

Programma Commissie

Prof. dr. D.T. Sleijfer, voorzitter
Drs. M.M.E.M. Bos
Prof. dr. P.H.M. De Mulder †
Dr. A.H. Honkoop
Dr. E.W. Muller
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



www.nvmo.org

De Oncologiedagen worden ondersteund door:

Belgische Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers



HOE KLEIN HET RISICO OOK IS,
JE LAAT HET ANNA TOCH NIET LOPEN

HET KLEINSTE RISICO
OM WEER BORSTKANKER
TE ONTWIKKELEN
IS ALTIJD TE GROOT

Arimidex®



Toelichting

Vanaf dit jaar zal de Nascholingscursus Medische Oncologie onder een nieuwe naam door het leven gaan:

Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen

De bijeenkomst mag zich elk jaar verheugen op een groot aantal belangstellenden. Blijkens deze vele positieve reacties mogen we concluderen dat de bijeenkomst aan een behoefte voldoet.

Ondanks de naamsverandering blijft de opzet van de cursus onveranderd gericht op problemen waarmee de bij de behandeling van patiënten met kanker betrokken medisch specialisten in Nederland en Vlaanderen dagelijks geconfronteerd worden, te weten de veel voorkomende diagnostische en therapeutische beleidsbeslissingen.

Het mammacarcinoom en de tumoren van de tractus digestivus komen elk jaar terug als "kernonderwerpen". Daarnaast zal de behandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom besproken worden, komt extravasatie aan de orde, het beleid bij meningitis carcinomatosa en imaging bij gemetastaseerde ziekte.

In de supportive care sessie worden onderwerpen omtrent bisfosfonaten en chemo-geïnduceerde polyneuropathie behandeld. Tevens wordt er aandacht besteed aan beleidsbeslissingen wanneer een kankerpatiënt te verwijzen naar de IC. Bij nieuwe ontwikkelingen zal toxiciteit van de nieuwe middelen aan de orde komen.

Het debat wordt dit jaar vervangen door een praktische snelcursus moleculaire biologie voor medisch oncologen.

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.

In memoriam

Op 7 april 2007 overleed onze vriend en collega Pieter de Mulder. Pieter was lid van de programmacommissie en heeft tot het laatste ogenblik op een voor hem zo kenmerkende wijze een bijdrage aan het programma geleverd. Wij zijn hem dankbaar voor al zijn inspanningen in het kader van de na- en bijscholing medische oncologie, en zullen hem met eerbied gedenken.

Congressecretariaat

Congress Care 
Postbus 440
5201 AK 's-Hertogenbosch
Nederland
Tel +31 (0)73 690 14 15
Fax +31 (0)73 690 14 17
info@congresscare.com
www.congresscare.com

Programma

DONDERDAG 11 OKTOBER 2007

- 09.55 Opening D.T. Sleijfer

 Tractus digestivus
 Voorzitters: D.J. Richel, V. Cocquyt
- 10.00 Resectabel maagcarcinoom: neo-adjuvante en/of adjuvante behandeling?
 A. Cats, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- 10.30 Pre- en postoperatieve chemotherapie bij levermetastasen van het colorectaal carcinoom
 E. Van Cutsem, UZ Leuven
- 11.00 Palliatieve behandeling van het adenocarcinoom van de distale slokdarm en maag:
 maken we al vorderingen?
 A.S.Th. Planting, Erasmus MC Daniël den Hoed, Rotterdam
- 11.30 **Pauze**

 Capita selecta
 Voorzitters: J.B. Vermorken, E.E. Voest
- 12.00 Gemetastaseerd niercarcinoom: huidige strategie van behandeling
 J.B.A.G. Haanen, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- 12.30 Extravasatie: state of the art
 D. Schrijvers, ZNA Middelheim, Antwerpen
- 13.00 **Lunch**
- 14.00 Leptomeningeale metastasering: wel of niet intrathecale chemotherapie
 M.J. van den Bent, Erasmus MC Daniël den Hoed, Rotterdam
- 14.30 Over ontwikkelingen op het gebied van imaging bij gemetastaseerde ziekte: quo vadis?
 W.J.G. Oyen, UMC St. Radboud, Nijmegen
- 15.00 **Pauze**
- 15.30 Casus voor de Professoren
 Voorzitter: D.T. Sleijfer
- 17.00 **Pauze**

 Voorzitter: D.T. Sleijfer
 Snelcursus moleculaire biologie voor medisch oncologen
 J.A. Foekens, Erasmus MC Josephine Nefkens Instituut, Rotterdam
- 17.45 **Aperitief**
- 19.00 **Diner**
- 22.00 **Borrel**

VRIJDAG 12 OKTOBER 2007

- 08.30 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- 09.30 **Koffie**
- Supportive care*
Voorzitters: S. Van Belle, E. Boven
- 09.45 Chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie
A.K.L. Reyners, UMC Groningen
- 10.15 Zijn alle bisfosfonaten evenwaardig?
L. Dirix, AZ St. Augustinus, Wilrijk
- 10.45 De kritisch zieke hemato-oncologische patiënt: wanneer wel en niet naar de IC?
D. Benoit, UZ Gent
- 11.15 **Pauze**
- Nieuwe ontwikkelingen*
Voorzitters: A. van Bochove, A.H. Honkoop
- 11.45 Uitreiking van de Pieter De Mulder Prijs
- 11.55 2 winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar
- 12.25 Toxiciteit van Mabs en Nibs
A.J. Gelderblom, LUMC, Leiden
- 12.55 **Lunch**
- Mammacarcinoom*
Voorzitters: J.W.R. Nortier, S. Rodenhuis
- 13.55 Heeft de nieuwe moleculair-biologische indeling al consequenties voor de praktijk?
E. Boven, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- 14.25 Adjuvante chemotherapie op basis van risicostratificatie
C.H. Smorenburg, Medisch Centrum Alkmaar
- 14.55 **Pauze**
- 15.10 Zijn er nog zinvolle hormonale opties na falen van tamoxifen en aromataseremmers?
H. de Graaf, Medisch Centrum Leeuwarden
- 15.40 Is er nog bewezen zinvolle 3e tot en met 7e lijns chemotherapie?
V.C.G. Tjan-Heijnen, azM, Maastricht
- 16.10 Progressie tijdens trastuzumab, wat nu?
S.C. Linn, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- 16.40 Sluiting A. van Bochove

Het is me meegevallen...

Geachte dokter,

Nadat chemotherapie aan mij werd voorgesteld zag ik daar erg tegenop, maar het is me meegevallen.

Dank u wel,





wat zet u in beweging met uw handtekening?

Eprex® (epoëetine alfa). U kunt het voorschrijven bij patiënten met anemie ten gevolge van chemotherapie. Dat is niets nieuws. Wellicht wel nieuw voor u is wat er gebeurt nadat u uw handtekening heeft gezet. U zult tot nu toe weinig of helemaal niets hebben gemerkt van wat zich bij de Eprex Thuiservice achter de schermen afspeelt. En dat is precies de bedoeling. We willen u tenslotte alle zorg volledig uit handen nemen. Toch is het goed om te weten wat u in beweging zet met uw handtekening.

U kunt Eprex online aanvragen op www.eprexthuiservice.nl.

De machtiging wordt geregeld en Eprex wordt binnen drie dagen na aanvraag door een professioneel verpleegkundige toegediend. De kwaliteit van het product en de behandeling, de veiligheid en vooral ook de persoonlijke aandacht worden gewaarborgd door de medewerkers van de Eprex Thuiservice. Dat leidt tot positieve reacties van zowel verpleegkundigen als patiënten. Mevrouw Zagers: "Ondanks mijn ziekte ben ik heel blij met het wekelijks bezoek van de verpleegkundige Els. Ze beantwoordt al mijn vragen en dat geeft me een veilig gevoel." Fred Brouwers: "Ik merk hoe het gewaardeerd wordt dat ik wekelijks langskom."



de Eprex Thuiservice
 anemiebehandeling in goede handen.



Algemene informatie

Datum	Donderdag 11 en vrijdag 12 oktober 2007
Locatie	Hotel en Congrescentrum Papendal Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg) 6816 VD Arnhem Tel. +31 (0)26 - 483 79 11 www.papendal.nl
Accreditatie	De Oncologidagen 2007 zijn geaccrediteerd door de volgende verenigingen: - Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV), met 11 punten - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (Nvro), met 12 punten - Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), met 12 punten - Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA), met 10 punten Tevens is er accreditatie aangevraagd bij: - Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO)
Inschrijving	U kunt zich online inschrijven via www.congresscare.com . Vanaf 15 augustus 2007 is alleen inschrijving mogelijk voor het hoge tarief. Uiterlijk 1 september 2007 worden de bevestigingen verzonden, samen met een routebeschrijving.
Kosten	Inclusief programma en samenvattingen, koffiepauzes, lunch en diner Vanaf 15 augustus 2007 Medisch specialisten EUR 275 AIOS/ANIOS EUR 195 Overige deelnemers EUR 495 1-dagsregistratie Medisch specialisten/AIOS/ANIOS donderdag of vrijdag EUR 160 Overige deelnemers donderdag of vrijdag EUR 345 AIOS/ANIOS dienen een verklaring van hun opleider / werkgever te overleggen.
Annulering	Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 15 augustus 2007 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.
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 Congresscentrum Papendal wordt met de inschrijfbevestiging meegezonden.
- Openbaar vervoer: Vanuit station Arnhem: per Connexxion-bus nummer 105 richting Lelystad uitstappen bij halte "West-End". Voor meer inlichtingen over openbaar in Nederland: telefoon 0900-9292 of www.9292ov.nl of www.ns.nl
- Papendaltaxi: Indien u per openbaar vervoer reist kunt u vanaf station NS Arnhem naar Papendal gebruik maken van de speciale Papendaltaxi, à EUR 7,- per persoon. De Papendaltaxi vindt u aan de Sonbeekse zijde van het station. Indien u deze taxi wilt bestellen kunt u bellen naar 026 - 3210000 (vermeld hierbij dat het om een Papendaltaxi gaat). Bij aankomst dient u bij de receptie van Papendal een taxikaartje te kopen en dit aan de chauffeur te geven. Voor de terugreis kunt u de taxi bestellen en een kaartje kopen via de receptie.
- Inlichtingen Voor programma inhoudelijke informatie:
Prof. dr. D.T. Sleijfer
UMC Groningen
Afdeling Medische Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Nederland
Tel: +31 (0)50 - 361 61 61
- Voor alle overige informatie:

Congress Care
Postbus 440
5201 AK 's-Hertogenbosch
Nederland
Tel +31 (0)73 - 690 14 15
Fax +31 (0)73 - 690 14 17
info@congresscare.com
www.congresscare.com



Hoofdsponsors



Exposanten

Abbott
Agendia
Amgen
Baxter Oncology
Bayer Schering Pharma
Bristol-Myers Squibb
Cephalon
Lilly
Merck Serono
Merck Sharp & Dohme
Mundipharma Pharmaceuticals
Novartis Oncology
Nycomed
Pharmion
Pierre Fabre Médicament
Topotarget

Focus op
overleving¹



Ontziet
de patiënt^{1,2}



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma
Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht
0297 280666
www.nexavar.nl www.bayer.nl www.nexavar.com
Voor referenties en verkorte 1B tekst, zie elders in dit blad

 **Nexavar**[®]
(sorafenib) tabletten

Sprekers, voorzitters en commissieleden

Dr. D. Benoit
UZ Gent
Afd. Medische Intensieve Zorgen
De Pintelaan 185
B-9000 GENT
België

Prof. dr. M.J. van den Bent
Erasmus MC Daniël den Hoed
Afd. Neurologie
Postbus 5201
3008 AE ROTTERDAM
Nederland

Drs. M.M.E.M. Bos
Reinier de Graaf Gasthuis
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 5011
2600 GA DELFT
Nederland

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

Prof. dr. E. Boven
VU Medisch Centrum
Afd. Geneeskundige Oncologie
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
Nederland

Dr. A. Cats
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Maag-Darm-Leverziekten
Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM
Nederland

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

Dr. L. Dirix
AZ St. Augustinus
Afd. Medische Oncologie
Oosterveldlaan 24
B-2610 WILRIJK (ANTWERPEN)
België

Dr. J.A. Foekens
Erasmus Medisch Centrum
Josephine Nefkens Instituut
Afd. Interne Oncologie
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM
Nederland

Dr. H. de Graaf
Medisch Centrum Leeuwarden
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 888
8901 BR LEEUWARDEN
Nederland

Dr. A.J. Gelderblom
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN
Nederland

Dr. J.B.A.G. Haanen
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM
Nederland

Dr. A.H. Honkoop
Isala Klinieken
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 10400
8000 GK ZWOLLE
Nederland

Dr. S.C. Linn
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM
Nederland

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

Prof. dr. J.W.R. Nortier
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN
Nederland

Prof. dr. W.J.G. Oyen
UMC St. Radboud
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Nederland

Dr. A.S.Th. Planting
Erasmus MC Daniël den Hoed
Afd. Interne Oncologie
Postbus 5201
3008 AE ROTTERDAM
Nederland

Dr. A.K.L. Reyners
UMC Groningen
Afd. Medisch Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB GRONINGEN
Nederland

Prof. dr. D.J. Richel
Academisch Medisch Centrum
Afd. Inwendige Geneeskunde
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Nederland

Prof. dr. S. Rodenhuis
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Plesmanlaan 121
1066 CS AMSTERDAM
Nederland

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

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
Afd. Medische Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB GRONINGEN
Nederland

Dr. C.H. Smorenburg
Medisch Centrum Alkmaar
Afd. Hematologie / Oncologie
Postbus 501
1800 AM ALKMAAR
Nederland

Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen
academisch ziekenhuis Maastricht
Afd. Medische Oncologie
Postbus 5800
6202 AZ MAASTRICHT
Nederland

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

Prof. dr. E. Van Cutsem
UZ Leuven-Gasthuisberg
Afd. Gastro-Enterologie
Herestraat 49
B-3000 LEUVEN
België

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

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

Prof. dr. E.E. Voest
UMC Utrecht
Afd. Medische Oncologie
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT
Nederland

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



feel
Do more feel better live longer
better



GlaxoSmithKline
www.gsk.nl

Notities



**Samenvattingen voordrachten
Donderdag 11 oktober 2007**



Notities

Resectabel maagcarcinoom: neo-adjuvante en/of adjuvante behandeling?

A. Cats

Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Maagkanker wordt in het merendeel van de gevallen in een laat stadium ontdekt als het in of door de submucosa groeit of als er al perigastrische lymfkliermetastasen zijn. In minder dan 50% is sprake van een resectabel maagcarcinoom, en ook dan is de 5-jaarsoverleving nog altijd minder dan 30%. Bij hernieuwde tumoractiviteit blijkt in meer dan 80% sprake van een lokaal recidief. Daarom is getracht om met uitgebreidere resecties en met aanvullende behandelingen de huidige lokale behandeling en daarmee de overleving te verbeteren. Een adequate lymfklierdissectie waarbij niet alleen de perigastrische klieren, maar ook de lymfklieren bij de truncus coeliacus en langs de arteria lienalis en hepatica worden meegenomen lijken inderdaad de overleving te verbeteren, terwijl in Europa een zogenaamde D2-resectie, waarbij de milt en de pancreasstaart eveneens geresecteed worden, de overleving juist ongunstig beïnvloeden. Sinds 1993 zijn er een aantal meta-analyses gepubliceerd waarin de rol van adjuvante chemotherapie is bestudeerd.¹⁻⁶ Ze beschrijven de gecombineerde resultaten van 11-21 veelal kleine gerandomiseerde studies met in totaal 2000-4500 patiënten waarin een scala aan deels verouderde chemotherapie regimes bij verschillende bevolkingsgroepen worden vergeleken. Daarbij tonen ze geen of een kleine overlevingswinst, welke laatste gezien de heterogeniteit en de kwaliteit van de studies nooit heeft geleid tot acceptatie van adjuvante chemotherapie als standaard behandeling. Ook van adjuvante radiotherapie is geen overlevingswinst aangetoond.⁷

In 2001 toonde de SWOG-Intergroup studie (n=556) dat adjuvant gecombineerde chemoradiotherapie de 3-jaars overleving van patiënten met adenocarcinomen van de gastro-oesofageale overgang (20%) en maag (80%) verbeterde van 41% naar 50%.⁸ De chemoradiotherapie bestond uit 3 cycli 5FU/leucovorin volgens het Mayo-schema en 5 weken radiotherapie (45 Gy) met 5FU/leucovorin gedurende in totaal 7 dagen. Zesendertig procent van de patiënten kon de chemoradiotherapie niet afmaken. Hiervan stopte 25% wegens toxiciteit en bleek bij 6% sprake van ziekteprogressie of overlijden. Het locoregionaal recidief percentage was 82% in de chirurgie en 67% in de chemoradiotherapie groep. De studie heeft ertoe geleid dat in Noord-Amerika adjuvante chemoradiotherapie nu de standaardbehandeling is voor het R0-geresecteerde maagcarcinoom. De studie wordt bekritiseerd om de trage inclusie en het daardoor inmiddels verouderde chemotherapie regime, de beperkte gecombineerde chemoradiotherapie en de matige kwaliteit van de operatie (54% onderging een D0-resectie). Het laatste argument wordt door de resultaten van een subanalyse en door een grote Koreaanse studie weerlegd. In deze laatste studie werd bij ruim 500 Koreaanse patiënten die een D2-resectie ondergingen een overlevingsvoordeel na adjuvante chemoradiotherapie volgens het SWOG-schema gezien. De MAGIC-studie is de eerste grote gerandomiseerde studie (n=503) waar chemotherapie zowel pre- als postoperatief wordt gegeven.⁹ Patiënten in de chemotherapie groep werden zowel voor als na de resectie behandeld met 3 cycli epirubicine, cisplatin en continu 5FU (ECF) via een Hickman-catheter. De keuze voor dit schema wordt ondersteund door de recente Cochrane-analyse die toonde dat de combinatie van een anthracycline, platinum-analoog en continu 5FU de meeste overlevingswinst en eveneens een toename in kwaliteit van leven oplevert bij patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom.^{10,11} In de MAGIC-studie was sprake van down-sizing (3 cm versus 5 cm) en down-staging (T1/T2 52% versus 37%; N0/N1 84% versus 71%) in de chemotherapie versus de chirurgie groep. De 5-jaars overlevingswinst in de chemotherapie groep was 13% hoger (36% versus 23%). Het percentage R0-resecties in de chemotherapie groep lag weliswaar hoger (79% versus 70%), maar op een intention-to-treat basis was dit niet verschillend (68% versus 66%). Postoperatieve mortaliteit (6%) en morbiditeit (45%) waren gelijk in beide groepen. Postoperatieve chemotherapie kon in 55% van de patiënten worden gestart. Redenen voor niet starten waren ziekteprogressie of overlijden (52%), staken van preoperatieve chemotherapie (17%), postoperatieve complicaties (10%) of op verzoek van patiënt (12%). Uiteindelijk kon slechts 42% van de patiënten de chemotherapie voltooien. De meest voorkomende graad 3-4 toxiciteit betrof granulocytopenie (24% preoperatief en 28% postoperatief), misselijkheid (6% en 12%) en braken (6% en 10%).

Recent bevestigde een Franse FFCD-studie waarin peri-operatieve chemotherapie met 5FU en cisplatin werd vergeleken met chirurgie alleen de resultaten van de MAGIC-studie. Ook in de FFCD-studie werd tumor downstaging, een hoger percentage R0-resecties en een 5-jaars overlevingsvoordeel (14%) gevonden.

Tweederde van de patiënten in de FFCD-studie hadden een tumor van de gastro-oesofageale overgang. Wat deze studies duidelijk maken is dat preoperatieve chemotherapie leidt tot tumor down-staging en down-sizing. Onduidelijk is in hoeverre postoperatieve chemotherapie ook bijdraagt aan de overlevingswinst, en zo ja, welke patiënten daarvan profiteren. Duidelijk is wel dat postoperatieve chemotherapie, ondanks relatief milde toxiciteit, zwaar is voor de met chemotherapie voorbehandelde en vervolgens aan de maag geopereerde patiënt. Dit wordt nog eens bevestigd door een Koreaanse gerandomiseerde fase II studie waarin neo-adjuvant en adjuvant docetaxel/cisplatin met elkaar worden vergeleken. De dosisintensiteit is hoger en de graad 3-4 toxiciteit lager in de neo-adjuvant behandelde groep.

Concluderend kan worden gesteld dat de behandeling van het resectabel maagcarcinoom volop in beweging is. Grote gerandomiseerde studies tonen een belangrijke overlevingswinst van zowel adjuvante chemoradiotherapie als van peri-operatieve chemotherapie. Daarmee vergt het resectabel maagcarcinoom een multidisciplinaire benadering. In Nederland kan de door het CKTO goedgekeurde CRITICS-studie helpen bij het maken van een keuze. In deze studie zullen alle patiënten worden behandeld met pre-operatief 3 cycli epirubicine, cisplatin en capecitabine (ECC). Vooraf vindt randomisatie plaats tussen postoperatief 3 cycli ECC en chemoradiotherapie (45 Gy, cisplatin, capecitabine).

Referenties

1. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
2. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-64.
3. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-43.
4. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-7.
5. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002;168:597-608.
6. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002;8:1023-8.
7. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
9. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
10. Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD004064.
11. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.

Notities

Notities

Pre- en postoperatieve chemotherapie bij levermetastasen van het colorectaal carcinoom

E. Van Cutsem
UZ Leuven, België

Het artikel is separaat bijgevoegd.

Notities

Palliatieve behandeling van het adenocarcinoom van distale slokdarm en maag: maken we al vorderingen?

A.S.Th. Planting

Erasmus Medisch Centrum, locatie Daniël den Hoed, Rotterdam

Ja, we maken vorderingen, maar niet zodanig dat we er nu al trots op kunnen zijn. Een tiental jaren geleden was men veel optimistischer. Vele fase 2 studies kwamen met hoge respons percentages en mede omdat de verbeterde overleving van responders ten opzichte van non-responders werd benadrukt ontstond het idee dat maagkanker "de meest gevoelige kanker voor chemotherapie" van het maagdarmkanaal was. De werkelijkheid is minder rooskleurig.

Heeft het wel zin om chemotherapie te geven? Ja, er zijn (kleine) gerandomiseerde studies die chemotherapie + best supportive care hebben vergeleken met alleen best supportive care. De overleving van de met chemotherapie behandelde patiënten was gemiddeld 10 maanden tegenover 3,5 maand voor de patiënten die alleen best supportive care kregen (1-3). In deze studies werden chemo-schema's gebruikt die nu als minder effectief te boek staan, dus het voordeel zou anno 2007 nog wat groter moeten zijn.

