuzumab met hormonale behandeling zijn nog onvoldoende data. Hopelijk wordt dit manco in de nabije toekomst hersteld; het gunstige effect van de adjuvante data zou deels op deze combinatie kunnen berusten.

Opvallend bij deze patiëntengroep is het frequent optreden van hersenmetastasen, dit komt zo vaak voor dat profylactische schedelbestraling te overwegen zou zijn

Conclusie: de gunstige resultaten van trastuzumab als adjuvante therapie hebben een groot aantal nieuwe vragen opgeroepen, die alle dringend op beantwoording wachten. Hopelijk is de producent bereid om nieuw onderzoek in deze richting te ondersteunen.

# **Combinatie- of sequentiële chemotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom**

*C.M. Seynaeve*

*Afd. Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Zie separaat bijgevoegd artikel

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken Eloxatin®

**Naam:** Eloxatin 5 mg/ml, poeder voor oplossing voor infusie

**Samenstelling:** Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg oxalplatin.  
Hulpstof: lactosemonohydraat.

**Farmacotherapeutische groep:** oncologisch.

**Indicaties:** Oxalplatin in combinatie met 5-fluorouracil en folineer is geïndiceerd voor: Adjuvante behandeling van stadium II (Duke's C) colorectaal carcinoom na volledige resectie van de primaire tumor. Behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

**Doering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosis bedraagt 85 mg/m<sup>2</sup> intraveneus, elke 2 weken te herhalen (24 adjuvante behandeling gedurende 12 cycli (wel 6 maanden)). Oxalplatin dient altijd voorafgaand aan fluoropyrimidines toegediend te worden. Oxalplatin wordt toegediend in 250 tot 500 ml glucose 5%-oplossing in een 2 tot 6 uur durend infuus.

**Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor oxalplatin, het geven van borstvoeding, beenmergdepressie bij aanvang van de eerste kuur (gedefinieerd als uitgangswaarden voor neutrofiële granulocytën < 2 x 10<sup>9</sup>/l en/of trombocytën < 100 x 10<sup>9</sup>/l), perifere sensitive neuropathie met functieverlies bij aanvang van de eerste kuur, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

**Belangrijke bijwerkingen:** Anemie, neutropenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken, diarree, mucositis/stomatitis, stijging leverenzymen, sensorische perifere neuropathie (acute laryngofaryngale dysarthrose), allergische reacties, koorts.

**Belangrijke waarschuwingen:** Eloxatin mag alleen toegediend worden op gespecialiseerde afdelingen onder toezicht van een gekwalificeerde arts. Het omgaan met Eloxatin dient te gebeuren volgens richtlijnen voor cytotoxische middelen.

**Overig:** Verpakkingen: 50 ml glazen flacon met 50 mg en 50 ml glazen flacon met 100 mg oxalplatin. RVG 24195. IJ.R. Voor prijzen zie 2-intex.

**Volledige productinformatie:** Op aanvraag verkrijgbaar bij Sanofi-Synthelabo B.V., Kampenroepweg 45 D-E, 2603 PE GOUDA. Telefoon 0162 507 755. E-mail: info.nl@sanofi-aventis.com, www.sanofi-aventis.com

**Datering:** Laatste herziening 22 december 2004.

**Referenties:** 1. André T, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2243-51 (alleen stadium II-resultaten zijn gepresenteerd) 2. 19-1 tekst Eloxatin® december 2004.

**Stadse gegevens:** MOSAIC studie: open-label, multicentre, gerandomiseerde studie. Schema's toegediend op 2 opeenvolgende dagen, elke 2 weken gedurende 12 cycli. LVSFU2: 2-uurs infusie van 200 mg/m<sup>2</sup> d-LV; gevolgd door 400 mg/m<sup>2</sup> SFU boku, daarna een 22-uurs infusie van 600 mg/m<sup>2</sup> SFU. FOLFOX4: LVSFU2 plus 85 mg/m<sup>2</sup> Eloxatin op dag 1.



