

Programmacommissie

Dr. E.W. Muller, voorzitter

Dr. L.V. Beerepoot

Drs. M.M.E.M. Bos

Prof. dr. V. Cocquyt

Prof. dr. J. De Grève

Dr. J.E.A. Portielje

Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen

Prof. dr. J.B. Vermorken

Dr. L.T. Vlasveld

Prof. dr. E.E. Voest

Dr. H. Wildiers



www.nvmo.org



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

DAN WEET JE WAT JE DOET

Arimidex[®]
anastrozol

Toelichting

Ook dit jaar vinden de Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen plaats in Hotel en Congressentrum Papendal te Arnhem.

De Oncologiedagen zijn uitgegroeid tot de belangrijkste ontmoetingsplaats van medisch oncologen in Nederland en Vlaanderen. Het toenemend aantal belangstellenden en de positieve reacties onderstrepen het belang van deze bijeenkomst. De hoofdmoot van het programma bestaat uit actuele thema's, die aansluiten bij de dagelijkse praktijk. De sprekers zijn gerenommeerde deskundigen uit Vlaanderen en Nederland.

Vaste programmaonderdelen zijn tumoren van de tractus digestivus en het mammacarcinoom. Daarnaast wordt aandacht besteed aan een aantal praktische aspecten van oncologische farmacotherapie: interacties en bijwerkingen van chemotherapie en angiogeneseremmers. Capita Selecta zijn gewijd aan GIST en hoofdhalstumoren. Omdat targeted agents een steeds belangrijkere plaats gaan innemen in onze behandelingen is bijscholing over moleculaire biologie in het programma opgenomen. Anderzijds is er ook aandacht voor communicatie, een doorgaans weinig belicht onderwerp in oncologische nascholingen. Nieuwe ontwikkelingen komen aan bod bij de proefschriftbekroningen, de uitreiking van de Pieter de Mulder prijs en de voordracht over kankerstemcellen. Tenslotte is er ruimte voor een nieuw programmaonderdeel: een interactieve sessie, waarbij grijze gebieden en inmiddels achterhaalde aspecten van de richtlijn mammacarcinoom aan de hand van casuïstiek worden geëxploreerd.

Evenals vorig jaar wordt op de woensdagavond een nascholingsbijeenkomst georganiseerd speciaal door en voor AIOS in opleiding tot medisch oncoloog.

Doelgroep

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

Congressecretariaat

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



Programma

DONDERDAG 19 NOVEMBER 2009

- 09.55 Opening E.W. Muller
Tractus digestivus
Voorzitters: C.J.A. Punt, M. Peeters
- 10.00 Neoadjuvante therapie van het oesofaguscarcinoom: een update
A. van der Gaast, Erasmus MC, Rotterdam
- 10.20 Het colorectaalcarcinoom met uitgebreide levermetastasen. Wat te doen met de primaire tumor?
M. Peeters, UZ Gent
- 10.40 Rectumcarcinoom: kort of lang bestralen, wel of geen chemotherapie?
Visie radiotherapeut: *S. Roels, UZ Leuven*
Visie chirurg: *H.J.T. Rutten, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven*
- 11.10 Pauze**
Capita selecta
Voorzitters: L.V. Beerepoot, V. Cocquyt
- 11.40 Interacties tussen veel gebruikte geneesmiddelen en oncolytics
A.K.L. Reyners, UMC Groningen en F.G.A. Jansman, Deventer Ziekenhuis
- 12.00 Hoofdhals tumoren: de huidige standaard
P. Clement, UZ Leuven
- 12.20 Lunch**
- 13.20 GIST: is er nieuws?
A.J. Gelderblom, LUMC, Leiden
- 13.40 Ovariumcarcinoom: 2^e en 3^e lijnsbehandeling, een update
P.O. Witteveen, UMC Utrecht
- 14.00 Trastuzumab: een nieuwe behandeling voor het maagcarcinoom?
H. Prenen, UZ Leuven
- 14.15 Follow-up ovariumcarcinoom na de ASCO 2009
M.E.L. van der Burg, Erasmus MC, Rotterdam
- 14.30 Pauze**
Voorzitters: M.M.E.M. Bos, H.M.W. Verheul
- 15.00 Moleculaire biologie voor de medisch oncoloog
J. de Grève, AZ VUB, Brussel
- 15.45 Interactieve sessie casuïstiek mammacarcinoom: wat in de richtlijn staat maar we niet doen, en wat er niet in staat maar we wel doen
V. Cocquyt, UZ Gent en V.C.G. Tjan-Heijnen, Maastricht UMC⁺
- 17.15 Uitreiking eerste exemplaar van het magazine "I am every women"
S. Kloezen, directeur Borstkanker Vereniging Nederland
- 17.20 Aperitief**
- 18.00 Diner**
- 21.00 Borrel**

VRIJDAG 20 NOVEMBER 2009

- 08.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Supportive care
Voorzitters: S. van Belle, E. Boven
- 09.45 Infusiegerelateerde bijwerkingen van carboplatinum en oxaliplatin
A. Westermann, AMC, Amsterdam
- 10.05 Wat moet u weten over de communicatie tussen oncologieverpleegkundigen en de oudere patiënt met kanker?
J. van Weert, Nivel, UvA, Amsterdam
- 10.25 Erythropoetine anno 2008 bij solide tumoren – is er nog een indicatie?
J.F.M. Pruijt, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- 10.45 Management en bijwerkingen bij anti-VEGF therapie
E.E. Voest, UMC Utrecht
- 11.05 Pauze**
Nieuwe ontwikkelingen
Voorzitters: J. de Grève, J.J.M. van der Hoeven
- 11.35 Pieter De Mulder Prijs
- 11.55 Winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar
- 12.35 Stamcellen en kanker: mogelijkheden en onmogelijkheden
L. Vermeulen, AMC, Amsterdam
- 13.05 Lunch**
Mammacarcinoom
Voorzitters: J.W.R. Nortier, V.C.G. Tjan-Heijnen
- 14.00 Wat zijn de indicaties voor MRI bij mammacarcinoom?
G. Villeirs, UZ Gent
- 14.20 Wanneer is adjuvant bisfosfonaat standaard?
S.C. Linn, AvL, Amsterdam
- 14.40 Pauze**
- 15.00 Resultaten van de landelijke MIRROR studie
M. de Boer, Maastricht UMC⁺
- 15.20 Triple negatief mammacarcinoom: anders behandelen?
S. Rodenhuis, AvL, Amsterdam
- 15.40 Is mammachirurgie zinvol bij gemetastaseerde ziekte?
E. Boven, VUMC, Amsterdam
- 16.00 Sluiting
J.J.M. van der Hoeven



Inhibiting receptors from the inside gives hope for life outside

Tyverb® plus capecitabine provides a NEW way to treat ErbB2 (HER2)-positive locally advanced or metastatic breast cancer following treatment with an anthracycline, a taxane, and trastuzumab in the metastatic setting.

Algemene informatie

Datum	Donderdag 19 en vrijdag 20 november 2009																						
Locatie	Hotel en Congressentrum Papendal Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg) 6816 VD Arnhem Tel. +31 (0)26 - 483 79 11																						
Accreditatie	De Oncologiedagen 2009 zijn reeds geaccrediteerd door: <ul style="list-style-type: none"> - Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) – 10 punten - Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) - 10 punten - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) - 10 punten - De Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO) zal zorgdragen voor accreditatie in België 																						
Webcast	De Oncologiedagen 2008 worden integraal (beeld, geluid en slides) opgenomen en achteraf beschikbaar gesteld als e-learning op internet via www.nvmo.org . Voor deze e-learning is accreditatie aangevraagd.																						
Inschrijving	Voorinschrijving dient te geschieden vóór 1 september 2009 via de congresskalender op www.congresscare.com . Vanaf 1 september 2009 is alleen inschrijving mogelijk voor het hoge tarief. Uiterlijk 15 oktober 2009 worden de bevestigingen verzonden, samen met een routebeschrijving.																						
Inschrijving Junior Onderwijsavond	Inschrijven is mogelijk via de congresskalender op www.congresscare.com																						
Kosten	(incl. programma-abstractboek, koffiepauzes, lunch en diner) <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td colspan="2">Tot 1 september 2009</td> </tr> <tr> <td>Medisch specialisten</td> <td>EUR 240</td> </tr> <tr> <td>Aios/Anios</td> <td>EUR 160</td> </tr> <tr> <td>Overige deelnemers</td> <td>EUR 500</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vanaf 1 september 2009</td> </tr> <tr> <td>Medisch specialisten</td> <td>EUR 280</td> </tr> <tr> <td>Aios/Anios</td> <td>EUR 200</td> </tr> <tr> <td>Overige deelnemers</td> <td>EUR 500</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1-dagsregistratie</td> </tr> <tr> <td>Medisch specialisten/Aios/Anios donderdag of vrijdag</td> <td>EUR 165</td> </tr> <tr> <td>Overige deelnemers donderdag of vrijdag</td> <td>EUR 350</td> </tr> </table>	Tot 1 september 2009		Medisch specialisten	EUR 240	Aios/Anios	EUR 160	Overige deelnemers	EUR 500	Vanaf 1 september 2009		Medisch specialisten	EUR 280	Aios/Anios	EUR 200	Overige deelnemers	EUR 500	1-dagsregistratie		Medisch specialisten/Aios/Anios donderdag of vrijdag	EUR 165	Overige deelnemers donderdag of vrijdag	EUR 350
Tot 1 september 2009																							
Medisch specialisten	EUR 240																						
Aios/Anios	EUR 160																						
Overige deelnemers	EUR 500																						
Vanaf 1 september 2009																							
Medisch specialisten	EUR 280																						
Aios/Anios	EUR 200																						
Overige deelnemers	EUR 500																						
1-dagsregistratie																							
Medisch specialisten/Aios/Anios donderdag of vrijdag	EUR 165																						
Overige deelnemers donderdag of vrijdag	EUR 350																						
Annulering	Aios en Anios dienen een verklaring van hun opleider / werkgever mee te zenden. Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 1 september 2009 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.																						

Hotelaccommodatie	Er is beperkte mogelijkheid in één van de hotels van Hotel en Congrescentrum Papendal te overnachten. Hotelreserveringen worden in volgorde van binnenkomst behandeld. Bij reservering van een tweepersoonskamer dienen beide personen die een kamer willen delen vóór 1 september 2009 geregistreerd te zijn.
Betaling	Uitsluitend door middel van het afgeven van een éénmalige machtiging. Dit geldt niet voor deelnemers, die niet over een Nederlandse bank- of girorekening beschikken. Bij het toezenden van de bevestiging zal worden aangegeven hoe deze deelnemers hun betaling dienen te verrichten.
Bereikbaarheid	
Eigen vervoer:	Een routebeschrijving naar Hotel en Congrescentrum Papendal wordt met de inschrijfbestemming meegezonden.
Openbaar vervoer:	Vanuit station Arnhem: Per Veolia-bus nummer 105, richting Harderwijk, uitstappen bij halte "West-End" Voor meer inlichtingen over openbaar vervoer in Nederland: Telefoon 0900-9292 / www.9292ov.nl
Inlichtingen	Voor programma inhoudelijke informatie: Dr. E.W. Muller Slingeland Ziekenhuis e-mail: e.muller@slingeland.nl

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
 Actavis
 Bristol-Myers Squibb
 Celgene
 Cephalon
 Ecce Dutoit
 EUSA Pharma
 Janssen-Cilag / Ortho-Biotech
 Lilly
 Merck Serono
 Merck Sharp & Dohme
 Nycomed
 PharaMar
 Pierre Fabre Médicament
 Sanofi-Aventis
 Smiths Medical
 Therabel Pharma Nederland
 Wyeth Pharmaceuticals



Wijs uw patiënt de weg



Grensverleggend in overleving^{1,2}

Voor referenties en verkorte 1B tekst, zie elders in dit blad U-1855-NL 07.2009

Sprekers, voorzitters en commissieleden

Dr. L.V. Beerepoot
St. Elisabeth Ziekenhuis
Afd. Interne Geneeskunde
Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
Nederland

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

Drs. M. de Boer
Maastricht UMC+
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Drs. M.M.E.M. Bos
Reinier de Graaf Gasthuis
Afd. Interne Geneeskunde
Reinier de Graafweg 3-II
2625 AD Delft

Prof. dr. E. Boven
VU Medisch Centrum
Afd. Medische Oncologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Nederland

Dr. M.E.L. van der Burg
Erasmus Medisch Centrum
Afd. Interne Oncologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Prof. dr. P. Clement
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Algemene Medische Oncologie
Herestraat 49
B-3000 Leuven
België

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

Dr. A van der Gaast
Erasmus Medisch Centrum
Afd. Maag-Darm-Leverziekten
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

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

Prof. J. de Grève
Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101
B-1090 Brussel
België

Dr. Ir. J.J.M. van der Hoeven
Medisch Centrum Alkmaar
Afd. Hematologie / Oncologie
Wilhelminalaan 12
1815 JD Alkmaar
Nederland

Dr. F.G.A. Jansman
Deventer Ziekenhuis
Afd. Apotheek
Postbus 5001
7400 GC Deventer
Nederland

Dr. S.C. Linn
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Pleasmanlaan 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. Medische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland

Prof. dr. M. Peeters
Universitair Ziekenhuis Gent
Afdeling Medische Oncologie
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België

Dr. J.E.A. Portielje
Haga Ziekenhuis
Locatie Leyweg
Afd. Interne Geneeskunde
Leyweg 275
2545 CH Den Haag
Nederland

Dr. H. Prenen
UZ Leuven – Campus Gasthuisberg
Algemene Medische Oncologie
Herestraat 49
B-3000 Leuven
België

Dr. J.F.M. Pruijt
Jeroen Bosch Ziekenhuis
Loc. Groot Ziekengasthuis
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 90153
5200 ME 's-Hertogenbosch
Nederland

Prof. dr. C.J.A. Punt
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Afd. Inwendige ziekten
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

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

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

Dr. S. Roels
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Experimentele Radiotherapie
Herestraat 49 – bus 7003
B-3000 Leuven
België

Dr. H.J.T. Rutten
Catharina-ziekenhuis
Afd. Chirurgie
Michelangelolaan 2
5623 EJ Eindhoven
Nederland

Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen
Maastricht UMC+
Afd. Medische Oncologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Prof. dr. H.M.W. Verheul
VU Medisch Centrum
Afd. Medische Oncologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Nederland

Dr. L. Vermeulen
Academisch Medisch Centrum
Afd. Experimentele Oncologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Nederland

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

Prof. dr. G. Villeirs
Universitair Ziekenhuis Gent
Afd. DWG L
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België

Dr. L.T. Vlasveld
Bronovo Ziekenhuis
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

Mevr. J. van Weert
Nivel - Universiteit van Amsterdam
Postbus 1568
3500 BN Utrecht
Nederland

Dr. A.M. Westermann
Academisch Medisch Centrum
Afd. Medische Oncologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Nederland

Prof. dr. H. Wildiers
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Medische Oncologie
Herestraat 49
B-3000 Leuven
België

Dr. P.O. Witteveen
UMC Utrecht
Afd. Medische Oncologie
Huispostnummer B 02.225
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Nederland



Waardevol voor uw patiënt met ovariumcarcinoom^{*,1}

Gepegyleerd voor tumor targeting^{1,2}

- Lage incidentie haaruitval en neurotoxiciteit³



* Gevorderd ovariumcarcinoom waarbij behandeling met platina gefaald heeft

2009-NL-406



De kracht van Amgen Oncology™

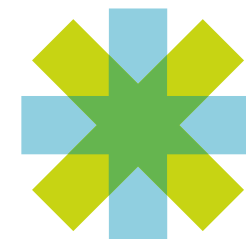
Amgen tracht de patiënten te helpen door de beloften van de wetenschap en de biotechnologie om te zetten in therapieën die de patiënten weer gezond kunnen maken of zelfs levens kunnen redden.



attack

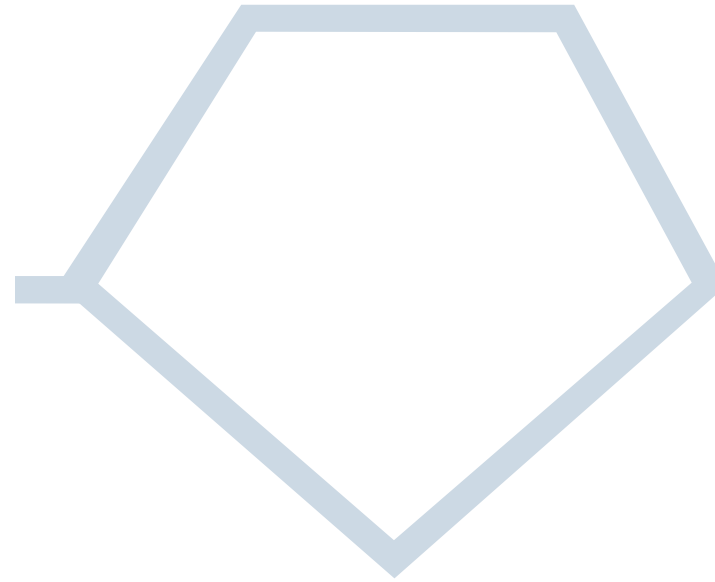


defend



transform





**Samenvattingen voordrachten
Donderdag 19 november 2009**



Neoadjuvante therapie van het oesofaguscarcinoom: een up-date

A. van der Gaast - Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

In de laatste decennia is de incidentie van met name het adenocarcinoom uitgaande van de oesofagus of van de overgang van de oesofagus naar de maag dramatisch gestegen¹. In de komende 10 jaar verwachten we een toename van de incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus van 35% bij mannen en 13% bij vrouwen. De verklaring voor deze toegenomen incidentie is niet geheel duidelijk alhoewel factoren zoals overgewicht, reflux en Barrett's oesofagus waarschijnlijk een predisponerende rol spelen. Een meta-analyse van 13.777 patiënten met een Barrett-oesofagus met in totaal 60.688 persoonsjaren follow-up. Het risico op het ontwikkelen van een adenocarcinoom bleek 6.2 op 1000 persoonsjaren met een sterfte aan adenocarcinoom van 2.9 op 1000 persoonsjaren. Het risico op maligne ontaarding bij een Barrett oesofagus is dus klein en een betere risico inschatting is dus nodig wil men tot screening overgaan.

De prognose van patiënten met een oesofaguscarcinoom is slecht mede gezien het feit dat er op het tijdstip van diagnose vaak al sprake is van gemetastaseerde ziekte of van een lokaal dusdanig voortgeschreden ziekte zodat een curatieve resectie niet meer mogelijk is.

Een chirurgische resectie is tot nu toe de hoeksteen van de behandeling van een patiënt met een resectabel slokdarmcarcinoom. Ondanks uitgebreide preoperatieve stageringsonderzoeken inclusief EUS blijkt bij pathologisch onderzoek in 20% - 40% van de gevallen dat er geen microscopisch radicale resectie is verricht en postoperatieve beloop wordt dan ook vaak gekenmerkt door het optreden van een lokaal recidief en/of metastasering. Preoperatieve chemotherapie kan de prognose verbeteren maar uit een meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntendata toont aan dat de 5-jaars overlevingswinst slechts 4% bedraagt².

In vergelijking met preoperatieve chemotherapie is het aantal pathologische response na preoperatieve chemoradiotherapie duidelijk hoger dan na preoperatieve chemotherapie, 20% - 40% versus nog geen 5%. Een pathologische response is een belangrijke prognostische factor en het is derhalve ook plausibel dat het gebruik van preoperatieve chemoradiotherapie zou moeten lijden tot een betere overleving. Het aantal studies waarin preoperatieve chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie wordt vergeleken met chirurgie alleen is beperkt en de meeste van deze studies zijn van oudere datum, te klein van omvang en voldoen niet meer aan de huidige kwaliteitseisen. In slechts 2 studies wordt een significante overlevingswinst gerapporteerd.

Meta-analyses worden vaak gebruikt wanneer meerdere studies afzonderlijk geen significant verschil laten zien. Door studies te "poolen" hoopt men statistische significantie te verkrijgen. De vraag is of dergelijke analyses gebruikt kunnen worden als bewijsvoering of dat ze alleen hypothesegenererend zijn. Een meta-analyse uitgevoerd door Gebski et al laat een 14% verschil zien in de 2-jaarsoverleving in het voordeel van de groep behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie³. Deze meta-analyse kan echter niet gebruikt worden als AI bewijs dat chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie een betere overleving geeft dan chirurgie alleen vanwege de inclusie van heterogene, te kleine en kwalitatief onvoldoende studies.

In onze fase 2 studie (CROSS studie) met wekelijkse toedieningen van carboplatin AUC = 2 en paclitaxel 50 mg/m² op dag 1, 8, 15, 22 en 29 en gelijktijdige radiotherapie (41,4 Gy in 23 fracties) gevolgd door chirurgie kon bij vrijwel iedereen een radicale resectie worden verricht. Bij 25% van de patiënten werd er in het resectiepreparaat geen vitale tumorcellen meer aangetroffen. Mede gezien de gunstige overleving in deze studie was dit de aanleiding om in Nederlandse een fase 3 studie op te zetten met dit regime versus chirurgie alleen. Begin 2009 is deze studie gesloten na een inclusie van meer dan 350 patiënten. Begin 2010 zal deze studie worden geanalyseerd en dit preoperatieve chemoradiotherapieschema de standaardbehandeling zal worden voor patiënten met een resectabel slokdarmcarcinoom.

Referenties

1. de Jong PJ. Barrett's esophagus revisited: epidemiology, risk stratification and cancer prevention. Thesis 2009
2. P. G. Thirion, S. Michiels, A. Le Maître, J. Tierney on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol 2007; 25: 185, 4512
3. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J; Australian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 226-34
4. Van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, Eijkenboom WM, van Deken H, Tran TC, van der Gaast A. Br J Cancer 2006, 94, 1389-94

Het colorectaal carcinoom met uitgebreide levermetastasen Wat te doen met de primaire tumor?