Bestaat er een "beste" chemo voor het maagcarcinoom? Responspercentages en overleving wisselen nogal per studie; patiënten selectie speelt hier waarschijnlijk een rol (lokaal uitgebreide tumoren doen het beter dan gemetastaseerde; proximale tumoren doen het wat beter dan distale tumoren). Meerdere fase 3 studies zijn verricht zonder invloed te hebben gehad op ons handelen. Tabel 1 geeft een overzicht van die fase 2 en 3 studies die invloed hebben (gehad) voor onze huidige behandelingsstrategie. Tot 1980 was monotherapie 5FU de standaardbehandeling, soms aangevuld met met nitrosoureas. Vanaf 1980 wordt FAM de standaard (4); medio de jaren '80 wordt 5FU modulatie bestudeerd middels toevoeging van leucovorin of methotrexaat. FAMTX, met hoge dosis methotrexaat, raakt in opkomst wegens het aanvankelijk hoge responsepercentage van 63% en een overleving van meer dan 17 maanden voor responders (5). Later zakt dit percentage in vervolgstudies aanzienlijk, doch een EORTC studie toonde superioriteit aan voor FAMTX ten opzichte van FAM (6). FAMTX werd de nieuwe standaard. In de jaren 80-90 werden eveneens meerdere studies verricht met cisplatin bevattende schema's, evenals schema's met langdurige infusie van 5FU al dan niet gecombineerd met gecombineerd met leucovorin. In 1993 wordt vanuit de UK gerapporteerd dat epirubicine-cisplatin plus langdurig continue iv 5FU (21 weken!) in een grote fase 2 studie van 128 patiënten een respons toont van niet minder dan 71% (12% CR) en een 1-jaars survival van 30% (7). De gerandomiseerde studie ECF versus FAMTX, gepubliceerd in 1997, zet ECF op de kaart als nieuwe standaard (8). Het is echter een onhandig schema. Inmiddels heeft de REAL-2 studie, eveneens uit de UK, aangetoond dat de continue infusie met 5FU kan worden vervangen door capecitabine en dat cisplatin kan worden gesubstitueerd door oxaliplatin zonder aan therapieresultaat in te boeten (9). Zo ontstaat een hanteerbaar EOX schema dat in korte tijd tot standaard lijkt uit te groeien.

Wekelijks hoog gedoseerd 5FU/leucovorin (AIO schema met 24 uren infuus 5FU) met 2-wekelijks cisplatin zoals in Duitsland is onderzocht kan een alternatief zijn (10).

Een tweede alternatief is het DCF-schema. In de V-235 studie is docetaxel toegevoegd aan cisplatin + 5FU (continue dag 1-5). De V-235 studie heeft aangetoond dat de combinatie met docetaxel superieur is (11); ondanks de grotere toxiciteit in de docetaxel arm was de kwaliteit van leven van de met docetaxel behandelde patiënten beter en langer beter dan in de 5FU-cisplatin arm (12). Of in dit schema de 5FU kan worden vervangen door capecitabine is nog niet onderzocht.

Direct vergelijkende studies van bovenstaande schema's zullen waarschijnlijk niet meer komen. Ook bij het maagcarcinoom zijn eindelijk studies gaande met toevoeging van targeted therapies die hopelijk wel de vooruitgang geven die we nodig hebben. Gezien de veranderende incidentie van distaal maagcarcinoom ten opzichte van het cardiacarcinoom en het distale adenocarcinoom van de oesofagus verdient het aanbeveling in deze nieuwe studies naar deze 3 locaties te stratificeren.

Referenties

- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A. et al. Cancer 72:37-41, 1993.
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Br J Cancer 71:587-591, 1995.
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Ann Oncol 8:163-168, 1997.
- MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al. Ann Intern Med 93:533-536, 1980.
- Klein HO, Dias Wijramanayake P, Dieterle F et al. Dtsch Med Wschr. 45:1708-1712, 1982.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. J Clin Oncol 9:827-831, 1991.
- Findlay M, Cunningham D, Norman A et al. Ann Oncol 5:609-616, 1994.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. J Clin Oncol 15:261-267, 1997.
- Cunningham D. Proc ASCO 2006, LBA 4017.
- Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ et al. J Clin Oncol 25: 2580-2585, 2007.
- van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. J Clin Oncol 24:4991-4997, 2006.
- Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. J Clin Oncol 25:3210-3216, 2007.

Auteur	Schema	Aantal pat.	Response rate	MST (m)
MacDonald	FAM fase 2	36	50%	5.5
Klein	FAMTX fase 2	30	63%	9
Wils	FAMTX Vs FAM		41%	10
			9%	7.5
Findlay	ECF fase 2	128	71%	8.2
Webb	ECF Vs FAMTX	274	45%	8.7
			21%	5.7
Cunningham	ECF Vs EOF	263	41%	9.9
	Vs ECX	245	42%	9.3
	Vs EOX	250	46%	9.9
		244	48%	11.2
Lutz	5FU HD vs dLV+5FU HD	33	6%	7.1
	vs dLV/FUHD + CDDP	48	25%	8.9
		46	46%	9.7
Van Cutsem	DCF Vs CF	221	37%	9.2
		224	25%	8.6

FAM: 5FU-adriamycine-mitomycineC

FAMTX: hoge dosis methotrexaat + 5FU dag1; adriamycine dag 15

ECF: epirubicine + cisplatin + continue low dose 5FU iv

EOF: epirubicine-oxaliplatin-continue low dose 5FU

ECX: epirubicine-cisplatin-capecitabine

EOX: epirubicine-cisplatin-capecitabine

5FU HD: hoge dosis 5FU als 24 uren infuus wekelijks

dLV+5FU: idem, voorafgegaan door dex-leuovorin wekelijks

dLV+5FU+CDDP: idem + elke 2 weken cisplatin

DCF: docetaxel-cisplatin+ 5FU ci dag 1-6

CF: cisplatin + 5FU ci dag 1-5

Notities

Notities

Behandeling van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom

J.B.A.G. Haanen

Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

In de afgelopen 2 jaar is de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom drastisch veranderd. Decennialang bestond de behandeling uit cytokinen, zoals interferon- en/of interleukine-2, of in combinatie met 5-FU of vinorelbine. Ofschoon van interferon- een overlevingsvoordeel aangetoond is bij een kleine groep patiënten (15%) en 7-8% van de patiënten die met hoge dosis IL-2 worden behandeld een langdurige complete remissie krijgen, betreft dit voornamelijk de patiënten die in een goede conditie verkeren. Motzer toonde in 1999 aan dat een groep van 670 patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom die met cytokinen waren behandeld konden worden verdeeld in 3 risicogroepen afhankelijk van de aanwezigheid van een aantal onafhankelijke parameters zoals aanwezigheid van de primaire tumor, lage performance status, verhoogd serum calcium, verhoogd serum LDH en laag Hb (l). Hij onderscheidde een groep met een gunstig risicoprofiel met 0 risicofactoren die een overleving had van 20 maanden, een groep met een intermediair risicoprofiel met 1-2 risicofactoren en een overleving van 10 maanden en een groep met een ongunstig risicoprofiel met 3 of meer risicofactoren en een overleving van 4 maanden. Deze zogenaamde Motzer criteria werden recent ook gebruikt bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen voor niercelkanker. Recent werden in Nederland 2 nieuwe geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, te weten sunitinib en sorafenib.

Sunitinib is een receptor tyrosine kinase remmer (RTKI) met goede orale biologische beschikbaarheid. Sunitinib is een competitieve remmer van verschillende RTK's, namelijk de vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R), de platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R), c-KIT en FLT-3. Remming vindt plaats door binding in de ATP pocket van het intracellulaire deel van de receptor, waardoor activatie wordt voorkomen en er geen signalen naar de kern kunnen worden afgegeven. VEGF-R en PDGF-R komen voor op respectievelijk endotheelcellen en pericyten (steuncellen van endotheel). Blokkade van deze receptoren voorkomt aanmaak van nieuwe bloedvaten voor tumorgroei (angiogenese).

Sorafenib is een bis-aryleuremderivaat en was oorspronkelijk ontwikkeld als een remmer van het kinase-eiwit B-RAF. Het B-RAF kinase geeft signalen, komend vanaf de buitenkant van de cel, bijvoorbeeld door binding van TGF- aan de epidermal growth factor receptor (EGF-R) en het RAS eiwit door naar de celkern. Remming van dit signaaltransductiepad dat door activerende mutaties in bijvoorbeeld het B-RAF eiwit continu signalen richting kern vuurt, zou groei van kankercellen kunnen remmen. Later bleek dat sorafenib ook andere kinase eiwitten remt, zoals VEGF-R, PDGF-R en in zekere mate ook c-KIT en FLT-3.

Waarom zijn deze RTKI's effectief bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom? Over de meest voorkomende variant van het niercelcarcinoom, de heldercellige soort (ongeveer 80%), is veel kennis verkregen door onderzoek naar het Von Hippel-Lindau syndroom, dat zich kenmerkt door het op jonge leeftijd ontwikkelen van multipole heldercellige niercelcarcinomen, pancreascysten, en oogtumoren. Hiervoor verantwoordelijk is een kiembaanmutatie in het VHL gen, die aanleiding geeft tot een niet functionerend VHL eiwit. Dit eiwit speelt een cruciale rol bij de regulatie van angiogenese. Onder normale omstandigheden zorgt het VHL eiwit dat een complex vormt met nog vier andere eiwitten voor de proteasomale afbraak van de transcriptiefactor Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1). Onder hypoxische condities, wanneer er behoefte is aan angiogenese vindt deze afbraak niet plaats en cumuleert HIF-1 in de celkern, waar het een aantal genen betrokken bij angiogenese aanzet, zoals VEGF en PDGF. Hetzelfde gebeurt ook wanneer het VHL eiwit niet functioneert door een mutatie in het gen, zoals bij het VHL syndroom aanwezig is. Het is gebleken dat ook bij het sporadisch voorkomend heldercellig niercelcarcinoom in zo'n 70% van de gevallen een mutatie in het VHL gen of methylatie van de genpromoter aanwezig is, in beide gevallen leidend tot een niet of slecht functionerend VHL eiwit en hoge concentraties HIF-1 in de cel. Remming van de receptoren van VEGF en PDGF met orale RTKI's zoals sunitinib en sorafenib kan derhalve de door HIF-1 gedreven angiogenese verminderen of stoppen met als gevolg ziektestabilisatie of regressie.

Sunitinib is voornamelijk in de Verenigde Staten door Dr. Robert Motzer van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center IN New York in 2 fase II studies bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom getest (2, 3). Het behandelingschema van sunitinib bestaat uit vier weken een maal daags 50 mg sunitinib,

gevolgd door 2 weken geen therapie. In de eerste studie waarin 63 patiënten werden geïncludeerd, waren alle patiënten voorbehandeld met cytokinetherapie, had het merendeel van de patiënten een tumornefrectomie ondergaan vanwege een heldercellig niercelcarcinoom. De objectieve responskans bedroeg 41% en de progressievrije overleving 8,7 maanden (2). In de tweede fase II studie met 105 patiënten hadden alle patiënten een tumornefrectomie vanwege een heldercellig carcinoom ondergaan. Opnieuw was de responskans van 34% hoog en bedroeg de progressievrije overleving 8,1 maanden (3). In recordtijd werd vervolgens een gerandomiseerde fase III studie met 750 patiënten verricht tussen de standaardbehandeling IFN- en sunitinib. Het verschil in responskans en progressievrije overleving tussen IFN- en sunitinibtherapie was zo groot (RR 6% versus 31%; PFS 5 versus 11 maanden) dat sunitinib versneld werd geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van deze ziekte (4).

Dat sorafenib toegediend in een dosering van twee maal daags 400 mg per os activiteit heeft bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom bleek uit een gerandomiseerde discontinuering fase II trial. In deze studie werden patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en ziekteprogressie na eerdere systemische therapie gedurende 12 weken met sorafenib behandeld (5). Na evaluatie werden alleen de patiënten met stabiele ziekte volgens RECIST gerandomiseerd tussen behandeling met placebo en sorafenib. Er was in deze relatief kleine groep een significant verschil in progressievrije overleving ten gunste van sorafenib. Gebaseerd op deze resultaten werd vervolgens een grote placebo gecontroleerde fase III studie gedaan bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom (n=903) (6). Vrijwel alle patiënten waren systemisch voorbehandeld met cytokinen, hadden in het verleden een tumornefrectomie ondergaan en behoorden tot de goede of intermediaire risicogroepen. Ofschoon de responskans in de sorafenib-arm maar 10% bedroeg, werd de progressievrije overleving meer dan verdubbeld. Op basis van deze gegevens is sorafenib geregistreerd voor 2e lijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

Naast de RTK's zijn er nu ook gepubliceerde gegevens van een mTOR kinase remmer temsirolimus die activiteit heeft bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Interessant is dat dit middel in een fase II studie het opvallend goed leek te doen bij patiënten behorend tot de slechte risicogroep (7). In een gerandomiseerde fase III studie met 626 niet voorbehandelde patiënten waarvan meer dan 80% een Karnofskiscore had van $\leq 70\%$ werden IFN- , temsirolimus en de combinatie van IFN- en temsirolimus met elkaar vergeleken. Ten opzichte van IFN- had de met temsirolimus behandelde groep een statistisch significante betere totale overleving (7,3 versus 10,9 maanden) (8). Op dit moment is temsirolimus dat wekelijks intraveneus moet worden toegediend in een dosering van 25 mg in Nederland niet geregistreerd, maar in sommige centra op compassionate use basis wel verkrijgbaar.

Het gehumaniseerde anti-VEGF monoklonaal antilichaam bevacizumab geeft in een dosis van 10 mg/kg bij met cytokinen voorbehandelde patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom een progressievrij overlevingsvoordeel ten opzichte van placebo (9, 10). In een nog niet gepubliceerde gerandomiseerde placebo gecontroleerde fase III studie bij 638 patiënten waarbij IFN- + placebo werd vergeleken met IFN- + bevacizumab werden zowel qua responskans als qua verbetering van de progressievrije overleving ongeveer vergelijkbare resultaten gevonden als in de studie met IFN- versus sunitinib (RR 13% versus 31%; PFS 5,4 versus 10,2 maanden) (11). Het is op dit moment nog niet duidelijk wanneer deze dure maar effectieve combinatie moet worden ingezet. Voorts geeft ook deze studie aan dat de rol van cytokinen nog niet geheel is uitgespeeld.

Referenties

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2530-40.
2. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:16-24.
3. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jama.* 2006; 295:2516-24.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:115-24.
5. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:2505-12.

6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:125-34.
7. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22:909-18.
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271-81.
9. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:427-34.
10. Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:6367S-70S.
11. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, Ravaud A, Bracarda S, Chevreau C, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting; 2007; Chicago: J Clin Oncol; 2007.* p. 3.

Notities

Extravasatie: state of the art

D. Schrijvers

ZNA Middelheim, Antwerpen, België

Inleiding

Vele cytotoxische geneesmiddelen worden via intraveneuze injectie toegediend en indien ze correct worden gegeven, veroorzaken ze meestal weinig nevenwerkingen thv de injectieplaats. Als ze echter buiten het bloedvat worden toegediend of naar buiten lekken in de omgevende weefsels kunnen ze tot een weefselreactie leiden, variërend van irritatie tot necrose. Extravasaties van cytotoxische geneesmiddelen komen bij 0.1% tot 6% van de volwassenen voor. De ernst van de weefselbeschadiging hangt af van het type; de concentratie; en de geëxtravaseerde hoeveelheid van het cytotoxisch geneesmiddel.

Cytotoxische geneesmiddelen worden ingedeeld in irriterende (irritants) of beschadigende (vesicants) stoffen. Irriterende chemotherapeutica veroorzaken een ontstekingsreactie met ongemak, zwelling, pijn of flebitis thv de injectieplaats of over het bloedvat; sclerose en hyperpigmentatie van de huid; een brandende lokale warmte, roodheid of hyperesthesie. Deze symptomen zijn kortdurend en verdwijnen spontaan.

Beschadigende geneesmiddelen (vesicants)(Tabel 1) veroorzaken ernstige en blijvende weefselbeschadiging en necrose. De symptomen treden onmiddellijk; na enkele uren; of dagen of weken na de extravasatie op. Patiënten klagen van pijn; een lokaal branderig gevoel thv de injectieplaats; of jeuk of vertonen een roodheid of zwelling. De klachten van roodheid en pijn kunnen in de tijd verergeren met een verkleuring en induratie van de huid; droge afschilfering; of blaarvorming. Bij een ernstige extravasatie kunnen weefselnecrose, littekenvorming of een chronische ulceratie ontstaan met blootstelling van de onderliggende weefsels. Deze letsels vertonen geen granulatiweefsel en genezen niet.

Preventie van een extravasatie

Het is uitermate belangrijk om een extravasatie te voorkomen:

- In alle afdelingen waar chemotherapie wordt toegediend, dienen geschreven richtlijnen te zijn voor het werken met cytotoxische geneesmiddelen en procedures wanneer een extravasatie optreedt.
- Een extravasatie-kit met instructies; alle materialen en geneesmiddelen dient aanwezig te zijn (Tabel 2). Ook dient er een meldingsformulier beschikbaar te zijn om de extravasatie te rapporteren (voor de directie van het ziekenhuis, verpleegkundig en medisch departement). De extravasatie wordt ook vermeld in het patiëntendossier.
- Personen die cytotoxische geneesmiddelen toedienen, moeten geïnformeerd zijn en een opleiding krijgen over de medicatie, de mogelijke problemen bij een extravasatie en de te volgen procedure.
- De plaatsing van een subcutane poort voor het starten van potentieel beschadigende chemotherapie is aan te raden. Bij langdurige infusie van deze geneesmiddelen is een subcutane poort noodzakelijk.
- Een cytotoxisch geneesmiddel mag niet toegediend worden via een lidmaat onder een insteekpunt van een voorafgaande bloedafname binnen de 48 uren om het lekken van het geneesmiddel te voorkomen.
- Chemotherapeutica mogen nooit met een vleugelnaald worden toegediend, zelfs voor een bolusinjectie of een korte infusie. Er dient steeds een katheter in een vene geplaatst te worden. Kleine of kwetsbare venen moeten vermeden worden. Een katheter mag nooit in een lidmaat met lymfoedeem of neurologische uitval geplaatst worden. Venen naast pezen, zenuwen en arteriën moeten vermeden worden en gebieden met hoge veneuze druk worden best niet gebruikt.
- Indien het geneesmiddelen via een trage bolusinjectie met een perifere infusie wordt toegediend, plaatst men de katheter in de voorarm en niet op de hand. Bij extravasatie beschermen de weefsels en de spieren van de voorarm de pezen, zenuwen en het bot, terwijl dit in de hand niet het geval is.
- Voor toediening van het geneesmiddel wordt de katheter gespoeld met een vrijlopende infusie van Natrium Chloride (NaCl) 0.9% of Glucose 5% gedurende 5 minuten. Dit wordt herhaald na de toediening van de geneesmiddelen.
- De patiënt wordt geïnformeerd dat bij pijn of andere klachten de verpleegkundige onmiddellijk gewaarschuwd dient te worden.

- De juiste plaatsing van de katheter wordt gecontroleerd dmv aspiratie van bloed. Het geneesmiddel wordt langzaam ingespoten. Bij klachten wordt de toediening onmiddellijk gestopt en aspireert de verpleegkundige zoveel mogelijk van het geneesmiddel; de katheter wordt ter plaatse gelaten en de arts wordt geroepen.
- De arts geeft instructies hoe verder om te gaan met de extravasatie en kan een specifieke behandeling voor extravasatie starten. Het incident en de gevolgde procedure wordt in het patiëntendossier en op het extravasatie-formulier genoteerd.

Behandeling van een extravasatie

Na een extravasatie wordt de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt; de katheter wordt ter plaatse gelaten; er wordt zoveel mogelijk van het geneesmiddel geaspireerd en een ervaren arts wordt in consult geroepen. Deze arts kan dan een behandeling instellen afhankelijk van het geneesmiddel.

- Irriterende geneesmiddelen:
 - De katheter wordt verwijderd en het aangetaste lidmaat wordt in hoogstand geplaatst.
 - Koude of warme kompressen worden aangelegd. Warme kompressen veroorzaken een vasodilatatie en geven een dilutie van het geneesmiddel; koude kompressen veroorzaken een vasoconstrictie en leiden tot een lokalisatie van het geneesmiddel en een degradatie van toxische metabolieten. Ze verminderen ook de lokale ontstekingsreactie en de pijn.
 - Ontstekingsreacties worden behandeld met lokale anti-inflammatoire geneesmiddelen; pijn met analgetica.
- Beschadigende geneesmiddelen:
 - De katheter wordt ter plaatse gelaten.
 - Het geneesmiddel kan gedilueerd worden door subcutane injectie van NaCl 0.9%.
 - Een antidotum kan worden toegediend (Tabel 1)
 - Bij het optreden van ulceraties kan een onmiddellijk of uitgesteld heelkundig debridement met sluiten van de wonde in een tweede tijd aangewezen zijn.

Besluit

Extravasatie is een ernstige complicatie van de toediening van chemotherapie. Preventie door opleiding van de (para)medische medewerkers en opvolging van adequate richtlijnen voor toediening van chemotherapie is uitermate belangrijk. Bij een extravasatie wordt een behandeling, specifiek voor het geneesmiddel, zo snel mogelijk opgestart door een ervaren arts.

Tabel 1. Beschadigende geneesmiddelen en richtlijnen voor het antidotum

Geneesmiddel	Antidotum	Richtlijnen
Amsacrine	Geen specifiek antidotum	
Anthracyclines (Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine)	DMSO Dexrazoxane	Zo snel mogelijk lokale toediening; te herhalen om de 8 uren gedurende 7 dagen 1000 mg/m ² IV binnen de 6 uren na extravasatie op dag 1, 1000 mg/m ² op dag 2, 500 mg/m ² op dag 3 Koude kompressen
Carmustine	Geen specifiek antidotum	
Dactinomycine	Geen specifiek antidotum	
Melphalan	Geen specifiek antidotum	
Mitomycine C	DMSO	Zo snel mogelijk lokale toediening; te herhalen om de 8 uren gedurende 7 dagen

Stikstofmosterd	Natriumthiosulfaat	2 ml van een oplossing van 4 ml (Mechlormetamine) Natriumthiosulfaat + 6 ml steriel water voor injectie SC
Streptozotoline	Geen specifiek antidotum	
Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel)	Geen specifiek antidotum	
Vinca-alkaloiden (Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine)	Hyaluronidase	150-1500 eenheden SC Warme kompressen
Vindesine	Hyaluronidase	150-1500 eenheden SC

DMSO: dimethylsulfoxide; IV: intraveneus; SC: subcutaan

Tabel 2. Inhoud van de extravasatie-kit

Materiaal		Aantal
Spuiten	3 ml	5
	5 ml	5
	10 ml	5
Naalden	19 gauge	10
	27 gauge	10
Steriele gaasjes	10 cm x10 cm	5 pakken van 5
Alcoholdoekjes		1 verpakking
Desinfectiedoekjes		4
Afvalzak		1
Hyaluronidase ampoule 1500 IE		2
Natriumthiosulfaat ampoule 20% 5 ml		2
DMSO 100%		100 ml
Steriel water 10 ml		4
Saline 0.9% 10 ml		4
Dexrazoxane 500 mg		4
Meldingsformulier extravasatie		4
Verzekeringsdocument		2
Chemotherapiecompendium		1
Gedateerd protocol voor extravasatie/monografie antidotum		1
Koude kompressen in vriezer		1

Referenties

Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol*; 18: 546-50.

Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 3:iii26-30.

Wickham R, Engelking C, Sauerland C, Corbi D. Vesicant extravasation part II: Evidence-based management and continuing controversies. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33: 1143-50.

Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33: 1134-41.

Notities

Leptomeningeale metastasering bij solide tumoren: wel of niet intrathecale chemotherapie?

M.J. van den Bent

Erasmus Medisch Centrum, locatie Daniël den Hoed, Rotterdam

Inleiding

Leptomeningeale metastasering is het optreden van metastasering naar hersenvliezen (arachnoidea, dura) en de structuren die zich daarin bevinden zoals de liquor, de hersenzenuwen, wortels en de oppervlakte van de hersenen en het myelum. Klinische symptomatologie ontstaat met name door infiltratie van neurale structuren met secundair daaraan uitvalsverschijnselen, meningeale prikkelingsverschijnselen, en door liquorcirculatie stoornissen zoals resorptie stoornissen waardoor liquor overdruk kan ontstaan. Op deze gevolgen zijn de sterk variabele klinische verschijnselen van leptomeningeale metastasering terug te voeren.(1) De symptomen betreffen m.n. radculaire symptomen (vooral van lumbosacrale wortels), hersenzenuwen (meest frequent leidend tot diplopie of een perifere n facialis), encephalopathie, meningisme en hoofdpijn. Door deze zeer wisselende symptomatologie, variërend van ischias tot acuut optreden van bilaterale blindheid moet bij vrijwel elke neurologische klacht bij een kankerpatiënt leptomeningeale metastasering in de differentiaal diagnose staan. Het is wel zo dat bij bepaalde tumoren leptomeningeale metastasering relatief frequent voorkomt, terwijl het bij andere tumoren uiterst zeldzaam is. Tumorsoorten waarbij leptomeningeale metastasering relatief vaak voorkomen zijn het mamma carcinoom, melanomen, longcarcinomen.(2) Vroeger werd het veelvuldig gezien bij maagcarcinomen, verder treedt het relatief vaak op bij sommige hematologische maligniteiten (acute lymfatische leukemie, lymfoblastair lymfoom) en bij primaire hersentumoren. Doorgaans treedt leptomeningeale metastasering op bij patiënten met uitgebreid gemetastaseerde ziekte, maar soms is het een presenterend verschijnsel of de enige locatie van metastasering of hernieuwde ziekteactiviteit.

De diagnose berust in principe op het aantreffen van tumor cellen in de liquor. Hoewel een eerste liquor onderzoek bij ongeveer een derde van de patiënten met leptomeningeale metastasering vals negatief is zijn vrijwel steeds andere liquor parameters afwijkend (verhoogd celgehalte en totaal eiwit, verlaagd glucose). Slechts zelden is de liquor geheel normaal. Herhaalde lumbaal puncties levert bij het grootste deel van de patiënten alsnog de diagnose op. Echter, bij een deel van de patiënten met leptomeningeale metastasering (5-10%) blijft de liquor cytologie negatief. MRI scan kan ook typische afwijkingen laten zien, waarbij de MR van de wervelkolom vaker abnormaal is dan de MR van de hersenen. Echter, bij ongeveer de helft van de patiënten met leptomeningeale metastasering is de MR geheel normaal. Een normale MRI sluit dus leptomeningeale metastasering niet uit, ook niet als er ernstige symptomatologie is.

De mediane overleving van de patiënten met leptomeningeale metastasering is beperkt, in grotere series ligt deze tussen de 3 en 4 maanden. Prognostisch ongunstige factoren zijn het optreden van een encephalopathie, aanwezigheid van liquor circulatie stoornissen en aanwezigheid van 'bulky disease'. Veel patiënten overlijden echter (deels) ten gevolge van de systemische ziekteactiviteit. De behandeling is niet alleen gericht op verbetering van de overleving, maar met name op palliatie van symptomen (en daarvoor is bij aanwezigheid van uitvalsverschijnselen snel handelen geboden). Het is met name het optreden van vaak irreversibele uitvalsverschijnselen die veel impact hebben op de kwaliteit van leven van kanker patiënten. Tijdige diagnostiek en snel instellen van behandeling zijn daarom voorwaarden voor adequate palliatie, hetgeen begint bij het overwegen van de mogelijkheid dat er sprake kan zijn van leptomeningeale metastasering, en met het niet tevreden zijn van geruststellende negatieve liquor en MRI uitslagen ondanks typische symptomatologie.

Behandeling

De behandelingsmodaliteiten bestaan uit radiotherapie van symptomatische gebieden, intrathecale chemotherapie en systemische chemotherapie. Doordat veel cytostatica niet door een door een intacte bloed hersen barrière en bloed liquor barrière heen dringen wordt wereldwijd veel gebruik gemaakt van intrathecale chemotherapie. Daarbij wordt met name methotrexaat en ARA-C gebruikt, minder vaak wordt thiotepa gebruikt. Toediening vindt plaats hetzij middels een lumbaalpunctie hetzij via een Ommaya reservoir dat in verbinding staat met de laterale ventrikels in de hersenen.(3) Vanuit farmacokinetisch oogpunt bezien resulteert toediening middels een Ommaya reservoir in betere liquor cytostatica spiegels, maar er is nooit klinisch onderzoek verricht waaruit blijkt dat deze route inderdaad beter is. Bovendien bestaat er gezien de

matige overleving van op deze wijze intensief behandelde patiënten met leptomeningeale metastasering in grote delen van Europa twijfel over de zinvolheid van deze intensive behandeling. Zowel uit retrospectief onderzoek als uit een relatief kleine gerandomiseerde Nederlandse studie bij leptomeningeale metastasering bij het mammacarcinoom is gebleken dat intrathecale toediening weinig bijdraagt aan de prognose, maar wel gepaard gaat met relatief veel bijwerkingen (infecties, leuko-encefalopathie, drain dysfuncties).(4) Bovendien blijkt dat mammacarcinoom patiënten die ook met systemische chemotherapie werden behandeld een relatief gunstige prognose te hebben, met vaak goede symptoom controle.(5) Wellicht is doordat de bloed liquor barrière bij leptomeningeale metastasering is gestoord er toch een goede penetratie van systemische toegeediende cytostatica in de liquor ruimte. Gezien deze bevindingen is in Nederland het beleid bij leptomeningeale metastasering van solide tumoren gericht op radiotherapie van symptomatische gebieden, en op systemische chemotherapie bij tumoren die daar gevoelig voor zijn. Intrathecale chemotherapie wordt hoofdzakelijk gegeven aan die patiënten met leptomeningeale metastasering van hematologische tumoren (of voor profylaxe bij acute leukemie en het lymfoblastair lymfoom).

Toch blijft de vraag bestaan of intrathecale chemotherapie in een verbetering van het behandelingsresultaat resulteert. Momenteel is er een slow-release preparaat van ARA-C beschikbaar; liposomaal ARA-C (Depocyt).(6) In een gerandomiseerde EORTC studie die binnenkort van start zal gaan wordt uitgezocht of toediening van Depocyt per lumbaal punctie de uitkomst van patiënten met leptomeningeale metastasering van long- en mammacarcinoom verbetert.

Referenties

1. van den Bent MJ, Vecht ChJ. De vele gedaanten van meningitis carcinomatosa. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:2225-9.
2. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. Cancer 1982;49:759-72.
3. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. J Neuro-Oncol 1998;37:271-84.
4. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, Van der Sande JJ, Aaronson NK, Hart AA, Benraadt J, Vecht C. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. Eur J Cancer 2004 December;40(18):2726-33.
5. Boogerd W, Hart AAM, Van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. Cancer 1991;67:1685-95.
6. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal metotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clin Canc Res 1999;5:3394-402.

Notities

Notities

Over ontwikkelingen op het gebied van imaging bij gemetastaseerde ziekte: quo vadis ?

W.J.G. Oyen
UMC St. Radboud, Nijmegen

Naast de toegenomen mogelijkheden voor behandeling van gemetastaseerde maligniteiten door het beschikbaar komen van nieuwe klassen geneesmiddelen, maakt ook de medische beeldvorming een zeer snelle ontwikkeling door. Naast verbetering van reeds lang bestaande technieken zoals de introductie van multislice CT hetgeen gepaard gaat met een sterke verbetering van de sensitiviteit voor de detectie van kleine afwijkingen, zijn er de afgelopen jaren nieuwe technieken geïntroduceerd zoals MRI met specifieke contrastmiddelen en positron emissie tomografie (PET). Door de complementariteit van de diverse imaging technieken bestaat er een onomkeerbare trend om de modaliteiten te combineren, bijvoorbeeld in geïntegreerde PET-CT scanners en binnenkort te verwachten PET-MRI scanners. Het combineren van anatomische met functionele of moleculaire beeldvorming draagt bij om lesies niet alleen te detecteren, maar ook te karakteriseren (benigne/maligne, mate van agressiviteit, etc.) en om behandelend arts en patiënt te voorzien van prognostische informatie. Het ontwikkelen van surrogate endpoints op basis van imaging krijgt momenteel veel aandacht, bijvoorbeeld bij de vroege predictie van de effectiviteit van neoadjuvante behandeling.

Toepassing van deze imaging modaliteiten heeft een aantal belangrijke consequenties: de hogere sensitiviteit zal invloed hebben op de stadiëring (stage migration). Daarnaast zal het niet altijd eenvoudig zijn om kleine, klinisch relevante afwijkingen histologisch te verifiëren. Zo zal een als normaal beoordeeld onderzoek met een relatief beperkte sensitiviteit niet kunnen dienen ter uitsluiting van afwijkingen gevonden met een andere, sensitievere modaliteit. Er moet echter ook rekening gehouden worden met het feit dat vals-positieve bevindingen inherent zijn aan de toepassing van elk diagnostisch onderzoek. Dit vraagt om onderbouwde implementatie van imaging technologie om te voorkomen dat onnodig onderzoek verricht wordt, enerzijds omdat het onvoldoende of niet bijdraagt aan de (re)stadiëring, anderzijds omdat het genereren van lead time door vroege opsporing van recidief ziekte slechts dan zinvol is als er effectieve alternatieve behandelingsvormen beschikbaar zijn. Derhalve zijn side studies op het gebied van imaging bij grote klinische trials uitermate nuttig om de plaats van nieuwe technologische ontwikkelingen vast te stellen en voor de toekomst betere diagnostische algoritmes te ontwikkelen.

De ontwikkelingen op het gebied van multimodality imaging maken een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk. De beoordeling van beeldvorming dient geïntegreerd te gebeuren door behandelars en beeldvormers, hetgeen duidelijke meerwaarde heeft voor de accuratesse van de uitslagen en de bepaling van het beleid. Het belang wordt toegelicht aan de hand van een aantal voorbeelden o.a. op het gebied van colorectaal carcinoom.

Notities

Snelcursus moleculaire biologie voor medisch oncologen

J.A. Foekens

Erasmus Medisch Centrum Josephine Nefkens Instituut, Rotterdam

De keuze van therapie bij patiënten met borstkanker wordt voornamelijk bepaald door klinische en histopathologische eigenschappen van de borsttumor. In het huidige beleid wordt bij vrouwen met primaire borstkanker de therapiekeuze gemaakt op grond van de leeftijd en menopausale status van de patiënt, het al of niet aanwezig zijn van tumorcellen in de lymfeklieren, en op basis van kenmerken van de tumor (tumor-grootte, differentiatiegraad, steroidhormoon[ER/PgR]-receptor status en de HER2-neu status). Voor vrouwen met reeds aantoonbaar uitgezaaide ziekte wordt voor het geven van een bepaalde vorm van systemische therapie voornamelijk rekening gehouden met de klinische symptomen, locatie van de metastase(n), leeftijd van de patiënt en de ER/PgR/HER2-neu status van de tumor. De behandeling is palliatief en de patiënten zullen uiteindelijk overlijden ten gevolge van het resistent worden van de metastasen tegen de huidige vormen van therapie. In de meeste gevallen wordt na de chirurgische verwijdering van de primaire tumor een adjuvante systemische therapie gegeven om de kans op het later optreden van metastasen te verminderen. Ook vrouwen van wie tijdens de primaire chirurgie de lymfeklieren nog niet aangedaan zijn met tumorcellen en derhalve een relatief goede prognose hebben, krijgen voor het overgrote deel een adjuvante systemische therapie. Dit ondanks het feit dat van deze groep van patiënten met een goede prognose het merendeel al genezen is door de regionale behandeling met chirurgie, al of niet aangevuld met radiotherapie. Bovendien is een adjuvante systemische behandeling met de bestaande medicijnen nog lang geen garantie dat de tumor later niet terugkomt. De afgelopen 20 jaar is er daarom veel onderzoek verricht naar celbiologische factoren die de prognose van de patiënt en de response op therapie kunnen voorspellen. Het onderzoek naar celbiologische karakterisering van tumoren maakt op het ogenblik een stormachtige ontwikkeling door. Dit is in de eerste plaats te danken aan het ophelderen van de genetische code aan het eind van de vorige eeuw. Gebaseerd op deze informatie zijn technieken ontwikkeld om de mRNA-expressie van tienduizenden genen tegelijk te kunnen bestuderen. Bij het verkrijgen van het Rotterdamse prognostische profiel hebben wij de expressieniveaus van de messenger-RNAs van primaire borsttumoren geanalyseerd op Affymetrix U133a chips, dat informatie bevat over 22.000 transcripten. Geen van de patiënten, die allen lymfeklier-negatief waren, had enige adjuvante systemische therapie gekregen. Dit maakte het mogelijk om de zuivere prognostische waarde van genexpressie te bestuderen, zonder dat de resultaten beïnvloed konden worden door effecten van systemische therapie. Het profiel dat ontwikkeld werd bestaat in totaal uit 76 genen, 60 voor de ER-positieve tumoren, 16 voor de ER-negatieve tumoren. In onze validatiegroep van patiënten bleek de sterke prognostische waarde van het profiel bevestigd te kunnen worden [1]. Met een nauwkeurigheid van 93% kon het 76-genprofiel voorspellen welke patiënten wel of niet een uitzaaiing kregen binnen vijf jaar na chirurgie. In aanvullende multi-centrische studies werd de prognostische waarde van het 76-genprofiel bevestigd in twee onafhankelijke groepen patiënten van verschillende Europese ziekenhuizen [2, 3]. Ook nu weer had geen van de patiënten enige adjuvante systemische therapie ontvangen. Deze resultaten bevestigden verder dat het 76-genprofiel bruikbaar is voor alle lymfeklier-negatieve patiënten, ongeacht leeftijd, menopausale status, tumorgrootte en tumorgraad. Nadere analyses hebben aangetoond dat er totaal verschillende biologische prognostische pathways actief zijn in ER-positieve en ER-negatieve tumoren [4]. Van meer dan de helft van de meest significante pathways blijken één of meerdere genen ook voor de komen in andere prognostische borstkanker genprofielen, zoals het eerder gepubliceerde Amsterdamse 70-genprofiel [5] en het onlangs gepubliceerde Brusselse genomics grade profiel [6]. Borsttumoren worden tegenwoordig ingedeeld volgens de zogenaamde intrinsieke genen [7-9]. Met een lijst van ongeveer 500 genen worden de tumoren ingedeeld in de luminal, basal, HER2 en normal-like subtypen. Wij hebben onderzocht of er een relatie bestaat tussen het sybtype en de plaats waarnaar een tumor uitzaait. Dit was inderdaad het geval. Uitzaaiingen naar de longen en hersenen, maar niet naar het bot, komen vaak voor bij het basal subtype. Het HER2 subtype metastaseert vaker naar de lever, terwijl de lumbale subtypen bijna uitsluitend naar de pleura uitzaaien [10]. Het bot is de meest frequente plaats waar de tumor naar uitzaait in o.a. patiënten met borstkanker. Borstkanker kan resulteren in osteolytische botlaesies and het is aannemelijk dat het micromilie in het bot er voor zorgt dat de circulerende kankercellen kunnen hechten en uitgroeien tot macrometastasen. Als men kan voorspellen dat een tumor naar het bot zal uitzaaien kan er mogelijk in patiënten met een hoog-risico profiel naast de gebruikelijke adjuvante systemische therapie ook

bisphosphanaten gegeven worden om botmetastasen te voorkomen [11]. Van de patiënten van wie de locatie van de metastasen bekend was uit onze genexpressie studie [1], hebben we onderzocht of een genprofiel kon voorspellen dat de tumor naar de bot zou gaan uitzaaien. Inderdaad bleek een panel van genen differentiëel tot expressie te komen tussen tumoren die wel en die niet naar de botten uitzaaiden [12]. Bovendien bleek dat het fibroblastgroefactor-signaalpad betrokken is bij uitzaaiing van borstkankercellen naar de botten. Een 31-genprofiel dat vervolgens ontwikkeld werd in de trainingset, toonde bij validatie een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 50%. Met andere woorden, met het 31-genprofiel konden alle patiënten die een uitzaaiing naar het bot kregen geïdentificeerd worden, terwijl tumoren die niet naar de botten uitzaaiden in de helft van de gevallen toch een positief 31-genprofiel bleken te hebben [12]. Indien deze resultaten bevestigd kunnen worden in een grotere en onafhankelijke groep van patiënten, zou overwogen kunnen worden om borstkanker-patiënten met een positief 31-genprofiel van de primaire tumor een extra behandeling te geven bovenop de reeds geïndiceerde adjuvante systemische therapie voor de hoog-risico patiënten.

Behalve aan het construeren van prognostische profielen wordt er ook veel aandacht beteed aan het te maken van genprofielen die kunnen voorspellen of een tumor wel of niet reageert op een hormonale of chemotherapie. Met betrekking tot de effectiviteit van tamoxifen behandeling voor ER-positieve patiënten hebben we de expressie van het RNA van ER-positieve primaire tumoren bestudeerd van patiënten van wie bekend was dat ze later metastasen ontwikkeld hadden en hiervoor behandeld waren met tamoxifen als eerstelijns enkelvoudige therapie. Wij vonden 81 genen die differentiëel tot expressie kwamen tussen tumoren die wel en die niet resistent waren tegen de hormonale therapie. De genen waren voornamelijk betrokken bij oestrogeenwerking, apoptose, extracellulaire matrix-aanmaak en immuunrespons. Uitgaande van deze 81 genen werd een 44-genprofiel gemaakt dat bij validatie op een onafhankelijke groep van tumoren een sterke predictieve waarde te zien gaf. Het 44-genprofiel voorspelde beter welke patiënt een tamoxifen-resistente tumor had dan de combinatie van de traditionele factoren inclusief leeftijd en menopausale status, ziektevrij interval, hoeveelheid ER en PgR, en de plaats van de uitzaaiing [13]. Onlangs hebben we ook een genprofiel ontwikkeld dat kan voorspellen welke tumoren niet zullen reageren op conventionele chemotherapie. Van de chemotherapie-resistente genprofielen die voor alle patiënten, en apart ook voor de ER-positieve en ER-negatieve subgroepen ontwikkeld werden, was alleen een genprofiel voor de ER-negatieve subgroep voldoende robuust dat het bevestigd kon worden in een onafhankelijke testset.

Samenvattend kan gesteld worden dat genprofielen veelbelovend zijn bij het vaststellen van de prognose van patiënten met primaire en gemetastaseerde borstkanker. Echter, geen van de huidig beschikbare genprofielen zijn zodanig gevalideerd dat ze in de praktijk routinematig toegepast kunnen worden. Desondanks zijn er al twee prognostische testen commercieel verkrijgbaar. Agendia verkoopt een test voor het bepalen van het Amsterdamse prognostische 70-genprofiel en Genomic Health verkoopt een test voor het bepalen van een prognostisch 21-genprofiel. Dit laatste genprofiel werd ontwikkeld voor patiënten die adjuvante hormonale therapie krijgen [14]. In deze studie werd gebruik gemaakt van 21 (inclusief 5 controle genen) vooraf sterk geselecteerde genen, die door de onderzoekers echter niet verkregen waren door een genomwijde screening zoals het gedaan bij het construeren van het 76-genprofiel [1] en het 70-genprofiel [5]. Het ligt in de lijn der verwachting dat genprofielen binnen afzienbare tijd ingepast gaan worden in consensus aangaande diagnose en behandeling van (borst)kanker. Het is nog niet duidelijk welk detectie-platform het uiteindelijk zal gaan worden. Een alternatief voor microarrays is om voor elke klinische vraagstelling kwantitatieve PCR-assays te gebruiken. Het voordeel van een PCR-assay is dat het uitgevoerd kan worden op paraffine-materiaal waardoor de logistiek een stuk gemakkelijker is. Recent zijn er een Europese (MINDACT) en een Amerikaanse (TaylorX) gerandomiseerde studie gestart om de waarde van het 70-genprofiel en het 21-genprofiel, respectievelijk, prospectief te valideren. Het zal nog jaren duren voordat de eerste belangrijke resultaten van deze studies bekend zijn.

Referenties

1. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, Talantov D, Timmermans M, Meijer-van Gelder ME, Yu J, Jatkoa T, Berns EM, Atkins D, Foekens JA (2005) Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 365:671-679.
2. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A, Cufer T, Sieuwerts AM, Talantov D, Span PN, Tjan-Heijnen VC, Zito AF, Specht K, Hoefler H, Golouh R, Schittulli F, Schmitt M, Beex LV, Klijn JG, Wang Y (2006) Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-

- negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 24:1665-1671.
3. Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B, Viale G, Delorenzi M, Zhang Y, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris AL, Klijn JG, Foekens JA, Cardoso F, Piccart MJ, Buyse M, Sotiriou C, Consortium T (2007) Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 13:3207-3214.
 4. Yu JX, Sieuwerts AM, Zhang Y, Martens JWM, Smid M, Klijn JGM, Wang Y, Foekens JA (Submitted) Pathway analysis of gene signatures predicting distant metastasis of lymph-node negative primary breast cancer.
 5. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530-536.
 6. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B, Desmedt C, Larsimont D, Cardoso F, Peterse H, Nuyten D, Buyse M, Van de Vijver MJ, Bergh J, Piccart M, Delorenzi M (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98:262-272.
 7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752.
 8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lonning P, Borresen-Dale AL (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869-10874.
 9. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423.
 10. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, Foekens JA, Martens JWM (Submitted) Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse.
 11. Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PG (2005) Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 65:4971-4974.
 12. Smid M, Wang Y, Klijn JG, Sieuwerts AM, Zhang Y, Atkins D, Martens JW, Foekens JA (2006) Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 24:2261-2267.
 13. Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL, Dirkszwaiger-Kiel MM, Ritstier K, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Sieuwerts AM, Portengen H, Dorssers LC, Klijn JG, Berns EM (2005) Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 23:732-740.
 14. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-2826.

Notities

The page features two large, light blue hexagonal outlines. One is positioned in the upper left quadrant, and the other is in the lower right quadrant. The hexagons are not fully closed, with some lines extending outwards from their vertices. The central text is placed between these two shapes.