**Verkorte productinformatie Arimidex\***

**Farmaceutische vorm en samenstelling:** Arimidex® filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol per tablet. **Farmaceutische groep:** Selectieve niet-steroïde aromataserepressor. **Indicatie:** De adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met een niet-gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom. De behandeling van inoperabel of gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen. **Dosering:** Eén tablet éénmaal daags. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het product. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Niet bestemd voor toepassing bij kinderen of premenopauzale vrouwen. Arimidex® is niet onderzocht bij patiënten met ernstig gestoorde nier- en/of leverfunctie. Middelen die oestrogeenspiegels verminderen, zoals Arimidex®, kunnen een vermindering van de botdichtheid veroorzaken. **Interacties:** Tamoxifen en/of oestrogenen dienen niet in combinatie met Arimidex® te worden toegepast omdat deze de farmacologische werking van anastrozol verminderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak >1:10: opvliegers; vaak 1:10-1:100: hoofdpijn, misselijkheid, diarree, diffuse haaruitval, rash, gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid, droge vagina, vaginale bloedingen, krachteloosheid (vermoeidheid), stemmingstoornissen; soms 1:100-1:1.000: anorexia, hypercholesterolemie, slaperigheid, braken; zeer zelden <1:10.000: allergische reacties zoals angioedeem en Steven-Johnson syndroom; veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (diep veneuze trombose, long-embolie), erythema multiforme. Veranderingen in de leverfunctie (verhoogde spiegels van gamma-GT of, minder frequent, alkalische fosfatase) zijn soms waargenomen bij patiënten, van wie velen lever en/of botmetastasen hadden. **Afleverstatus:** UR, volledige vergoeding. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de IB1-tekst op [www.astrazeneca.nl](http://www.astrazeneca.nl). IB1-tekst Arimidex® goedgekeurd 26 augustus 2004. **Voor overige informatie en literatuurservice:** AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22





Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel?  
Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36)

18-11-2003/RK/RS800.DOC

**Samenstelling:** Aromasin, omhulde tabletten 25 mg bevat 25 mg exemestaan per tablet. **Indicaties:** De behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of geïnduceerde postmenopauzale status, na progressie op anti-oestrogeen-therapie. De werkzaamheid is niet aangetoond bij patienten met een negatieve receptorstatus. **Farmacotherapeutische groep:** steroidale aromatische remmer, antineoplasticum, ATC-code: L02BG06. **Dosering:** 1 maal daags 25 mg (1 tablet) bij voorkuur na een maaltijd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij verminderde lever- of nierfunctie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen, zwangerschap of het geven van borstvoeding en premenopauzale status. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Aromasin mag alleen toegedend worden bij postmenopauzale vrouwen. Dit dient eerst te worden vastgesteld. Men moet Aromasin met zorgvuldigheid toepassen bij vrouwen met een verminderde lever- of nierfunctie. **Interacties:** De effectiviteit van Aromasin kan worden vermindert door gelijktijdig gebruik van middelen die het enzym CYP 3A4 induceren (flampericine, bepaalde anticonvulsiva en Sint Janskruid bevattende preparaten). Oestrogeenbevattende geneesmiddelen, kunnen de farmacologische werking van exemestaan te niet doen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (frequentie hoger dan 10%): misselijkheid en opvliegers, moeheid, verhoogde transpiratie en duizeligheid. Vaak (frequentie tussen 2% en 10%): hoofdpijn, slapeloosheid, pijn, huiduitslag, buikpijn, anorexie, braken, depressie, haaruitval, perifeer- of beenoedeem, obstipatie, dyspnoe. Incidenteel: trombocytopenie en leukopenie. Soms: verhoogde leverenzymen en alkalische fosfatase. **Afleveringsstatus:** U.F. **Registratienummer:** RYG 24443 **Vergoeding en prijzen:** Aromasin wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index taxi. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** De volledige productinformatie (de SPC van 7 juli 2003) is op aanvraag verkrijgbaar bij de registratiehouder: **Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**



Postbus 37  
2900 AA Capelle aan den IJssel  
[www.pfizer.nl](http://www.pfizer.nl)