M. Peeters - Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België

Ongeveer een kwart van de patiënten met een colorectale tumor presenteren zich bij diagnose met synchrone metastasen. Met de huidige therapeutische mogelijkheden is de discussie rond de beste strategie voor een gegeven patiënt alleen maar complexer geworden. Daarenboven levert de beschikbare literatuur ons retrospectieve data die meestal gebaseerd zijn op de beperktheid van therapeutische mogelijkheden van jaren geleden. Er was nog geen sprake van doelgerichte therapie zoals bevacizumab of de EpidermalGrowthFactorReceptor (EGFR) inhibitoren en daarenboven was de multidisciplinaire benadering niet zo ingeburgerd als vandaag. Dit alles zorgt voor tegenstrijdige richtlijnen. In een recent overzichtsartikel van Damjanov *et al.*¹ wordt dit mooi samengevat. De auteurs geven aan dat op basis van de literatuur, resectie van de primaire tumor resulteert in een betere overleving. Doch ze onderstrepen duidelijk dat de literatuur gebaseerd is op retrospectieve gegevens en dat er een (potentiële) bias is in de populatie die chirurgie ondergaat. Meestal worden de patiënten in betere algemene conditie uitgeselecteerd voor chirurgie. Het gevolg hiervan is dat men sowieso een betere overleving kan verwachten.

Heden is chirurgie van de primaire tumor in patiënten met uitgebreide metastasen minder obligaat de eerste therapeutische stap geworden. Verschillende factoren zoals de lokatie (colon vs. rectum), symptomen (symptomatisch vs. asymptomatisch), de efficiëntie van de systemische therapie, de resecabiliteit van de metastasen,... gaan ons sturen in een geïndividualiseerde beslissing.

Besluit

Het is moeilijk om een éénduidig antwoord te geven op de vraag geformuleerd in de titel, doch het obligaat reseceren van de primaire tumor als eerste therapeutische stap bij gemetastaseerde patiënten is voorbijgestreefd. Deze houding wordt gedragen door een multidisciplinaire aanpak en de beschikbaarheid van betere systemische therapie. De som resulteert in een geïndividualiseerde aanpak van de patiënt.

1. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. Damjanov N, Weiss J, Haller DG. *Oncologist* 2009;14:963-9.

Rectumcarcinoom: kort of lang bestralen, wel of geen chemotherapie? Visie radiotherapeut-oncoloog

S. Roels, K. Haustermans, Radiotherapie-Oncologie - Leuvens Kankerinstituut, UZ Leuven, België

Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling van het rectumcarcinoom. Patiënten met een hoger risico op lokaal herval (een nauwe of positieve circumferentiële resectiemarge (CRM) en/of positieve lymfeklieren) hebben bijkomend voordeel bij preoperatieve (chemo)radiotherapie (CRT), ook al werd optimale chirurgie uitgevoerd. Neoadjuvante (C)RT resulteert in een betere lokale controle door het vernietigen van microscopische tumorlocaties buiten het chirurgisch resectiegebied. Daarnaast kan preoperatieve CRT de chirurg helpen bij het bekomen van tumorvrije sectiemarges door het reduceren van de tumorbulk en het vergroten van de CRM.

(C)RT gecombineerd met optimale chirurgie onder vorm van een totale mesorectale excisie (TME) resulteert in een uitstekende lokale controle. Anderzijds zijn metastasen op afstand de grootste doodsdoorzaak geworden in patiënten met een rectumcarcinoom. Dit heeft geleid tot het investigeren van nieuwe chemotherapeutica en meer gerichte moleculaire therapeutica.

Welke behandelingsmodaliteit is de beste naar lokale controle en overleving toe?

Preoperatieve RT of chirurgie alleen?

Drie meta-analyses, gepubliceerd tussen 2000 en 2003, toonden aan dat preoperatieve RT resulteert in een significant betere lokale controle vergeleken met chirurgie alleen. De overleving was significant beter in twee van de drie meta-analyses.

Met de introductie van TME werd het nut van preoperatieve RT opnieuw in vraag gesteld. Zowel in de 'Dutch trial' als in de 'MRC CR07 trial' kon aangetoond worden dat een korte reeks preoperatieve RT de lokale controle verbeterde, maar niet de globale overleving (Tabel 1).

Lange reeks preoperatieve CRT of korte reeks preoperatieve RT alleen?

Bujko *et al.* voerden een gerandomiseerde studie uit waarbij een korte reeks RT vergeleken werd met een lange reeks CRT. Het eindpunt van deze studie was sfincterpreservatie. Honderdvijfenvijftig patiënten kregen een korte reeks bestraling (5x5Gy) en 157 patiënten een lange reeks RT gecombineerd met chemotherapie (28x1,8Gy+5FU/LV). Chirurgie werd uitgevoerd binnen de week na een korte reeks bestraling en na 4 tot 6 weken na een lange reeks bestraling. Er werd geen significant verschil aangetoond tussen beide groepen, noch voor sfincterpreservatie, noch voor lokale controle, noch voor globale overleving na 4 jaar.

Lange reeks preoperatieve CRT of lange reeks preoperatieve RT alleen?

Het nut van CT bij preoperatieve bestraling werd onderzocht in 2 grote gerandomiseerde studies, de EORTC 22921 trial en de FFCD 9203 trial. Uit beide onderzoeken bleek dat een lange reeks preoperatieve RT, gecombineerd met enige vorm van CT (hetzij preoperatief hetzij postoperatief), resulteerde in een betere lokale controle, zonder overlevingsvoordeel (Tabel 2).

Welke behandelingsmodaliteit is de beste naar tumor downstaging toe?

Het downstaging effect

Bujko *et al.* beschreven een duidelijke tumor downsizing en downstaging effect na een lange reeks CRT, met een pathologische complete tumorrespons in 16% (vs. 1% na een korte reeks bestraling alleen, $p < 0,001$) en aanzienlijk minder patiënten met een positieve CRM (4% vs. 13%, $p < 0,05$).

Vergelijkbare downstaging en downsizing effecten werden waargenomen na een lange reeks bestraling met CT in andere gerandomiseerde studies. Anderzijds, kon er tot nu toe nu nog geen downstaging effect aangetoond worden na een korte bestralingsreeks gevolgd door onmiddellijke chirurgie.

Het belang van downstaging

- downstaging en CRM

De resultaten van bovenvermelde grote gerandomiseerde studies tonen aan dat een lange reeks RT met of zonder CT resulteert in een positieve CRM in ongeveer 4%-7% van de patiënten, vergeleken met 10%-18% van de patiënten na een korte bestralingssreeks en 11%-20% van de patiënten zonder enige vorm van preoperatieve behandeling.

Quirke et al. beschreven reeds in de jaren '90 een hoger risico op een lokaal recidief bij patiënten met een positieve CRM. In 2002, bevestigden zij hun resultaten in een groep van 608 patiënten met een rectumcarcinoom.

In de 'Dutch trial' was een CRM van < 2mm geassocieerd met een lokaal recidief risico van 16% tov 5,8% in het geval van een CRM > 2mm (p < 0,0001).

- downstaging en sfincterpreservatie

Het blijft onduidelijk of tumor downstaging ook resulteert in meer sfincterpreservatie. In 2006 publiceerde Buijck et al. een systematische review van 10 grote gerandomiseerde studies die de rol van preoperatieve RT of CRT onderzochten in patiënten met een reseccabel rectumcarcinoom en met evidentie voor tumor-downsizing/staging in de experimentele arm. In alle onderzochte studies was het aandeel sfinctersparende operaties meer frequent in de studie groep.

- downstaging en orgaanpreservatie

Een complete tumorrespons na neoadjuvante therapie zou orgaanparende chirurgie kunnen rechtvaardigen, zoals een locale excisie, of zelfs de keuze om een afwachterende houding aan te nemen in patiënten met een klinisch complete tumorrespons. Deze aanpak vereist wel zeer accurate staging onderzoeken om de juiste patiënten te selecteren met een 'ware' complete tumorrespons. Weinig studies zijn er tot op heden in geslaagd om een goede correlatie te vinden tussen de klinische re-staging na preoperatieve behandeling en de histologische staging. Deze bevindingen vormen een tegenargument voor een niet-operatieve aanpak in patiënten met een klinische complete respons. Anderzijds is het belang van microscopische reserende tumorcellen na bestraling niet duidelijk.

Welk chemotherapie-schema is het beste?

Gezien momenteel metastasen op afstand een groter aandeel innemen in het recidiefpercentage, wordt in de meest recente studies gezocht naar efficiënte systemische behandelingen en chemotherapeutica, zoals oxaliplatin en irinotecan, in combinatie met RT. Fase III gegevens bij gemetastaseerde colorectale carcinomen en in de adjuvante setting van coloncarcinoma, hebben aangetoond dat de combinatie van oxaliplatin met 5-FU superieur is tov. 5-FU alleen naar respons en progressievrije overleving toe. Gelijkaardige conclusies werden genoteerd voor irinotecan in de gemetastaseerde setting. In de neo-adjuvante setting, zijn enkel fase I en II gegevens voorhanden met oxaliplatin of irinotecan gecombineerd met 5-FU-gebaseerde chemotherapie. Hoewel meer graad III/IV nevenwerkingen, blijkt de gecombineerde behandeling met oxaliplatin of irinotecan haalbaar. De meeste studies tonen een hoger percentage pathologische complete remissies (tot 20%-30%). Momenteel zijn preliminaire gegevens uit fase III studies (Accord I2/0405 en STAR-01) beschikbaar die geen toename in pCR tonen na toevoegen van oxaliplatin aan de standaard CRT. Of dit zich eveneens vertaalt in een gelijke DFS vraagt langere opvolging.

Welk bestralingsschema is het beste?

Een lange reeks preoperatieve CRT of een korte reeks preoperatieve RT alleen?

Vandaag de dag, zijn er twee algemeen aanvaarde bestralingsschema's. Een korte reeks van 5 x 5Gy, onmiddellijk gevolgd door chirurgie, of een lange reeks van 25 x 1,8Gy, gevolgd door een interval van 6 tot 8 weken vóór chirurgie. Hoewel in één gerandomiseerd onderzoek geen verschil kon aangetoond worden tussen beide reeksen naar tumorcontrole of overleving toe, werd het voordeel van tumorregressie en downstaging na een lange reeks bestraling gecombineerd met CT bevestigd in meerdere fase III studies. Een korte reeks bestraling kan onvoldoende tumor downstaging garanderen, wanneer er binnen de week na bestraling geopereerd wordt. Toch kan een korte bestralingssreeks te verkiezen zijn omwille van de lagere acute toxiciteit, betere compliance en lagere kostprijs, bij tumoren die mid- of hoogrectaal gelegen zijn, zonder verdachte lymfeklieren en een CRM > 0,2cm.

	Aantal patiënten	Behandeling	Lokaal recidief		Globale overleving	
DUTCH trial *	924	5x5Gy + TME	5.6%	p<0.001	64.2%	p=0.902
	937	TME alleen	10.9%		63.5%	
MRC CR07 trial **	674	5x5Gy + TME	4.7%	HR=2.47	80.8%	HR=1.25
	676	TME +/- CRT ***	11.1%		78.8%	

* Dutch trial: lokaal recidief en globale overleving na 5 jaar

** MRC CR07 trial: lokaal recidief en globale overleving na 3 jaar

*** 51/73 patiënten met positieve CRM kregen postoperatief een lange reeks (C)RT

Tabel 1

	Aantal patiënten	Behandeling **	Lokaal recidief (5j)		Globale overleving (5j)	
EORTC 22921	arm 1: 252	RT + SX	17% *	p=0.004	63%	p=0.12
	arm 2: 253	CRT + SX	9%			
	arm 3: 253	RT + SX + CT	10%		67%	
	arm 4: 253	CRT + SX + CT	8%			
FFCD 9203	arm 1:367	RT + SX + CT	17%	p=0.004	68%	HR=0.96
	arm 2: 375	CRT + SX + CT	8%		67%	

* arm 1 vs. 2,3,4: p<0.01

** RT= 45 Gy/1.8 Gy (5 weken) / preoperatieve CT= 5-FU week 1 en 5 / postoperatieve CT= 4 weken 5-FU

TME chirurgie in EORTC 22921 trial: 37% (RT groep) tot 39% (CRT groep) - TME in FFCD trial: geen systematische TME resectie

Tabel 2

Besides radical circumferential resection margin, response to neoadjuvant treatment is the strongest predictor of oncological outcome in locally advanced rectal cancer.

H. Rutten - Catharina Hospital Eindhoven

Introduction

The introduction of TME surgery has recognized the circumferential resection margin (CRM) as the most important prognostic treatment variable. In patients with advanced tumour growth, in who the mesorectal fascia is threatened (T3d) or invaded (T4), the probability of a positive CRM can be reduced by neoadjuvant radio (-chemo) therapy (RCT). The aim of RCT is to downsize and possibly downstage the tumour to facilitate surgical resection and hopefully avoid a positive CRM.

Patients and Methods

Since 1994 the CZE is a referral centre for locally advanced rectal cancer. All patients were staged with MRI, they received neoadjuvant treatment and final pathology was done according to the Quirke method. Patients were referred after being judged irresectable for cure due to the high probability of ending up with a positive resection margin after surgery. A total of 152 patients (36%) were classified as having a T3d tumour, with a free circumferential tumour margin of less than 2 millimetres and 271 patients as T4 tumours (64%). Any downstaging of preoperative T stage to a lower pathology T stage was considered downstaging. Downstaging to the next lower T-stage was considered a partial response (T4->T3, T3->T2), further downstaging as an excellent result (T4->T2,I,0 or T3-T1,0).

Results

Five year overall survival (OS), cancer specific survival (CSS), local recurrence rate (LRR) and metastasis free survival (MFS) for radically resected (n=373, 88%) and patients with a positive CRM (n=52, 12%) were: 62% versus 24% (p< 0.0001), 71% versus 30% (p< 0.0001), 7% versus 45% (p< 0.0001) and 72% versus 34% (p< 0.0001) respectively.

All 5 year OS,CSS,LRR and MFS rates were significantly better in the downstaged compared to the non-responder group: OS 64% versus 47% (p< 0.0001), CSS 69% versus 56% (p=0.002), LRR 7% versus 20% (p=0.002) and MFS 74% versus 56% (p=0.002). Furthermore, there was a significant difference on all parameters between the partial and the excellent responders (fig 1 OS, fig 2 LRR). There was also a significant difference in positive CRM resection rate in the downstaged and the non-responder group: 8% versus 19% (p=0.002).

The downstaging effect of RCT was larger than of radiotherapy alone (65% versus 41%, p<0.0001).

In the RCT group, combined agent RCT (5FU-based and Oxaliplatin) was better than single 5FU based RCT (73% versus 54%, p=0.005).

Conclusion

Downstaging to facilitate resection is one of the primary goals of neoadjuvant therapy. However, the magnitude of the downstaging effect depends on the chosen regimen. Finally, response to treatment is a very significant independent factor for all oncological parameters.

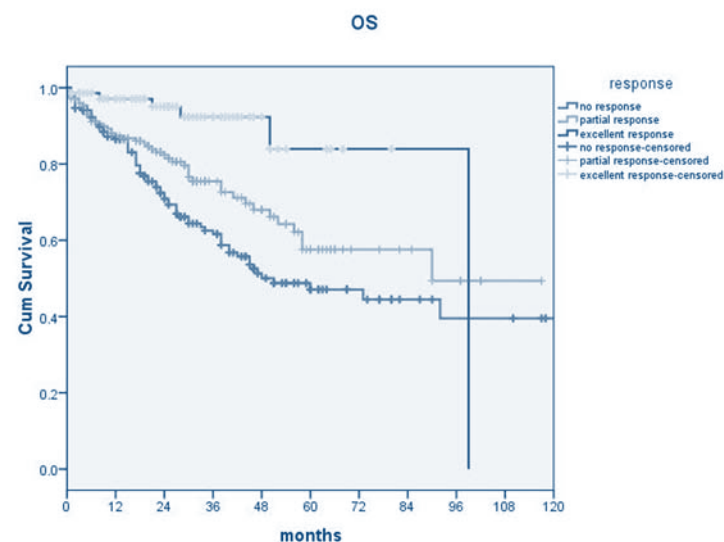


Figure 1

Kaplan Meier Curve showing effect of magnitude of response to neoadjuvant treatment on OS.

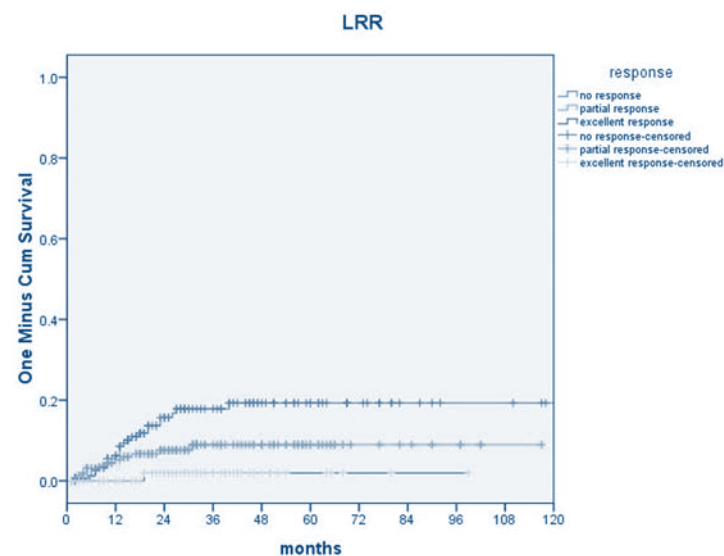


Figure 2

Kaplan Meier Curve showing effect of magnitude of response to neoadjuvant treatment on LRR

Interacties tussen oncolytica en andere geneesmiddelen

F.G.A. Jansman - afdeling Klinische farmacologie, Deventer Ziekenhuis

A.K.L. Reyners - afdeling Medische Oncologie, UMCG, Groningen

Geneesmiddelen-interacties kunnen de effectiviteit en toxiciteit van cytotoxische behandelingen significant beïnvloeden. Dit is onder andere het gevolg van de lage therapeutische index, ofwel de verhouding tussen effectiviteit en toxiciteit, van oncolytica. Het aantal mogelijke interacties met oncolytica is in de loop der jaren toegenomen, mede als gevolg van het gebruik van meerdere geneesmiddelen zoals dat vooral bij ouderen steeds vaker wordt gezien. Ook worden oncolytica in het algemeen door de ziekenhuisapotheek bereid en afgeleverd en vervolgens poliklinisch toegediend, terwijl andere medicatie van niet-oncolytica meestal wordt betrokken van de openbare apotheek. Dit kan leiden tot een incomplete medicatiebegeleiding. In onderzoek is ook aangetoond dat diverse klinisch significante geneesmiddelen-interacties met oncolytica ten onrechte worden genegeerd bij medicatiebegeleiding in de (Nederlandse) klinische praktijk. Om deze reden heeft de KNMP eind 2006 de Werkgroep Interacties Oncolytica ingesteld met de opdracht om de klinische relevantie van potentiële interacties met oncolytica te inventariseren en te toetsen. Bij het beoordelen van de klinische relevantie wordt een systematiek toegepast, die is gericht op een transparante, reproduceerbare beoordeling van interacties en let op de kwaliteit van de onderbouwing, de ernst van het klinisch effect, en het benoemen van eventuele risicogroepen waarvoor de ernst van of de kans op het effect in sterkere mate geldt. De classificatie van het klinisch effect c.q. de toxiciteit van de interactie is in overeenstemming met het systeem van de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

De leden van de Werkgroep vertegenwoordigen verschillende gremia, die betrokken zijn bij interacties en/of cytostatica, waaronder het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie & Biofarmacie (NVKF&B) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). De resultaten van de beoordeling van de interacties met oncolytica worden opgenomen in de geautomatiseerde medicatiebewakingsmodule Interacties van de zogenoemde G-Standaard, die wordt gebruikt door apotheken, ziekenhuisapotheken en voorschrijvers. Het project Interacties Oncolytica wordt volledig gefinancierd door de KNMP. Aangezien de actualiteit en klinische relevantie van interactie-informatie correspondeert met de doelstellingen van www.oncotherapie.nl, stelt de KNMP/WINAp de resultaten van de beoordeling van de interacties met oncolytica tevens beschikbaar voor de gebruikers van dit platform. Op www.oncotherapie.nl worden de interacties op gebruiksvriendelijke wijze en up-to-date gepresenteerd. In de lezing zal aandacht worden gevraagd voor geneesmiddelen-interacties met oncolytica, mede aan de hand van voorbeelden, en zullen de resultaten van de Werkgroep worden belicht.

Door de Werkgroep beoordeeld als klinisch relevante interacties met oncolytica (dd oktober 2009):

Anthracyclines + ciclosporine
Azathioprine/mercaptopurine + allopurinol
Busulfan + itraconazol/ketoconazol
Busulfan + metronidazol
Capecitabine/fluorouracil + foliumzuur (5 mg)
Carba/fenyl/fenobarb + methotrexaat/eto-/teniposide
Carbamazepine + diverse oncolytica
Carmustine + cimetidine
Ciclosporine + cyclofosfamide
Cladribine + lamivudine/emtricitabine
Cumarines + androgenen
Cumarines + tamoxifen
Cumarines + oncolytica (cytostatisch)
Doxorubicine + proteaseremmers
Etoposide + ciclosporine
Fenytoïne + capecitabine/fluorouracil/tegafur

Fenytoïne + diverse oncolytica
Fluorouracil + metronidazol
Imatinib + atorvastatine/simvastatine
Irinotecan + CYP3A4 remmers
Irinotecan + enzyminductoren
Methotrexaat + ciclosporine
Methotrexaat + cotrimoxazol/trimethoprim
Methotrexaat + NSAID's
Methotrexaat + probenecide
Mitotaan + spironolacton
Nibben + antacida
Nibben (excl. imatinib/sorafenib) + CYP3A4-remmers
Nibben + enzyminductoren
Nibben + secretieremmers
Tamoxifen + SSRI (excl. fluvoxamine)
Temozolimum + CYP3A4 remmers
Temozolimum + enzyminductoren
Valproïnezuur + diverse oncolytica
Vincristine/vinblastine + itraconazol

Literatuur:

1. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Kryzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:592-600
2. Jansman FGA, Idzinga SF, Smit WM, De Graaf JC, Coenen JLLM, Sleijfer DT, Brouwers JRB. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Ther* 2005;27:327-35
3. Jansman FGA, Jansen AJ, Coenen JL, De Graaf JC, Smit WM, Sleijfer DTh, Brouwers JR. Assessing the clinical significance of drug interactions with fluorouracil in patients with colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1788-93
4. International Common Toxicity Criteria, version 2.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2008.
5. Anon. Nederland loopt internationaal voorop bij registratie interacties met oncolytica. *Medische Oncologie* 2008;11:21-3
6. Medicatiebewaking op www.oncotherapie.nl

Systemische therapie bij hoofd- en halstumoren: de huidige standaard

P.M. Clement - Universitair Ziekenhuis Leuven, België

De laatste jaren is de rol van de medisch oncoloog in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom in de hoofd- en halsregio veel belangrijker geworden. Waar vroeger enkel de palliatieve chemotherapie bij geselecteerde patiënten wel eens zinvol werd geacht, is het vandaag ondenkbaar geworden dat de medisch oncoloog niet vanaf de diagnose betrokken wordt bij het bepalen van het beleid vanaf elke ziekte in stadium III of IV.