**Samenvattingen voordrachten
Vrijdag 12 oktober 2007**

Notities

Chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie

A.K.L. Reyners
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Inleiding

Neurotoxiciteit ten gevolge van chemotherapeutische behandeling kan de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden. Chemotherapeutica (in het bijzonder taxanen, vinka-alkaloïden, platinum analogen, thalidomide) leiden tot een verstoring van het axoplasmatisch microtubulair gemedieerd transport, degeneratie van distale axonen en beschadiging van de sensore zenuwcellen van de dorsale wortel ganglia.¹ Dit uit zich voornamelijk door een symmetrische polyneuropathie van de lange zenuwbanen, waarbij sensorische klachten op de voorgrond staan. Klachten kunnen verminderen na dosisreductie of staken van het chemotherapeuticum (zoals bij paclitaxel, oxaliplatin), maar kunnen ook na het staken nog toenemen in ernst (zoals bij cisplatin). Persistentere klachten nemen veelal in ernst af in de loop van de tijd. De incidentie en de ernst van chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie is meestal afhankelijk van de cumulatieve dosis van het chemotherapeuticum. Ook het doseringsschema van het chemotherapeuticum is van invloed op het ontstaan van perifere neuropathie: paclitaxel leidt tot meer neurotoxiciteit in een wekelijks dan in een driewekelijks schema.²

Predisponerende factoren voor het ontwikkelen van polyneuropathie zijn: diabetes mellitus, nierziekten, vitamine deficiënties, paraneoplastische neuropathie, alcohol en co-medicatie.¹

Diagnostiek

Aangezien neurotoxiciteit een reden voor aanpassing van de dosis van een chemotherapeuticum kan zijn, is een goed meetinstrument van belang. In klinisch onderzoek wordt waarschijnlijk de incidentie van chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie ondergerapporteert door gebrek aan goede meetmethoden. Een veel gebruikte schaal voor het vastleggen van bijwerkingen van chemotherapeutische behandelingen is de "Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0". Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen motorische en sensorische neuropathie. De ernst van de neuropathie wordt van 1=asymptomatisch, 2=symptomatisch, ADL niet beïnvloedend, 3=symptomatisch, ADL beïnvloedend tot 4=invalidierend, gegradeerd. De ernst van de neuropathie wordt echter zeer verschillend beoordeeld door verschillende clinici ondanks deze meetmethode. Neurologisch onderzoek, kwantitatief sensorische testen, analyse van een zenuwbiopsie en elektrofyysiologisch onderzoek zijn andere methoden om klinisch de ernst van neuropathie vast te stellen. De mate van neuropathie van deze onderzoeken correleert echter vaak niet met de klachten van een patiënt. Daarnaast zijn deze meetmethoden niet chemotherapeutiecspecifiek. Daarom zijn er door patiënten in te vullen vragenlijsten ontworpen, waarbij rekening met het chemotherapeutische regime is gehouden (Functional Assessment of Cancer/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx), FACT-Taxanen, Patient Neurotoxicity Questionnaire voor taxanen, cisplatin en carboplatine enerzijds en oxaliplatin anderzijds).¹ In klinisch onderzoek wordt nu meestal gebruikt gemaakt van zowel een graderingscore in te vullen door de onderzoeker als door de patiënt zelf.

Preventie en behandeling van chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie

Amifostine, acetyl-L carnitine, vitamine E, glutamine, BNP7877, dimesna, lamotrigine, rhuLIF, glutathion en xaliproden zijn middelen waarvan onderzocht is of zij een neuroprotectieve werking hebben. Tot nu toe is er geen eenduidig effectieve behandelingsmogelijkheid van eenmaal ontstane polyneuropathie bekend. Bij pijn ten gevolge van polyneuropathie kunnen, naar analogie van diabetische polyneuropathie, middelen als amitriptyline, carbamazepine en gabapentine verlichting geven.³

Behandlungsstrategieën bij chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie zijn gericht op preventie. Hieronder wordt ingegaan op de chemotherapeutica waar polyneuropathie een frequente bijwerking van is, en de bekende preventieve maatregelen. Er zijn geen aanwijzingen dat deze maatregelen de effectiviteit van de chemotherapie nadelig beïnvloeden.

Cisplatine

Meestal treedt cisplatine geïnduceerde polyneuropathie op bij een cumulatieve dosis > 400 mg/m².⁴ De ernst van de polyneuropathie is echter niet gerelateerd aan de cumulatieve dosis cisplatine. Na het staken van de cisplatine verergert de polyneuropathie nog bij 30% van de patiënten. Twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken tonen een preventieve werking van vitamine E op het ontstaan van polyneuropathie. In het eerste onderzoek werden 47 patiënten met cisplatine behandeld met al dan niet 1 dd 300 mg vitamine E tot 3 maanden na beëindiging van de chemotherapie.⁵ Van de 27 patiënten die 6 cycli cisplatine kregen, ontwikkelden 3 van de 14 patiënten in de arm met vitamine E, en 12 van de 14 in de andere arm neuropathische klachten. In het tweede onderzoek werd gerandomiseerd tussen wel of geen vitamine E 2 dd 300 mg tot 3 maanden na beëindiging van de cisplatinebevattende chemotherapie.⁶ De patiënten die geen vitamine E hadden gebruikt, ontwikkelden significant vaker neuropathische klachten (13/19 versus 5/16, p=0.03).

Oxaliplatine

Oxaliplatine leidt tot een acute voorbijgaande neurotoxiciteit bij 85-95% van de patiënten. Daarnaast kan er een cumulatieve sensorische neuropathie optreden, welke bij 10-15% van de patiënten voorkomt die een cumulatieve dosis van 780-850 mg/m² hebben gekregen.⁷ Deze neuropathie is meestal omkeerbaar. Glutathion 1500 mg/m² 15 minuten voor toediening van oxaliplatine in een 2-wekelijks folfox-schema verminderde het voorkomen van neuropathische klachten in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij 52 patiënten.⁸ Negen van de 21 patiënten die glutathion hadden gekregen versus 15 van de 19 zonder glutathion ontwikkelden neuropathie na 8 cycli. Glutathion is in Nederland niet geregistreerd.

Glutamine 2 dd 15 g van dag -1 tot dag 7 bij patiënten die behandeld werden met een 2-wekelijks folfox-schema, verlaagde het voorkomen van neuropathische klachten in een gerandomiseerd onderzoek bij 86 patiënten.⁹ De 42 patiënten die glutamine gebruikten hadden een lagere incidentie van graad 3-4 neuropathie dan de controle groep na 6 cycli (11.9% versus 31.8%). Dosisreductie werd bij 3/42 patiënten behandeld met glutamine toegepast versus 12/46 patiënten in de controle groep (P=0.02).

Retrospectieve analyse van 161 patiënten die zijn behandeld met folfox, toonde dat de 96 patiënten die vooraf en na de toediening van oxaliplatine 1 g magnesiumsulfaat en 1 g calciumgluconaat intraveneus kregen, minder vaak neuropathie ontwikkelden (graad 2 en 3 aan het eind van de behandeling: 20 versus 45%).¹⁰ Momenteel wordt de preventieve werking van magnesiumsulfaat en calciumgluconaat in een fase 3 onderzoek bestudeerd.

Paclitaxel

De meest voorkomende klacht van polyneuropathie ten gevolge van paclitaxel is tintelende paresthesie in de tenen en vingers. Daarnaast kan er ook een motorische neuropathie bestaan die zich vooral uit in de proximale spieren. Twee tot 10% van de patiënten ontwikkelt een graad 2 of 3 neuropathie. Wekelijkse dosering paclitaxel gaat gepaard met meer neuropathische klachten dan het 3-wekelijkse schema.² Het is onduidelijk of de duur van de toediening van invloed is op het ontstaan van neuropathische klachten. Neuropathie ten gevolge van paclitaxel is meestal niet progressief indien de behandeling gecontinueerd wordt. Bij ongeveer de helft van de patiënten verbeteren de klachten in de loop van maanden na het stoppen van de behandeling. In een fase 2 onderzoek is het preventieve effect van 2 dd 300 mg vitamine E bestudeerd. De 37 geïnccludeerde patiënten werden gerandomiseerd tussen wel of geen vitamine E suppletie tot drie maanden na beëindiging van de paclitaxel-bevattende chemotherapie.¹¹ De gemiddelde toegediende dosis paclitaxel bedroeg 330 mg. Van de 16 evalueerbare patiënten die vitamine E gebruikten, hebben 3 perifere neuropathie ontwikkeld, in tegenstelling tot 10 van de 16 evalueerbare patiënten die geen vitamine E gebruikten. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of vitamine E inderdaad neuroprotectief is.

Docetaxel

Hoewel minder frequent dan paclitaxel, veroorzaakt docetaxel een zowel sensorische als motorische polyneuropathie. Minder dan 5% van de patiënten ontwikkelt een graad 3 of 4 neuropathie. De incidentie van de neuropathie neemt toe met de cumulatieve dosis docetaxel. Er zijn geen preventieve middelen bekend.

Vinka-alkaloïden

Van alle vinka-alkaloïden is vincristine het meest neurotoxisch. Bijna alle patiënten die met vincristine worden behandeld hebben enige mate van neuropathie. De neuropathie presenteert zich meestal met paresthesiën

aan handen en voeten.¹² De klachten kunnen ontstaan nadat de behandeling met vincristine is gestaakt. Ook kunnen de klachten aanvankelijk verergeren na het stoppen van de vincristine, maar meestal treedt na enkele maanden een verbetering op.

Autonome neuropathie, zich uitend in krampende buikpijn en obstipatie, is eveneens een frequente bijwerking van vincristine. Ongeveer de helft van alle patiënten ontwikkelt een autonome neuropathie. Geadviseerd wordt patiënten preventief met laxans te behandelen.

Polyneuropathie ten gevolge van vinorelbine komt minder vaak voor. Ongeveer 20% van de patiënten ervaart milde paresthesiën, terwijl ernstig neuropathische klachten zeldzaam zijn.

Thalidomide

Ongeveer 75% van de patiënten die langdurig met thalidomide wordt behandeld, ontwikkelt een neuropathie. Deze neuropathie is meestal maar gedeeltelijk omkeerbaar. Ten gevolge van deze bijwerking moet de thalidomide bij ongeveer 60% van de patiënten gestopt worden of moet de dosis verlaagd worden.

Er zijn geen gegevens over preventieve maatregelen.

Concluderend is polyneuropathie een frequent voorkomende bijwerking van chemotherapeutische behandeling. Behoudens verlichting van de pijn, is er nog geen behandelingsmogelijkheid van eenmaal ontstane polyneuropathie. Het is dan ook zaak op tijd het chemotherapeutische regime aan te passen indien (progressieve) neuropathische klachten optreden.

Referenties

1. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn AJ, Lieberman F. *Semin Oncol* 2006; 33: 15-49.
2. Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes. Mielke S, Sparreboom A, Mross K. *Eur J Cancer* 2006; 42: 24-30.
3. Richtlijn 'Polyneuropathie'. Van Doorn PA. *NTvG* 2007; 28: 1566-73.
4. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. Van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. *Cancer* 1990; 66: 1697-702.
5. Neuroprotective effect of vitamin e supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, Biroccio A, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F, Bove L. *J Clin Oncol* 2003; 21: 927-31.
6. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, Iconomou G, Kalofonos HP. *Neurology* 2005; 64: 26-31.
7. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand S, Colangelo LH, Murphy K, Kuebler JP, Seay TE, Neddles BM, Bearden III JD, Colman LK, Lanier KS, Pajo Jr ER, Cella D, Smith RE, O'Connell MJ, Costantino JP, Wolmark N. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2205-11.
8. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Labianca R, Giordani P, Baldelli AM, Beretta GD, Ubiali E, Catalano G. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478-83.
9. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. *Oncologist* 2007; 12: 312-9.
10. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4055-61.
11. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Kalofonos HP. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 237-44.
12. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. Legha SS. *Med Toxicol* 1986; 1: 421-7.

Notities

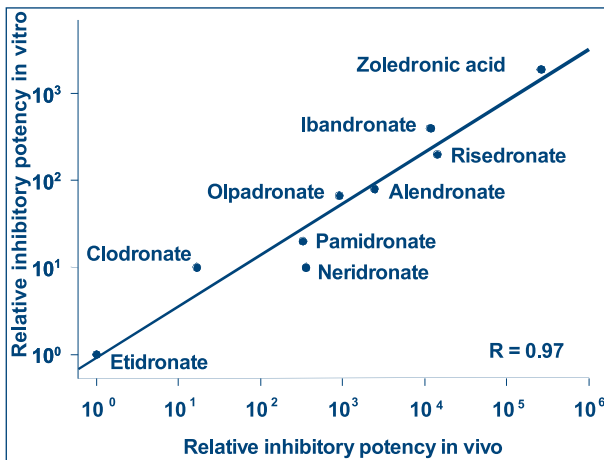
Zijn alle bisfosfonaten evenwaardig?

L. Dirix

St. Augustinus, Wilrijk, België

Inleiding

Bisfosfonaten (BF) voorkomen en verminderen de complicaties van skeletuitzaaiingen bij patiënten met kanker. We beschikken nu over een groep van BF, die onderling verschillen in potentie, in efficaciteit, in dosering, in toedieningsweg en in vergoedingscategorie (1). Resultaten van klinische studies suggereren ook een rol voor bisfosfonaten in de behandeling van therapie geïnduceerd botverlies ("cancer treatment induced bone loss"; CTIBL). BF remmen de osteoclast gemedieerde botresorptie en dit mechanisme vormt de rationale voor hun gebruik bij zowel bij patiënten met osteoporose als bij patiënten met kanker en botuitzaaiingen (1,2). BF verschillen in structuur, in fysicochemische en in biologische eigenschappen. De nieuwe stikstofhoudende bisfosfonaten (N-BF) zoals ibandronaat (IBA), pamidronaat (PAM), risedronaat (RIS) en zoledroninezuur (ZOL) zijn krachtiger dan de vroegere generatie zoals etidronaat, tiludronaat en clodronaat (CLO) (Fig 1.). De non-N-BF worden geïncorporeerd tot ATP-bevattende structuren en induceren zo apoptose (3). De N-BP interferen met cel signaalwegen en blokkeren o.a. de prenylering van kritische signaaleiwitten (o.a. Ras, Rho) (5,6). Van farnesyl pyrofosfaat (FPP) synthetase is initieel gedacht dat dit het meest belangrijke doelwit was voor N-BP (4). Recente gegevens suggereren dat de meest kritische biologische activiteit van N-BP gericht is tegen eiwit geranylgeranylsering (5).



Gebruik van BFs bij patiënten met uitgezaaide kanker

Het skelet is de meest voorkomend plaats voor uitzaaiingen. De reden voor dit osteotropisme is niet geheel duidelijk. De aantrekking van tumorcellen door chemotactische factoren, vrijgesteld door de botmatrix, speelt daarbij een rol. Borstkankercellen secreteren zelf factoren zoals onder andere het parathyroid hormone-related proteïne (PTHrP) en stimuleren aldus de osteoclastische botresorptie waarbij vrijstelling van groeifactoren uit de matrix op zijn beurt aanleiding geeft tot toegenomen tumorcelproliferatie. Tumorale factoren veranderen ook de verhouding tussen osteoprotegerine, waarvan de productie wordt verminderd, en de receptor activator voor de nucleaire factor- κ B (RANK) ligand, waarvan de productie toeneemt (7). Het netto resultaat van de gewijzigde balans is een toename in activiteit en proliferering van de osteoclasten. In deze haarden van osteolyse worden groeifactoren vrijgemaakt wat aanleiding geeft tot stimulering van de uitgezaaide kankercellen (8).

De prevalentie van botuitzaaiingen bij gedissemineerde ziekte is het hoogst bij borst- en prostaatkanker (65-75%) gevolgd door schildklier- (60%), long- (40%), en urogenitale carcinomen (30-40%). Deze uitzaaiingen gaan gepaard met een wijziging in het botmetabolisme en hierdoor hebben patiënten een verhoogd risico op

botcomplicaties: met name pijn, immobiliteit, hypercalcemie, fractures, nood aan palliërende radiotherapie en/of heekunde. Botcomplicaties zijn geassocieerd met een verhoogde mortaliteit (9). In het kader van klinische studies wordt onder "skeletal complication" (SREs: skeletal related events) begrepen: een botfractuur, botbestraling en/of heekunde, mergcompressie en hypercalcëmie. Toch zijn er tussen de verschillende studies kleine verschillen in eindpuntdefinitie die er jammer genoeg voor zorgen dat vergelijkingen tussen studies lastig wordt gemaakt. De efficiëntie van BF wordt gekwantificeerd mits gebruik van verschillende eindpunten zoals aangegeven in Tabel 1. Bij het gemetastaseerde mammacarcinoom (MBC) treedt in 10% tot 15% hypercalcëmie op, in 10% spinale compressie, en bij uitzaaiingen in de lange botten komt in nagenoeg 20% een fractuur voor. Uitgaande van de gevens van de patiënten behandeld in placebo arm van de gerandomizeerde klinische studies (RCT) met BF was de gemiddelde "skeletal morbidity rate" (SMR: i.e. het gemiddelde aantal SREs per jaar) tussen 2.2 en 4.0. Patiënten met enkel botmetastasen lijken een hogere SMR te hebben dan patiënten met bot- en orgaanmetastasen.

Tabel 1: Meten van de baat van een BF bij patiënten met botmetastasen

Doel van de therapie	Relevant eind-punt
Preventie skeletcomplicaties	Percentage van patiënten met = 1 of meer events
Uitstel skeletcomplicaties	Tijd tot de eerste complicatie
Redutie in "rate" van het voorkomen van botcomplicaties	Skeletal morbidity rate (SMR) of skeletal morbidity period rate (SMPR)
Reductie in het aantal van deze complicaties en/of het uitstel in het optreden van een eerste complicatie en de de daaropvolgende complicaties, met dus reductie van de "overall skeletal morbidity"	Multiple event analyses

Borstkanker

Bijna 70% van de patiënten met gevorderde borstkanker ontwikkelen 1 of meer SRE's in de placebo armen van de RCT met BF en bijna 50% heeft een pathologische fractuur over een periode van 2 jaar (10). Een pathologische fractuur verhoogt het risico op overlijden met een derde (11). Een hele reeks RCT waarbij een BF werd vergeken met placebo, heeft mits gebruik van weliswaar wisselende eindpunten, het gunstig effect van BF's aangetoond (Tabel 2) (12). Vier BF zijn goedgekeurd voor gebruik bij gemetastaseerde borstkanker: oraal CLO, oraal of i.v. IBA, i.v. PAM, en i.v. ZOL. In een meta-analyse van acht studies bij patiënten met borstkanker en aangetoonde botuitzaaiing, leidt het gebruik van een BF toont een absolute reductie met 17% in het optreden van een SRE (13). Met PAM, is ZOL het enige i.v. BP dat een significant effect heeft op alle eindpunten. De enige "head-to-head" vergelijking tussen twee BF in een fase III studie met een adequate statistische "power", is de vergelijking tussen ZOL en PAM (10). De proportie van patiënten met minstens één SRE was identiek voor ZOL en PAM, desondanks reduceert ZOL het algehele risico op het optreden van enige SRE met 20% bovenop het effect van PAM (RR=0.799; P=0.025). De efficiëntie van BF tegen botpijn is onderzocht in verschillende klinische studies en werkzaamheid is aangetoond voor orale IBA (P=0.001), i.v. IBA (P=0.0006), orale CLO (P=0.01), en PAM (P<0.001) (13-20). In een prospectieve placebo gecontroleerde studie met ZOL was er een consistente reductie in de BPI pijn score bij iedere evaluering over een periode van 12 maanden (P<0.05). Oraal ibandronaat blijkt even effectief als i.v. ZOL indien als eindpunt de mate van de reductie in de botmarkers wordt gebruikt (18). Op basis van al deze gegevens lijkt het gebruik van één van de N-BF bij patiënten met MBC en botuitzaaiing aangewezen.

Tabel 2: Overzicht van de klinische fase III studies met BFs bij borstkanker.

BP	Study	N	Dosis	Design	Primair Eindpunt	RR voor SREs RR [95% CI]
i.v. IBA	Body (15)	462	2 or 6 mg	Dubbel blind Placebo Maandelijks tot 2 jaar	SMPR	0.82 [0.67, 1.00]
p.o. IBA	Body (21)	564	50 mg	Dubbel blind Placebo Dagelijks tot 96 wkn	SMPR	0.86 [0.73, 1.02]
p.o. CLO	Kristensen (22)	100	1600 mg	Gerandomiseerd Open label Dagelijks 2 jaar	Aantal SREs	0.69 [0.40, 1.20]
p.o. CLO	Paterson (19,20)	185	1600 mg	Dubbel blind Placebo Dagelijks 3 jaar	combined rate of morbid skeletal events	0.83 [0.68, 1.02]
p.o. CLO	Tubiana-Huli (23)	144	1600 mg	Gerandomiseerd Dubbel blind Dagelijks tot 1 jaar	Nieuwe SREs	0.92 [0.92, 1.19]
i.v. PAM	Hortobagyi (14) Theriault (24)	754	90 mg	Dubbel blind Maandelijks tot 2-3 jaar	skeletal morbidity rate (events/jaar)	0.77 [0.69, 0.87]
i.v. ZOL	Kohno (10)	228	4 mg	Dubbel blind Placebo Elke 4 wkn 1 jaar	Skeletal related event rate ratio	0.59 [0.42, 0.82]
i.v. ZOL	Rosen (16)	412+	4 mg	Dubbel blind Pamidronaat Elke 4 wkn, tot 2 jaar	Proportie van de patiënten met ³¹ I SRE	0.80 [0.66, 0.97]

Prostaatcancer

Prostaatcancer metastaseert in de regel naar botweefsel. Hoewel een BF excessieve botombouw kan normaliseren bij patiënten met prostaatcancer, zijn de gegevens omtrent hun klinische werkzaamheid minder evident. Enkel ZOL reduceert significant de incidentie van een SRE met 36% (HR=0.640; P=0.002) en stelt het optreden van een eerste SRE uit met meer dan 5 maanden (P=0.009) (25). ZOL leek ook in staat om een significante en aanhoudende vermindering in de pijn score te bewerkstelligen. In tegenstelling hiermee geven, in de gerandomizeerde, placebo-gecontroleerde studies met vroegere generatie BF (ETI, CLO, PAM), geen voordeel (26,27,28). Ook PAM bleek geen duidelijke werkzaamheid te vertonen in vergelijking met placebo in de palliëring van botpijn, QoL, of reductie in SREs bij patiënten met botpijn en ziekte progressie na eerste lijns hormonale therapie (29). In een kleine open-label, niet-gerandomiseerde studie (n=25), bleek i.v. IBA in staat om botpijn van prostaatcancer te controleren (30).

Longkanker

ZOL vermindert het risico op een SRE met 31% (HR=0.693, P=0.003) in een dubbel-blinde, placebo gecontroleerde studie. Deze studie recruteerde 773 patiënten met o.a. longkanker (244 met NSCLC en 36 met SCLC) (31,32).

Toedieningsweg (33-36)

Orale toediening (CLO, IBA) is een goedgekeurde behandeling voor patiënten met borstkanker en is het overwogen waard voor die patiënten die geen ziekenhuis moeten bezoeken of dat niet kunnen. Orale toediening vereist extra aandacht om afdoende opname te garanderen en althans voor sommige BF ook om maagdarfstoornissen te voorkomen. Orale inname vereist inname op nuchtere maag, liefst in rechtopstaande houding. Hoewel moeilijk en met gekende lagere therapietrouw bij patiënten met osteoporose, lijkt dit bij de

oncologische populatie voor o.m. CLO geen echt probleem.

Over het algemeen lijkt i.v. toediening (CLO, IBA, PAM en ZOL) de voorkeur te hebben, omdat het therapietrouw dan gegarandeerd is en deze behandeling kan worden gecombineerd met de toediening van chemotherapie en/of de klinische controle van patiënten met gedissemineerde ziekte. Toediening van ZOL in de thuissituatie lijkt even effectief en veilig (37).

Bij de dosering van BF bij patiënten met botmetastasen moet rekening houden met de nierfunctie. Een milde nierfunctiebeperking (creatinine clearance CrCl 30-60 mL/min) moet aanleiding zijn tot een lagere dosering voor CLO en ZOL en een langere infusietijd voor PAM. Ook voor IBA wordt door de EMEA een dosering van 6 mg over 60 minuten voorgesteld indien de klaring beperkt is tot 30-50 ml/min (38).

Gebruik van botmerkers

De zin van het gebruik van botmerkers voor het aanpassen is onderwerp van klinische studies met ZOL (BISMARCK, OPTIMIZE) (39,40). Op dit ogenblik zijn er geen argumenten voorhanden om op geleide van deze parameters, gindse of gene BF te verkiezen.

Sekwentieel gebruik van BF

Zowel voor IBA als voor ZOL lijkt een mogelijke werking op botsymptomen en botmerkers mogelijk na progressie onder een minder potent BF (41,42).

Referenties

1. saris G, Ooi WS, et al. Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line ZoleFleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):30-4.
2. Civitelli R, Napoli N, Armamento-Villareal R. Use of intravenous bisphosphonates in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2007, 5 (1):8-13.
3. Rogers MJ, Brown RJ, Hodkin V, et al. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996, 224(3):863-9.
4. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998,13(4):581-9.
5. Goffinet M, Thoulouzan M, Pradines A, et al. Zoledronic acid treatment impairs protein geranyl-geranylation for biological effects in prostatic cells. *BMC Cancer.* 2006;6:60.
6. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001.;27(3):165-76.
7. Guise TA, Mundy GR. Cancer and Bone. *Endocrine Reviews* 1998, 19, 18-54.
8. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 549-583.
9. Hei YJ, Saad F, Coleman RE, et al. Fractures negatively affect survival in patients with bone metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94:Abstract 6036.
10. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005, 20:3314-21.
11. Wong R, al. e. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). The Cochrane Library, Chichester, UK:John Wiley & Sons. 2004:1-59.
12. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain.* 2004;111(3):306-12.
13. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003474.
14. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2038-44.
15. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003 14:1399-405.

16. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
17. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD003474.
18. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*. 2007.
19. Paterson AH, Ernst DS, Powles TJ, et al. Treatment of skeletal disease in breast cancer with clodronate. *Bone*. 1991;12 Suppl 1:S25-30.
20. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:59-65.
21. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *BrJ Cancer*. 2004;90:1133-7.
22. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med*. 1999 ;246(1):67-74.
23. Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer*. 2001;88:701-7.
24. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1999, 17(3):846-5
25. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879-82.
26. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst*. 2003, 95(17):1300-11.
27. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(2):159-66.
28. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/ prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3335-42.
29. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4277-84.
30. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5(3):231-5.
31. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003, 15;21(16):3150-7.
32. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004, 15;100(12):2613-21.
33. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med*. 2006, 119(4 Suppl 1):S18-24.
34. Göl Dea. Poor persistency with oral bisphosphonates in cancer patients with bone metastasis, Abstract 8221. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004.
35. Mangiapane S, Hoer A, Gothe H, et al. Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis. *ASCO Meeting Abstracts*. 2006;24(18_suppl):18623.
36. Chern B, Joseph D, Joshua D, et al. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support Care Cancer*. 2004,12(6):463-6.

37. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005, ;92(10):1869-
38. Bondronat (ibandronic acid), Summary of Product Characteristics, 5 (IA) (EU/1/96/012/004 and EU/1/96/009-013), Roche Registration, Ltd., Welwyn Garden City, UK. Updated on March 6, 2007 based on EMEA/H/C/101/IA/043.
39. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*. 2005, 23:4925-35.
40. Cook RJ, Coleman R, Brown J, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006, 12:3361-7.
41. Clemons MJ, Dranitronic Acid in Breast Cancer Patients With Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4895-900
42. Clemons M, Dranitsaris G, Ooi W, et al. A phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy. *Breast Cancer Res Treat*.

Notities

Notities

De kritisch zieke hemato-oncologische patiënt : wanneer wel en niet naar de Intensieve Zorg afdeling?

D. Benoit
UZ Gent, België

De prognose van patiënten met hemato-oncologisch aandoeningen is over de laatste 20 jaar sterk verbeterd [1]. Deze verbetering in prognose is te danken aan een vroegtijdige opsporing, een betere risicostratificatie, het gebruik van nieuwe en/of hogere dosis chemotherapie al dan niet gevolgd door beenmerg- of perifere stamceltransplantatie en betere ondersteunende maatregelen zoals bv. het gebruik van breed-spectrum antibioticagebruik en plaatjestransfusie.

Het gebruik van hoge dosis chemotherapie leidt echter vaak tot levensbedreigende complicaties die een doorverwijzing naar een Intensieve Zorg afdeling noodzakelijk maken. Ondanks de sterke verbetering van de prognose en de kwaliteit van leven van deze patiënten over de laatste 20 jaar, met mortaliteitscijfers die nu vergelijkbaar zijn met andere populaties die niet aan een kwaadaardige aandoening lijden, zoals bv. patiënten met chronisch hartfalen [2] of chronische dialyse patiënten [3], blijft het vandaag nog controversieel of kankerpatiënten en meerbepaald patiënten met een hematologische maligniteit moeten opgenomen worden op een IZ afdeling voor vergaande ondersteunende therapie [4,5]. De mortaliteit van meer dan 80% die werd gerapporteerd bij mechanisch geventileerde patiënten [6], oplopend tot meer dan 90-95% bij patiënten die een beenmergtransplantatie ondergingen of multipel orgaanfalen ontwikkelen [7,8], leidde tot een algemene terughoudendheid om dergelijke patiënten op te nemen op een IZ afdeling. De hoge kostprijs van vergaand levensondersteunende therapie bij deze patiënten en het psychisch lijden van de patiënt en de familieleden ondersteunde verder deze houding.

Is de algemeen terughoudendheid om kankerpatiënten op te nemen op de Intensieve Zorg afdeling vandaag nog terecht?

Over de laatste 5 jaar hebben verschillende centra over de wereld echter een verbetering van de prognose vastgesteld bij kritisch zieke patiënten met een kwaadaardige aandoening en rapporteerde ze mortaliteitscijfers die vergelijkbaar zijn met ernstige zieke algemene IZ patiënten [9-19]. Deze verbetering in prognose werd zowel vastgesteld bij de algemene populatie [9, 11, 12] als bij patiënten die één of andere vorm van vergaande ondersteunende therapie nodig hebben zoals mechanische ventilatie [10, 14, 15] of dialyse omwille van acuut nierfalen, of beiden [13,16-18]. De meeste centra rapporteren nu een hospital mortaliteit van 65-70 % bij patiënten die mechanische ventilatie nodig hebben. In een studie bij patiënten die dialyse kregen op IZ omwille van acuut nierfalen was de 6 maanden mortaliteit 86 % bij patiënten met een hematologische maligniteit en 72 % zonder hematologische maligniteit. Met vond echter geen verschil in mortaliteit tussen deze twee groepen wanneer er rekening werd gehouden met de ernst van ziekte en / of de duur van hospitalisatie voor opname [16]. Deze gunstige evolutie in prognose bij kankerpatiënten met acuut nierfalen werd recent bevestigd door andere centra [17,18]. De beslissing om dialyse te starten hangt dus vooral af van de ernst van ziekte bij opname en niet op het al dan niet aanwezig zijn van een onderliggende maligniteit. Deze verbetering van de prognose kan toegeschreven worden aan een betere selectie van patiënten met betrekking tot hun lange termijn prognose, het toenemende gebruik van perifere stamceltransplantatie, betere ondersteunende maatregelen zoals mogelijks het gebruik van niet-invasieve ventilatie [10] doch vooral aan de vooruitgang in de Intensieve Geneeskunde en meerbepaald in de behandeling van sepsis [13,19].

Er is ook vooruitgang geboekt bij patiënten die opgenomen worden op IZ omwille van orgaanfalen geïnduceerd door hun onderliggende hematologische maligniteit. Opstarten van chemotherapie op IZ werd tot nu toe als futiel beschouwd. Twee recente onafhankelijke en op bijna hetzelfde tijdstip gepubliceerde rapporten hebben echter aangetoond dat in een selecte groep van patiënten met een hematologische maligniteit het zelf haalbaar is om chemotherapie te starten bij patiënten die reeds vergaande IZ ondersteuning nodig hebben [20, 21]. Van belang is echter dat men deze gegevens niet zomaar mag extrapoleren naar patiënten met vaste tumoren gezien vaste tumoren meestal minder chemosensibel zijn en deze patiënten vaak minder snel in remissie te krijgen zijn dat patiënten met een hematologische maligniteit.

Welke subgroepen van hemato-oncologische patiënten hebben de meeste baat met vergaande IZ ondersteuning?

Gezien er weinig of geen controverse bestaat in het opnemen van post-operatieve kankerpatiënten of patiënten met relatief mineure complicaties zoals bv. het acuut longoedeem of epilepsie worden deze hier buiten beschouwing gelaten.

Paradoxaal hebben ernstig zieke kankerpatiënten met een gedocumenteerde of het klinisch vermoeden van een bacteriële infectie de meeste baat met vergaande IZ ondersteuning [11,12,15,16,19]. In een prospectieve studie van 172 patiënten met een hematologische maligniteit opgenomen op IZ was de hospitalaan 6 maanden mortaliteit 50% en 56.1% bij patiënten met een gedocumenteerde bacteriële infectie, 42.5% en 48.7% bij patiënten met een klinisch vermoeden van bacteriële infectie en 65.5% en 72.1% bij deze met andere complicaties [19]. Deze mortaliteitscijfers zijn compleet vergelijkbaar met de mortaliteit bij algemene IZ patiënten met ernstige sepsis of septische shock [22]. Na het in acht nemen van de ernst van ziekte bij opname hadden zowel patiënten met een gedocumenteerde als een klinisch vermoeden van bacteriële infectie een 5 keer lager kans op sterfte binnen het hospitaal dan patiënten met andere complicaties. Binnen de subgroep van mechanisch geventileerde patiënten hadden patiënten met bacteriële infectie een mortaliteit van 64.7% terwijl deze 82.3% bedroeg bij patiënten met andere complicaties [19]. Dit kon tevens bevestigd worden in een andere studie bij patiënten met gecombineerd ventilatie en dialyzenood [16]. Patiënten met bacteriële infecties hadden een mortaliteit van 75%, opnieuw vergelijkbaar met de algemene IZ populatie die een even vergaande ondersteuning nodig heeft, terwijl deze 95.5% bedroeg bij patiënten met andere complicaties. De reden voor de betere overleving bij patiënten met bacteriële infecties is dat deze gemakkelijker te behandelen zijn en tevens vaak sneller reversibel zijn dan de meeste andere complicaties binnen deze populatie zoals bv. long of andere vitaal orgaan aantasting door de onderliggende maligniteit, invasieve pulmonaire aspergillosis, transplant-gerelateerde complicaties of een intra-cerebrale bloeding.

Besluit

Vandaag is het haalbaar om een zinvolle overleving te bekomen bij de kritische zieke kankerpatiënt. De algemene terughoudendheid om deze patiënten op te nemen op de IZ afdeling is onterecht, zelfs wanneer mechanische ventilatie noodzakelijk is. Uiteraard, zoals bij elk andere pathologie, dient de verwachte prognose op termijn, de kwaliteit van leven, en de wens van de patiënt en zijn familie in rekening worden gebracht bij het doorverwijzen van een kankerpatiënt naar IZ. Een eerlijke en correcte communicatie tussen alle partijen is hier van primordiaal belang.

Referenties

1. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-1135
2. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771-777
3. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK et al. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:415-424.
4. Azoulay E, Pochard F, Chevret S et al. Compliance with triage to intensive care recommendations. *Crit Care Med* 2001;29:2132-2136.
5. Groeger JS, Bach PB. Consider saying yes. *Crit Care Med* 2003;31:320-321
6. Groeger JS, White Jr P, Niernan DM et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999; 17:991-997.
7. Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 1990; 16:291-297.
8. Bach PB, Schrag D, Niernan DM et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:3234-3240
9. Staudinger T, Stoiser B, Müllner M et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the Intensive care Unit. *Crit Care Med* 2000;28:1322-1328
10. Azoulay E, Albertti C, Bornstain C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001;29:519-525

11. Massion PB, Dive AL, Doyen C et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit care Med* 2002;30:2260-2270
12. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003;31(1):104-112
13. Larché J, Azoulay E, Fieux F et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688-1695
14. Soares M, Salluh JJ, Spector N, Rocco JR. Characteristics and outcome of cancer patients requiring mechanical ventilatory support > 24 hrs. *Crit Care Med* 2005;33:520-526.
15. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH et al. Outcome in non-invasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004;126:1299-1306.
16. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:552-558.
17. Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J. Clinical Oncol* 2006;24:1003-4010
18. Darmon M, Thiery G, Ciroldi et al. Should dialysis be offered to cancer patient with acute kidney injury ? *Intensive Care Med* 2007;33:765-772
19. Benoit DD, Depuydt PO, Peleman RA et al . Documented and clinically suspected bacterial infection precipitating Intensive Care Unit admission in severely ill patients with hematological malignancies: impact on outcome. *Intensive Care Med* 2005;31:934-942
20. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005;33:2488-2493
21. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2006;32:93-99.
22. Alberti C, Brun-Buisson C, Buchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-121

Notities

Toxiciteit van Mabs en Nibs

A.J.Gelderblom

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

In het laatste decennium is het arsenaal van de medisch oncoloog uitgebreid met de antilichamen (Monoclonale antilichamen "Mabs") en de orale tyrosine kinase remmers ("Nibs"). Deze middelen worden ook wel "biologicals" genoemd omdat zij over het algemeen een specifiek biologisch aangrijpingspunt op de tumor of de omgeving van de tumor hebben. Het bijwerkingen profiel van deze middelen is daarmee totaal anders dan we gewend zijn van de klassieke chemotherapeutische middelen (cytostatica). De klassieke cytostatica werken in op de celcyclus en kenmerken zich door een breed bijwerkingen patroon gebaseerd op remming van alle sneldelende cellen in het lichaam. Tijdens de presentatie zullen de belangrijkste bijwerkingen van de geregistreerde Mabs en Nibs besproken worden

De HER2 remmer trastuzumab (Herceptin) was eind jaren negentig de eerste MAb die op de markt kwam en medisch oncologen zijn uitgebreid bekend met dit middel en vooral met het risico op hartfalen. Sinds registratie in de adjuvante setting is dit steeds meer een punt van aandacht geworden. De daarna geïntroduceerde orale Her1/epidermale groeifactor receptor (EGFR) remmers erlotinib (Tarceva) en gefitinib (Iressa), bekend vanwege huid en zeldzame ernstige longtoxiciteit, worden voornamelijk door longartsen voorgeschreven, maar komen nu ook onder de aandacht van medisch oncologen vanwege de werkzaamheid bij andere solide tumoren. Opvallend is dat er een mogelijke relatie is tussen de mate van optreden van cutane bijwerkingen en effectiviteit. Dit geldt zeker ook voor de Mab tegen HER1/EGFR cetuximab (Erbix), dat daarnaast vanwege het chimere karakter in zeldzame gevallen tot een allergische reactie kan leiden. De orale C-KIT/PDGFR receptor remmer imatinib (Glivec) wordt over het algemeen goed verdragen, zeker in een dosering van 400mg per dag. Opvallend is dat sommige bijwerkingen, zoals huiduitslag, na enkele maanden behandeling vanzelf minder ernstig worden: dit is een fenomeen dat bij sommige andere bijwerkingen van Mabs en Nibs ook gezien wordt. Behandeling met de VEGF Mab bevacizumab (Avastin) leidt regelmatig tot hypertensie, waarvoor adequate controle en behandeling vereist is teneinde complicaties te voorkomen. De oorzaak van de hypertensie is nog niet geheel opgehelderd. Zeldzamere, maar wel ernstige andere bijwerkingen zijn perforaties en reversibele posterieure leukoencefalopathie. De orale multi tyrosine kinase remmers sunitinib (Sutent) en sorafenib (Nexavar) zijn recent op de markt verschenen. Naast de VEGFR inhibitie gerelateerde bijwerkingen zal het vrij brede bijwerkingen profiel (oa hypothyreoïdie) uitgebreid aan de orde komen, vanwege de relatief beperkte ervaring van de meeste behandelaars met deze middelen vanwege de pas recente introductie. Het is duidelijk dat Mabs en Nibs, mits verstandig gebruikt in ervaren handen, over het algemeen een gunstig bijwerkingen profiel hebben en een aanwinst zijn voor de behandeling van kanker.

Notities

Heeft de nieuwe molecuulair-biologische indeling al consequenties voor de praktijk?

E. Boven

Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Inleiding

Bij presentatie van mammacarcinoom kunnen twee tumoren in hetzelfde stadium van ziekte en met hetzelfde histologische beeld zich totaal verschillend gedragen. Daarom wordt bij de aanbeveling voor adjuvante systemische therapie weliswaar begonnen met het anatomische TN stadium en het histologische patroon, maar worden vervolgens ook de gradering, de oestrogeen receptor (ER), de progesteronreceptor (PgR) en de humane epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2) hierbij betrokken. Met de komst van genexpressie profilering is duidelijk geworden dat mammacarcinoom uit meerdere subtypes bestaat, die elk geassocieerd zijn met een verschillende prognose. Hoewel de verdere molecuulair-biologische kenmerken van deze subtypes nog moet worden gedefinieerd, worden nu vijf 'intrinsieke' subtypes consistent genoemd: Luminal A en het Luminal B subtype, het subtype gelijkend op normale borst, het HER2+/ER- en het basal-like subtype. Twee technieken worden gebruikt om de subtypes van elkaar te onderscheiden: genexpressie en immuunhistochemie (IHC). Voorts wordt meer aandacht besteed aan de vorm van (adjuvante) behandeling, die voor elk van de subtypes het meest geschikt zou zijn.

Genexpressie

Analyse van de expressie van duizenden genen bij mammacarcinoom heeft geleid tot het herkennen van profielen die passen bij vijf moleculaire subtypes. Perou en anderen [1] hebben hier pionierswerk verricht. De door hen genoemde 'intrinsieke' subtypes zijn in verschillende onafhankelijke datasets herkend, niet alleen op basis van genexpressie maar ook door middel van IHC en ze bleken steeds geassocieerd te zijn met bepaalde klinische en prognostische kenmerken.

In eerste instantie werd de analyse van genexpressie profielen 'unsupervised' verricht. Bij een 'unsupervised' clustering van tumoren wordt niet uitgegaan van een specifiek eindpunt, maar van intrinsieke verschillen tussen tumoren. Bij een 'supervised' analyse wordt uitgegaan van een genexpressieprofiel dat een bepaald subtype herkent. Om zo'n profiel te ontwikkelen is een homogene patiëntenpopulatie nodig in een zelfde ziektestadium, die een zelfde behandeling heeft gekregen. Op deze manier is de Mammaprint® of het 70-gen prognose profiel ontwikkeld door het Nederlands Kanker Instituut bij een groep vrouwen jonger dan 55 jaar met stadium I of II primair mammacarcinoom [2,3]. Met Mammaprint® kunnen patiënten worden geïdentificeerd met een grote kans op metastasering op afstand of juist met een goede prognose. Een ander voorbeeld van 'supervised' analyse is de Oncotype DX™ dat op paraffine tumorweefsel kan worden toegepast [4]. Met deze test kan bij vrouwen met ER+, lymfekliermetastase negatief mammacarcinoom worden voorspeld, hoe groot de kans is op afstandsmetastasen binnen 10 jaar.

Immuunhistochemie

Op dit moment wordt getracht om de belangrijkste onderscheidende genen als eiwitexpressie door middel van IHC aan te kleuren om de subtypes te categoriseren.

De meerderheid van de patiënten behoort tot het Luminal subtype dat ER+ is. De recente onderverdeling in Luminal A en B is gebaseerd op een verschillende respons op hormonale therapie [5]. Luminal A is gerelateerd aan een goede prognose, is sterk ER+ evenals GATA-3+. Een verder onderscheid is dat het Luminal A subtype sterker positief is voor CK8 en CK18 dan het Luminal B subtype [6].

De ER- groepen worden onderverdeeld in het basal-like subtype dat ER-, PgR- en HER2-is, het HER2+/ER- subtype en het subtype gelijkend op normale borst. Aangezien het basal-like subtype gerelateerd is aan een slechte prognose is hier met IHC naar expressie gezocht van andere eiwitten. Vervolgens is gebleken dat, hoewel basal-like meestal wordt geacht ER-, PgR- en HER2- te zijn, dit profiel toch niet eenduidig is [7]. Andere eiwitten die met basal-like worden geassocieerd zijn vooral CK5 en CK6, maar ook CK14, CK17, EGFR, P63, P-cadherine, smooth muscle actin. Derhalve is nog niet afgesproken welke markers minimaal gebruikt moeten worden voor identificatie van deze patiëntencategorie en op basis van welke criteria een tumor positief mag worden genoemd.

Epidemiologisch onderzoek met behulp van IHC bij 1803 samples van mammacarcinoom laat de volgende verdeling zien [8]

Subtype	Expressie	n	%
Luminal A	ER+ en/of PR+, HER2-	796	56%
Luminal B	ER+ en/of PR+, HER2+	137	10%
Basal-like	ER-, PgR-, HER2-, EGFR+	225	16%
	en/of CK5/6+		
HER2+/ER-	ER-, PgR-, HER2+	116	8%
Ongeclassificeerd	ER-, PgR-, HER2-	150	10%
	EGFR-, CK5/6-		

Morfologisch is het basal-like fenotype significant gerelateerd aan centrale fibrosering, tumornecrose, aanwezigheid van spoelvormige cellen of squameuze metaplasie, een hoog aantal mitosen en een hoge kern-cytoplasma ratio [9]. Carcinomen met BRCA1 mutaties zijn sterk geassocieerd met het basal-like subtype [10].