Er zijn in de eerste plaats belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de niet-heelkundige behandeling van het plaveiselcelcarcinoom. Het kan hier gaan om zogenaamd niet-resecabele tumoren, maar ook om resecabele tumoren die bij voorkeur niet heelkundig behandeld worden, bijvoorbeeld ovm belangrijk functioneel verlies. Conventionele radiotherapie is nu grotendeels verlaten als enige therapie voor deze tumoren. Geavanceerde technieken en hyperfractionatie hebben ongetwijfeld een verbetering van de prognose betekend, maar de nieuwste evolutie bestaat toch in de toegevoegde waarde van concomitante behandeling met antitumorale geneesmiddelen zoals cisplatine en cetuximab, waarbij een absolute winst van om en bij de 8% in vijf-jaarsoverleving wordt vastgesteld^{1,2}. Omdat er verschillende studies bestaan die aangetoond hebben dat cisplatine-houdende concomitante schema's superieur zijn aan conventionele radiotherapie, geldt dit als de standaardbehandeling voor medisch fitte patiënten. Het is onduidelijk of de toedieningswijze (dagelijks, wekelijks, driewekelijks,...) een belangrijk verschil maakt. Alternatieven voor cisplatine bestaan voornamelijk uit carboplatine-5FU³ of cetuximab². Helaas gaat de gemaakte winst in curatiekans ook gepaard aan een toegenomen acute en laattijdige toxiciteit.

Ook de inductiechemotherapie is verbeterd^{4,5}, waardoor de vraag zich stelt of inductiechemotherapie gevolgd door concomitante chemoradiotherapie niet de aanpak van de toekomst wordt. Recent werden de resultaten van een eerste gerandomiseerde trial die concomitante chemoradiotherapie vergelijkt met inductiechemotherapie, gevolgd door chemoradiotherapie, gerapporteerd⁶. Er zijn echter belangrijke methodologische tekortkomingen aan deze studie, waardoor geen zinvolle conclusies kunnen getrokken worden. Vooralsnog blijft de vraag wat de beste aanpak is vandaag nog onbeantwoord, en dienen we te wachten op de resultaten van andere nog lopende studies.

Ook wat betreft de tumoren die heelkundig enkel curatief met laryngectomie kunnen behandeld worden, bestaan er twee behandelingsopties: de inductiechemotherapie, gevolgd door (chemo-)radiotherapie⁷, en de onmiddellijke chemoradiotherapie⁸.

Ten slotte heeft ook bij patiënten die primair heelkundig behandeld werden, maar waarbij een verhoogd risicoprofiel bestaat op recidief, de postoperatieve concomitante chemoradiotherapie de plaats ingenomen van de conventionele radiotherapie, in zoverre er geen medische contra-indicatie voor bestaat^{9,10,11}.

De behandeling van patiënten met gemetastaseerde ziekte of lokaal onbehandelbaar recidief heeft recent ook belangrijke evoluties gekend. Voor het eerst in 30 jaar werd in een fase III studie een bescheiden overlevingsvoordeel vastgesteld, met de toevoeging van cetuximab aan cis-of carboplatin + 5FU¹². Dit gaat echter ten koste van toegevoegde cutane toxiciteit, en de vraag of de concomitante toediening van cetuximab superieur is aan een sequentiële behandeling, zal waarschijnlijk nooit beantwoord worden. Het oude gebruik van methotrexaat, met zijn beperkt nevenwerkingsprofiel, is zeker nog niet volledig verlaten, en blijft de standaard voor de patiënten die geen cisplatine-houdende chemotherapie aankunnen.

1. Salama et al., J. Clin. Oncol., 25: 4118-4126, 2007
2. Bonner et al., N. Engl. J. Med., 354(6): 567-578, 2006
3. Denis et al., J. Clin. Oncol., 22(1): 69-76, 2004
4. Vermorken et al., N. Engl. J. Med., 357: 1695-1704, 2007
5. Posner et al., N. Engl. J. Med., 357: 1705-1715, 2007
6. Hitt et al., J. Clin. Oncol., 27:15s, 2009
7. Pointreau et al., J. Nat. Cancer Inst., 101(7): 498-506, 2009
8. Forastiere et al., J. Clin. Oncol., 24(18): 284s, 2006
9. Bernier et al., N. Engl. J. Med., 350(19): 1945-1952, 2004
10. Cooper et al., N. Engl. J. Med., 350(19): 1937-1944, 2004
11. Fietkau et al., J. Clin. Oncol., 24(18): 281s, 2006
12. Vermorken et al., N. Engl. J. Med., 359(11): 1116-1127, 2008

GIST: is er nieuws?

A.J. Gelderblom, internist-oncoloog - LUMC, Leiden

Inleiding

De diagnostiek en behandeling van gastrointestinale stomaceltumoren (GISTen) heeft een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt in het laatste decennium. Inmiddels weten we dat deze tumoren, die uitgaan van de wand van het maag-darmstelsel, in potentie altijd maligne zijn. Met de standaardisatie van immunohistochemische technieken en mutatieanalyse is de diagnostiek sterk verbeterd en we weten nu dat sinds de introductie van imatinib en sunitinib de mediane overleving van een patiënt met een gemetastaseerde GIST drastisch is toegenomen van 1 jaar naar meer dan 5 jaar. Toch zijn er nog steeds veel onopgeloste vragen die door behandeling in studieverband beantwoord zullen gaan worden, zoals: wat is de exacte rol van chirurgie bij gemetastaseerde ziekte, wat is de aanvullende waarde van adjuvante behandeling met imatinib, wat is de rol van bloedspiegel bepalingen en andere biomarkers en wat is de rol van nilotinib en andere nieuwe systemische behandelingen? De laatste jaren zijn er een aantal richtlijnen voor GIST uitgekomen zoals de NCCN en ESMO guidelines¹⁻³. Voor de Nederlandse situatie zullen de laatste ontwikkelingen met betrekking tot GIST in de update van de richtlijnen weke delen tumoren meegenomen worden. Het "nieuws" van de laatste jaren zal ik hieronder puntsgewijs toelichten.

Diagnostiek

GIST is meestal submucosaal gelegen en oppervlakkige biopsien leiden dus vaak niet tot de diagnose. Indien er gebiopteerd wordt bij resectabele tumoren dan gebeurt dit bij voorkeur niet percutaan maar endoscopisch vanwege spill. In respectievelijk 75-80% en 5-10% van de patiënten is een mutatie in KIT of PDGFR- α aantoonbaar. De overige tumoren zijn zogenaamd wild-type of hebben een andere oncogene mutatie zoals in het NF-1 gen, BRAF of IGF-1R. KIT (CD-117) negatieve GISTen bestaan, hoewel zeldzaam, dus wel degelijk en revisie van PA in een centrum met specifieke expertise is dus aangewezen. Bovendien kan het immunohistochemisch onderzoek in niet ervaren handen leiden tot vals postieven met alle consequenties van dien. GIST komt meestal sporadisch voor en wordt vaker gezien bij bijvoorbeeld neurofibromatose of in het kader van syndromale aandoeningen zoals Carney's triad. Pediatriche GISTen zijn zeldzaam, meestal wild type en er zijn slechts enkele tientallen kinderen met een familiale GIST ten gevolge van een kiembaan KIT mutatie beschreven.

Chirurgie

Bij een resectabele GIST is meestal alleen wigexcisie met medenemen van eventuele verdachte klieren (zien we vrijwel nooit) voldoende. Helaas worden sommige patiënten door onbekendheid met de diagnose nog steeds overbehandeld, bijvoorbeeld door een totale maagresectie inclusief uitgebreide lymfklierdissectie. De prognose na resectie is afhankelijk van meerdere factoren zoals R0 resectie, spill, maag (gunstig) of andere localisatie, het aantal mitosen per 50 HPF en de afmeting van de tumor. Diverse risicoclassificaties en nomogrammen zijn in omloop⁴. Adjuvante behandeling met imatinib gedurende 1 jaar na complete resectie van een primaire GIST > 3 cm verlengt de progressievrije overleving, maar heeft nog geen effect op de overleving laten zien, mogelijk door cross over naar imatinib bij een relapse⁵. Misschien komt het wel neer op vroege versus latere behandeling met imatinib en is tijd tot imatinib falen een beter eindpunt. Tot die analyse van de EORTC 62024 studie binnen 1-2 jaar is adjuvante imatinib behandeling niet geïndiceerd en is follow-up middels CT-scans standaard. Retrospectieve series suggereren dat chirurgie bij patiënten met gemetastaseerde ziekte met een solitaire progressieve laesie onder systemische therapie zinvol kan zijn. Of cytoreductieve chirurgie na response op imatinib zinvol is wordt momenteel onderzocht in de zogenaamde SURGIST (EORTC 62063) studie⁶.

Systemische behandeling

Voor patiënten met een exon 9 KIT mutatie kan initiële behandeling met 800mg imatinib overwogen worden, voor alle andere patiënten is 400mg per dag geadviseerd. Bij progressie op 400mg imatinib kan de dosis verhoogd worden tot 800mg, bij patiënten met een initiële exon 11 mutatie is dat slechts bij 7% van de patiënten zinvol⁷. De effectiviteit van sunitinib na imatinib progressie is ook afhankelijk van de mutatie: een PR of SD > 6 maanden wordt gezien bij 58% van de exon 9 mutaties, 56% van de wild types en bij 34% van de exon 11 mutaties. Bij CT evaluatie na behandeling moet zowel de afmeting als de densiteit van de tumor beoordeeld

worden. PET scans kunnen vooral van nut zijn wanneer een vroege beoordeling van response gewenst is bijvoorbeeld bij preoperatieve behandeling. Bij niet radicaal resectabele GIST verdient neo-adjuvante behandeling van 6-12 maanden met imatinib de voorkeur om zo mogelijk een R0 resectie te bereiken. Bepaling van imatinib of sunitinib plasma spiegels, het gebruik van biomarkers zoals sKIT tijdens behandeling en andere predictieve analyses zijn veelbelovend maar nog te vroeg voor standaard gebruik. Na progressie onder imatinib en sunitinib zijn er aanwijzingen, slechts uit niet-gerandomiseerd onderzoek, dat bijvoorbeeld sorafenib effectief kan zijn en lopen er diverse studies. Momenteel wordt nilotinib in de eerste lijn onderzocht versus imatinib⁶.

Conclusie

Vanwege de zeldzaamheid van GIST (12 per miljoen per jaar in Nederland) en de vele vragen die nog resten ondanks de enorme verbetering in prognose in het laatste decennium, blijft er een voorkeur bestaan voor diagnostiek en behandeling in centra die gespecialiseerd zijn in dit tumortype en dus expertise hebben kunnen opbouwen. Dit geldt zeker voor meer complexe chirurgie en systemische behandeling in het algemeen. Behandelingen in studieverband verdienen de voorkeur.

Referenties

1. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 (Suppl 4), 64-67, 2009.
2. Blay J-Y, Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther* 9(6), 831-838, 2009.
3. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 5, S1-29, 2007.
4. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 10(11), 1045-1025, 2009.
5. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373(9669), 1097-1104, 2009.
6. www.clinicaltrials.gov
7. Debiec-Rychter M, Sciort R, le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 42(8), 1093-1113, 2006

Chemotherapie voor het recidief ovariumcarcinoom

R.O. Witteveen, afdeling Medische Oncologie - UMC Utrecht Cancer Center

De incidentie van het ovariumcarcinoom in Nederland bedraagt 1100 per jaar. Het aantal sterfgevallen per jaar bedraagt 900 patiënten/jaar. Het ovariumcarcinoom is daardoor de meest frequente oorzaak van gynaecologische kankersterfte. Niet het ontbreken van eerste lijnsbehandeling maar het hoge recidiefpercentage is de verklaring voor het hoge sterfteaantal. Recidief treedt op bij 75% van de initieel optimaal geopereerd patiënten met stadium III en bij meer dan 90% indien er sprake was van een suboptimale debulkingsoperatie of een stadium IV. Chemotherapeutische behandeling van het recidief moet pas overwogen worden bij klachten. In een gerandomiseerde studie is geen overlevingswinst aangetoond voor het starten van chemotherapie bij het vroeg, dat wil zeggen alleen oplopend Ca125, recidief ovariumcarcinoom.

Aangezien het belangrijkste klachtenpatroon bij het recidief ovariumcarcinoom veroorzaakt wordt door peritoneale ziekte en hiervoor geen andere behandelopties zijn dan chemotherapie, noch dat er goede symptoomgerichte palliatieve maatregelen voorhanden zijn staat tweede en ook derde lijnsbehandeling van het ovariumcarcinoom met chemotherapie vaak ter discussie.

Doel van deze behandeling is primair klachtgerichte palliatie, verlenging van de ziektevrije overleving, behoud van kwaliteit van leven en tenslotte overleving.

Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen een platinum (cisplatin of carboplatin) gevoelig of ongevoelig recidief. Indien er sprake is van een platinum vrije behandelingsperiode van meer dan 6 maanden wordt gesproken van een platinum gevoelig recidief. Indien het platinumvrije interval korter is dan 6 maanden spreekt men van platinum resistentie (ongevoeligheid). De term platinum refractair wordt vooral gebruikt voor situaties waarbij er sprake is van progressie onder 1^e lijns platinum therapie. Bij een interval van 6- 12 maanden wordt ook nog wel de term intermediaire gevoeligheid gebruikt. In de meeste studies voor het platinum gevoelig recidief, wordt deze groep extra onderscheiden.

Indien er sprake is van een platinum gevoelig recidief wordt de combinatie van carboplatin en paclitaxel als standaard gezien, indien eventueel nog resterende neuropathie na de eerste lijns behandeling dit toelaat. De meerwaarde op de progressie vrije overleving van hernieuwde combinatiebehandeling is binnen twee grote gerandomiseerde studies aangetoond. Op ASCO dit jaar werden de eerste resultaten van de CALYPSO studie gepresenteerd waarbij carboplatin/paclitaxel vergeleken werd met carboplatin/liposomaal adriamycine. In deze non-inferiority studie werd een klein voordeel in mediane progressie vrije overleving (11.3 versus 9.4 maanden) gezien in de experimentele arm met carboplatin en liposomaal adriamycine. Maar belangrijker: de experimentele arm werd duidelijk beter verdragen waarbij de neurotoxiciteit en haaruitval zeer beperkt was en minder overgevoelighedsreacties voor carboplatin werden waargenomen. Hoewel de mature data en de publicatie van deze studie nog afgewacht moeten worden lijkt deze combinatie een goed alternatief voor vrouwen met neurotoxiciteit na eerste lijnsbehandeling, dan wel een relatief kort interval van 6 - 12 maanden.

Voor die patiënten die initieel niet reageren op een combinatie van platinum en paclitaxel, danwel bij het recidief resistent worden voor platinum zijn er velerlei opties. Meerdere cytostatica hebben activiteit in fase 2 studies getoond waaronder liposomaal adriamycine, topotecan, gemcitabine, ifosfamide, vinorelbine maar ook oraai 5FU en etoposide. Allen met responspercentages van 15 - 25 %. Ook studies waarin het zogeheten "dose dense" schema met platinum is gegeven, al dan niet in combinatie met andere middelen, laten responsen zien in deze groep patiënten, maar gerandomiseerde data hierover zijn niet beschikbaar.

Studies die combinatiebehandeling vergelijken met monotherapie, of verschillende monotherapien onderling vergelijken laten geen verschil in overleving of ziektevrije progressie zien. Verschillen in toxiciteit worden wel gezien en kunnen een basis vormen voor een keuze bij een individuele patiënt.

Er is beperkte literatuur over de waarde van endocriene therapie. In een studie waarbij tamoxifen vergeleken werd met liposomaal adriamycine of wekelijks paclitaxel werd een gering voordeel in progressie vrije overleving, maar niet in totale overleving gezien voor de chemotherapie arm.

Tenslotte zijn in diverse fase1/2 studies velerlei biologicals bestudeerd, waaronder (V)EGFR en PARP remming. VEGF remming lijkt voorals nog de meest actieve benadering. Diverse orale tyrosine kinase remmers van de VEGF receptor worden momenteel in de eerste lijnsbehandeling in gerandomiseerde studies beoordeeld. Bevacizumab, al dan niet in combinatie met chemotherapie laat activiteit zien met aanvaardbare toxiciteit, in uitgebreid voorbehandelde patiënten.

Concluderend dient gesteld te worden dat hoewel het ovarium carcinoom in eerste lijnsbehandeling sterk chemosensitief is, de meerderheid van de patiënten uiteindelijk zal recidiveren. Vervolgbehandelingen kunnen een belangrijke impact hebben op kwaliteit van leven en overleving, maar het behalen van een complete respons lijkt geen realistische doelstelling. Er is geen eenduidige standaard behandeling voor deze situatie. De keuze buiten studieverband voor een bepaalde behandeling dient gemaakt te worden op basis van eigen ervaring cq expert opinion, co-morbiditeit en de keuze van de patiënt zelf.

1. Rustin et al. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)
2. Parmar et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed cancer: The ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099-2106
3. Pfisterer et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG and the EORTC. *J Clin Oncol* 2006 24:4699-4707
4. Pujade-Lauraine et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA5509)
5. Vander Burg et al. Weekly cisplatin and daily oral etoposide is highly effective in platinum pretreated ovarian cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 19-25
6. Sharma et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pretreated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 707-712
7. Sehouli et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26: 3176-3182
8. Gordon et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-3322
9. Ferrandina et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 6: 890-896
10. Kristensen et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer- a NSGO study (NSGO-OC-0101)
11. Li et al. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18: 600-614
12. Burger et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 23: 5165-5171
13. Garcia et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 76-82

Trastuzumab: een nieuwe behandeling voor het maagcarcinoom?

H. Prenen, E. Van Cutsem - UZ Gasthuisberg, Leuven, België

Maagkanker is wereldwijd de tweede meest frequente oorzaak van kankersterfte. De laatste decades daalt de incidentie van maagkanker vermoedelijk door verandering in dieet en andere omgevingsfactoren. Bovendien is er een sterke geografische variatie. De hoogste incidentie van maagkanker komt vooral voor in Azië (Japan, Korea en China). Ongeveer 95% van alle maagtumoren zijn adenocarcinomen. Anatomopathologisch onderscheiden we enerzijds het intestinale (meestal goed gedifferentieerde) type en anderzijds het diffuse (slecht gedifferentieerde) type hetgeen een slechter prognose heeft.

De enige potentiële curatieve behandeling voor maagkanker is een chirurgische resectie. Desondanks treedt er vaak een recidief op, zeker bij stadium II en III tumoren. Perioperatieve chemotherapie of postoperatieve radiochemotherapie werden daarom als strategie ontwikkeld om de genezingskansen te verhogen.

Perioperatieve chemotherapie werd bestudeerd in de MAGIC trial¹ waarbij 3 kuren ECF (epirubicine / cisplatinum / 5-Fluoro-Uracyl) neo-adjuvant werden toegediend waarna heekkundige resectie gevolgd door opnieuw 3 kuren ECF. Het voordeel van deze aanpak is de vroegtijdige impact op micrometastasen en bovendien meer patiënten die een systemische behandeling krijgen aangezien soms een langdurig hertel nodig is na een heekkundige ingreep hetgeen de postoperatieve behandeling kan uitstellen. Bovendien kan er een downstaging optreden met reductie van de tumorgrootte met secundair een verhoging van de kans op volledige resectie. De 5-jaarsoverleving in deze studie werd verlengd van 23% naar 36% in de groep met perioperatieve chemotherapie. Deze aanpak is dan ook momenteel de standaard behandeling in de meeste Europese landen.

Een andere optie is het toedienen van adjuvante chemoradiotherapie hetgeen in de Verenigde Staten de voorkeursbehandeling geniet. Verschillende gerandomiseerde studies toonden een gunstig effect van chemoradiotherapie op lokale controle en overleving. De meest bekende trial is de SWOG 0116 trial (Mc Donald schema)². In deze studie werden patiënten gerandomiseerd tussen chirurgie alleen versus chirurgie plus postoperatieve radiochemotherapie (5-FU gebaseerd). De 3jaars overleving was significant verlengd van 41% tot 50% in de radiochemotherapie arm. Hoewel adjuvante chemoradiotherapie momenteel standaard is in de Verenigde Staten, is er toch veel kritiek, gezien de suboptimale chirurgie bij veel patiënten geïncludeerd in deze trial.

Ongeveer 50% van patiënten met een curatief behandeld maagkanker ontwikkelt echter metastasen. Gerandomiseerde studies tonen in deze setting een positief effect van chemotherapie op overleving en levenskwaliteit³.

Er is geen universele standaardbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom doch een fluoropyrimidine (5-fluoro-uracil of capecitabine) in combinatie met een platinum gebaseerde chemotherapie wordt algemeen als standaardbehandeling aanvaard. Soms wordt een derde chemotherapeutikum (docetaxel of epirubicine) toegevoegd leidend tot een licht verhoogde activiteit doch ten koste van eveneens een toename in toxiciteit.

Er is dringend nood aan nieuwe behandelingen voor het gevorderd maagcarcinoom gezien de mediaan overleving van het gemetastaseerd maagcarcinoom nog steeds teleurstellend is. Een beter inzicht in de moleculaire ontstaansmechanismen van dit type kanker zal in de toekomst hopelijk leiden tot doeltreffendere behandelingen.

Sommige maagtumoren zijn HER-2/Neu positief. Bovendien tonen preklinische studies in cellijnen en diermodellen aan dat trastuzumab, een monoclonaal antistof gericht tegen HER-2/Neu, een actieve behandeling is voor de HER-2 positieve maagkanker. Deze preklinische gegevens hebben geleid tot het opzetten van de TOGA studie, een fase III, gerandomiseerde, open-label, internationale multicentrische studie⁵.

De uitkomst hiervan werd recent voorgesteld door Prof. Van Cutsem op het jaarlijkse ASCO congres in Orlando.

22% van de gescreende patiënten bleek HER-2 positief (gedefinieerd als IHC 3+ en/of FISH +) en deze positiviteit bleek hoger in gastro-oesophagele junctietumoren (34%) and in het klassieke maagcarcinoom (20%)⁴. Bovendien bleek HER-2 positiviteit gecorreleerd met het histologische subtype (intestinale type 34%, diffuse 6%, mixed 20%).

HER-2 positieve patiënten werden vervolgens gerandomiseerd naar enerzijds een arm met een behandeling met een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) plus cisplatinum en anderzijds een arm met dezelfde chemotherapeutica in combinatie met trastuzumab. De onderzoekers mochten vooraf beslissen of ze kozen voor hetzij 5-FU hetzij capecitabine. In totaal werden 584 patiënten gerandomiseerd waarvan 290 naar de controle arm en 294 naar de experimentele arm. In totaal werden 6 cycli chemotherapie gegeven. Trastuzumab werd toegevoegd in de experimentele arm om de 3 weken tot progressie. Het primaire eindpunt in deze studie was overleving.

De uitkomst op gebied van overleving bleek significant beter in de experimentele groep behandeld met trastuzumab waarbij de overleving steeg van 11,1 maanden in de controle arm naar 13,8 maanden in de experimentele arm (Hazard Ratio 0.74).

Er bleek geen verschil in hematologische toxiciteit tussen de 2 armen. Zo ook was er geen verschil in hartfalen in beide armen, enkel een licht verschil in asymptomatische daling van de linker ventrikelfunctie (1% in de controle arm versus 4-5% in de trastuzumab arm).

Samengevat kunnen we stellen dat de TOGA trial de eerste fase III studie is die een verlenging van de overleving aantoonde bij patiënten met een gevorderd maagcarcinoom behandeld met een "biologisch". Daarom kunnen we duidelijk stellen dat trastuzumab een nieuwe behandelingsoptie is voor patiënten met een HER-2 positief maagcarcinoom.

Referenties

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-oesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;335:11-20
2. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastrooesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730
3. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168
4. Kang Y, Bang Y, Lordick F, et al. Incidence of gastric and gastro-oesophageal cancer in the ToGA trial: correlation with HER2 positivity (2008) *Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstr 11)*.
5. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2209;27;18s (abstract LBA4509).

CA125 in de follow-up van patiënten met een ovariumcarcinoom: vroege behandeling op basis van alleen verhoogd CA125 versus latere behandeling op basis van klinische symptomen of klachten: de resultaten van de gerandomiseerde studie MRC OV05/EORTC 55955

M.E.L. van der Burg, mede namens Gordon J.S. Rustin en alle OV05 en EORTC 55955 deelnemers - University Medical Center Rotterdam

Het serum CA 125 is een goede tumormarker voor het monitoren van het ovariumcarcinoom. Meer dan 90% van de patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom heeft bij diagnose een verhoogd CA 125. In 89% van de patiënten correleert het beloop van CA 125 met de klinische respons op chemotherapie. Tijdens de follow-up van patiënten is er een goede correlatie tussen het beloop van het CA 125 en de tumorstatus, 98% van alle sera van patiënten zonder klinisch aantoonbaar tumor liggen onder de bovengrens van normaal. Slechts een enkele serumwaarde stijgt incidenteel boven deze grens. Een stijging van het serum CA 125 boven tweemaal de bovengrens van normaal, correleert in 98% van de patiënten met een recidief tumor. In 70% van de patiënten stijgt het CA 125 mediaan 4.5 maanden (range 1-29 maanden) voor het klinisch aantoonbare recidief [1,2].

Met behulp van het CA 125 kan tijdens de follow-up vroegtijdig een recidief tumor worden opgespoord. Hoewel platinumcombinatie chemotherapie bij patiënten met een platinum-gevoelig recidief een verlenging van de overleving en progressie-vrije overleving kan geven, is het zelden curatief [3]. Tweedelijns chemotherapie gaat gepaard met bijwerkingen en de wetenschap dat de tumor is teruggekeerd leidt tot een psychische belasting bij een patiënte zonder klachten of klinisch recidief. Bovendien is het platinum-vrije interval een belangrijke prognostische factor voor respons, overleving en progressie-vrije overleving, patiënten met een kort therapie-vrij interval lopen dan ook het risico om bij vroeg starten van de chemotherapie met minder effectieve therapie behandeld te worden. Daar tegenover staat dat bij patiënten met een recidief tumor de conditie van patiënte, de grootte van de tumorlaesies en het aantal laesies onafhankelijke prognostische factoren zijn voor respons, overleving en ziektevrije overleving, wat zou kunnen pleiten voor een betere prognose van patiënten die vroegtijdig voor een recidief worden behandeld [4].

In het algemeen heerst bij dokters en patiënten de mening dat het vroeg ontdekken en behandelen van een recidief tumor tot betere resultaten leidt. Het CA 125 is een goede marker om vroegtijdig een recidief te vast te stellen maar is ook vaak de belangrijkste bron van angst tijdens de controle [5]. Uit het NOGGO onderzoek blijkt dat 59% van de patiënten het CA 125 het belangrijkste onderzoek tijdens de controle vindt maar blijkt bij 59% van de patiënten ook de belangrijkste bron van angst te zijn [6].

Een patiënte met een stijging van het CA 125 zonder klachten of klinisch aantoonbaar recidief vormde dan ook een belangrijk beleidsdilemma. Sommige artsen startten alleen op basis van een gestegen CA 125 met chemotherapie, anderen lieten bij een stijging van het CA 125 verder onderzoek verrichten en startten alleen bij een klinisch bewezen recidief de chemotherapie, en weer andere artsen lieten het CA 125 helemaal niet bepalen in de follow-up.

In verband met dit dilemma over het beleid bij een stijging van het CA 125 bij patiënten zonder klachten of klinisch recidief werd in samenwerking met de British Medical Research Council (MRC) en European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de gerandomiseerde studie MRC OV05/EORTC 55955 verricht om te onderzoeken of vroegtijdige behandeling op basis van alleen een gestegen serum CA 125, de overleving, tijd tot derdelijns therapie en de kwaliteit van leven kon worden verlengd ten opzichte van een latere behandeling op basis van een bevestigd klinisch recidief.

De MRC OV05/EORTC 55955 studie

Patiënten in een klinisch complete remissie van een epitheliaal ovarium, tuba of primair sereus peritoneaal carcinoom en een normaal serum CA 125 na de eerstelijns platinum bevattende chemotherapie werden centraal geregistreerd [figuur 1]. Iedere drie maanden werd er een algemeen lichamenlijk en gynaecologisch onderzoek verricht (met of zonder vaginale echo volgens het lokale standaard beleid), serum voor CA 125 werd afgenomen en patiënten vulden het kwaliteit-van-leven formulier in. De uitslag van de CA 125 werd geblindeerd voor de patiënten en de handelende artsen, het werd alleen door de Trial Units gemonitord.

Het eerste klinische recidief dat tijdens de follow-up werd vastgesteld werd zo snel mogelijk aan de Trial Unit gemeld. Op het moment dat het CA 125 boven tweemaal de bovengrens van normaal steeg werden patiënten gerandomiseerd tussen direct starten met de chemotherapie (vroeg arm) en controle tot een klinisch bevestigd recidief (late arm), hierbij werd de behandelend arts niet geïnformeerd en bleef het CA 125 geblindeerd tot het klinische recidief. Patiënten gerandomiseerd voor de vroege arm startten zo snel mogelijk na de bevestiging van het verhoogde CA 125 met de chemotherapie. In beide armen werden patiënten behandeld volgens de lokale standaard chemotherapie. Alle patiënten vulden bij ieder 3-maandelijkse controle bezoek en voor iedere chemotherapie kuur tot na de derdelijns chemotherapie het kwaliteit-van-leven formulier in.

Het primaire eindpunt van de studie was de overleving, gemeten vanaf de dag van randomisatie tot laatste datum van contact of datum van overlijden. De secundaire eindpunten waren tijd tot tweedelijns chemotherapie, tijd tot derdelijns chemotherapie of overlijden en kwaliteit van leven. Om een verschil van 10% in de 2-jaars overleving te kunnen vaststellen met een power van ten minste 85% en een 5% significantie level (2-sided) waren 345 events nodig.

Tussen 1996 en 2005 werden in totaal 1442 patiënten geregistreerd. Op 31 maart 2008 werd de randomisatie gesloten, met 526 gerandomiseerde patiënten (264 in de vroege en 264 in de late arm) 916 patiënten kwamen niet voor randomisatie in aanmerking: 29% was nog steeds in complete remissie met een normaal CA 125, 15% had progressie en een normaal CA 125, 4% had progressie en gelijktijdig een stijging van CA 125, 9% had zich uit de studie teruggetrokken, 4% was overleden zonder recidief en 2% om onbekende reden.

Voor de gerandomiseerde patiënten waren de patiëntenkarakteristieken goed verdeeld tussen de twee groepen; de mediane leeftijd bedroeg 61 jaar, 81% had een FIGO stadium III of VI, en 99% had een performance status van 0 of I. De mediane tijd van registratie tot randomisatie was 9 maanden (range 0.6 – 120) maanden. Het therapie-vrije interval tussen de laatste chemotherapiekuur tot randomisatie was het zelfde tussen de twee groepen: 20% van de patiënten had een stijging van het CA 125 binnen 6 maanden, 34 % binnen 6-12 maanden en 54% na 12 maanden.

De patiënten gerandomiseerd in de vroege arm startten mediaan 4,8 maanden eerder met de chemotherapie dan de patiënten gerandomiseerd in de late arm [figuur 2]. De tweedelijns therapie, platinum, versus paclitaxel/platinum en non-platinum therapie, was goed verdeeld tussen de twee armen, iets meer patiënten (4%) in de late groep kregen paclitaxel/carboplatin, terwijl in de late groep ook 8% meer patiënten geen tweedelijns therapie kregen.

Na een mediane follow-up van 56.9 maanden was 70% van de patiënten overleden, 186 in de vroege en 184 in de late groep en bijna allen ten gevolge van tumorprogressie. Tegen de verwachting in werd er geen verschil in overleving gevonden tussen de twee groepen [figuur 3]. De mediane overleving vanaf de randomisatie was 25.7 maanden in de vroege arm en 27.1 maanden in de late arm, Hazard ratio (HR) 0.98, 90% CI 0.80—1.20, $p=0.85$. De tweejaarsoverleving bedroeg 53.7% in de vroege en 54.7% in de late arm.

Noch de tijd tot derdelijns chemotherapie was langer voor de patiënten in de vroege arm, ondanks dat meer patiënten, 96% in de vroege arm en 88% in de late arm, werden behandeld met tweedelijnschemo-therapie en meer patiënten in de vroege arm ≥ 6 kuren kregen (vroeg arm 64%, late arm 51%). De tijd van randomisatie tot derdelijnschemotherapie bedroeg mediaan 12.5 maanden in de vroege arm en 17.1 maanden in de late arm, HR 0.69; 95% CI 0.57,0.83; $p=0.0001$ [figuur 4 en 5].

De verwachting was dat als patiënten met een recidief tumor eerder met de chemotherapie zouden starten de klachten van het recidief zouden kunnen worden voorkomen of uitgesteld en de kwaliteit van leven beter zou zijn. Uit het kwaliteit-van-leven onderzoek blijkt dit niet. De tijd tot verslechtering van de kwaliteit van leven was 3.2 maanden in de vroege arm en 5.8 maanden in de late, HR 0.71; 95% CI 0.58, 0.88; $p=0.002$, met name de tijd tot vermoeidheid was significant kortere in de vroege groep, vroege arm 2.6 maanden, late arm 6.1 maanden $p=<0.0001$. De mediane tijd doorgebracht met goede kwaliteit van leven bedroeg in de vroege groep 7.1 maanden en in de late groep 9.2 maanden.

Conclusie: Vroege behandeling van een recidief ovarium carcinoom alleen op basis van een gestegen CA 125 heeft geen voordeel voor patiënten in een complete remissie na eerstelijns chemotherapie. De overleving is niet langer, de kwaliteit van leven is niet beter, de tijd tot de tweede en derdelijns behandeling is korter in vergelijking met de patiënten die pas met de behandeling starten op basis van klachten en/of een bewezen recidief.

Take-home message

- Het routinematig bepalen van het CA 125 tijdens de controle heeft voor de patiënten geen voordelen, eerder nadelen.
- Het CA 125 kan beter op indicatie bij klachten of verdenking op een recidief tumor worden bepaald.
- Patiënten kunnen goed geïnformeerd worden over het feit dat vroege opsporing van een recidief tumor zonder klachten of klinische aanwijzingen van een recidief niet tot een betere overleving leidt.
- Patiënten kunnen gerust gesteld worden dat zelfs bij een stijging van het CA 125 zonder klachten of tekenen van een recidief de therapie veilig kan worden uitgesteld tot een klinisch recidief.

Literatuur

1. van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 1990; 1:301-2.
2. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*. Vol. 7, 1996:361-4.
3. Parmar-M-K-B, Ledermann-J-A, Colombo-N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099-2106.
4. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Annals of Oncology*. 1997; 8:963-8.
5. Parker PA, Kudelka A, Basen-Engquist K, et al. The associations between knowledge, CA125 preoccupation, and distress in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:495-500.
6. Oskay-Oezcelik G, du Bois A, Fasching PA, et al. What do patients think about CA 125 monitoring in the follow-up? Results from a multicenter trial in 1060 patients with ovarian cancer ASCO 2009, 282s, abstr. 5522.
7. Rustin GJ, van der Burg MEL on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomised trial in relapsed ovarian cancer (OC) of early treatment based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials. ASCO 2009 1s, abstr.1.

(polysomie of amplificatie), sequentie mutaties, structurele veranderingen (intragenische deleties, rearrangements) of de expressie constitutief veranderd is door epigenetische veranderingen (bv promotor methylatie).

Een "hoge expressie", wellicht een van de meest misbruikte terminologieën in de oncologische literatuur, in afwezigheid van dergelijke genomische alteratie is van twijfelachtige biologische en dus ook therapeutische betekenis. Een voorbeeld is de expressie van de EGFR receptor in longkanker waar in talrijke gerandomiseerde studies is aangetoond dat het benefieke effect van tyrosine kinase inhibitoren (erlotinib, gefitinib) enkel zichtbaar is bij patiënten met een verhoogd aantal kopijen van het gen en, sterker nog, met activerende mutaties in het kinase domein van de receptor. In alle andere patiënten zijn die geneesmiddelen neutraal of zelfs schadelijk. Hetzelfde kan trouwens gezegd worden van HER2-neu in borstkanker waar men zich zou kunnen beperken tot een FISH van het HER2-neu gen om te bepalen of een patiënt al dan niet een anti-HER2 behandeling moet krijgen. De immunohistochemie lijdt daarenboven onder belangrijke discordanties tussen laboratoria, de noodzaak tot extensieve kwaliteitscontroles en onzekere resultaten afhankelijk van de kwaliteit van de operator. De genomische methoden, mutatieanalyse en FISH, hoewel niet altijd even gemakkelijk, zijn veel objectiever zijn en reproduceerbaarder.

Het wordt steeds duidelijker dat onze doelgerichte geneesmiddelen, zeker de small-molecules, enkel moeten gebruikt worden in patiënten met een genomische activatie van het doelwit. Dit is wellicht ook zo met monoklonale antilichamen, hoewel dit voor de anti-EGFR antilichamen in colorectale kanker blijkbaar moeilijker aan te tonen is.

Naast *positieve* selectie voor behandelingen beschikken we ook over genomische merkers die een *negatieve* selectie toelaten, bijvoorbeeld door weerstand aan een bepaalde behandeling te voorspellen: bv KRAS mutatie voor behandelingen gericht tegen de EGFR-receptor in colorectale kanker.

De toekomst.

We moeten afstappen van de brede ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen in niet-geselecteerde patiënten en gaan naar een context waarin nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld in genomisch geselecteerde patiëntenpopulaties. Dit is des te meer van belang omdat de relevante genomisch geactiveerde patiëntenpopulatie vaak een minderheid zal vormen van de totale populatie en men belangrijke therapeutische effecten in dergelijke patiënten bij analyse van de globale populatie kan missen. Een tweede voordeel is dat de genomisch uitgesloten patiënten sneller beschikbaar worden voor weer andere gerichte studies. En het is ook een kwestie van kostefficiëntie: het ontwikkelen van geneesmiddelen in futele patiënten populaties lijkt weggeworpen geld.

Ook de complexiteit van wat ons te wachten staat noopt tot een dergelijke strategie: we weten nu al met zekerheid dat, zelfs in de meest spectaculaire voorbeelden, met enkelvoudige behandelingen tegen geactiveerde doelwitten, we kanker niet definitief gaan genezen. Het zal noodzakelijk zijn om twee of meerdere geactiveerde pathways in dezelfde kankercel tegelijkertijd te treffen om te kunnen dromen van definitieve genezingen met kortdurende behandelingen.

Eigenlijk doen we dit al door chemotherapie te associëren met doelgerichte geneesmiddelen. Bijvoorbeeld de synergetische combinatie van trastuzumab met chemotherapie die in een kleine minderheid van patiënten met stadium IV borstkanker leidt tot definitieve complete remissies. Dergelijke combinatiebehandelingen zullen enkel succesvol geëxploreerd kunnen worden in genomisch gedreven studies.

Zijn de middelen voorhanden om deze strategie te ontwikkelen en toe te passen? Op dit ogenblik nog niet. De pathologie laboratoria zijn op dit ogenblik nog niet volledig uitgerust om deze taak aan te kunnen.

De immunohistochemie en de FISH is wijd verspreid en nieuwe assays kunnen relatief gemakkelijk ingevoerd worden omdat de context al bestaat. Anders is het met de mutatieanalyses die moeten gebeuren op DNA geëxtraheerd uit tumoren. Om te beginnen is dit niet steeds eenvoudig en in sommige weefsels is het soms moeilijk of onmogelijk om voldoende DNA te verzamelen, zelfs met de meest optimale technologie. Deze expertise moet in de meeste pathologie laboratoria nog opgebouwd worden in samenwerking met laboratoria voor moleculaire biologie, moleculaire oncologie of genetische laboratoria. Het is belangrijk dat de overheid hier faciliterende mechanismen in gang zet om deze samenwerking en technologietransfer te bevorderen.

We moeten niet enkel de somatische veranderingen bekijken, maar ook onze **aandacht voor de germline mutaties vergroten**. Recent zijn behandelmogelijkheden ontdekt en gevalideerd selectief voor genetische kankers: de PARP inhibitoren in eierstokkanker in draagsters van een BRCA1/2 mutatie. Voor de medisch

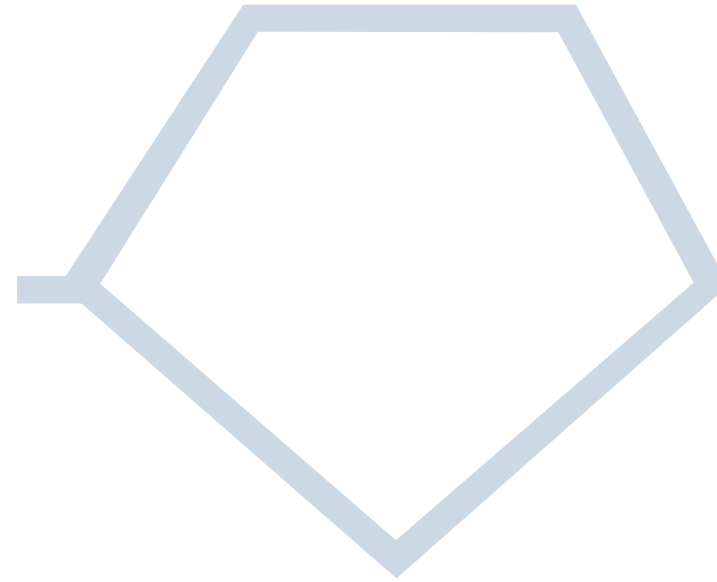
oncoloog wordt het dan ook van uitermate groot belang dat de status van deze predispositie genen niet enkel meer in een familiale context en met het doel aan preventieve counseling te doen wordt bepaald, maar ook met het oog op therapieselectie in elke patiënt.

De **implementatie** van deze snel evoluerende **genomische testing** is een grote uitdaging, niet alleen mentaal en praktisch (noodzaak van moleculaire technologie opbouw in de pathologie) maar ook wat betreft de regulatoire aspecten. Vandaag moet elke individuele test een zeer rigoureuze en omslachtige registratie en accrediteringsprocedure ondergaan. Dit zou wel eens erg vertragend kunnen werken op de klinische ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen. Daarom zou het wellicht beter zijn dat niet enkel commerciële mutatiekits, maar ook generische vormen van genomische testing kunnen/mogen toegepast worden en dat niet de individuele test, maar de laboratoria, de apparatuur en de procedures geaccrediteerd worden om in aanmerking te komen voor verzekerde diagnostiek.