Prognose

Mammacarcinomen van het Luminal subtype hebben een betere prognose dan die van het basal-like subtype. Nielsen en anderen [11] definieerden het basal-like fenotype als ER-, HER2-, EGFR+ en/of CK5/6+ met behulp van IHC. Bij 663 carcinomen kwam dit subtype 15% voor. De overleving van patiënten met mammacarcinoom van het basal-like subtype was significant slechter dan de overleving van patiënten met het Luminal subtype. Onlangs hebben Fan en anderen [12] vijf verschillende tests voor genexpressieprofielen onderling vergeleken op uitkomst door gebruik te maken van 295 mammacarcinomen. De resultaten van vier tests kwamen goed overeen in het aantonen van een goede prognose versus een hoge kans op terugkeer van ziekte. Tumoren geassocieerd als basal-like, HER2+, ER- en het Luminal B subtype (ongeacht ER+) werden allen geassocieerd als gerelateerd aan een slechtere prognose.

Naar verdere tailoring van therapie?

De beste informatie of de subtypes mammacarcinoom een verschillende respons vertonen op chemotherapie, is verkregen uit retrospectief onderzoek naar het effect van neoadjuvante chemotherapie. Rouzier en anderen [13] hebben bij 82 mammacarcinoompatiënten, die preoperatief werden behandeld met paclitaxel gevolgd door 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide waargenomen, dat bij 45% van de basal-like en bij 45% van de HER2+ tumoren een pathologisch complete remissie werd bereikt (genexpressie analyse). Goldstein en anderen [14] onderzochten 68 patiënten die preoperatief anthracycline bevattende therapie kregen (IHC). Ook hier was de pathologisch complete remissie 67% in de groep basal-like en HER2+ versus 17.1% in de overige groep. Carey en anderen [15] onderzochten 107 patiënten die preoperatief anthracycline bevattende therapie ontvingen. Een pathologisch complete remissie werd bij 36% HER2+/ER-, 27% basal-like en 7% Luminal subtype gemeten (IHC). Bij dit onderzoek bleek dat de overall overleving van het Luminal subtype beter was dan die van de beide andere groepen. Een belangrijke waarneming was dat 15 van 17 patiënten, die een pathologisch complete remissie bereikten geen terugkeer van ziekte toonden. Deze informatie geeft aan dat er niet alleen intrinsieke verschillen bestaan tussen de subtypes in hun prognose, maar ook in hun gevoeligheid voor chemotherapie.

Vanwege de slechte prognose wordt bij het HER2+ mammacarcinoom niet alleen gezocht naar een betere remming van de HER2 signaleringsroute dan met trastuzumab, maar wordt ook gekeken naar co-expressie van andere genen die beschikbaar zouden kunnen zijn als therapeutische targets (bijvoorbeeld de 'insulin-lijke' groeifactor). In dit kader is ook aandacht besteed aan de co-expressie van topoisomerase II in HER2+ tumoren en de gevoeligheid voor anthracyclines, remmers van topoisomerase II. Het topoisomerase II gen (TOP2A) is gelokaliseerd naast het HER2 oncogen op chromosoom 17q12-q21. Amplificatie komt niet voor als HER2 niet is geamplificeerd. [16]. In het onderzoek van Jørgensen en anderen [17] kwam co-amplificatie in 50% van de gevallen voor; terwijl bij 15% een monoallele deletie van het TOP2A gen werd gevonden. Een abnormale TOP2A expressiestatus bij HER2+ mammacarcinoom lijkt gebaat te zijn bij een behandeling met anthracyclines [17]. HER2+ patiënten met een normale TOP2A genexpressie zouden dan kandidaten zijn voor behandelingschema's zonder anthracyclines.

Ondanks de gevoeligheid voor chemotherapie heeft het basal-like subtype een slechte prognose. De meeste triple negatieve tumoren brengen EGFR tot expressie en zouden wellicht baat hebben bij EGFR remmers [18]. Onderzoek door de groep van Perou [19] heeft aangetoond dat basal-like mammacarcinoomcellijnen meer gevoelig zijn voor cetuximab en carboplatin dan Luminal mammacarcinoomcellijnen. Overigens kan EGFR expressie ook voorkomen bij het HER2+/ER- en het Luminal B subtype. Rekening moet worden gehouden met Luminal B tumoren en EGFR expressie, dat er sprake kan zijn van resistentie tegen tamoxifen [20]. Hoewel Luminal A subtype tumoren bij uitstek gevoelig zijn voor hormonale therapie, zou FOXA1 een mogelijk nieuw target zijn voor behandeling [21]. FOXA1 lijkt een belangrijke rol te spelen in de afhankelijkheid van ER+ carcinoomcellen voor oestrogenen.

Conclusie

Heeft de nieuwe moleculair-biologische indeling al consequenties voor de praktijk? Bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom houden we immers al rekening met ER, HER2 en gradering, naast tumorgrootte (en lymfekliermetastasen) om te komen tot een behandeladvies. Het antwoord of genexpressieprofielen beter in staat zijn om een behandeladvies te geven dan de huidige richtlijnen, zal nog jaren op zich laten wachten gezien de prospectieve trials die in gang zijn gezet. De nieuwe moleculair-biologische indeling kan wel meer inzicht geven of de expressie van specifieke targets kan worden aangewend om behandelingen te verbeteren (EGFR, FOXA1), om minder werkzame behandelingen te vermijden (EGFR expressie en mogelijke tamoxifenresistentie) of om minder toxische, effectieve behandelingen in te zetten (HER2 met normale TOP2A: anthracyclines versus carboplatin), dus een verdere tailoring van therapie. Ook dan zal gerandomiseerd onderzoek nodig zijn om evidence-based verbeteringen aan te brengen in de behandeling van mammacarcinoom.

Referenties

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
2. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predict clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536
3. Van de Vijver MJ, Yudong D, Van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009
4. Kalamani V. A genetic signature can predict prognosis and response to therapy in breast cancer: Oncotype DX. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:803-809
5. Oh DS, Troester MA, Usary J, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:1656-1664
6. Weigelt B, Peterse JL, Van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005;5:591-602
7. Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 2007;14:358-373
8. Millikan RC, Newman B, Kit C, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; [epub ahead of print]
9. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathol* 2006;49:22-34
10. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814-819
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374
12. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569
13. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685
14. Goldstein NS, Decker D, Severson D, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007 Aug 23; [Epub ahead of print]
15. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329-2334

16. Hicks DG, Yoder J, Pattay J, et al. The incidence of topoisomerase II-alpha genomic alterations in adenocarcinoma of the breast and their relationship to human epidermal growth factor receptor-2 gene amplification: a fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2005;36:348-356
17. Jørgensen JT, Nielsen KV, Ejlertsen B. Pharmacodiagnosics and targeted therapies - a rational approach for individualizing medical anticancer therapy in breast cancer. *Oncologist* 2007;12:397-405
18. Siziopikou KP, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. *Breast* 2007;16:104-107
19. Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype. *BMC Genomics* 2007;8:258 [Epub ahead of print]
20. Giltane JM, Rydén L, Cregger M, et al. Quantitative measurement of epidermal growth factor receptor is a negative predictive factor for tamoxifen response in hormone receptor positive premenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3007-3014
21. Nakshatri H, Badve S. FOXA1 as a therapeutic target for breast cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:507-514

Notities

Notities

Adjuvante chemotherapie op basis van risicofratificatie

C.H. Smorenburg

Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Adjuvante chemotherapie bij het mammacarcinoom

De eerste belangrijke studie naar de waarde van adjuvante chemotherapie bij het mammacarcinoom dateert uit 1976 van de Milanese groep van Bonnadonna ¹. Bij patiënten met positieve okselklieren resulteerde 12 maanden adjuvant CMF (C oraal) in een winst in DFS en OS, vergeleken met postoperatieve observatie zonder chemotherapie (relatieve risicoreductie op overlijden van 26%). Dezelfde onderzoekergroep toonde in een volgende studie bij patiënten met positieve okselklieren aan dat 6 kuren CMF even effectief waren als 12 ². Het schema van 6 kuren CMF bleek in 1990 in de Amerikaanse NSABP B-15 studie gelijkwaardig aan 4 kuren AC chemotherapie, en lange tijd is 4 AC een standaard schema voor adjuvante chemotherapie gebleven ³. In vele gerandomiseerde studies in adjuvante setting is vervolgens onderzoek gedaan naar de optimale combinatie van middelen (wel of niet anthracyclines, wel of niet taxanen), de optimale dosis, dosisintensiteit, hoge dosis chemotherapie, en het aantal kuren. Hierbij werd nog niet gestratificeerd naar andere risicoprofielen dan pre- of postmenopauzale status, tumor stadiering (N0 en N+) en hormoonreceptoren ER en PR. Pas met de introductie van classificaties o.b.v microarrays en moleculaire targets (her2, topo-isomerase etc) is meer gerichte chemotherapie mogelijk en wordt het principe van één standaard schema steeds meer verlaten.

Stadiering

Bij vrijwel alle maligne solide tumoren is de anatomische stadiering volgens het TNM systeem de belangrijkste prognostische factor. Data over 5-jaars overleving in een studie van Carter et al bij 24.740 patiënten met borstkanker uit het Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) programma van de NCI lieten voor verschillende tumor grootte (< 2cm, 2-5 cm, > 5cm) een omgekeerde relatie zien tussen overleving en het aantal tumorpositieve lymfklieren ⁴. In deze studie werd een lineaire relatie gevonden tussen de tumor grootte en het percentage met klierpositieve ziekte. De onderverdeling naar 0, 1 tot 3, 4 tot 9, en 10 of meer klieren in relatie met prognose berust voorts o.a. op NSABP data van Fisher et al ^{5,6}. In een serie van 1606 patiënten zonder schildwachtklier procedure werd door Blancas bij een okselklierdissectie met minder dan 6 lymfklieren een slechtere overleving gevonden, waarschijnlijk door onderstadiering en een hoger percentage vermeende N0 patiënten ⁷. In de Nederlandse richtlijnen wordt gesteld dat bij een okselklierdissectie minimaal 10 lymfklieren gevonden moeten kunnen worden. Om de stratificatie van patiënten voor prognose en adjuvante therapie te verbeteren, publiceerde de American Joint Committee on Cancer (AJCC) in 2002 een nieuwe (6^e) TNM classificatie voor het mammacarcinoom, waarin de oude classificatie van N0 of N1 werd uitgebreid tot N0 t/m N3c ⁸. In deze classificatie is voorts een onderverdeling gemaakt in geïsoleerde tumorcellen in lymfklieren (< 0.2 mm, N0i+) en micrometastasen (0.2-2 mm, N1mi). Er zijn echter nog geen gegevens of dit klinische relevantie heeft bij de indicatiestelling voor adjuvante chemotherapie ⁹.

Risicogroepen

Bij adjuvante hormoontherapie weten we inmiddels dat de aanwezigheid van hormoonreceptoren vereist is voor een therapie-effect. Voor chemotherapie is het voorspellen van effect veel lastiger. Chemotherapie is echter de enige optie bij tumoren met negatieve hormoonreceptor- en her2-status. Het definiëren van risicogroepen bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom heeft tot doel om zo goed mogelijk te definiëren wie er baat heeft van adjuvante therapie en bij wie adjuvante therapie overbodig is. Er zijn geen aanwijzingen dat de gevoeligheid van een mammacarcinoom voor chemotherapie afhankelijk is van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen ¹⁰. Er van uitgaande dat een chemotherapieschema voor alle T- en N-stadia eenzelfde relatieve reductie geeft in sterfte, zal bij een grotere kans op afstandsmetastasen de absolute reductie van sterfte (lees: absolute winst in overleving) groter zijn. Dit impliceert ook dat het aantal patiënten dat overbehandeld wordt afneemt bij een hoger risico. In de EBCTCG meta-analyse worden de relatieve en absolute reductie in mortaliteit door adjuvante chemotherapie aangegeven naar leeftijd (tabel 1) en naar lymklier negatieve en -positieve ziekte (tabel 2) ¹⁰. Volgens de St. Gallen consensusmeeting in 2005 wordt de keuze tot adjuvante therapie bepaald aan de hand van 3 risico categorieën (tabel 3) en de mate van hormoongevoeligheid van de tumor (responsive, non-

responsive, uncertain)¹¹. Deze risicostratificatie werd bevestigd door de het expertpanel van St. Gallen 2007, omdat andere moleculaire risicistratificaties (m.u.v. her2-status) nog niet gevalideerd zijn¹².

Laag-risico ziekte

Patiënten met een T1a-bN0 tumor hebben een uitstekende prognose met een 10-jaars overleving van > 90%. De Nederlandse richtlijnen adviseren geen adjuvante therapie voor deze groep. Bij ongunstige prognostische factoren als graad 3 en lymfvasie wordt de prognose echter slechter. In een serie van Rosen et al daalde de 10-jaars recidiefvrije overleving van T1N0 tumoren van 91% voor graad 1 tumoren naar 78% voor graad 3 tumoren¹³. In een review van vooral retrospectieve studies pleiten Hanrahan et al dan ook voor adjuvante therapie bij deze subgroep¹⁴.

Hoog-risico ziekte

De vraag doet zich voor of bij hoog-risico ziekte de hogere responskans van meer intensieve chemotherapie opweegt tegen de hogere toxiciteit. Te denken valt dan aan toevoegen van taxanen, een groter aantal kuren, dose-dense behandeling of hoge dosis chemotherapie. In de Nederlandse 4+ studie werd in de groep met conventioneel behandelde adjuvante chemotherapie een 5 jaars ziektevrije overleving van 59% en van 51% gevonden voor patiënten met respectievelijk 4 tot 9 en met 10 of meer lymfkliermetastasen¹⁵. Behandeling met hoge dosis chemotherapie resulteerde in een niet-significante betere ziektevrije 5 jaarsoverleving van 65% (4-9 nll) en 61% (10+ nll) (HR0.84, p=0.076) en een significante verbetering in patiënten met her2-negatieve ziekte¹⁶. In de TAC-FAC studie gaf de behandeling met 6 kuren TAC een relatieve risicoreductie in recurrence van 34% en 21%, bij respectievelijk premenopauzale en postmenopauzale patiënten, met een absolute 5-jaars overlevingswinst van 6% voor alle patiënten¹⁷. Er valt op basis van subgroepanalyse geen eenduidig advies te geven over het meest optimale schema van chemotherapie bij hoog-risico ziekte. Ook in St Gallen in 2007 liepen de meningen uiteen, waarbij voor hoog-risico ziekte met negatieve hormoonreceptoren een voorkeur uitging naar een anthracycline-bevattend schema van 6 cycli, of een taxaanbevattend schema.

Referenties

- Bonnadonna G, Brusamolino, E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer: NEJM 1976;294:405-410
- Tancini G, Bonnadonna G, Valagussa P et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. J Clin Oncol 1983;1:2-10
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of CMF in positive node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-187
- Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983;52:1551-1557
- Nemoto T, Vana J, Bedwani RL et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 1980;45:2917-2924
- Blancas I, Garcia-Puche JL, Bermejo B, et al. Low number of examined lymph nodes in node-negative breast cancer is an adverse prognostic factor. Ann Oncol 2006;17:1644-1649
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-3636
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717
- Grabau D, Jensen MB, Rank F, et al. Axillary lymph node micrometastases in invasive breast cancer: national figures on incidence and overall survival. APMIS 2007; 115:828-837
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005;16:1569-1583
- Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007;18:1133-1144
- Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II

(TINIM0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989;7: 1239-1251

- Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage I; T1abN0M0): a review of the literature. J Clin Oncol 2006;24:2113-2122
- Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. NEJM 2003;349:7-16
- Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QG, et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. Ann Oncol 2006;17:588-96
- Martin M, Peinkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. NEJM 2005; 352: 2302-2313

Tabel 1. Resultaten van polychemotherapie vs geen chemotherapie in 4e EBCTCG meta analyse

	Jaarlijkse relatieve risicoreductie	Absolute risicoreductie na 15 jaar
Recidief		
< 50 jaar	36%	12.3%
50-59	23%	4.1%
Alle leeftijden	23%	
Mortaliteit		
< 50 jaar	30%	10.0%
50-59 jaar	15%	3.0%
Alle leeftijden	17%	

Tabel 2. Absolute risicoreductie voor recidief ziekte na 5 jaar, door polychemotherapie vs geen chemotherapie in 4e EBCTCG meta analyse

	Node-negative	Node-positive
Leeftijd < 50 jaar	9.9%	14.6%
Leeftijd 50-69 jaar	5.3%	5.9%

Tabel 3. San Gallen Consensus Guidelines

Risico categorie	Risico factoren
Laag	N- en ALLE volgende: pT tot max 2cm graad 1 geen peritumorale vasculaire invasie geen her2 overexpressie leeftijd vanaf 35 jaar
Intermediair	N- en tenminste 1 van de volgende: pT > 2 cm graad 2-3 peritumorale vasculaire invasie her2 overexpressie leeftijd < 35 jaar N+ (1-3 nll) EN geen her2 overexpressie
Hoog	N+ (1-3nll) EN her2 overexpressie N4+

Notities

Zijn er nog zinvolle hormonale opties na falen van tamoxifen en aromataseremmers?

H. de Graaf

Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Hormonale therapie of endocriene therapie bij mammacarcinoom is een behandeling met een lange historie. Zij is zeer effectief en voor de patiënt in het algemeen veel minder belastend dan chemotherapie. Grote voordelen van de meeste hormonale behandelingen in vergelijking tot de meeste chemotherapie is het per tablet thuis in kunnen nemen van de hormonale medicatie en de veel geringere belasting van controles middels bloedonderzoek en voor beoordeling van bijwerkingen naar het ziekenhuis moeten komen.

Bij gemetastaseerde ziekte wordt in het geval van keuze voor endocriene therapie als eerste gekozen voor een aromataseremmer (AI). Er is geen superioriteit van een van de bekende 3e generatie AI aangetoond. Ook valt soms de 1^e keuze nog op Tamoxifen.

Eerste lijns behandeling geeft respons percentages van 20-80% en daarboven stabiele ziekte bij 10-20% vd patiënten met oestrogen-receptor(ER) positieve tumoren. De responskans is afhankelijk van het aantal sites van metastasen, performancestatus, al of niet viscerale metastasen en ziektevrije interval. De responsduur ligt tussen 5 en 20 mnd, waarbij zowel clinical benefit en responsduur licht gunstiger is voor 1^e lijns AI. De 2e lijns hormonale therapie geeft bij patiënten, die gerespondeerd hebben op de 1^e lijns hormonale therapie vergelijkbare resultaten, waarbij er geen correlatie is tussen tijd tot progressie en 1^e of 2^e lijn. Het profiel van de patiënten, die gunstig zal reageren op chemotherapie is conform hormonale therapie. Of er voordat de overstap gemaakt wordt naar chemotherapie voor een 3^e, 4^e en evt zelfs 5^e lijns hormonale therapie gekozen moet worden hangt er in eerste instantie vanaf of de patiënt gerespondeerd heeft op de eerdere lijnen voor er weer progressie plaats vond. Indien de patiënt niet (meer) respondeert op hormonale therapie is de kans op reactie op chemotherapie nog even groot. ESMO richtlijnen mbt keuze /sequentie van hormonale behandeling laat de oncoloog over aan eigen vakkunst (ref 1).

Om de werking van hormonale therapie te begrijpen is het goed terug te gaan naar de hormonen, de receptor en de moleculaire gesprekken in de cel (ref 2).

De mogelijkheden bij postmenopauzale patiënten na AI en tamoxifen (progressie binnen 1 jaar na stop) zijn: discontinueren actuele hormonale middel, Selective ER Downregulators (SERD) zoals fulvestrant, Progestativa zoals medroxyprogesteronacetaat of megestrolacetaat, hoge dosis oestrogenen, androgenen en misschien is er ook weer toekomst voor de Progesteron Receptor antagonist (PRAs) zoals onapristone en PR modulatoren (PRMs). De studies hiermee lieten effectiviteit zien, maar werden ivm hepatotoxiciteit gestaakt. Bij pre/ perimenopauzale patiënten daarnaast als optie gonadotrofine-releasing hormone (GnRH), dubbelzijdige adnexitomie of bestraling van de adnexe. De 2^e-4^e generatie Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) hebben na de 1^e generatie SERM tamoxifen geen aangetoonde toegevoegde waarde en switchen hiernaar wordt afgeraden. Het switchen binnen de 3^e generatie AI van 2e lijns letrozole of anastrozole naar 3^e lijns exemestane is wel rationeel. In 3^e lijn is de responskans 20% met clinical benefit van 38% met een mediane responsduur in die geselecteerde patiënt groep van 20 mnd. (ref 3) Fulvestrant is in 1^e en 2^e lijn vergeleken met Tam en AI en equivalent bevonden. Nadeel is dat fulvestrant alleen in intramusculaire vorm maandelijks toegediend kan worden. In 3^e –5^e lijn werd fulvestrant gebruikt in een compassionate use programma bij 54 patiënten. Hierbij 9.3% respons en clinical benefit 38.9% met een tijd tot progressie van 6.4 maanden (ref 4). Interessante ontwikkelingen zijn combinaties van SERM of AI met trastuzumab, cox2 remmers, TyrosineKinase remmers (TK) en angiogeneseremmers.

Conclusie

Bij geselecteerde patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom zijn er na AI en Tamoxifen zeker zinvolle opties tot verdere hormonale behandeling.

Referenties

1. Recurrent or metastatic breast cancer± ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2007,18 supplement 2: ii9-iii1.
2. Osborne C. Kent, Schiff Rachel. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications.

JCO 2005, 23:1616-1622.

3. Gennatas C, Michalaki V, Carvounes E ea. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on letrozole or anastrozole. A phase II trial conducted by the Hellenic Group of Oncology (HELGO) . Tumori 2006, 92;13-7
4. Mineritsch B, Psenak O, Mayer P ea. Fulvestrant ("Faslodex") in heavily pretreated postmenopausal patients with advanced breast cancer: single centre clinical experience from the compassionate use programme. Breast Cancer Res Treat 2007, feb13.

Notities

Notities

Is er nog bewezen zinvolle 3e tot en met 7e lijns chemotherapie?

V.C.G. Tjan-Heijnen

academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Inleiding

Patiënten met een op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom kunnen met meerdere soorten en lijnen systeemtherapie behandeld worden. Het doel is levensverlenging met verbetering van kwaliteit van leven. Dat laatste wordt bereikt door te streven naar een gunstige balans tussen bijwerkingen van behandelingen enerzijds en klachten van de tumor anderzijds. Idealiter willen we de patiënt zo lang mogelijk 'goed' in leven houden, met pas in de laatste fase een (snelle) achteruitgang in plaats van een lange lijdensweg met geleidelijke achteruitgang. In veel landen is de overleving van patiënten met gemetastaseerde ziekte de afgelopen decennia sterk verbeterd dankzij de toenemende mogelijkheden van systeemtherapie. In de dagelijkse praktijk zien we dat patiënten bovendien langer actief midden in het leven staan, mede dankzij ondersteunende maatregelen als bisfosfonaten, en andere therapieën als radiotherapie en eventueel chirurgie.