De dag is niet ver (een paar jaar?) dat we ook in de routinekliniek elke kanker moleculair biologisch diagnosticeren en de genomische status van de tientallen doelwitgenen waartegen geneesmiddelen zijn ontwikkeld of in ontwikkeling zijn bepalen binnen de week na ontvangst van het staal. De kosteffectieve high-throughput technologie die dit moet toelaten staat alleszins op onze stoep.

Referenties

1. Swanton C, Caldas C. Molecular classification of solid tumours: towards pathway-driven therapeutics. *Br J Cancer*. 2009 May 19;100(10):1517-22. Review.
2. Pusztai L. Current status of prognostic profiling in breast cancer. *Oncologist*. 2008 Apr;13(4):350-60. Review.
3. Degenhardt YY, Wooster R, McCombie RW, Lucito R, Powers S. High-content analysis of cancer genome DNA alterations. *Curr Opin Genet Dev*. 2008 Feb;18(1):68-72. Review.
4. Rutka JT, Kongkham P, Northcott P, Carlotti C, Guduk M, Osawa H, Moreno O, Seol HJ, Restrepo A, Weeks A, Nagai S, Smith C. The evolution and application of techniques in molecular biology to human brain tumors: a 25 year perspective. *J Neurooncol*. 2009 May;92(3):261-73. Review.
5. Xian Zhou, Suyu Liu, Edward S Kim, Roy S Herbst and J Jack Lee Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer, a step toward personalized medicine. *Clin Trials* 2008; 5; 181



**Samenvattingen voordrachten
Vrijdag 20 oktober 2009**



Infusiegerelateerde bijwerkingen van carboplatin en oxaliplatin

Anneke M. Westermann - AMC, Amsterdam

De laatste decennia worden we in toenemende mate geconfronteerd met infusiegerelateerde bijwerkingen van chemotherapie. Doordat de behandelingen beter verdragen worden en effectiever zijn, worden meer kuren toegediend, waardoor de omvang van dit probleem toeneemt. Voor de patiënt veroorzaken infusiegerelateerde complicaties een extra bron van zorg en onrust. Veel gebruikte cytostatica als carboplatin en oxaliplatin hebben elk hun specifieke bijwerkingen die toediening soms onmogelijk lijken te maken. Is dat wel zo? Of zijn er wellicht mogelijkheden deze complicaties te bestrijden of voorkomen? Deze bijdrage zal zich toespitsen op carboplatinovergevoeligheid, en oxaliplatingerelateerde flebitis en neuropathie.

Carboplatin overgevoeligheid

Carboplatin kan aanleiding geven tot anafylactische reacties van het type I. In tegenstelling tot de overgevoeligheid die bij taxanen optreedt, ontstaat deze reactie meestal niet bij de eerste maar juist bij latere kuren. De incidentie is nog geen 1% bij minder dan 6 kuren, maar loopt op tot 25-30% na 7 of meer kuren. Omdat carboplatin vooral bij ovariumcarcinoom vaak in herhaalde cycli wordt toegediend, soms ook wekelijks, komen vele patiënten aan de 10 of meer kuren met bijbehorende verhoogde kans op overgevoeligheid. De reactie kenmerkt zich door pruritus, flushing, uitslag, dyspnoe, bronchospasme, hypotensie en rugpijn, meestal binnen 5-10 minuten na start infusie.

Na optreden dient het infuus gestopt te worden, en wordt toediening van clemastine en vocht geadviseerd. In het algemeen wordt ook dexamethason geadviseerd, al kan hiervan door de trage werking geen acuut effect worden verwacht. Adrenaline is slechts uiterst zelden nodig, en alleen als krachtig vullen (tot 1-2 L/15 minuten) onvoldoende effect sorteert. De meeste patiënten herstellen binnen enkele minuten, waarop zich de vraag voordoet hoe nu verder te handelen. Vrijwel altijd is het mogelijk de patiënt binnen een uur alsnog carboplatin toe te dienen, daar mestcel-regranulatie langer duurt en een recidief type I reactie dus feitelijk onmogelijk is. De patiënt dient hiertoe wel gemotiveerd te worden, na geruststelling. Voor de zekerheid wordt de infusiesnelheid vertraagd. Een rechallenging na meer dan 6 uur gaat met de zelfde voorzorgsmaatregelen gepaard als een volgende kuur. Deze bestaan uit premedicatie met clemastine en dexamethason, en het vertragen van de infusiesnelheid, bijvoorbeeld door de eerste 15-30 minuten op 25% van de gewone inloopsnelheid toe te dienen, en deze dan in afwezigheid van reactie op te voeren tot 50%. Bij een substantieel deel van de patiënten kan de toediening dan probleemloos verlopen, maar voor een aanzienlijke minderheid is dit onvoldoende. Voor deze patiënten kan desensibilisatie worden overwogen – al wordt dat in Nederland ondanks goede gepubliceerde data^{1,2,3}, zelden toegepast – of profylactisch continu gebruik van de mestcelstabilisator cromoglicaat⁴. Desensibilisatie wordt in de meeste onderzoeken gecombineerd met een huidtest voor elke toediening (!), doch het is onduidelijk of dit ook ergens buiten onderzoeksverband gebeurt. Patiënten die overgevoelig blijven reageren, kunnen worden overgezet op cisplatin (of zelfs oxaliplatin), daar er meestal geen kruisovergevoeligheid is.

Oxaliplatin neuropathie

Naast het in mindere mate voorkomende overgevoeligheidsprobleem, kan oxaliplatin ernstige pijn bij inlopen en flebitiden veroorzaken. Het middel dient opgelost te worden in glucose 5%, maar ook bij het doorspoelen voor en na infusie moet glucose in plaats van NaCl worden gebruikt – juist in de beginjaren van het gebruik van oxaliplatin was dit vaak een van de medeoorzaken van de infusiepijn. Het vertragen van de inloopsnelheid kan eveneens verbetering van inlooppijn geven, maar zeker bij patiënten die mogelijk langdurig met oxaliplatin en andere intraveneuze middelen behandeld gaan worden, moet de mogelijkheid van een port-a-cath tijdig overwogen worden.

De dosisbeperkende toxiciteit van oxaliplatin is echter een ernstige neuropathie, die vaak al de eerste dag van de eerste kuur optreedt en in de loop der tijd steeds minder herstelt tussen de kuren door. Veel patiënten geven dit aan als de bijwerking die de kwaliteit van leven het meest belemmert. Een eenmaal bestaande neuropathie verbetert slechts zeer traag en niet altijd volledig, met slechts een matig effect van medicamenteuze therapie gericht op neuropathie, zoals pregabaline (40% verbetering).

Oxaliplatin veroorzaakt deze neuropathie door beschadiging van neuronale Na⁺ kanalen door een oxaliplatinmetaboliet, het cytotostatisch inactieve oxalaat. Hierop berust het principe van toediening van Ca²⁺/Mg²⁺ infusen om deze metaboliet te cheleren, en aldus de neuronhyperexcitatie en uiteindelijke chronische neuropathie te voorkomen. Onderzoek toonde geen verminderde effectiviteit van oxaliplatin-bevattende chemotherapie aan, hetgeen ook aannemelijk is daar de actieve cytotoxische metaboliet niet gehinderd wordt door deze infusen^{6,7}. In 2007 echter werd een gerandomiseerde bevestigende studie prematuur gesloten in verband met aanwijzingen voor een verminderde effectiviteit van oxaliplatinregimes in combinatie met Ca²⁺/Mg²⁺ versus zonder deze infusen⁸. Na onafhankelijke review kon dit echter in het geheel niet worden bevestigd, terwijl het neuropreventieve effect wel weer naar voren kwam⁹. Bij met Ca²⁺/Mg²⁺ behandelde patiënten wordt ongeveer de helft van de neuropathie voorkomen^{7,10}, en vooral de ernstige (graad 3) neuropathie daalt van 24 naar 5%¹⁰. Inmiddels is behandeling met calciumgluconaat (1 g) en magnesiumsulfaat (1 g) voor en na oxaliplatininfusie onderdeel van het toedieningsprotocol in de meeste Nederlandse ziekenhuizen. Overige behandelingen ter preventie van oxaliplatin-geïnduceerde neuropathie, zoals vitamine E, glutathion, N-acetylcysteïne en glutamine, zijn mogelijk effectief maar er zijn onvoldoende solide data om hun waarde te bewijzen¹¹. Amifostine, nimodipine, Org2766 en rhuLIF zijn in kleine gerandomiseerde studies niet effectief gebleken.

Referenties

1. Zanotti KM et al. *Carboplatin Skin Testing: A Skin-Testing Protocol for Predicting Hypersensitivity to Carboplatin Chemotherapy*. J Clin Oncol 2001;19:3126-9.
2. Markman M et al. *Expanded Experience With an Intradermal Skin Test to Predict for the Presence or Absence of Carboplatin Hypersensitivity*. J Clin Oncol 2003;21:4611-4.
3. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, Wong JT. *Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1262-7.
4. Westermann AM et al. *Successful docetaxel rechallenging with cromoglycate after major sensitivity reactions*. Ann Oncol 1996;7:104.
5. Isufi I, James E, Keley K, Peccerillo J, Saif MV. *Pregabalin (PGB) in treatment of oxaliplatin-induced neuropathy*. J Clin Oncol 2009;27 (suppl): abstr e15045.
6. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al: *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.
7. Nikkevich DA, Grothey A, Sloan JA, et al. *A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium/magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity, N04C7*. J Clin Oncol 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings [Abstract 4009].
8. Hochster HS, Grothey A, and Childs BH. *Use of Calcium and Magnesium Salts to Reduce Oxaliplatin-Related Neurotoxicity* J Clin Oncol 2007;25:4028-29.
9. Hochster HS, Grothey A, Shpilsky A, Childs BH. *Effect of intravenous (IV) calcium and magnesium (Ca/Mg) versus placebo on response to FOLFOX+bevacizumab (BEV) in the CONCEPT trial*. J Clin Oncol 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings [Abstract 280].
10. Gamelin L et al. *Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy*. J Clin Oncol 2008;26:1188-9.
11. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies*. Eur J Cancer 2008;44:1507-15.

Wat moet u weten over de communicatie tussen oncologieverpleegkundigen en de oudere patiënt met kanker?

Julia van Weert¹, Jesse Jansen², Sandra van Dulmen², Joziën Bensing²

¹Amsterdam School of Communication Research (ASCoR), Universiteit van Amsterdam, Amsterdam;

²School of Public Health, Centre for Medical Psychology and Evidence-based Decision-making (CeMPED), University of Sydney, Sydney, Australia

³NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg), Utrecht; E-mail: J.C.M.vanWeert@uva.nl; Tel.: 020-525 2091

Achtergrond

Communicatie met ouderen vraagt om specifieke vaardigheden, onder andere omdat ouderen minder informatie tegelijk kunnen bevatten, meer moeite hebben met medisch taalgebruik en meer specifieke medische problemen hebben dan jongeren. Tijdens consulten worden patiënten geconfronteerd met veel, ingewikkelde, en vaak emotioneel beladen informatie die lastig te begrijpen en te onthouden is. Verschillende studies hebben dan ook aangetoond dat patiënten het grootste gedeelte van deze informatie weer vergeten. Het is van belang dat patiënten zoveel mogelijk informatie begrijpen, onthouden en kunnen reproduceren ('recall'). Dit is een voorwaarde voor therapietrouw en daardoor indirect van invloed op zelfmanagement en herstel.

In deze lezing worden de resultaten gepresenteerd van een 4-jarig onderzoek in tien ziekenhuizen naar de verpleegkundige voorlichting ter voorbereiding op chemotherapie. Specifiek wordt ingegaan op de informatiebehoeften van ouderen met kanker, de aansluiting op deze behoeften in de praktijk, de hoeveelheid informatie die ouderen met kanker en hun naasten na afloop van een voorlichtingsgesprek over chemotherapie kunnen reproduceren en factoren die hierop van invloed zijn. Ook wordt inzicht gegeven in de aanbevelingen die gedaan zijn om de voorlichting aan ouderen over chemotherapie te verbeteren.

Methoden

Met video-opnames en vragenlijsten is gekeken naar de behoeften aan steun en informatie van ouderen die voor de eerste keer chemotherapie krijgen, de mate waarin deze behoeften aansluiten op wat er werkelijk door de verpleegkundige aan de orde wordt gesteld, de signalen die oudere patiënten en hun naaste(n) tijdens het gesprek geven en de wijze waarop verpleegkundigen hierop reageren. Tevens is onderzocht in hoeverre oudere patiënten met kanker en hun naasten informatie na het voorlichtingsgesprek kunnen reproduceren ("recall van informatie") en van welke aanvullende informatiebronnen ouderen gebruik maken.

Resultaten

Samenvattend hebben ouderen vergelijkbare behoeften als jongeren wat betreft het soort informatie wat zij willen ontvangen. Zij lijken echter minder behoefte te hebben aan gedetailleerde informatie en informatie over specifieke onderwerpen zoals seksualiteit. Ouderen maken daarnaast minder gebruik van aanvullende informatiebronnen, zoals internet of de behandelwijzer chemotherapie. Dit betekent dat zij, om goed geïnformeerd te worden, meer afhankelijk zijn van de mondelinge informatie die vanuit het ziekenhuis verstrekt wordt. Het onderzoek laat echter zien dat, wanneer de reproductie van de oudere patiënt vergeleken wordt met het aantal besproken items, minder dan 25% van het totaal aantal besproken onderwerpen wordt onthouden. Bekend is dat informatie die de patiënt zelf belangrijk vindt beter wordt onthouden. Uit de analyses blijkt dat de inhoudelijke informatie over wat chemotherapie is en hoe het werkt aansluit bij de behoeften van de patiënten. Echter, wat betreft de emotionele steun die patiënten ervaren en de afstemming van adviezen op hun persoonlijke situatie is er een discrepantie tussen wat oudere patiënten willen en wat zij in de praktijk ontvangen. Als gekeken wordt naar de recall van patiënten en hun naasten, blijkt dat patiënt-naaste koppels samen meer onthouden dan ieder van hen apart. Patiënten zonder naasten onthielden echter proportioneel even veel als patiënt-naaste koppels samen.

Uit een gedetailleerde analyse van de video-analyses blijkt verder dat verpleegkundigen relatief goed reageren op vragen om informatie, maar meer moeite hebben om goed te reageren op emotionele signalen van patiënten. Dit is niet alleen belangrijk voor de emotionele steun aan ouderen met kanker, maar ook voor de mate waarin de informatie tijdens het gesprek beklijft. Uit de resultaten blijkt namelijk dat de 'recall' van patiënten wordt beïnvloed door de reacties van verpleegkundigen op emotionele cues van de patiënt. Hoe meer verpleegkundigen reageerden op emotionele cues met een aanmoediging in de vorm van een bevestiging ('hmm', 'ja', 'oké' of 'ga verder') of door het laten vallen van een functionele stilte, hoe hoger de recall scores van de patiënt. Aan de andere kant laten de analyses zien dat hoe meer de verpleegkundige afstand nam van de emoties of deze negeerde van de patiënt, hoe minder de patiënt kon reproduceren.

Conclusie

Er is een interventie ontwikkeld om de informatievoorziening bij aanvang van een behandeling met chemotherapie beter aan te laten sluiten op de behoeften van de oudere patiënt. Tijdens de presentatie wordt meer informatie over deze interventie gegeven.

International publications

Jansen, J., Van Weert, J.C.M., De Groot, J., Van Dulmen, S., Heeren, T.J., & Bensing, J.M. Emotional and informational patient cues: the impact of nurses' responses on recall. *Patient Education and Counseling* (in press).

Van Weert, J.C.M., Jansen, J., De Bruijn, G.J., Noordman, J., Van Dulmen, S., & Bensing, J.M. (2009). QUOTE^{theme}: A patient-centered instrument to measure quality of communication preceding chemotherapy treatment through the patients' eyes. *European Journal of Cancer*. Advance online publication. doi:10.1016/j.ejca.2009.06.001

Jansen, J., Van Weert, J.C.M., Wijngaards-de Meij, L., Van Dulmen, S., Heeren T.J., & Bensing, J.M. (2009). Recall of medical information in older cancer patients and their companions. *Psycho-Oncology*. Advance online publication. doi:10.1002/pon.1537

Posma, E., Van Weert, J.C.M., Jansen, J., & Bensing, J.M. (2009). Older cancer patients' information needs about treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nursing*, 8, 1.

Jansen, J., Butow, P., Van Weert, J., Van Dulmen, S., Devine, R., Heeren, T., Bensing, J., & Tattersall, M. (2008). Does age really matter? Selective recall of information presented to newly referred cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 26(33), 5450-5457.

Jansen, J., Van Weert, J.C.M., Van der Meulen, N., Van Dulmen, A.M., Heeren, T.J., & Bensing, J.M. (2008) Recall in older cancer patients: measuring memory for medical information. *Gerontologist*, 48(2), 149-157.

Van der Meulen, N., Jansen, J., Van Dulmen, A.M., Bensing, J.M. & Van Weert, J.C.M. (2008). Interventions to improve recall of medical information in cancer patients: a systematic review of the literature. *Psycho-Oncology*, 17, 857-868.

De Vries, M., Van Weert, J.C.M., Jansen, J., Lemmens, V.E.P.P., Maas, & H.A.A.M. (2007). Step by step. The need to develop a clinical pathway for older cancer patients. *European Journal of Cancer*, 43(15), 2170-2178.

Jansen, J., Van Weert, J.C.M., Van Dulmen, A.M., Heeren, T.J., & Bensing, J.M. Patient education about treatment in cancer care. An overview of the literature on older patients' needs. *Cancer Nursing*, 30(4), 251-260.

Publications in Dutch

Van Weert, J.C.M., Jansen, J., De Best, A., Van der Meulen, N., Noordman, J., Posma, E., De Groot, J., & Van Dulmen, S. (2008). *In gesprek over chemotherapie Deel 1. Handvatten voor patiëntgerichte verpleegkundige voorlichting aan ouderen met kanker*. Utrecht: NIVEL (ISBN 978-90-6905-925-9).

Van Weert, J.C.M., Jansen, J., De Best, A., Van der Meulen, N., Noordman, J., Posma, E., De Groot, J., & Van Dulmen, S. (2008). *In gesprek over chemotherapie Deel 2. Een video-observatie onderzoek naar patiëntgerichtheid en recall van informatie tijdens verpleegkundige voorlichting aan ouderen met kanker*. Utrecht: NIVEL (ISBN 978-90-6905-927-3).

Jansen, J., & Van Weert, J. van. (2008). Effectieve communicatie met oudere patiënten met kanker. Leermenu Ouderen & Kanker, module Communicatie, theoretisch kader www.leermenu.nl

Epoëtine anno 2009 bij solide tumoren-is er nog een indicatie?

J.F.M. Pruijt

De incidentie van anemie bij patiënten met kanker is hoog. In een groot Europees prospectief onderzoek bleek dat 67 % een hemoglobinegehalte (Hb) had van < 7,5 mmol/l en 39 % zelfs lager dan 6,2 mmol/l¹. Bovendien was er een sterke correlatie met de performance status en de hoogte van het Hb. Uit onderzoek bleek dat bij patiënten met anemie door chemotherapie, naast het geven van bloedtransfusies, behandeling met epoëtine overwogen kon worden om het Hb te verhogen wanneer het uitgangshb laag was (lager dan 6,2 mmol/l). Dit was destijds met name gebaseerd op een gepubliceerde meta-analyse² en een placebo gecontroleerde Fase III studie³. Epoëtine verminderde de transfusiekans met 7- 47%, en verbeterde de kwaliteit van leven van patiënten wiens Hb minstens 1,2 mmol/l steeg of tot boven 7,4 mmol/l toenam. In de jaren daarna zijn er vanuit de American Society of Hematology (ASH) / American Society of Clinical Oncology (ASCO), en de EORTC duidelijke richtlijnen verschenen en is het gebruik van erythropoëtische groeifactoren (ESA's) voor deze indicatie, ook binnen Nederland, wijd verbreid. In Nederland zijn momenteel drie ESA's beschikbaar voor de behandeling van anemie bij patiënten die chemotherapie krijgen, epoëtine-alpha, epoëtine-beta en darbepoëtine-alpha. Volgens een recente update van de Cochrane Collaboration zijn er geen wezenlijke verschillen tussen de verschillende ESA's, bespaart het gebruik van ESA's ± 1 bloedtransfusie per patiënt, en zijn er aanwijzingen (geen onomstotelijk bewijs) dat een toename in Hb-gehalte een positief effect heeft op de gemiddelde kwaliteit van leven⁴. Dat dit laatste niet met zekerheid kon worden aangetoond kwam door de grote methodologische verschillen in het meten van de kwaliteit van leven tussen de diverse studies. Naast de invloed op de kwaliteit van leven, is anemie bij patiënten met kanker een onafhankelijke prognostische factor voor overleving⁵. Verschillende studies met epoëtine wezen aanvankelijk in de richting van een mogelijk betere overleving bij correctie van de anemie. In 2005 werd de Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial (BEST) gepubliceerd⁶. In deze studie werd primair onderzocht wat het effect was op de 1-jaars overleving indien het Hb tussen de 7,4 en 8,7 mmol/l werd gehouden met behulp van wekelijks epoëtine (40.000 E) versus placebo gedurende 12 maanden. Alle patiënten hadden gemetastaseerd mammacarcinoom en kregen eerstelijns chemotherapie. De studie werd vroegtijdig gestaakt op advies van het onafhankelijke data monitoring comité in verband met een hogere mortaliteit in de epoëtine arm. De overleving na 12 maanden was significant lager in de epoëtine arm (70 %) versus 76 % in de placebo arm (p = .01 met een hazard ratio van 1.37). De belangrijkste doodsoorzaken waren ziekteprogressie (27 % voor epoëtine vs. 22 % voor placebo), toxiciteit van de chemotherapie (1,7 % vs. 0,2 %) en trombo-embolieën (1,3 % versus 0,6 %). Er werd geen verschil gevonden tussen de twee groepen in de kwaliteit van leven. Verder bleek dat een laag uitgangshb geassocieerd was met een slechtere 1-jaars overleving, maar dat correctie van het Hb met epoëtine geen verbetering van de overleving te zien gaf. In een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie bij patiënten met hoofd-hals tumoren die radiotherapie ondergingen, bleek de loco-regionale progressie vrije overleving significant slechter in de epoëtine-beta groep⁷. Het is geen toeval dat ook in deze studie een hoger Hb werd nagestreefd, namelijk 8,6 mmol/l voor vrouwen en 9,3 mmol/l voor mannen. Een recente Cochrane update van Lambin et al. uit Maastricht bevestigde deze bevindingen⁸. De laatste jaren zijn er meerdere studies en meta-analyses gepubliceerd waarin naast een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, ook een verhoogd risico op tumorprogressie en overlijden werd aangetoond bij patiënten die werden behandeld met ESA's^{4-6,9,10}. Mogelijk dat expressie van de EPO receptor op tumorweefsel en/of stimulatie van de angiogenese hierbij een rol zouden kunnen spelen^{11,12}. Inmiddels is duidelijk geworden dat met name door het gebruik van ESA's bij patiënten met kanker die geen chemotherapie kregen de overleving negatief wordt beïnvloed. Mede om die reden zijn in 2007/2008 de ASCO/ASH richtlijnen aangepast³. De belangrijkste aanbevelingen zijn: 1. Toediening van ESA's aan patiënten met kanker die geen chemotherapie krijgen is gecontraïndiceerd vanwege een verhoogde mortaliteit. 2. ESA's blijven aanbevolen als een behandelingsoptie bij chemotherapiegeïnduceerde anemie met een Hb van ± 6,2 mmol/l of lager met als voornaamste doel om het Hb te verhogen en het aantal bloedtransfusies te verminderen. 3. Het geven van een bloedtransfusie is een goed alternatief. 4. Bij patiënten met een beperkte cardiopulmonale reserve, coronariaalijden, angina pectoris of sterk verminderde inspanningsmogelijkheden, kan overwogen worden om ESA's te starten bij een Hb boven de 6,2 mmol/l. 5. Het streef Hb dient in alle gevallen niet hoger te zijn dan 7,4 mmol/l. 6. Dosisreductie van de ESA's wordt geadviseerd indien het Hb binnen 2 weken stijgt met meer dan 0,6 mmol/l of tot boven de 6,8 mmol/l. 7.