De meest gehanteerde indeling in beschikbare systemische antitumortherapieën is:

1. hormoontherapie bij hormoonreceptor positieve tumoren; 2. chemotherapie onafhankelijk van de hormoonreceptorstatus, maar wel afhankelijk van conditie, co-morbiditeit en leeftijd van de patiënt; en 3. doelgerichte therapieën, zoals bij HER2 positieve tumoren trastuzumab en lapatinib, en zoals in de nabije toekomst de angiogeneseremmers (overigens zonder specifiek selectie criterium zoals bij doelgerichte therapie in engere zin verondersteld zou kunnen worden). Deze lezing beperkt zich tot de waarde van meerdere lijnen chemotherapie bij het gemetastaseerd mammacarcinoom.

Wanneer chemotherapie?

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien de hormoonreceptoren negatief zijn, de hormonale therapie niet meer effectief is of de ziekte snel progressief en daarmee levensbedreigend is. Het is goed om te beseffen, dat aanwezigheid van viscerale metastasen op zichzelf niet een reden is om met chemotherapie te starten indien de tumor hormoonreceptor positief is en langzaam lijkt te groeien. De kans op respons van een hormoononvoelige tumor is met chemotherapie namelijk zeker niet groter dan met endocriene therapie. Enkel vanwege het feit dat met chemotherapie meestal sneller resultaat wordt bereikt, heeft dit de voorkeur bij agressieve - snelgroeiende - tumoren.

Wat is het resultaat van behandelen?

De kans op een respons met de standaard chemotherapie schema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8 tot 12 maanden. Bij een kwart van de patiënten wordt stabiele ziekte als beste resultaat bereikt. Bij volgende lijnen van chemotherapie neemt de kans op respons en de duur van respons af.

Er zijn veel middelen effectief bij borstkanker: anthracyclines, taxanen, cyclofosfamide, methotrexaat, 5-fluorouracil, capecitabine, vinorelbine, gemcitabine, liposomaal doxorubicine, etc. Meestal wordt er initieel gekozen voor een middel of combinatie van middelen met de hoogste kans op respons. Slechts in enkele gerandomiseerde studies is sequentiële behandeling overigens direct vergeleken met de combinatie van de middelen. Het algemene beeld wat hieruit naar voren komt is dat ondanks hogere responspercentages en een langere ziektevrije overleving met combinatietherapie er meestal geen verschil in totale overleving wordt gezien.

Advies voor de dagelijkse praktijk

De dilemma's in de dagelijkse praktijk zijn derhalve: geef ik aan deze patiënte een gecombineerde behandeling of kies ik voor een sequentiële behandeling, welke volgorde van behandeling is bij deze patiënte het meest geschikt, en ten slotte, wanneer is het niet meer opportuun om nog een volgende lijn chemotherapie aan te bieden. In feite is er geen standaard advies mogelijk. In elk geval is voor een goed advies, een goede inschatting van prognose - op basis van onder andere uitbreiding en lokalisatie van de metastasen - en daarmee samenhangend de kans op respons en bijwerkingen cruciaal.

Indien de conditie, leeftijd en co-morbiditeit het toelaat wordt er meestal gekozen voor een 1^e en 2^e lijns schema met de hoogste kansen op respons. Anthracyclines (bijvoorbeeld in een combinatieschema: AC, FAC

of FEC) en taxanen behoren tot de meest effectieve middelen tegen borstkanker. Patiënten die in de eerste lijn behandeld zijn met anthracycline-bevattende therapie en die hiervoor resistent zijn geworden komen in aanmerking voor behandeling met taxanen als tweedelijns chemotherapie. De responskans in de 2e lijn varieert van 20-50% met een mediane responsduur van 3-5 maanden.

Soms kan een patiënt of arts er echter de voorkeur aan geven om met een 'theoretisch' minder effectieve therapie in de 1e lijn te starten vanwege een milder toxiciteitsprofiel, bijvoorbeeld minder kans op haaruitval, hartschade of polyneuropathie. Het is niet uitgezocht of dit beleid nadelig is voor de duur en kwaliteit van overleving.

Patiënten die eerder zijn behandeld met een anthracycline en een taxaan komen bij progressie in aanmerking voor CMF (bij voorkeur het klassieke schema, eventueel het 3-wekelijkse intraveneus schema) of hernieuwde behandeling met een anthracycline (let op cumulatieve dosis) of taxaan, bijvoorbeeld na eerdere respons met lange behandelingsvrije periode van tenminste 6-12 maanden. Bij patiënten met een goede performance status kan vervolgens behandeling met vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, liposomaal doxorubicine of mitoxantrone worden overwogen, meestal als sequentiele monotherapieën. De volgorde van behandeling wordt hierbij steeds meer bepaald door het toxiciteitsprofiel.

Vooraf patiënten die op de eerste 2 lijnen van chemotherapie goed hebben gereageerd met relatief weinig bijwerkingen, komen in aanmerking voor 3e en verdere lijns chemotherapie. Een kleine groep patiënten met een chemosensitieve tumor zal uiteindelijk toekomen aan een 7e lijns chemotherapie. Daarmee kan de vraag of 3e tot en met 7e lijns chemotherapie zinvol is, met de nodige nuancering bevestigend beantwoord worden.

Notities

Notities

Progressie tijdens trastuzumab; wat nu?

S.C. Linn, G.S. Sonke

Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding

Blokkering van de epidermale groeifactor receptor 2 (ErbB-2/HER2) remt de signaaltransductie en proliferatie van tumoren die overexpressie van deze receptor vertonen¹. De behandeling van borstkanker met trastuzumab (Herceptin®) is gebaseerd op dit mechanisme. Een aanzienlijk deel van HER2 positieve tumoren is echter resistent tegen trastuzumab of ontwikkelt resistentie gedurende de behandeling². Bovendien kan met name cardiotoxiciteit aanleiding geven tot dosisaanpassing of zelfs staken van de behandeling^{3,4}. Alternatieve middelen om HER2 gemedieerde signaaltransductie te remmen zijn daarom gewenst. Lapatinib is een tyrosine kinase remmer van zowel de HER1 als HER2 receptor activiteit, waar momenteel veel belangstelling voor bestaat als aanvulling op of alternatief voor trastuzumab. Op basis van een grote Amerikaanse studie is lapatinib in combinatie met capecitabine onlangs door de Food and Drug Administration (FDA) geregistreerd voor de behandeling van HER2 positief, trastuzumab resistent, gemetastaseerd mammacarcinoom⁵. Ook bij andere solide tumoren is onderzoek gaande naar de effectiviteit van lapatinib.

Werking van lapatinib

Lapatinib (GW572016, Tyverb®; GlaxoSmithKline (GSK)) is een orale tyrosine kinase remmer gericht op zowel de HER1 als de HER2 receptor. Lapatinib bindt reversibel aan de intracellulair gelegen ATP-bindingsplek van de HER1 en HER2 receptoren, blokkeert daardoor phosphorylering en voorkomt activatie van verschillende signaleringscascades zoals Erk1/2 en PI3K/Akt. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt drie tot zes uur na inname. De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 24 uur⁶. Metabolisering vindt grotendeels plaats via cytochroom CYP3A4/5. Excretie geschiedt via feces en er is minimale renale klaring. Lapatinib heeft in vergelijking met andere tyrosine kinase remmers een langdurige binding ($t_{1/2} > 24$ uur)⁷. Een dagelijkse dosering van tenminste 1200 mg geeft in vitro meer dan 90% remming van HER2 activiteit⁸.

Fase I studies en veiligheid

Lapatinib wordt over het algemeen goed verdragen. Verschillende fase I studies hebben de veiligheid van lapatinib onderzocht, zowel als monotherapie als in combinatie met conventionele chemotherapie. Zie voor een overzicht van fase I studies de artikelen van Moy en Goss^{9,10}. De gebruikelijke dosering van lapatinib is 1000-1500 mg, verdeeld over één of twee dagelijkse giften, zonder onderbreking. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree (40%), huiduitslag (30%), misselijkheid (15%) en vermoeidheid (10%)⁹. Vrijwel alle bijwerkingen zijn mild (graad I of 2) en leiden zelden tot dosisaanpassingen.

Milde vormen van diarree komen veelvuldig voor bij gebruik van lapatinib. Combinatiebehandeling met andere middelen die ook diarree geven (bv. capecitabine) verergert de toxiciteit. Diarree kan gewoonlijk goed met loperamide worden behandeld en geeft zelden aanleiding tot dosisaanpassing.

Cardiale functie

Uit de ervaringen die zijn opgedaan met trastuzumab is gebleken dat controle van de cardiale functie belangrijk is bij patiënten met HER2 gerichte therapie. Monotherapie met trastuzumab leidt tot een afname van de linker ventrikel ejectionfracctie (LVEF) in 5%-7% van de patiënten en tot NYHA klasse III/IV hartfalen in 2%-5%^{4,11}. Deze percentages zijn hoger na voorgaande of simultane behandeling met anthracyclines¹. Een mogelijke verklaring is dat HER2 signalering betrokken is bij herstelmecanismen na beschadiging van myocyten. In een gecombineerde analyse van 3000 patiënten die in verschillende studies met lapatinib zijn behandeld lag het percentage LVEF daling beduidend lager (1%) dan beschreven met trastuzumab^{2,13}. Subanalyse liet geen verschil zien in het optreden van hartfalen tussen patiënten met en zonder voorbehandeling met anthracyclines en/of trastuzumab. Symptomatische afname van LVEF werd in 0,1% beschreven en was vaak reversibel binnen enkele maanden. Deze incidentie van LVEF afname is overigens lager dan in een vergelijkbare populatie gezonde vrouwen. Op dit moment zijn er dus geen harde aanwijzingen dat lapatinib de hartfunctie nadelig beïnvloedt. Desalniettemin blijft voorzichtigheid geboden en wordt regelmatige controle van ejectionfracctie geadviseerd tijdens behandeling.

Studies bij mammacarcinoom

Op dit moment zijn slechts weinig studieresultaten met lapatinib gepubliceerd anders dan in abstractvorm. Veel gegevens moeten daarom met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Drie fase 2 studies met monotherapie lapatinib na eerdere progressie onder trastuzumab lieten respons of stabilisatie van ziekte zien bij 14%-50% van de patiënten¹⁴⁻¹⁶. In een andere studie zorgde behandeling met monotherapie lapatinib voor een respons bij de helft van de patiënten met mastitis carcinomatosa²⁰. Opvallend in deze studie was dat overexpressie van HER2 - maar niet van HER1 - geassocieerd was met een hogere responskans. Bij patiënten met hersenmetastasen na voorgaande trastuzumab behandeling repondeerde 8% met een geobjectieerde afname van centraal zenuwstelsel lokalisaties⁸.

Een belangrijke en gepubliceerde fase 3 studie randomiseerde tussen capecitabine met lapatinib versus capecitabine monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom na eerdere behandeling met anthracyclines, taxanen en trastuzumab¹⁹. Een geplande interim analyse toonde een evident verschil in mediane tijd tot progressie (TTP), wat leidde tot vroegtijdige beëindiging van de studie. De mediane TTP met combinatietherapie bedroeg 37 weken versus 20 weken met alleen capecitabine ($p = 0.00$). Het responspercentage was 23% ten opzichte van 14%. Op basis van deze studie is de combinatie capecitabine met lapatinib geregistreerd door de FDA. Europese registratie is aangevraagd.

Momenteel zijn er meerdere fase 3 studies geopend waarin patiënten worden behandeld met verschillende combinaties chemotherapie met of zonder lapatinib en trastuzumab (zie voor een overzicht de artikelen van Moy en Goss^{9,10}). Helaas laten de resultaten van deze studies nog op zich wachten. Ook is er nog geen rechtstreekse vergelijking tussen lapatinib en trastuzumab in de gemetastaseerde setting. Het is daarom opmerkelijk dat recent wel een grote internationale studie is gestart, waarin lapatinib met trastuzumab wordt vergeleken als onderdeel van de adjuvante behandeling (ALTTO trial). In deze vier armige trial is tevens een combinatie behandeling lapatinib met trastuzumab en een sequentiële arm lapatinib gevolgd door trastuzumab opgenomen. Gelet op de veelbelovende resultaten van lapatinib alsook van andere targeted therapy is het aantrekkelijk om deze middelen zo snel mogelijk in de vroege behandeling van tumoren in te zetten. Het vraagt echter om goede 'early stopping rules', om middelen in een adjuvante setting te onderzoeken voordat de effectiviteit in gemetastaseerde setting is uitgekristalliseerd.

Conclusies

Lapatinib is een veelbelovende remmer van zowel HER1 als HER2 receptor activiteit. Met name bij het mammacarcinoom zijn hoopvolle resultaten bereikt, waarbij duidelijk is dat ook patiënten die resistent zijn voor trastuzumab voordeel kunnen hebben van lapatinib. Bij andere solide tumoren zijn de resultaten minder hoopgevend, hoewel definitieve resultaten van de meeste studies nog niet zijn gepubliceerd. Verrassenderwijs lijkt er geen duidelijke relatie tussen HER1 overexpressie en reponskans aanwezig. Er is wel een duidelijke relatie met HER2 overexpressie. Lapatinib wordt vrijwel zonder uitzondering goed verdragen zowel als monotherapie als in combinatie met andere middelen.

In de nabije toekomst zullen meer tyrosine kinase remmers op de (onderzoeks)markt verschijnen. De effectiviteit van panHER(1-4) remmers en van irreversibele remmers wordt met spanning afgewacht. Ondanks de fraaie resultaten, nu ook bij lapatinib, blijft er echter voorzichtigheid geboden om deze nieuwe middelen in een voortijdig stadium in adjuvante setting te testen. Dergelijke adjuvante studies zouden bij voorkeur moeten zijn gebaseerd op de resultaten van gedegen vergelijkende studies in een gemetastaseerde setting ten opzichte van middelen met een bewezen activiteit.

Referenties

1. Slamon,D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344, 783-792 (2001).
2. Valabrega,G., Montemurro,F. & Aglietta,M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 18, 977-984 (2007).
3. Hudis,C. Trastuzumab - mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357, 39-51 (2007).
4. Seidman,A. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20, 1215-1221 (2002).
5. Geyer,C. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355, 2733-2743 (2006).

6. Burris,H. et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 23, 5305-5313 (2005).
7. Wood,E. et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 64, 6652-6659 (2004).
8. Burris,H. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 9, 10-15 (2004).
9. Moy,B. & Goss,P.E. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist* 11, 1047-1057 (2006).
10. Moy,B. & Goss,P. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 12, 756-765 (2007).
11. Piccart-Gebhart,M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353, 1659-1672 (2005).
12. Perez,E.A., et al. Results of an analysis of cardiac function in 2,812 patients treated with lapatinib. *J Clin Oncol* 24, 538 (2006).
13. Storniolo,A.M. et al. Cardiac safety in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated with lapatinib (L) and trastuzumab (TRA). *J Clin Oncol* 25, 514 (2007).
14. Burstein,H. et al. A phase II, open-label, multicenter study of lapatinib in two cohorts of patients with advanced or metastatic breast cancer who have progressed while receiving trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol* 15, A1040 (2004).
15. Blackwell,K.L. et al. A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22, 3006 (2004).
16. Iwata,H., Toi,M. & Fujiwara,Y. Phase II clinical study of lapatinib (GW572016) in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100, abstr 1091, (2006).
17. Spector,N.L. et al. EGF103009, a phase II trial of lapatinib monotherapy in patients with relapsed/refractory inflammatory breast cancer (IBC): clinical activity and biologic predictors of response. *J Clin Oncol* 24, 502 (2006).
18. Lin,N.U. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 24, 503 (2006).
19. Geyer,C. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355, 2733-2743 (2006).

Notities

Notities

Verkorte IB tekst Aranesp

Aranesp SureClick 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 en 500 microgram

Samenstelling: Aranesp SureClick (voorgevulde pen) of Aranesp voorgevulde spuit bevat als actieve ingrediënt darbepoetin alfa. SureClick voor s.c. gebruik. **Indicaties:** Behandeling van anemie t.g.v. chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen \geq 11 jaar. Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeeloid maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen. **Dosering en wijze van toediening:** *Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie:* Correctiefase: aanvangsdosis is 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ één injectie éénmaal per week. Patiënten die geen dialyse ondergaan kan als alternatief een startdosering van 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ één injectie per twee weken bij voorkeur s.c. worden toegediend. Bij onvoldoende Hb stijging de dosis met ca. 25% verhogen. Dosisverhogingen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken. Indien Hb stijging $>$ 1,6 mmol/l per 4 weken, de dosering verminderen met 25 tot 50%. Onderhoudsfase: Toediening van één injectie éénmaal per week of per twee weken continueren. Dialysepatiënten die overschakelen van Aranesp eens per week naar eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als streefwaarde Hb met dosering van eens per twee weken is bereikt, kan aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, een cumulatieve dosering eens per maand s.c. worden toegediend. Hierna titreren om Hb op streefwaarde te houden. Indien dosisaanpassing is vereist om Hb op gewenste niveau te houden, de dosis met ongeveer 25% wijzigen. NB: Bij correctiefase en/of onderhoudsfase: Bij een Hb stijging van $>$ 1,25 mmol/l in 4 weken dosis verminderen met ca. 25% afhankelijk van stijgingsgraad. Bij een Hb $>$ 8,7 mmol/l de behandeling onderbreken tot Hb $<$ 8,1 mmol/l. Vervolgens opnieuw starten met dosis ca. 25% lager dan voorheen. Na dosisaanpassing of switch van r-HuEPO naar Aranesp het Hb per week of 2 weken controleren. Tijdens onderhoudsfase dosis niet vaker dan eens per 2 weken wijzigen. Bij wijziging toedieningsweg dezelfde dosis handhaven en Hb eens per week of 2 weken controleren. Patiënten die 1, 2 of 3 maal per week r-HuEPO ontvangen, kunnen overschakelen op Aranesp éénmaal per week of éénmaal per twee weken. *Behandeling van anemie bij patiënten met kanker:* Aranesp s.c. toedienen aan patiënten met anemie. De aanbevolen startdosering is 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) éénmaal per 3 weken. Indien onvoldoende klinische respons na 9 weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is. Alternatieve dosering van 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ éénmaal per week. De therapie beëindigen na 4 weken na het einde van de chemotherapie. De Hb-concentratie dient te worden verlaagd met 25-50%. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa. r-HuEPO of één van de hulpstoffen. Slecht gecontroleerde hypertensie. **Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:** *Algemeen:* Voor een effectieve erythropoëse, de ijzerstatus evalueren bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. Een supplementaire ijzertherapie kan noodzakelijk zijn. Erythrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erythropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erythropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Patiënten met vermoede of bevestigde neutraliserende antilichamen t.g.v. erythropoëtine niet overzetten op Aranesp. Gegevens van patiënten met een actieve leveraandoening ontbreken. Aranesp met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid betrachten bij sikkelcelanemie of epilepsie. *Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie:* ijzersuppletie als serumferritinespiegel $<$ 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of als transferrinesaturatie $<$ 20%. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, streefwaarde van Hb individueel bepalen. Bij deze patiënten een bovengrens van 7,4 mmol/l nastreven, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) anders bepalen. De kaliumspiegels regelmatig controleren tijdens de behandeling. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot normale spiegels. *Behandeling van anemie bij patiënten met kanker:* Bij solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten Hb $>$ 13 g/dL dosisaanpassing volgen teneinde potentiële risico op thrombo-embolische gebeurtenissen te minimaliseren. Aantal bloedplaatjes en Hb dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheid dat epoëtines de groei van elk type maligniteit zou kunnen stimuleren. **Interacties:** De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Er is een mogelijkheid op interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine en tacrolimus. Indien darbepoëtine alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, bloedspiegels van deze geneesmiddelen controleren en de dosering aanpassen als het Hb stijgt. **Zwangerschap en borstvoeding:** Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Aranesp niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding. **Bijwerkingen:** *Algemeen:* zelden potentieel ernstige allergische reacties incl. huiduitslag, urticaria en kortademigheid. *Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie:* hoofdpijn, hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt, niet geassocieerd met de Hb concentratie of de snelheid van toename van de Hb concentratie. Ongemak op injectieplaats voornamelijk na de eerste injectie. In geïsoleerde gevallen: erythrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erythropoëtine antilichamen. *Behandeling van anemie bij patiënten met kanker:* artralgie, perifere oedeem, pijn op de injectieplaats, thrombo-embolische reacties. **Verpakking:** SureClick: Leverbaar in sterktes 20, 40, 60, 80, 100, 130, 150, 300 en 500 microgram verpakking à 1 stuk. Voorgevulde spuiten: Aranesp 300 en 500 microgram verpakking à 1 stuk; resterende sterktes verpakking à 4 stuks. EU-registratienummers: EU/1/01/185/002-073. **Aflevering en vervoeding:** U.R. Aranesp wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie Z-index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.

Amgen BV te Breda, tel. 076-5732500.

mei 2007

Referenties: 1. Canon JL, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:273-284. 2. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer. 2004;40:2201-2216.

AMGEN
Oncology

Aranesp
(darbepoetin alfa)

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE ARIMIDEX®

Farmaceutische vorm en samenstelling: Arimidex® filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol per tablet. **Farmaceutische groep:** Selectieve niet-steroïde aromataseremmer. **Indicatie:** De adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met een niet-gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom. De behandeling van inoperabel of gemetastaseerd hormoongevoelig mamma-carcinoom 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 oestrogenspiegels 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), stemmingsstoornissen; soms 1:100–1:1.000: anorexia, hypercholesterolemie, slaperigheid, braken; zeer zelden <1:10.000: allergische reacties zoals angiooedeem en Steven-Johnson syndroom; veneuze tromboembolische gebeurtenissen (diep veneuze trombose, longembolie), erythema multiformae. 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. IB1-tekst Arimidex® goedgekeurd 26 augustus 2004. **Voor overige informatie en literatuurservice:** AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

HET KLEINSTE RISICO
OM WEER BORSTKANKER
TE ONTWIKKELEN
IS ALTIJD TE GROOT

Arimidex®




Productinformatie behorende bij advertentie
elders in dit blad

samenstelling en afleveringsvormen Eprex is een steriele injectievloeistof met epoëtine alfa. Eprex is beschikbaar in voorgevulde spuiten met 1000 I.E./0,5ml, 2000 I.E./0,5ml, 3000 I.E./0,3ml, 4000 I.E./0,4ml, 6000 I.E./0,6 ml, 8000 I.E./0,8 ml, 10.000 I.E./ml of 40.000 I.E./ml. **indicaties en dosering** Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassen en pediatrie hemodialysepatiënten en bij volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. Behandeling van ernstige anemie van renale oorsprong met klinische symptomen bij volwassen predialysepatiënten. Behandeling van anemie en vermindering van transfusiebehoeften bij volwassen patiënten die chemotherapie krijgen voor solide tumoren, kwaadaardige lymfomen of multipel myeloom, en met risico op transfusie vastgesteld op basis van de algemene toestand van de patiënt. Ter verhoging van de opbrengst aan autooloog bloed van patiënten in een autooloog bloeddonatieprogramma. Om blootstelling aan allogene bloedtransfusies te beperken. De dosering is afhankelijk van de aandoening. Het is van uiterst belang voor toediening de uitgebreide productinformatie te lezen. **contra-indicaties** Hypertensie die niet onder controle is. Alle contra-indicaties die verband houden met autoologe bloeddonatieprogramma's moeten in acht worden genomen bij patiënten die hiervoor ook epoëtine alfa krijgen toegediend. Overgevoeligheid voor het product of een van zijn bestanddelen. Het gebruik van epoëtine alfa bij patiënten bij wie vooraf geen voorraad autooloog bloed werd verzameld en bij wie een majeure, electieve, orthopedische heelkundige ingreep is gepland, is gecontra-indiceerd bij een ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de arteria carotis of de bloedvaten van de hersenen. De behandeling is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die recentelijk een myocardinfarct of cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt. Patiënten die om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kunnen krijgen. Patiënten die erythrocytaire aplasie ontwikkelen gedurende de behandeling met een willekeurig erythropoëtine, mogen geen Eprex of een ander erythropoëtine toegediend krijgen. **waarschuwingen** De snelheid waarmee het hemoglobinegehalte mag toenemen, schommelt rond 0,62 mmol/l/maand (1g/dl/maand) en mag de 1,25 mmol/l/maand (2 g/dl/maand) niet overschrijden om de risico's voor een toename van hypertensie te beperken. Zie ook de uitgebreide productinformatie. **interacties** Er zijn geen gegevens die aantonen dat epoëtine alfa invloed heeft op het metabolisme van andere geneesmiddelen. Indien epoëtine alfa gelijktijdig met ciclosporine wordt gebruikt, dienen de bloedspiegels van ciclosporine te worden gevolgd en moet de dosis van ciclosporine worden aangepast wanneer het hematocriet stijgt. **zwangerschap en borstvoeding** Er werden tot op heden geen adequate en goed gecontroleerde studies tijdens de zwangerschap bij de mens uitgevoerd. Dierexperimentale studies toonden reproductietoxiciteit aan. Dit heeft als gevolg dat bij zwangere vrouwen of patiënten die borstvoeding geven en die aan een autooloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep deelnemen, het gebruik van epoëtine alfa niet wordt aangeraden. **bijwerkingen** De meest beschreven bijwerking tijdens een epoëtine alfa-behandeling is een dosisafhankelijke verhoging van de bloeddruk of een toename van een bestaande hypertensie. Deze bloeddrukstijging kan met geneesmiddelen worden behandeld. Controle van de bloeddruk wordt derhalve aanbevolen, vooral bij aanvang van de therapie. Incidenteel kunnen zich bij patiënten met normale of lage bloeddruk een hypertensieve crisis met encefalopathische symptomen (bijv. hoofdpijn en verwardheid) en tonisch-klonische aanvallen voordoen; een intensieve medische behandeling is dan noodzakelijk. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan patiënten met plots optredende, migraine-achtige hoofdpijn als mogelijk sein voor bovengenoemde symptomen. Er kunnen zich, vooral bij het begin van de behandeling, griep-achtige symptomen voordoen, zoals hoofdpijn, gewrichtspijn, gevoel van zwakte, duizeligheid en vermoeidheid. Trombocytose komt zelden voor. Shunt-trombose kan zich voordoen, vooral bij patiënten die een neiging hebben tot hypotensie of bij wie de arterioveneuze fistulae complicaties vertonen (bijv. stenose, aneurysmata, etc.). Een regelmatige shunt-revisie en tromboseproylaxe, bijvoorbeeld door het toedienen van acetylsalicylzuur, wordt bij deze patiënten aanbevolen. Antilichaam-gemedieerde erythrocytaire aplasie werd gemeld na maanden- tot jarenlange behandeling met Eprex. **prijzen** Volgens Z-Index. **vergoeding** Volledige vergoeding. **uitgebreide productinformatie** Op verzoek beschikbaar. **datum** mei 2007.



Internet: www.janssen-cilag.nl, E-mail: cbi@jacnl.jnj.com,
Telefoon: 0800-020 21 22

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Herceptin®

Samenstelling: Herceptin (trastuzumab) is een recombinant gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactor receptor-2 (HER2). Herceptin wordt geleverd als poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie. 1 injectieflacon bevat 150 mg trastuzumab. **Indicatie:** Herceptin is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker met tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen. Als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening zijn behandeld met tenminste twee chemotherapie-schemas. Voorafgaande therapie moet tenminste een anthracyclinederivaat en een taxoid hebben omvat tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze therapieën. Ook moeten hormoonreceptor positieve patiënten niet (meer) reageren op hormoontherapie tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze therapie. In combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een anthracyclinederivaat niet geschikt is. In combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie. In combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van post-menopauzale patiënten met hormoonreceptor positieve gemetastaseerde borstkanker, die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab. Herceptin is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing). Herceptin dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten bij wie de tumoren ofwel een overexpressie van HER2 vertonen of een HER2 genamplificatie hebben zoals aangegevend met een accurate en gevalideerde assay. **Contra-indicaties:** Patiënten met bekende overgevoeligheid voor trastuzumab, muriene eiwitten of een der hulpstoffen. Patiënten met ernstige dyspnoe in rust te wijten aan complicaties tengevolge van een voortgeschreden maligniteit of bij wie aanvullende zuurstoftoediening is vereist. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosering Herceptin voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker is een initiële oplaaddosis van 4 mg/kg lichaamsgewicht gevolgd door een wekelijkse dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht te beginnen één week na de oplaaddosis. Herceptin wordt toegediend middels een intraveneuze infusie over 90 minuten. De patiënten dienen tenminste gedurende zes uur na het begin van de eerste infusie en gedurende twee uur na het begin van de vervolginfusies te worden gecontroleerd op symptomen als koorts en rillingen of andere infusie gerelateerde symptomen. Als de initiële oplaaddosis goed werd verdragen, kunnen de vervolgdoses worden toegediend middels een infusie over 30 minuten. De aanbevolen dosering Herceptin voor de behandeling van vroege borstkanker is een initiële oplaaddosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door 6 mg/kg lichaamsgewicht 3 weken later en vervolgens 6 mg/kg herhaald met intervallen van 3 weken, toegediend als infusies gedurende ongeveer 90 minuten. **Waarschuwingen:** Het gebruik van Herceptin is in verband gebracht met cardiotoxiciteit (hartfalen). Bij alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling dient zorgvuldige cardiale controle plaats te vinden. Het risico op cardiotoxiciteit is het hoogst wanneer Herceptin gebruikt wordt in combinatie met anthracyclinederivaten. Herceptin en anthracyclinederivaten dienen momenteel niet gecombineerd te worden gebruikt. Indien mogelijk dienen artsen een therapie op basis van anthracyclinederivaten te vermijden tot 24 weken na het stoppen van de Herceptinbehandeling. Ernstige bijwerkingen waaronder infusiereacties, overgevoeligheid, allergie-achtige reacties en pulmonale gebeurtenissen zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Herceptin. Alle patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met Herceptin, maar vooral diegenen die eerder blootgesteld zijn aan een anthracyclinederivaat en cyclofosfamide (AC), dienen voorafgaand aan de behandeling een cardiaal onderzoek te ondergaan met inbegrip van anamnese en lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram of een MUGA-scan of MRI. Een formeel cardiologisch onderzoek dient overwogen te worden bij patiënten bij wie er na het cardiaal onderzoek voorafgaand aan de behandeling cardiovasculaire ongerustheden zijn. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het behandelen van patiënten met symptomatisch hartfalen, hypertensie in de anamnese of vastgestelde coronaire vaatziekte, en bij patiënten met vroege borstkanker en met een LVEF van 55% of minder. **Bijwerkingen:** Tijdens de eerste infusie met Herceptin worden gewoonlijk rillingen en/of koorts waargenomen. Andere tekenen en/of symptomen kunnen omvatten: misselijkheid, hypertensie, braken, pijn, rigor, hoofdpijn, hoesten, duizeligheid, uitslag, asthenie. De symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig ernstig en komen minder vaak voor bij de volgende Herceptininfusies. Allergische reacties, anafylaxie en anafylactische shock, urticaria en angio-oedeem optredend tijdens de eerste infusie met Herceptin, zijn zelden gemeld. Enkele gevallen van pulmonale infiltraten, pneumonie, pulmonale fibrose, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonaal oedeem en acute respiratory distress syndrome (ARDS) ademhalingsinsufficiëntie zijn zelden gemeld. Deze orthopne, toegenomen hoest, pulmonaal oedeem en S3-galopritme, zijn waargenomen bij met Herceptin behandelde patiënten. WHO Graad III of IV levertoxiciteit werd waargenomen en ook diarree kwam regelmatig voor. Febriële neutropenie zou voor kunnen komen met de combinatie Herceptin en docetaxel. **Alleverstatus:** U.R. **Datum:** [04/2007]

Referenties

1. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792
2. Marty M, et al. JCO 2005. Efficacy and Safety of Trastuzumab (Herceptin®) combined with docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) administered as First Line treatment: results of a randomised phase II trial by the M77001 Study group.
3. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *NEJM* [2005] vol 353 (nr 16). 1673-1684.
4. Smith I, et al. 2-years follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

Uitgebreide informatie is op verzoek beschikbaar bij Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2A, 3446 GR Woerden.
Tel. 0348-438061, E-mail: info@roche.nl www.roche.nl



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise

Verkorte Productinformatie TAXOTERE 20 en 80 mg

Samenstelling: TAXOTERE® concentraat voor oplossing voor infusie 40 mg/ml, 0,5 en 2 ml bevatten respectievelijk 20 of 80 mg docetaxel-oplossing in polysorbitaal 80. Oplossen in respectievelijk 1,5 en 6 ml Oplosmiddel voor Taxotere, 13% (g/g) ethanol in water voor injectie. **Indicaties:** TAXOTERE in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide is bestemd voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabel klierpositief borstkanker. TAXOTERE in combinatie met doxorubicine: behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met trastuzumab voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bij tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen en die voor de gemetastaseerde aandoening nog niet zijn behandeld met chemotherapie. TAXOTERE in combinatie met capecitabine voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. TAXOTERE monotherapie: behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker of niet-kleincellig longkanker, nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald. TAXOTERE in combinatie met cisplatine voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met prednison of prednisonol voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerde prostaatkanker. TAXOTERE in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde maagkanker, inclusief overgang maag naar slokdarm, die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal gevorderde plaveiselcelkanker in het hoofd-halsgebied. **Dosering:** TAXOTERE wordt toegediend als een 1-uurs infuus, elke 3 weken. Bij adjuvante behandeling van operabel klierpositief borstkanker, 75mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50mg/m² en cyclofosfamide 500mg/m². Voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker 100 mg/m² bij monotherapie. In de eerstelijns-behandeling 75 mg/mm² in combinatie met doxorubicine (50 mg/mm²). In combinatie met trastuzumab, 100mg/m². In combinatie met capecitabine 75 mg/mm². Niet-kleincellig longkanker: 75 mg/m². Prostaatkanker: 75mg/m² in combinatie met prednison of prednisonol 2 maal daags 5mg oraal. Maagkanker en hoofd-halskanker: 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil. Aan alle borst-, long-, maag-, en hoofd-halskankerpatiënten dient tevens premedicatie te worden gegeven bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason voor elke TAXOTERE toediening, gedurende 3 dagen, te beginnen één dag voor elke TAXOTERE toediening. G-CSF kan profylactisch gegeven worden en dient te worden gebruikt bij behandeling met TAXOTERE van maag- en hoofd-halskanker. Bij prostaatkanker slechts 1 dag premedicatie op de dag voor elke Taxotere toediening. **Kinderen en adolescenten:** De ervaring bij kinderen en adolescenten is beperkt. **Bejaarden:** Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij bejaarden. **Patiënten met leverfunctiestoornissen:** Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient de dosering te worden aangepast. **Doseringsaanpassingen tijdens behandeling:** de dosering dient tijdens de behandeling te worden aangepast op geleide van het aantal neutrofielen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor docetaxel of voor één van de hulpstoffen. Een neutrofielenaantal <1.500 cellen/mm³. Ernstige

leverfunctiestoornissen. Zwangerschap of borstvoeding. Contra-indicaties voor overige middelen als deze worden gecombineerd met docetaxel. **Waarschuwingen:** **Hematologie:** Neutropenie is de meest frequent optredende bijwerking en kan reductie van de dosis vereisen. Frequentie bepalingen van het totale aantal bloedcellen zijn vereist. G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen. **Ernstige overgevoelighedsreacties:** Vereisen onmiddellijke beëindiging, passende behandeling en geen herbehandeling; lichte overgevoelighedsreacties vereisen geen onderbreking van de therapie. **Huidreacties:** Ernstige symptomen zoals erupties gevolgd door desquamatie, kunnen leiden tot onderbreking of beëindiging van de behandeling. **Vochtretentie:** Patiënten met pleurale effusie, pericardiale effusie en ascites dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd. **Leverfunctiestoornissen:** Leverfunctiestwaarden dienen bij aanvang en voor elke cyclus te worden bepaald; bij patiënten met verhoogde testwaarden dient de dosis te worden verlaagd dan wel geen docetaxel te worden gebruikt. **Centraal zenuwstelsel:** Ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging. **Cardiale toxiciteit:** Hartfalen is waargenomen bij patiënten die TAXOTERE in combinatie met trastuzumab kregen, met name na anthracycline-bevattende therapie; met Taxotere in combinatie met trastuzumab dient de hartfrequentie regelmatig te worden beoordeeld. **Anticonceptieve maatregelen:** Dienen te worden genomen tijdens en gedurende tenminste 3 maanden na beëindiging van de behandeling. **Interacties:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via cytochroom P450-3A. **Zwangerschap:** Er is geen informatie over het gebruik van docetaxel bij zwangere vrouwen. Bij dierproeven zijn schadelijke effecten voor de vrucht gebleken. **Bijwerkingen:** Afhankelijk van de behandelingsmethode kunnen de volgende bijwerkingen in meer of mindere mate optreden. **Hematologie:** De meest frequente optredende bijwerking was reversibele, niet-cumulatieve neutropenie. Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. **Infecties:** (Neutropene) infecties. **Overgevoelighedsreacties:** Traden in het algemeen op binnen enkele minuten na aanvang van de infusie met docetaxel en waren meestal licht tot matig. Ernstige reacties waren gekenmerkt door hypotensie en/of bronchospasme of gegeneraliseerde rash/erytheem. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Alopecia en reversibele huidreacties, gekenmerkt door rash inclusief lokale erupties, en nagelafwijkingen zijn waargenomen. **Vochtretentie:** Perifeer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename zijn gerapporteerd. **Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst.** **Maagdarmstelselaandoeningen:** Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, dyspepsie, stomatitis. **Maagdarmperforatie, ischemische colitis, neutropenische enterocolitis en gevallen van ileus en darmobstructie zijn zelden gemeld.** **Zenuwstelselaandoeningen:** Ernstige perifere neurotoxiciteit. Neurosensorische verschijnselen zoals parasthesie en dysesthesie of (brandende) pijn. Neuro-motorische voorvallen gekenmerkt door zwakte. **Hartaandoeningen:** Aritmie, bij uitzondering myocardinfarct. In combinatie met trastuzumab of anthracycline/cyclofosfamide bevattende therapie: hartfalen. Zie voor volledig overzicht per behandeling de samenvatting van de productkenmerken. **Verpakking:** TAXOTERE® 20 en TAXOTERE® 80 bevatten 1 injectieflacon met resp. 20 en 80 mg docetaxel en 1 injectieflacon met resp. 1,5 en 6 ml oplosmiddel (EU/1/95/002/001-002). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.



sanofi aventis

Gezondheid boven alles

TAXOTERE®
(docetaxel)

Time Life Confidence

Referenties: 1. O'Brien, M.E., Wigler, N., Inbar, M. et al, Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer, Ann.Onc. 2004;15:440-449
2. Trudeau, M. et al., Rechallenge of patients previously treated with adjuvant anthracyclines using pegylated liposomal doxorubicin (PLD) with cyclophosphamide (C) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC), 2007 3. Overmoyer, B., et al, Pegylated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer, Clinical Breast Cancer, June 2005: 150-157 4. Ewer, M.S., Martin, F.J., Henderson, I.C. et al, Cardiac safety of liposomal anthracyclines, Semin.Oncol. 2004; 31(suppl.13): 161-181 5. Safra, T. et al, Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): Reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m², Ann. Onc. 2000; 11: 1029-1033 6. Theodoulou, M., Hudis, C., Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: Greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? Cancer, 2004; 100: 2052-2063 7. Alberts, D.S. et al., Efficacy and safety of liposomal anthracyclines in phase I/II clinical trials, Semin. Oncol. 2004; 31 (suppl.13): 53-90.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Caelyx 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Eén ml Caelyx bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering. **HULPSTOFFEN:** β -[2-(1,2-distearyl-sn-glycero(3)phosphoxy)ethylcarbamoyl]- γ -methoxypoly(oxyethyleen)-40 natriumzout (MPEG-DSPE), volledig gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine (HSPC), cholesterol, ammoniumsulfaat, sucrose, histidine, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide. **FARMACEUTISCHE VORM:** Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie De suspensie is steriel, doorzichtig en rood. **KLINISCHE GEGEVENS THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Caelyx is geïndiceerd: Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie er een verhoogd risico op hartaandoeningen is. Voor de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom bij vrouwen bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft. Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Caelyx vertoont unieke farmacokinetische eigenschappen en mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride. **MAMMA-CARCINOOM/OVARIUMCARCINOOM:** Een dosis van 50 mg/m² Caelyx wordt eenmaal om de 4 weken intraveneus toegediend zolang de aandoening niet verder evolueert en de patiënt de behandeling blijft verdragen. **MET AIDS GEASSOCIEERD KS:** Een dosis van 20 mg/m² Caelyx wordt iedere twee tot drie weken intraveneus toegediend. **VOOR ALLE PATIËNTEN:** Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekens van een infusiereactie vertoont, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet een passende premedicatie worden toegediend (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroïd) en moet met een lagere snelheid herbegonnen worden. Dien Caelyx niet toe als een bolusinjectie of in de vorm van een onverdunde oplossing. Caelyx mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden. Voor details in verband met eventuele dosisaanpassingen (bij PPE, stomatitis, hematologische toxiciteit...) of voor speciale patiëntengroepen (gestoorde leverfunctie, gestoorde nierfunctie, AIDS-KS patiënten met splenectomie) zie de volledige 1b tekst (ter beschikking bij de firma, Schering-Plough). **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Caelyx mag niet worden gebruikt voor de behandeling van AIDS-KS dat doeltreffend behandeld kan worden met lokale therapie of systemische alfa-interferontherapie. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Routinematig hartfunctie monitoren vóór en tijdens de behandeling. Bij voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen Caelyx uitsluitend toedienen als de voordelen opwegen tegen de risico's. Patiënten die reeds andere antracyclinepreparaten toegediend kregen, moeten met de nodige voorzichtigheid worden gevolgd. Wegens het potentieel gevaar voor beenmergsuppressie moeten periodieke bloedtellingen herhaaldelijk uitgevoerd worden gedurende en in ieder geval vóór iedere Caelyx-toediening. Bij diabetische patiënten: denk eraan dat een injectieflacon Caelyx sucrose bevat en dat Caelyx intraveneus wordt toegediend in een 5% glucose-oplossing. **BIJWERKINGEN:** Dit is een overzicht met de meest voorkomende bijwerkingen. Voor een gedetailleerd overzicht van de bijwerkingen per indicatie verwijzen wij u naar de volledige productinformatie. Zeer vaak (>1/10): Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie. Maagdarmselselaandoeningen: nausea, stomatitis, braken, constipatie, diarree. Huid- en onderhuidaandoeningen: rash, alopecie. Bij patiënten met mammacarcinoom werd alopecie minder vaak gemeld bij Caelyx dan bij doxorubicine. Verder: palmair-plantaire erythrodysesthesie (PPE). PPE bijt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan het doseringsschema en kan beperkt worden door het dosisinterval met 1-2 weken te verlengen. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, vermoeidheid, mucositis NOS, slijmvliesafwijking. Vaak (>1/100, <1/10): Infecties en parasitaire aandoeningen: faryngitis, folliculitis, schimmelinfectie, koortslip (geen herpes), infectie van de bovenste luchtwegen, infectie, orale candidiase, herpes zoster, urineweginfectie. Immuunsysteemaandoeningen: allergische reactie. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: dehydratie, cachexie. Psychische stoornissen: angst, depressie, slapeloosheid. Zenuwstelselaandoeningen: paresthesie, (perifere) neuropathie, slapigheid, hoofdpijn, duizeligheid, hypertonie. Oogaandoeningen: tranende ogen, troebel zicht, conjunctivitis, retinitis. Hartaandoeningen: ventriculaire aritmie, cardiovasculaire storm. Bloedvataandoeningen: vasodilatatie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: epistaxis, dyspnoe, meer hoesten. Maagdarmselselaandoeningen: abdominale pijn, dyspepsie, ulceratie van de mond, orale pijn, oesofagitis, gastritis, dysfagie, droge mond, flatulentie, gingivitis, smaakverandering, glossitis. Huid- en onderhuidaandoeningen: droge huid, huidverkleuring, afwijkende pigmentatie, erythem, eruptio bullosa, dermatitis, erythematueze rash, nagelafwijking, schilferende huid, vesiculo-papuleuze rash, pruritus, exfoliatieve dermatitis, huidafwijking, maculo-papuleuze rash, transpireren, acne, huidulcus. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: krampt in de benen, pijn in de botten, pijn in spieren en skelet, ruggijn, myalgie. Nier- en urinewegaandoeningen: dysurie. Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: pijn in de borst, vaginitis. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: zwakte, koorts, pijn, oedeem, oedeem in de benen, pijn, rillingen, pijn op de borst, malaise, perifere oedeem, aan infusie gerelateerde acute reacties. Onderzoeken: gewichtsverlies. Soms (>1/1.000, <1/100): Bloed- en lymfestelselaandoeningen: hypochrome anemie. Psychische stoornissen: verwardheid. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** SP Europe Stallestraat 73 BE - 1180 Brussel, België **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/96/011/001 **AFLIVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 31 mei 2007.

 Schering-Plough

 CAELYX

Voor meer informatie: Schering-Plough BV, Postbus 1364, 3600 BJ MAARSSEN, T 0800-7787878

2007-NL-226



overleven

**Herceptin is de enige
anti-HER2 therapie met
bewezen overlevingsvoordeel¹⁻⁴**

Voor referenties en verkorte
productinformatie zie elders in dit blad.



Herceptin[®]
trastuzumab

Precision • Power • Promise