Toediening van ESA's dient gestaakt te worden indien er geen of onvoldoende Hb response (< 0,6-1,2 mmol/l) is opgetreden na 6 tot 8 weken ondanks adequate dosisverhoging of als er geen afname van de transfusiebehoefte is verkregen. 8. Er is geen verschil tussen de verschillende ESA's in effectiviteit en evenmin tussen de diverse toedieningsschema's. 9. ESA's dienen terughoudend te worden voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties. Specifieke profylactische adviezen zijn er overigens niet. De EMEA heeft hiernaast in 2008 in een apart schrijven haar standpunt over het gebruik van ESA's aangescherpt en ook gevraagd om de productinformatie van de betreffende ESA's aan te passen¹⁴. Meest opvallende aanbeveling was het advies om indien er sprake is van een "redelijk" lange levensverwachting (niet nader omschreven) geen ESA's voor te schrijven, maar zo nodig een bloedtransfusie te geven. Ook de Amerikaanse Food and Drug Association (FDA) heeft een vergelijkbare aanscherping van de ASCO/ASH richtlijnen gepubliceerd.

Recent is de meta-analyse van de Cochrane Collaborative Group gepubliceerd¹⁵. Het betrof de individuele data van 13.933 patiënten met kanker en het gebruik van ESA's uit 53 studies, waarvan 38 studies met 10.441 patiënten die hoofdzakelijk chemotherapie kregen. ESA's verhoogde de 'on-study' mortaliteit met 17% (HR 1.17; 95% CI 1.06-1.30) en verslechterde de totale overleving met 6% (HR 1.06; 95% CI 1.00-1.12). In de groep van patiënten die chemotherapie kregen was de on-study mortaliteit net niet significant toegenomen met 10% (HR 1.10; 95% CI 0.98-1.24). Er was weinig bewijs voor een verschil tussen chemotherapietrialen en andere trials (p voor interactie=0.42). De totale overleving in de chemotherapietrialen verslechterde met 4% (HR 1.04; 95% CI 0.97-1.11). Correctie voor bekende prognostische factoren had nauwelijks effect op de uitkomsten. Er was ook geen zekere relatie met de hoogte van het Hb, noch bij aanvang, noch met het uiteindelijke bereikte plafond. De auteurs concluderen hieruit dat door behandeling van kankerpatiënten met ESA's de on-study mortaliteit wordt verhoogd en de totale overleving is verkort. De toename was weliswaar minder uitgesproken voor patiënten die chemotherapie kregen, maar een negatief effect kon ook hier niet worden uitgesloten. Tenslotte is de kosteneffectiviteit van toepassing van ESA's op zijn minst twijfelachtig⁶.

Samenvattend kan worden gesteld dat inmiddels is aangetoond dat ESA's, naast een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, een significante oversterfte laten zien bij patiënten met kanker en anemie die geen chemotherapie ontvangen. Gezien de onzekerheid over eventuele tumorprogressie en oversterfte door het gebruik van ESA's bij patiënten met anemie die wel gelijktijdig chemotherapie krijgen, wordt geadviseerd om patiënten met een "redelijk" lange levensverwachting, waaronder dan dus ook alle patiënten die chemotherapie krijgen met curatieve intentie, geen ESA's voor te schrijven, maar bij symptomatische anemie zo nodig te volstaan met een bloedtransfusie. Aanvullende studies in deze patiëntengroepen zouden de veiligheid en toegevoegde waarde van ESA's eerst moeten aantonen. Voor patiënten die palliatieve chemotherapie krijgen voor solide maligniteiten, kan men in individuele gevallen een ESA overwegen bij een symptomatische anemie (Hb < 6,2 mmol/l).

Referenties:

1. Ludwigh H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European cancer anaemia survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306
2. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204-14
3. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. Effects of epoetin alfa on hematological parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74
4. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72
5. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer (review). *The Cochrane Library*, 2009 Issue 1.
6. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia is an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systematic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21
7. Henke M, Laszig R, Rubc C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 200;3362:1255-60
8. Lambin P, Ramaekers BL, van Mastrigt GA et al. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation for head and neck cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009 (3): CD006158

9. Aapro M, Scherhag A, Burger HU et al. Effect of treatment with epoetin beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomized controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer* 2008;99:14-22
10. Bennet CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24
11. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M et al. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:39-61
12. Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007;356:3445-8
13. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Clinical practice update of the use of epoetin and darbepoetin American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2008;26:132-49
14. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf
15. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009;373:1532-42
16. Wilson J, Yao GL, Raftery J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess* 2007;11:1-202

Management van bijwerkingen bij anti-VEGF therapie

Prof Dr Emile E Voest, Medische Oncologie - UMC Utrecht

De registratie van 3 verschillende anti-VEGF behandelingen bij nier, darm, borst, hepatocellulair en longkanker betekent voor patiënten met kanker een stap voorwaarts in de controle van hun ziekte. Helaas blijkt het oorspronkelijke idee dat angiogenese remmers weinig toxiciteit hebben achterhaald. Bij sommige patiënten evenaart de toxiciteit die van chemotherapie. Het soort bijwerkingen is echter anders dan gezien wordt bij chemotherapie.

Hypertensie is een van de meest voorkomende bijwerkingen bij VEGF/VEGFR blokkade. Bij de "small molecule" remmers zoals sunitinib, sorafenib, pazopanib, cediranib en axitinib komt dit frequent voor. Met name de graad 3 en 4 hypertensies kunnen bedreigend zijn. Omdat hypertensie vroeg in de behandeling kan optreden hebben we in een gerandomiseerde studie uitgezocht of een profylactische behandeling met antihypertensiva voordelen biedt boven een behandeling bij het daadwerkelijk optreden van hypertensie. Het blijkt dat een profylactische behandeling ernstige hypertensie weet te voorkomen (1/54 patiënten versus 18/65 patiënten). Een belangrijke verdere observatie was dat patiënten met pre-existente hypertensie een groter risico liepen op een ernstige hypertensie. Belangrijkste les van deze studie is een goede instructie te geven aan patiënten over de klachten en juist in het begin een goede controle van de bloeddruk te hebben. Een ander bekende bijwerking is de proteinurie. Vrijwel alle vormen van VEGF remming maar met name bij behandeling met bevacizumab veroorzaken een verhoogd urine eiwit. De geadviseerde standaard procedure is dat vooraf aan de bevacizumab de urine gecontroleerd wordt en waar nodig eerst 24 uren urine op eiwit verzameld wordt voordat de bevacizumab gegeven kan worden. In onze uitgebreide ervaring met dit middel heeft deze bewerkelijke procedure geen meerwaarde gehad. Urine controles zijn om die reden geen onderdeel meer van ons standaardbeleid. Dat wil niet zeggen dat nierfunctiestoornissen geen probleem kunnen vormen (ook bij de VEGFR-TKI) . Een goede anamnese is in dit kader voldoende.

Huidafwijkingen in de vorm van een hand-voet syndroom is een bekende bijwerking van de VEGFR-TKI. Er zijn weinig middelen om dit te voorkomen en dosisreductie is dan vaak de enige mogelijkheid. Patiënten dienen echter wel geadviseerd te worden frictie van de handen en voeten (in welke vorm dan ook) te voorkomen. Ten slotte zijn abdominale pijnklachten en darmperforaties een relatief veel voorkomende bijwerking. Waar bij de VEGFR-TKI sporadisch een darm perforatie kan optreden en de nadruk meer ligt op buikpijn, wordt bij bevacizumab bij 1.5 % van de patiënten een perforatie gezien. Dit percentage is waarschijnlijk een onderschatting. Het onderliggend mechanisme van de buikpijn en perforatie is onduidelijk maar het is verleidelijk om darmischemie als een gemeenschappelijke factor te zien.

Er zijn nog veel verschillende bijwerkingen van VEGFR/VEGFR remming die hier niet besproken zijn: cardiotoxiciteit, trombo-embolische complicaties, stomatitis, moeheid, anorexia en wondheling. Allemaal nieuwe bijwerkingen die aandacht behoeven.

Tenslotte dient gewezen te worden op een populatie patiënten die zeer langdurig (>1 jaar) bevacizumab, sunitinib of sorafenib gebruiken. Deze populatie wordt snel groter en het lijkt dat langdurige onderdrukking van VEGF lange termijn bijwerkingen kan induceren die onvoldoende geregistreerd worden.

In conclusie, supportieve care bij VEGF remming verdient aandacht en een adequate training van ondersteunend personeel maakt daar onderdeel van uit.

Stamcellen en kanker: mogelijkheden en onmogelijkheden

Louis Vermeulen, *Laboratorium for Experimental Oncology and Radiobiology (LEXOR), Center for Experimental Molecular Medicine (CEMM), Academic Medical Center, Amsterdam.*

De theorie dat tumoren en hematologische maligniteiten voor hun groei en progressie afhankelijk zijn van een relatief kleine populatie cellen wint aan populariteit. Deze cellen worden kankerstemcellen genoemd en delen een groot aantal eigenschappen met 'normale' stamcellen. Zo zijn beide celtypen in staat om zichzelf eindelijk te vermenigvuldigen en verschillende typen meer gedifferentieerde cellen te genereren. Ook wordt verondersteld dat beide celtypen verschillende mechanismen hebben om zich te beschermen tegen toxische stoffen zoals verhoogde expressie van *drug transporters* en anti-apoptotische eiwitten. Dit zorgt er voor dat kankerstemcellen relatief resistent zijn voor chemotherapie. Deze vermeende therapieresistentie van kankerstemcellen is extra van belang, omdat het juist de kankerstemcellen zijn die het doel moeten vormen van elk effectief therapeutisch regime. Immers, als alleen de kankerstemcellen in staat worden geacht tumorgroei te bewerkstelligen, te metastaseren en een tumor recidief te veroorzaken zijn dit de cellen die belangrijk zijn voor het slagen van de therapie.

Bewijs voor het kankerstemcelmodel wordt geleverd door subpopulaties van kankercellen te isoleren op basis van celoppervlakte markers en vervolgens de tumor-initiërende capaciteit te bepalen. Zo zijn bijvoorbeeld alleen de cellen in een coloncarcinoom die het oppervlakte-eiwit CD133 tot expressie brengen (0,1-10%) in staat een tumor te initiëren na injectie in een immuun-gecompromitteerde muis. De CD133 negatieve kanker cellen die de meerderheid vormen in de tumor hebben deze eigenschap niet. Op dit moment is deze transplantatie-assay de gouden standaard voor het bepalen van stamceleigenschappen van celpopulaties. Op deze handelswijze is echter ook veel kritiek. Zo zeggen tegenstanders dat het feit dat een celpopulatie niet in staat is een volledig nieuwe tumor te genereren in een muis weinig zegt over de mogelijkheden van deze cellen om bij te dragen aan de groei en ontwikkeling van een al bestaande maligniteit. Daarnaast blijkt het bijvoorbeeld erg van belang te zijn welk type immuun-gecompromitteerde muis wordt gebruikt om de fractie stamcellen te bepalen in een maligniteit. Dit maakt de stamcelfractie van een tumor afhankelijk van de experimentele procedure. Ook de vraag of de kankerstemcelpopulatie op elk moment dezelfde cellen betreft is nog grotendeels onopgehelderd. Recent onderzoek, van ons en andere groepen, laat zien dat kankerstemceleigenschappen voor een groot deel worden bepaald door de omgeving van de cellen, de zogenaamde kankerstemcelniche. Onder bepaalde omstandigheden zijn groeifactoren, die aanwezig zijn in deze niche, in staat om van meer gedifferentieerde tumorcellen kankerstemcellen te maken. Dit heeft belangrijke consequenties voor de ontwikkeling van therapieën omdat het suggereert dat kankerstemcelspecifieke drugs, wellicht niet de *magic bullet* vormen waarop wordt gehoopt. Verder onderzoek naar de moleculaire processen die gedifferentieerde kankercellen van kankerstemcellen onderscheiden en hoe deze beïnvloed worden door de omgeving waarin de cellen zich bevinden zal echter grote invloed hebben op de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

WAT ZIJN DE INDICATIES VOOR MRI BIJ MAMMACARCINOOM?

G. Villeirs, P. De Visschere
Universitair Ziekenhuis Gent, België

Op MRM worden letsels meestal geïdentificeerd op basis van hun aankleuring na toediening van intraveneus contrastmiddel (gadolinium). Het is welbekend dat kwaadaardige afwijkingen angiogenetische factoren aanmaken die zowel groei van bestaande capillairen als de novo angiogenese uitlokken. Deze bloedvaten zijn echter vaak abnormaal geconfigureerd: de bloedvatwand vertoont een defectieve endotheliale begrenzing, waardoor een soort 'lekken' ontstaan. Het effect van de angiogenetische activiteit is aldus tweevoudig: zowel toegenomen arteriële en veneuze vascularisatie ('vaatdichtheid') als toegenomen permeabiliteit. Dit leidt tot een focaal toegenomen influx van contrastmiddel, versnelde extravasatie van contrast in het tumorale interstitium en toegenomen efflux van contrast. Het resulterende aankleuringspatroon wordt vervolgens beoordeeld op zowel morfologische criteria (type aankleuring, vorm en contour, interne architectuur) als dynamische criteria (kwantificatie van aankleuring, tijd-intensiteitscurven, intraliesionele aankleuringskinetiek).

Hoewel veruit de meeste invasieve tumoren detecteerbaar zijn door hun grillige configuratie en sterke contrastaankleuring met snelle piek na intraveneuze injectie van contrastmiddel, bestaan er wel degelijk uitzonderingen. Enerzijds kunnen goedaardige afwijkingen (bvb. fibroadenomen) in uiteenlopende mate contrast capteren, waardoor MRM vals positief wordt. Anderzijds bestaan er kwaadaardige afwijkingen (bvb. in situ carcinoom en lobulair carcinoom) die afwezig of slechts zwakke contrastcaptatie kunnen vertonen (vals negatieve MRM).

Daarom is een correcte indicatiestelling van groot belang. MRM is een bijzonder krachtig diagnostisch middel bij de juiste indicaties, maar faalt bij foute indicaties.

Tot de juiste indicaties worden gerekend:

- screening van hoogrisicopatiënten,
- detectie van mammografisch/echografisch occulte primaire tumoren,
- detectie multifocaliteit/multicentriciteit/contralateraliteit,
- postoperatieve evaluatie van een eventueel tumorrecidief,
- respons monitoring van chemotherapie,
- evaluatie van borstprothesen (ruptuur, lekkage, eventueel tumorrecidief, ...).

Foute indicaties zijn:

- differentiaaldiagnose van mammografisch onzekere microcalcificaties,
- mammografische onzekerheid door dens borstklierweefsel bij vrouwen zonder gekende risicofactoren,
- klinisch evidente inflammatie, mastitis, ...
- differentiaaldiagnose van mammografische of echografische afwijkingen met hoge kans op goedaardigheid, die beter van nabij opgevolgd worden ("short term follow-up"),
- differentiaaldiagnose van mammografische en echografische afwijkingen met hoge kans op kwaadaardigheid, die beter meteen gebiopsieerd worden (uitzondering: detectie multifocaliteit/multicentriciteit/contralateraliteit).

Wanneer is adjuvant bisfosfonaat standaard?

S. C. Linn, internist-oncoloog NKI-AVL - Amsterdam

Twee van de drie gepubliceerde studies betreffende adjuvant clodronaat (Ostac[®], Bonfos[®]) bij borstkanker laten een overlevingsvoordeel zien ⁽¹⁾. Twee andere studies ^(2,3), waarvan een gepubliceerd ⁽²⁾, tonen een ziektevrij overlevingsvoordeel voor de toevoeging van zoledronaat (Zometa[®]) aan standaard adjuvant hormonale therapie. In de eerste studie, waaraan 1803 premenopausale, stadium I-II, hormoon receptor-positieve borstkankerpatiënten deelnamen, leidde de toevoeging van zoledronaat (4 mg iv iedere 6 maanden voor 3 jaar) aan 3 jaar endocriene therapie tot een verbeterde ziektevrije overleving (van 90.8% naar 94.0%; mediane follow-up 47.8 maanden; hazard ratio 0.64; 95% CI 0.46-0.91; p=0.01) ⁽²⁾. In de tweede studie, die iets anders van opzet was, werd een vergelijkbaar effect van zoledronaat gevonden bij postmenopausale, stadium I-IIIa, hormoon-receptor positieve borstkankerpatiënten ⁽³⁾. Desondanks zijn bisfosfonaten (nog) niet 'hot' voor de adjuvante setting. Waarom niet? Wellicht omdat bisfosfonaten vooral bekend zijn als middelen tegen osteoporose en hypercalciëmie. Uit onderzoek van de afgelopen 20 jaar blijkt echter dat deze middelen ook krachtige antitumor eigenschappen hebben (tabel) ⁽⁴⁾.

Werkingsmechanisme ⁽⁵⁾

Bisfosfonaten accumuleren in gemineraliseerd bot en komen vrij gedurende de botresorptie. Hierdoor worden vooral osteoclasten en naar het skelet gemetastaseerde tumorcellen hieraan blootgesteld. Ibandronaat (Bondronat[®]) en zoledronaat (Zometa[®]) behoren tot de meest potente bisfosfonaten binnen de groep van nitrogeen-bevattende bisfosfonaten (N-BFs). Deze grijpen in op de vorming van onder andere cholesterol uit mevalonaat, en zijn wat dat betreft vergelijkbaar met statines. Na internalisatie van N-BFs wordt het enzym *farnesyl pyrofosfaat synthase* geblokkeerd. Deze blokkade geeft (a) verstoring van de posttranslationele modificatie van signaaleiwitten als Ras, Rho en Rac en (b) inductie van de productie van een uniek adenosine trifosfaat analogo (Apppi). Deze twee effecten van N-BFs zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de antitumor eigenschappen ⁽⁵⁾.

Rationale voor adjuvante therapie

Met de beschikbare kennis is de verwachting dat N-BFs vooral metastasen naar het skelet kunnen voorkomen. Bij het uitgezaaide, hormoon-receptor positieve mammacarcinoom heeft 40% van de patiënten in eerste instantie alleen skeletmetastasen. Hoewel vooral deze groep patiënten zou kunnen profiteren van een adjuvante behandeling met een N-BF is het momenteel niet mogelijk op voorhand deze groep te identificeren. Daarnaast viel in de studie van Gnani et al. ⁽²⁾ op dat in de groep die zoledronaat had ontvangen er tevens een vermindering was van het aantal locoregionale recidieven en het optreden van contralateraal borstkanker. Minder locoregionale recidieven werden ook gezien in de ZO-FAST trial ⁽³⁾. Tot slot is gesuggereerd dat toevoeging van zoledronaat aan neoadjuvante chemotherapie de kans op een pathologisch complete remissie kan verdubbelen ⁽³⁾. Deze laatste bevindingen suggereren dat bisfosfonaten mogelijk ook een direct antitumor effect hebben.

Hoewel bisfosfonaten pas standaard toegevoegd zullen gaan worden aan het adjuvant therapeutisch arsenaal als er ten minste nog een andere adjuvant bisfosfonaat studie vergelijkbare uitkomsten laat zien als de eerdere studies ⁽³⁾, lijkt het in voorkomende gevallen wel te verdedigen een bisfosfonaat aan de adjuvant hormonale therapie toe te voegen ⁽⁶⁾.

Mogelijke bijwerkingen

De meest gevreesde bijwerking van zoledronaat is osteonecrose van de kaak. In de AZURE trial was de incidentie ongeveer 0,5% ⁽³⁾. Volgens een grote cohort studie gedaan in de Verenigde Staten is de kans op osteonecrose van de kaak binnen 6 jaar na toediening ongeveer 5% bij intraveneuze (i.v.) bisfosfonaat gebruikers ten opzichte van 0,3% bij niet-bisfosfonaat gebruikers ⁽⁷⁾. De bijwerking lijkt vooral gerelateerd te zijn aan zoledronaat en veel minder aan andere i.v. bisfosfonaten ⁽⁷⁾. Het is van belang patiënten voor aanvang van de behandeling op deze mogelijke bijwerking te wijzen en eventuele ingrepen aan de kaak eerst te laten plaatsvinden. Bij orale bisfosfonaten lijkt deze bijwerking overigens zelden voor te komen. Voorts is nierinsufficiëntie een mogelijke bijwerking die bij patiënten die i.v. bisfosfonaten krijgen tussen de

1-10% en bij orale bisfosfonaten minder dan 1% voorkomt. Tevens is het van belang voor griepachtige verschijnselen en gastrointestinale klachten te waarschuwen (i.v. bisfosfonaten). Gastrointestinale klachten kunnen ook voorkomen bij orale bisfosfonaten.

Het nadeel van orale bisfosfonaten is hun geringe biologische beschikbaarheid, waardoor het nodig is het middel liefst een uur voor het ontbijt met een glas leidingwater in te nemen. De patiënt mag tijdens dit uur geen horizontale positie meer innemen.

Een meer volledige opsomming van alle bijwerkingen is te vinden in de bijbehorende SPC teksten van de diverse bisfosfonaten, te vinden op de website van de European Medicines Agency (EMA) (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>).

Tabel. Antitumor eigenschappen van nitrogeen-bevattende bisfosfonaten ⁽⁴⁾

Antitumor effect	Experimentele setting	Opmerkingen
Inhibitie van tumorcel proliferatie	<i>In vitro</i>	Concentraties nodig in vitro zijn klinisch haalbaar Additief effect in combinatie met docetaxel of epirubicine
Inhibitie van tumorcel adhesie aan bot en extracellulaire matrix	<i>In vitro</i>	Concentraties nodig in vitro zijn klinisch haalbaar
Verminderen van a) tumor-geïnduceerde osteolyse b) vrijkomen van lokale groeifactoren	a) <i>In vitro en in vivo</i> b) indirecte aanwijzingen	
Inhibitie van borstkankercel invasie en migratie	<i>In vitro</i>	Concentraties nodig in vitro zijn klinisch haalbaar Additief effect in combinatie met een taxaan of doxorubicine
Inductie van apoptose in tumorcel	In vitro en in vivo	Via activatie van caspases
Remmen angiogenese	<i>In vitro, in vivo en mogelijk ook klinisch</i>	Verlaging van circulerend vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) bij ossaal gemetastaseerde patiënten
Stimuleren $\gamma\delta$ T-cel antitumor activiteit	<i>In vitro en klinisch</i>	
Remming osteoclast vorming, migratie, en osteolytische activiteit; inductie van apoptose in osteoclast	In vitro en in vivo	Vermindering vrijkomen lokale groeifactoren die tumorcel proliferatie stimuleren
Moduleren stimulatie van osteoclasten door osteoblasten	<i>In vitro</i>	N-BFs stimuleren osteoprotegerin productie door osteoblasten, waardoor remming van osteoclastvorming

Referenties

1. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007, 96, 1796-1801.
2. Gnant M, Mlineritsch B, Schipinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009, 360, 679-691.
3. Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *Eur J Cancer* 2009, 45, 1909-1915.
4. Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005, 65, 4971-4974.
5. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006, 12, 6222s-6230s.
6. Bedard PL, Body JJ, Piccart-Gebhart MJ. Sowing the soil for cure? Results of the ABCSG-12 trial open a new chapter in the evolving adjuvant bisphosphonate story in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27, 4043-4046.
7. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99, 1016-1024.

Micrometastasis and Isolated tumor cells: Relevant and Robust Or Rubbish? Resultaten van de MIRROR-studie

M de Boer
Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

Introductie

De intensievere beoordeling van de schildwachtklier bij mammacarcinoom heeft geleid tot frequentere detectie van geïsoleerde tumorcellen (pN0(i+)) en micrometastasen (pN1mi). Er is veel discussie over de prognostische relevantie van deze kleine metastasen. Deze meeste studies hiernaar zijn uitgevoerd vóór het schildwachtklier-tijdperk, waarbij geen onderscheid werd gemaakt tussen geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen. Tot nu toe verrichte schildwachtklierstudies zijn klein en hebben een erg korte follow-up. Het doel van de MIRROR (Micrometastasis and Isolated tumor cells: Relevant and Robust Or Rubbish)-studie was om de prognostische relevantie te bepalen van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen bij vrouwen met vroeg stadium mammacarcinoom die een schildwachtklierprocedure hadden ondergaan. Daarnaast werd de invloed van adjuvante systeemtherapie op de prognose van patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen onderzocht.

Methoden

Alle Nederlandse ziekenhuizen en PA-laboratoria namen deel aan deze cohortstudie. Patiënten met een mammacarcinoom werden geselecteerd uit de databases van de integrale kankercentra op basis van de volgende criteria: gunstige primaire tumorkenmerken volgens de CBO richtlijn 2002 (> 35 jaar; tumorgrootte 1-3 cm en differentiatiegraad I-II of tumorgrootte < 1 cm onafhankelijk van graad) en schildwachtklier-procedure ondergaan vóór 2006 met nodaal eindstadium pN0, pN0(i+) of pN1mi. Patiënten werden geïncludeerd in 3 cohorten; in cohort I indien pN0 en geen adjuvante systeemtherapie, in cohort II indien pN0(i+) of pN1mi en geen adjuvante systeemtherapie, en in cohort III indien pN0(i+) of pN1mi en wel adjuvante systeemtherapie (hormonale therapie, chemotherapie of een combinatie). Centrale PA-revisie werd verricht. Eindpunt was 5-jaars ziektevrije overleving.

Resultaten

In totaal werden 2707 patiënten geïncludeerd in één van de drie cohorten (cohort I n = 856, cohort II n = 856, cohort III n = 995). De mediane follow-up was 5,1 jaar. De 5-jaars ziektevrije overleving was 76.5% voor cohort II, versus 85.7% voor cohort I (p<0.001). De hazard ratio (HR) voor het optreden van ziekte voor cohort II (vergeleken met cohort I) was 1.51 (95%CI 1.20-1.90), na correctie voor bekende prognostische factoren in multivariate analyse. Voor de subgroepen in cohort II met geïsoleerde tumorcellen, resp. micrometastasen was de HR 1.50 (95% CI 1.15 – 1.94), resp. 1.56 (95% CI 1.15 – 2.13). De 5-jaars ziektevrije overleving was 76.5% voor cohort II, versus 86.2% voor cohort III (p<0.001). De gecorrigeerde HR voor het optreden van ziekte voor cohort III (vergeleken met cohort II) was 0.57 (95% CI 0.45 – 0.73). Voor de subgroepen in cohort III met geïsoleerde tumorcellen, resp. micrometastasen was de HR 0.66 (95% CI 0.46 – 0.95), resp. 0.50 (95% CI 0.35 – 0.72).

Conclusies

Zowel geïsoleerde tumorcellen als micrometastasen hadden een even groot, onafhankelijk, negatief effect op de ziektevrije overleving van patiënten met een vroeg stadium mammacarcinoom die geen adjuvante systeemtherapie kregen. Patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen die adjuvante systeemtherapie kregen hadden een significant betere 5-jaars ziektevrije overleving dan patiënten die geen adjuvante systeemtherapie kregen.

Referenties

de Boer M, van Deurzen CHM, van Dijk JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, Nortier JWR, Rutgers EJT, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, Bult P, Tjan-Heijnen VCG. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:653-63.

Triple negatief mammacarcinoom: Anders behandelen?

S. Rodenhuis
Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Ongeveer 20% van alle mammacarcinomen brengt geen hormoonreceptor tot expressie en heeft geen amplificatie van het HER2-gen. Deze tumoren worden om voor de handliggende redenen 'triple negative' genoemd. Triple negative tumoren gedragen zich (gemiddeld) anders dan andere vormen van mammacarcinoom en hiermee wordt bij de behandeling rekening gehouden.

Triple negative tumoren komen in hogere frequentie bij jonge vrouwen voor en meer bij negroïde rassen dan bij het Kaukasische ras. De meeste triple negative tumoren zijn van hoge maligniteitgraad en hebben een meer dan gemiddelde neiging om naar viscerale lokalisaties te metastaseren. Met name hersenmetastasering komt vaker voor.

In tegenstelling tot receptor-positieve tumoren vinden recidief en metastasering na de primaire behandeling voor het allergrootste deel plaats in de eerste zeven jaar. Recidieven daarna kunnen voorkomen, maar zijn betrekkelijk zeldzaam. Bij receptor-positieve tumoren is de recidief- en metastaseringkans per jaar min of meer stabiel, maar deze loopt door tot 20 of 25 jaar na de behandeling. Dit verklaart het paradoxale feit dat de lange-termijn vooruitzichten voor een jonge vrouw met een triple negative mammacarcinoom beter zijn dan die van een leeftijdsgenoot met een vergelijkbare receptor-positieve tumor. De overlevingscurven kruisen elkaar 10 à 15 jaar na de primaire behandeling; daarna blijven de receptor-positieve tumoren recidiveren.

Definities en subgroepen

De meeste triple negative mammacarcinomen zijn dus infiltrerende ductaal carcinomen (IDC) graad III. Een klein percentage van deze groep bestaat echter uit metaplastische carcinomen en er bestaat ook een vrij zeldzaam laaggradig mammacarcinoom zonder hormoonexpressie of HER2-amplificatie. De triple negative IDC's komen vrij goed overeen met een moleculair (of 'intrinsiek') subtype mammacarcinoom: de zogenaamde 'basal-like' variant. Bij dit type borstkanker brengen de tumorcellen genen tot expressie die gewoonlijk gevonden worden in de basale/myo-epitheliale borstcellen. Hiertoe behoren met name CK5/6 en EGFR. Het basal-like subtype kan het beste worden geïdentificeerd door microarray-techniek. In het navolgende gaan wij ervan uit dat 'triple negative' en 'basal-like' synoniem zijn, maar dit is dus voor 10 tot 20% van de gevallen niet correct.

De belangrijkste consequenties voor de behandeling zijn de volgende:

- 1) Triple negative mammacarcinomen zijn ongevoelig voor endocriene manipulaties en voor medicamenten die aangrijpen op de HER2-receptor (trastuzumab).
- 2) Triple negative tumoren hebben op korte tot middellange termijn een slechtere prognose dan receptor-positieve tumoren. Over het algemeen zijn hormoonreceptor-negatieve tumoren gevoeliger voor adjuvante chemotherapie dan receptor-positieve tumoren (dit blijkt uit de Oxford overview) en deze combinatie van factoren betekent dat er vaker een indicatie is voor adjuvante chemotherapie. Dit verschil in chemotherapiegevoeligheid blijkt ook uit het resultaat van neoadjuvante chemotherapie: bijv. in de NKI-AVL serie wordt in 35% van de gevallen een pathologische complete remissie bereikt bij triple negatives tegen slechts in 5% van de gevallen bij de receptor-positieve, HER2-negatieve tumoren.
- 3) Blijkens de Oxford overview daalt het overlevingsvoordeel van adjuvante chemotherapie met stijgende leeftijd. Dit lijkt niet alleen een gevolg te zijn van competerende doodsoorzaken, maar ook van een verminderende gevoeligheid van de tumor. Dit effect is voor triple negative tumoren veel minder duidelijk dan voor receptor-positieve tumoren. Daarom moet ook boven de 70 jaar voor sommige hoogrisico patiënten met een triple negative tumor nog adjuvante chemotherapie worden overwogen.

- 4) Steeds vaker worden moleculaire technieken gebruikt om de prognose van node-negatieve mammacarcinomen in te schatten ten behoeve van de adjuvante chemotherapie-indicatie. In de praktijk zijn vrijwel alle triple negative mammacarcinomen (althans wanneer het een IDC graad III of een metaplastische tumor betreft) 'hoogrisico tumoren' en zijn moleculaire prognosebepalingen dus niet bijdragend.
- 5) Subgroepanalyses van gerandomiseerde trials laten zien dat dosis-effect relaties vooral voorkomen bij receptor-negatieve tumoren. Vooral voor deze groep is behoud van dosisintensiteit dus essentieel.

BRCA1 en homologe recombinatie

Mammacarcinomen bij BRCA1-draagsters zijn in meer dan 75% van de gevallen van het triple negative subtype. Tumoren van deze patiënten missen beide BRCA1-allelen en hebben daardoor een defect in het DNA-reparatiemechanisme homologe recombinatie. Als gevolg daarvan kunnen deze tumoren niet op een betrouwbare wijze dubbelstrengs DNA-breuken herstellen. Wanneer er veel van deze breuken geïnduceerd worden, bijvoorbeeld door behandeling met (hoge dosis) alkylerende middelen of met PARP-remmers, worden de tumorcellen dus veel meer beschadigd dan andere cellen van het lichaam waarin nog één intact BRCA1-allel aanwezig is. Cisplatin en carboplatin, medicamenten die tot voor kort zelden bij het mammacarcinoom werden gebruikt, veroorzaken DNA interstrand crosslinks die alleen kunnen worden gerepareerd door excisie van een DNA-fragment, waardoor er een dubbelstrengs breuk ontstaat. Tumoren van BRCA1-draagsters zijn als gevolg hiervan gevoelig voor platinerende middelen.

Er zijn sterke aanwijzingen dat niet alleen tumoren van BRCA1-draagsters, maar ook tenminste de helft van de sporadische triple negative tumoren, een defect in homologe recombinatie herbergen. Laboratoriummethoden om deze tumoren te herkennen beginnen beschikbaar te komen, maar zijn nog onvoldoende gevalideerd voor routinetoepassingen. Alles wijst erop dat het bescheiden overlevingseffect van hoge dosis chemotherapie met alkylerende middelen uit de jaren '90 van de vorige eeuw op dit mechanisme is terug te voeren (en dus ook grotendeels of geheel tot deze groep beperkt is). Voor de kleine groep triple negative tumoren met een homologe recombinatiedefect is het verschil echter groot.

Triple negative tumoren van BRCA1-draagsters zijn *in vitro* ongevoelig voor taxanen. Dit wordt toegeschreven aan de rol die BRCA1 speelt bij de controle van de celcyclus. Het is niet duidelijk of deze taxaanresistentie ook aanwezig is bij de sporadische tumoren met een homologe recombinatiedeficiëntie. Het is dus van belang voor de behandelingskeuze om te weten of een patiënte met een triple negative mammacarcinoom BRCA1-draagster is. Omdat de kans op BRCA1-dragerschap bij vrouwen met een triple negative mammacarcinoom onder de 40 jaar zonder familieanamnese groter dan 10% is, moet ook deze groep naar de klinische genetica worden verwezen.

Andere targets

Er wordt bij triple negative tumoren koortsachtig gezocht naar targets die een andere behandeling dan uitsluitend chemotherapie mogelijk zouden maken. Een redelijke kandidaat is de EGFR, die bij het merendeel van de basal-like tumoren tot expressie komt en waartegen antilichamen en tyrosine kinaseremmers beschikbaar zijn. EGFR-mutaties komen bij borstkanker bijna niet voor, maar amplificatie van het EGFR-gen wordt gevonden in een kwart van de metaplastische tumoren. Potentiële andere targets zijn c-kit en SRC, en natuurlijk angiogenese factoren.

Referenties

1. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson R, Sledge GW, Carey LA. Triple-Negative Breast Cancer: Risk Factors to Potential Targets. Clin Cancer Res 2008; 14: 8010-8.
2. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. Histopathology 2008; 52: 108-18.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2008; 371:29-40.

4. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Zander SA, Derksen PW, de Bruin M, Zevenhoven J, Lau A, Boulter R, Cranston A, O'Connor MJ, Martin NM, Borst P, Jonkers J. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17079-84.
5. Wysocki PJ, Korski K, Lamperska K, Zaluski J, Mackiewicz A. Primary resistance to docetaxel-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients correlates with a high frequency of BRCA1 mutations. *Med Sci Monit* 2008; 14: SC7-10.
6. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Eng J Med* 2009; 361: 123-34.
7. De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJTFD, Wesseling J, Van de Vijver MJ, Wessels LFA, Rodenhuis S. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treatment* 2009 Aug 8. [Epub ahead of print]

Is mammachirurgie zinvol bij primair gemetastaseerde ziekte?

Mw.prof.dr. Epie Boven, medisch oncoloog - VUmc, Amsterdam

Inleiding

Ten tijde van de diagnose mammacarcinoom zullen bij ongeveer 6% van deze vrouwen al afstandsmetastasen kunnen worden aangetroffen. De volgende scenario's van stadium IV mammacarcinoom kennen we uit de dagelijkse klinische praktijk:

- een patiënt met primair mammacarcinoom, die tijdens de anamnese specifieke klachten blijkt te hebben van afstandsmetastasen,
- bij een patiënt met een T3-T4 tumor of met een pathologische oksellymfeklier zonder verdere klachten wordt voorafgaande aan de operatie gezocht naar afstandsmetastasen,
- een patiënt die vier of meer positieve oksellymfekliermetastasen blijkt te hebben zonder verdere klachten, wordt na de operatie onderzocht op afstandsmetastasen,
- een patiënt presenteert zich met klachten van afstandsmetastasen, de oorspronkelijke tumor blijkt mammacarcinoom te zijn.

In het algemeen wordt gesteld dat mammacarcinoom stadium IV niet meer voor curatie in aanmerking komt. Dit leidt er nogal eens toe, dat locoregionale therapie niet wordt uitgevoerd teneinde de borst te behouden, of dat noodzakelijkerwijs wordt volstaan met lumpectomie, ablatie of palliatieve radiotherapie teneinde lokale problemen te voorkomen.

Retrospectief onderzoek

De laatste jaren is een aanzienlijk aantal retrospectieve analyses uitgevoerd, waarbij de overleving van patiënten met mammacarcinoom stadium IV met lokale chirurgie werd vergeleken met die van patiënten, die geen lokale chirurgie hadden ondergaan. In een gecombineerde analyse van deze studies waarin meer dan 10.000 vrouwen waren opgenomen, wordt zeer consistent aangetoond dat operatieve verwijdering van de primaire tumor de overleving verbetert en de progressie van ziekte uitstelt (1). De Tabel illustreert 8 retrospectieve analyses van de overleving van patiënten, die al of niet chirurgie hebben ondergaan van de primaire tumor. Overigens heeft een recente retrospectieve analyse aangetoond, dat locoregionale radiotherapie zonder chirurgie ook leidde tot een verbeterde overleving bij stadium IV mammacarcinoom (2)

Retrospectieve studies naar al of niet resectie van de primaire tumor bij stadium IV mammacarcinoom en overleving

Studie	Periode	Ptn	% chirurgie	Overleving (mediaan of 5 jaar)	
				Chirurgie	Geen chirurgie
Khan SA et al (3)	1990 - 1993	16.023	57,2	22,9-25,3 m	11,9 m
Babiera GV et al (4)	1997 - 2002	224	37	niet bereikt ^a	niet bereikt ^a
Rapiti E et al (5)	1977 - 1996	300	42	5 jr: 27% ns 16% ps ^b	5 jr: 12%
Gnerlich J et al (6)	1988 - 2003	9.734	47	36 m	21 m
Fields RC et al (7)	1996 - 2005	409	53	26,8 m	12,6 m
Bafford AC et al (8)	1998 - 2005	147	61	cv: 48,6 m cn: 28,9 m ^c	28,3 m
Blanchard DK et al (9)	1973 - 1991	395	61,3	27,1 m	16,8 m
Ruiterkamp J et al (10)	1993 - 2004	728	40	5 jr: 24,5%	5 jr: 13,1%

a verbetering van de mediane progressievrije overleving van de metastasen

b ns, negatieve snijrand; ps, positieve snijrand

c cv, chirurgie voor diagnose; cn, chirurgie na diagnose

Het is duidelijk dat de vier genoemde scenario's in de inleiding verschillen in presentatie, maar er bestaan ook onderlinge verschillen in de uitgebreidheid en de lokatie(s) van de afstandmetastasen. Tevens zijn de biologische tumorkenmerken belangrijk. Bijvoorbeeld staan de HER2-positieve en triple-negatieve tumoren bekend om hun tendens snel te metastaseren naar viscerale lokaties, terwijl de zogenoemde Luminal A tumoren naar het skelet metastaseren en zich relatief indolent gedragen. Bij de Tabel moeten dan ook belangrijke kanttekeningen worden geplaatst. Bij de analyses wordt door de auteurs gemeld, dat er zoveel mogelijk rekening gehouden zou zijn met confounding factoren van voordeel bij patiënten met chirurgie. Toch moet aan de gegevens worden getwijfeld, daar een sterke selectiebias niet kan worden uitgesloten. Zou chirurgie niet alleen al een surrogaat indicator zijn voor een meer agressieve therapie in het algemeen, waaronder ook de keuze van systemische therapie (11)? In de retrospectieve analyses kwam naar voren, dat patiënten die geselecteerd werden voor operatie in het algemeen jonger waren, blank, een tumor <5 cm hadden, weinig okselkliermetastasen hadden, weinig afstandsmetastasen hadden en een goede respons op systemische therapie toonden. Lange overlevers waren vooral patiënten bij wie de primaire tumor radicaal was verwijderd, die een hormoonreceptor-positief ziekteproces hadden of die zich presenteerden met botmetastasen alleen. Er is dan ook opgemerkt dat selectiebias de belangrijkste reden zou kunnen zijn voor een overlevingsvoordeel bij vrouwen bij wie de primaire tumor werd verwijderd (12). Door Cady en anderen (12) is recent een matched-pair analyse uitgevoerd bij 808 patiënten met mammacarcinoom stadium IV. Aangetoond werd dat selectiebias, zoals chirurgie uitgevoerd bij patiënten met initieel een goede respons op chemotherapie, of bij patiënten met oestrogenreceptor-positieve ziekte met alleen botmetastasen, toch wel een deel van het 'gunstige effect' van verwijdering van de primaire tumor kon verklaren.

Oligometastasen

Hoewel de meeste patiënten met gemetastaseerde ziekte binnen 12-24 maanden progressie vertonen op systemische therapie, zijn er enkelen met beperkte metastasering, soms zelfs één metastase, oftewel oligometastasering, die lang overleven (13). Derhalve zou moeten worden overwogen om patiënten met stadium IV mammacarcinoom en beperkte afstandsmetastasering niet alleen systemisch therapie te geven. Retrospectieve analyses van operatieve verwijdering van enkele huidlesies, pathologische lymfeklieren, long- of leverlesies, of zelfs een hersenmetastase laten zien, dat bij sommige patiënten na 5 of zelfs 10 jaar follow-up geen ziekte is teruggekeerd. Dit lijkt vooral het geval te zijn bij patiënten met longmetastasen, een thoraxwandrecidief of lymfekliermetastasen. Behalve chirurgische verwijdering van oligometastasen kan stereotactische radiotherapie worden overwogen, waarmee langdurig lokale controle kan worden bereikt (14,15).

Hoe nu verder?

Prospectief onderzoek naar het nut van locoregionale therapie bij mammacarcinoom stadium IV is nog steeds niet gedaan. De werkgroep gemetastaseerde ziekte van de BOOrstkanker OnderzoekGroep (BOOG) Nederland stelt nu voor om een vergelijkend onderzoek naar overleving uit te voeren bij patiënten met een stadium IV mammacarcinoom, die allen optimale 'neoadjuvante' systemische therapie krijgen en die vervolgens worden gerandomiseerd tussen chirurgie (eventueel gevolgd door radiotherapie) en/of radiotherapie alleen versus slechts palliatieve lokale therapie indien dit noodzakelijk is.

Referenties

1. Fields RC and Margenthaler JA. Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer patients: is a randomized, controlled trial imperative or too costly? *J Surg Oncol* 2009; 99: 85-86
2. Le Scodan R et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1375-1381
3. Khan SA et al. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-627
4. Babiera GV et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-782
5. Rapti E et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer of diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-2749
6. Gnerlich J et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-2194

7. Fields RC et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-3351
8. Bafford AC et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 7-12
9. Blanchard DK et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-738
10. Ruiterskamp J et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009 ; online
11. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: consistent benefit, or consistent bias? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3285-3287
12. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3384-3395
13. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2001; 20: 620-623
14. Frazier JL et al. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: an institutional retrospective analysis of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; online
15. Milano MT et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 601-608

Nexavar 200 mg filmomhulde tabletten.

Samenstelling: *Werkzame bestanddeel:* 200 mg sorafenib (als tosylaat) *Hulpstoffen:* croscarmellosematrium, microkristallijne cellulose, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol (3350), titaandioxide (E 171), rood ijzeroxide (E 172) **Indicatie:** 1. Behandeling van levercelcarcinoom. 2. Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor sorafenib of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Hand-voethuidreactie en uitslag, gewoonlijk Common Toxicity Criteria graad 1 of 2. Een verhoogde incidentie van arteriële hypertensie werd waargenomen (gewoonlijk mild tot matig ernstig, vroeg in de behandelingsperiode). Bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd en op gepaste wijze behandeld te worden. Verhoogde kans op bloedingen. Verhoogde incidentie van hartschemie/-infarct. Gastro-intestinale perforatie kan soms voorkomen. De sorafenibspiegel kan bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen verhoogd zijn. Infrequente bloedingen of verhoging van INR zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die gelijktijdig warfarine gebruikten. Patiënten met een dergelijke behandeling dienen gecontroleerd te worden. Afhankelijk van de ernst van de waargenomen bijwerkingen kan worden overwogen de behandeling tijdelijk te onderbreken en/of de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten. Er zijn geen formele studies gedaan naar genezing van wonden. Aanbevolen wordt Nexavar behandeling tijdelijk te onderbreken wanneer de patiënt een ingrijpende operatie zal ondergaan. Ervaring met het gebruik bij oudere patiënten is beperkt en gevallen van nierfalen zijn gemeld. Patiënten met hoog risico volgens de Memorial Sloan Kettering Cancer Center indeling in prognostische groepen werden niet in de fase III studie bij niercelcarcinoom opgenomen en bij deze patiënten is de risk-benefit niet beoordeeld. Voorzichtigheid is aanbevolen bij toediening van Nexavar samen met stoffen die voornamelijk gemetaboliseerd/ geïmmineerd worden via de UGT1A1 route (bijv. irinotecan) of de UGT1A9 route. Bij gelijktijdige behandeling met middelen tegen maagzuur kan verlaging van de sorafenibplasmaconcentratie niet worden uitgesloten. Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel is voorzichtigheid geboden. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: lymfopenie, hypofosfatemie, bloedingen (incl. in maagdarmsstelsel en ademhalingsstelsel, en hersenbloedingen), hypertensie, diarree, misselijkheid, braken, uitslag, alopecia, hand-voetsyndroom (palmar plantar erythrodysesthesia syndrome), erytheem, pruritus, vermoeidheid, pijn (mond-, buik-, bot-, tumor-, hoofdpijn), verhoogd amylase en lipase. Vaak: leucopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, anorexia, depressie, perifer sensorische neuropathie, tinnitus, heesheid, obstipatie, stomatitis (inclusief droge mond en glossodynie), dyspepsie, dysfagie, droge huid, exfoliatieve dermatitis, acne, schilferende huid, artralgie, myalgie, erectiele disfunctie, astenie, koorts, influenza-achtige ziekte, gewichtsafname, voorbijgaande verhoging van transaminasen. Soms: haarfollikelontsteking, infectie, overgevoelighedsreacties (inclusief huidreacties and urticaria), hypothyreoïdie, hyponatriëmie, uitdroging, reversibele posterieure leuko-encefalopathie, myocardischemie en -infarct, congestief hartfalen, hypertensieve crisis, rinorroe, gastro-oesofageale reflux, pancreatitis, gastritis, maagdarmporofaties, verhoogd bilirubine, geelzucht, cholecystitis, cholangitis, eczeem, erythema multiforme minor, keratoacanthoom/ squameus celcarcinoom van de huid, gynaecomastia, verhoging van alkalisch fosfatase, abnormale INR-waarden, abnormale protrombinewaarden. **Afleveringsstatus:** Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel. **Verpakkingen:** Doosje met 112 (4 strips à 28) tabletten. **Nummer van de vergunning:** EU/1/06/342/001. **Vergunninghouder:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland. **Voor volledig productinformatie:** zie SmPC. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Divisie Bayer Schering Pharma, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Vergoeding:** Nexavar is opgenomen in het GVS.

Versie: april 2008

Referenties:

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. 2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Bayer B.V., Energieweg 1, NL-3641 RT Mijdrecht
www.bayer.nl

Verkorte productinformatie Arimidex® (6APR2009)

Farmaceutische vorm en samenstelling: Arimidex® filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol per tablet. **Farmacotherapeutische categorie:** anti-neoplastische en immunomodulerende agentia, hormoon-antagonisten, enzymremmers. **ATC-code:** L02BG03. **Indicatie:** Behandeling van vergevorderd mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen. Effectiviteit is niet aangetoond in oestrogeen-receptor-negatieve patiënten tenzij men een eerdere positieve klinische response heeft gehad op tamoxifen. De adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met een niet-gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom. De adjuvante behandeling van hormoongevoelig mammacarcinoom in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die 2 tot 3 jaar adjuvante therapie hebben gehad met tamoxifen. **Dosering:** Eénmaal daags één tablet. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Niet bestemd voor toepassing bij kinderen of premenopauzale vrouwen. Arimidex is niet onderzocht bij patiënten met ernstig gestoorde nier- en/of leverfunctie. Middelen die oestrogeenspiegels verminderen, zoals Arimidex, kunnen een vermindering van de botdichtheid veroorzaken met een toegenomen kans op fracturen. Bij vrouwen met osteoporose of een verhoogd risico op osteoporose moet de botmineraaldichtheid onderzocht worden. Indien nodig moet behandeling of profylaxe van osteoporose gestart worden. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Arimidex is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. **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 (≥ 10%): opvliegers; vaak (1% - 10%): hoofdpijn, misselijkheid, diarree, diffuse haaruitval, rash, gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid, droge vagina, vaginale bloedingen, krachteloosheid (vermoeidheid), stemmingsstoornissen; soms (0,1% - 1%): anorexia, hypercholesterolemie, slaperigheid, braken; zeer zelden (< 0,01%): allergische reacties zoals anafylaxie, angioedeem, urticaria, Steven-Johnson syndroom, veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (diep veneuze trombose, longembolie), erythema multiforme. Veranderingen in de leverfunctie (verhoogde spiegels van gamma-GT of, minder frequent, alkalische fosfatase) zijn soms waargenomen bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, van wie velen lever en/of botmetastasen hadden. Een hoeveelheid fracturen van 22 per 1000 patiëntjaren en 15 per 1000 patiëntjaren zijn waargenomen voor respectievelijk Arimidex en tamoxifen in de ATAC studie na een mediane follow-up van 68 maanden. **Afleverstatus:** U.R., volledige vergoeding. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. (SPC tekst Arimidex® goedgekeurd 25 maart 2009). Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

DAN WEET JE WAT JE DOET

Arimidex®
anastrozol

Nexavar 200 mg filmomhulde tabletten.

Samenstelling: *Werkzame bestanddeel:* 200 mg sorafenib (als tosylaat) *Hulpstoffen:* croscarmellose, microkristallijne cellulose, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol (3350), titaandioxide (E 171), rood ijzeroxide (E 172) **Indicatie:** 1. Behandeling van levercelcarcinoom. 2. Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor sorafenib of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Hand-voet huidreactie en uitslag, gewoonlijk Common Toxicity Criteria graad 1 of 2. Een verhoogde incidentie van arteriële hypertensie werd waargenomen (gewoonlijk mild tot matig ernstig, vroeg in de behandelperiode). Bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd en op gepaste wijze behandeld te worden. Verhoogde kans op bloedingen. Verhoogde incidentie van hartischemie/-infarct. Gastro-intestinale perforatie kan soms voorkomen. De sorafenibspiegel kan bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen verhoogd zijn. Infrequente bloedingen of verhoging van INR zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die gelijktijdig warfarine gebruiken. Patiënten met een dergelijke behandeling dienen gecontroleerd te worden. Afhankelijk van de ernst van de waargenomen bijwerkingen kan worden overwogen de behandeling tijdelijk te onderbreken en/of de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten. Er zijn geen formele studies gedaan naar genezing van wonden. Aanbevolen wordt Nexavar behandeling tijdelijk te onderbreken wanneer de patiënt een ingrijpende operatie zal ondergaan. Ervaring met het gebruik bij oudere patiënten is beperkt en gevallen van nierfalen zijn gemeld. Patiënten met hoog risico volgens de Memorial Sloan Kettering Cancer Center indeling in prognostische groepen werden niet in de fase III studie bij niercelcarcinoom opgenomen en bij deze patiënten is de risk-benefit niet beoordeeld. Voorzichtigheid is aanbevolen bij toediening van Nexavar samen met stoffen die voornamelijk gemetaboliseerd/ geëlimineerd worden via de UGT1A1 route (bijv. irinotecan) of de UGT1A9 route. Bij gelijktijdige behandeling met middelen tegen maagzuur kan verlagings van de sorafenibplasmaconcentratie niet worden uitgesloten. Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel is voorzichtigheid geboden. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: lymfopenie, hypofosfatemie, bloedingen (incl. in maagdarmsstelsel en ademhalingsstelsel, en hersenbloedingen), hypertensie, diarree, misselijkheid, braken, uitslag, alopecia, hand-voetsyndroom (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), erythem, pruritus, vermoeidheid, pijn (mond-, buik-, borst-, tumor-, hoofdpijn), verhoogd amylase en lipase. Vaak: leucopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, anorexia, depressie, perifeer sensorische neuropathie, tinnitus, heesheid, obstipatie, stomatitis (inclusief droge mond en glossodymie), dyspepsie, dysfagie, droge huid, exfoliatieve dermatitis, acne, schilferende huid, artralgie, myalgie, erectiele disfunctie, astenie, koorts, influenza-achtige ziekte, gewichtsafname, voorbijgaande verhoging van transaminasen. Soms: haarfollikelontsteking, infectie, overgevoelighedsreacties (inclusief huidreacties and urticaria), hypothyreoïdie, hyponatriëmie, uitdroging, reversibele posterieure leuko-encefalopathie, myocardiëmie en -infarct, congestief hartfalen, hypertensieve crisis, rinorroe, gastro-oesofageale reflux, pancreatitis, gastritis, maagdarmporforaties, verhoogd bilirubine, geelzucht, cholecystitis, cholangitis, eczeem, erythema multiforme minor, keratoacanthoom/ squameus celcarcinoom van de huid, gynaecomastia, verhoging van alkalisch fosfatase, abnormale INR-waarden, abnormale protrombinewaarden. **Afleveringsstatus:** Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel. **Verpakkingen:** Doozje met 112 (4 strips à 28) tabletten. **Nummer van de vergunning:** EU/1/06/342/001. **Vergunninghouder:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland. **Voor volledig productinformatie:** zie SmPC. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Divisie Bayer Schering Pharma, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Vergoeding:** Nexavar is opgenomen in het GVS. **Versie:** april 2008

Referenties:

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. 2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Bayer B.V., Energieweg 1, NL-3641 RT Mijdrecht
www.bayer.nl

Verkorte Productinformatie TYVERB®

Samenstelling: Tyverb® bevat per filmomhulde tablet lapatinib dityosylaatmonohydraat, overeenkomend met 250 mg lapatinib. **Indicaties:** Lapatinib, in combinatie met capecitabine, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, waarbij de tumor een overexpressie van ErbB2 (HER2) vertoont. Patiënten moeten progressieve ziekte hebben na eerdere behandeling met een antracycline en taxane bevattend behandelregime gevolgd door behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte. **Dosering:** Lapatinib wordt in combinatie met capecitabine voorgeschreven. De aanbevolen dosering lapatinib is 1.250 mg eenmaal daags. De dagelijkse dosering mag niet worden verdeeld. Lapatinib dient ten minste één uur voor of ten minste één uur na de maaltijd te worden ingenomen. De aanbevolen dosering voor capecitabine is 2.000 mg/m²/dag ingenomen in twee doseringen met een interval van 12 uur op dagen 1-14 in een kuur van 21 dagen. **Speciale patiëntengroepen:** Voor doseringen bij speciale patiëntengroepen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. Raadpleeg de productinformatie van capecitabine voor relevante contra-indicaties en veiligheidsinformatie bij de toediening van lapatinib in combinatie met capecitabine. **Waarschuwingen:** Voorzichtigheid is geboden indien Tyverb® wordt toegediend aan patiënten bij wie de functie van het linkerventrikel (LVEF) verminderd kan zijn. De LVEF dient geëvalueerd te worden bij alle patiënten, voordat de behandeling wordt gestart en dient tijdens de behandeling te worden gecontroleerd. Tyverb® is in verband gebracht met meldingen van pulmonale toxiciteit, waaronder interstitiële longziekte en pneumonitis. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van pulmonale toxiciteit. Er wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Tyverb® aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden als lapatinib wordt voorgeschreven aan patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Er zijn tijdens het gebruik van lapatinib meldingen gedaan van hepatotoxiciteit; in zeldzame gevallen kan deze fataal zijn. De leverfunctie (transaminasen, bilirubine en alkalische fosfatase) dient gecontroleerd te worden voordat met de behandeling wordt gestart en daarna maandelijks, of op klinische indicatie. De lapatinib toediening dient te worden gestaakt, als de wijzigingen in de leverfunctie ernstig zijn. De patiënt mag dan niet opnieuw met lapatinib behandeld worden. Wegens meldingen van diarree (waaronder ernstige diarree) is een profylactische behandeling met anti-diarremiddelen belangrijk. Bij ernstige gevallen van diarree kan het nodig zijn oraal of intraveneus elektrolyten en vocht toe te dienen, naast het onderbreken of staken van de behandeling met lapatinib. Interacties: Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico op een verminderde lapatinib spiegel. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op verhoogde lapatinib spiegel. Tijdens de behandeling met lapatinib dient het drinken grapefruitsap of eten van grapefruit te worden vermeden. Toediening van lapatinib samen met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, die substraten zijn van CYP3A4 of CYP2C8 dient te worden vermeden. Toediening van lapatinib samen met stoffen, die de pH van de maag verhogen dienen te worden vermeden, daar de oplosbaarheid en absorptie van lapatinib kan afnemen. Indien lapatinib wordt toegediend in combinatie met paclitaxel (elke drie weken 175 mg/m²), kan ernstige neutropenie gepaard gaan met diarree. De biobeschikbaarheid van lapatinib wordt door voedsel tot ongeveer viervoudig verhoogd. **Zwangerschap:** Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van lapatinib bij zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** **Lapatinib:** **Zeer vaak:** Diarree (die kan leiden tot dehydratie), misselijkheid, braken, uitslag (waaronder acneiforme dermatitis), anorexia, vermoeidheid. **Vaak:** Afneming van de linkerventrikel ejection fraction, hepatotoxiciteit, hyperbilirubinemie. **Soms:** Interstitiële longziekte / pneumonitis. **Lapatinib+capecitabine:** **Zeer vaak:** obstipatie, buikpijn, stomatitis, dyspepsie, droge huid, palmoplantair erythrodysesthesie, pijn in de ledematen, pijn in de rug, slijmvliesontsteking, insomnie. **Vaak:** hoofdpijn. **Verpakking:** Elke verpakking van Tyverb® bevat 70 of 140 tabletten in blisterverpakking. (EU/1/07/440/001 en EU/1/07/440/002). Aflevering en prijs: Tyverb wordt niet vergoed. U.R. en voor de prijs zie G-standaard. Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenoemde "voorwaardelijke toelating".

Voor medische vragen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center Tel. (030) 6938123.

Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde samenvatting van de productkenmerken (juni 2008). GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heidedeweg 62, 3705 LZ Zeist, Tel. (030) 693 81 00.



GlaxoSmithKline
Oncology

www.gsk.nl



Referenties:

1. Allen et al Semin Oncol 31(Suppl 13):5-15 2004 2. SmPC Caelyx 14 december 2007 3. Ferrero et al Ann Onc 18:263-8 2007

Caelyx – verkorte productinformatie

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Caelyx 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Één ml Caelyx bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering. **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.
- In combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- 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.

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 gevolgd worden. Wegens het potentieel gevaar voor beenmergsuppressie moeten periodieke bloedtellingen herhaaldelijk uitgevoerd worden gedurende en in ieder geval vóór iedere Caelyx-toediening. Bij diabetesische 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. **Zenuwstelselaandoeningen:** perifere sensorische neuropathie, neuralgie, hoofdpijn. **Maagdarmstelselaandoeningen:** misselijkheid, stomatitis, braken, constipatie, diarree. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** uitslag, alopecie. Bij patiënten met mammacarcinoom werd alopecie minder vaak gemeld bij Caelyx dan bij doxorubicine. Verder: palmair-plantaire erythrodysesthesie (PPE). PPE blijkt 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, koorts. 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, herpes simplex, pneumonie, nasofaryngitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** febrile neutropenie, lymfopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** allergische reactie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** dehydratie, cachexie, verminderde eetlust, dehydratie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie. **Psychische stoornissen:** angst, depressie, slapeloosheid. **Zenuwstelselaandoeningen:** paresthesie, (perifere) neuropathie, slaperigheid, duizeligheid, hypertonie, polyneuropathie, dysgeusie, lethargie, hyposthesie, syncopie, dysesthesie. **Oogaandoeningen:** tranende ogen, troebel zicht, conjunctivitis, retinitis. **Hartaandoeningen:** ventriculaire aritmie, cardiovasculaire stormis. **Bloedvat-aandoeningen:** vasodilatatie, hypotensie, orthostatische hypotensie, flush, hypertensie, flebitis. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** epistaxis, dyspnoe, meer hoesten, hoest, inspanningsdyspnoe. **Maagdarmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, dyspepsie, ulceratie van de mond, orale pijn, oesofagitis, gastritis, dysfagie, droge mond, flatulentie, gingivitis, smaakverandering, glossitis, pijn in de bovenbuis, stomatitis aphthosa. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** droge huid, huidverkleuring, afwijkende pigmentatie, erythem, eruptio bullosa, dermatitis, erythemateuze uitslag, nagelafwijking, schillerende huid, vesiculo-papuleuze uitslag, pruritus, exfoliatieve dermatitis, huidafwijking, maculo-papuleuze uitslag, transpireren, acne, huidulcus, papulaire uitslag, allergische dermatitis, hyperpigmentatie van de huid, petechiae, geneesmiddelen-eruptie. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** kramp in de benen, pijn in de botten, pijn van het skeletspierstelsel, rugpijn, myalgie, pijn in de ledematen, artralgie, spierkrampen, spierzwakte, musculoskeletale pijn op de borst. **Nier- en urinewegaandoeningen:** dysurie. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** pijn in de borst, vaginitis, scrotaal erythem. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zwakte, pijn, oedeem, oedeem in de benen, pijn, rillingen, pijn op de borst, malaise, perifeer oedeem, aan infusie gerelateerde acute reacties, griepachtige ziekte, hyperthermie. **Onderzoeken:** gewichtsverlies, verhoogd aspartaataminotransferase, verminderde ejectionstraal, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd alanineaminotransferase. **Soms (≥ 1/1.000, < 1/100):** **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** hypochrome anemie. **Psychische stoornissen:** veranderd hiel. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Cytotoxische stoffen (antracyclines en verwante stoffen), ATC-code: L01DB. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/96/011/001 **AFLERINGSWIJZE:** Receptplichtig. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 14 december 2007. Voor volledige productinformatie verwijzen wij naar de 1B-tekst van 14 december 2007

 Schering-Plough

 CAELYX