

Programmacommissie

Dr. E.W. Muller, voorzitter

Dr. L.V. Beerepoot

Drs. M.M.E.M. Bos

Prof. dr. V.F.J. 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

Prof. dr. H. Wildiers



www.nvmo.org

Help misselijkheid en braken* te stoppen voordat het begint

met EMEND® als onderdeel van de combinatietherapie



*als gevolg van chemotherapie.

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC)
alvorens EMEND of IEMEND voor te schrijven

Copyright © 2010 MSD Regional Business Support Center GmbH.
All rights reserved. 06-12-EMD-2010-EMEAC-12073-J
0711EMD10NL409J0710



MSD ONCOLOGY

Postbus 581, 2003 PC Haarlem. Tel. 0800-9999000,
e-mail: medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl, www.univadis.nl

EMEND® (aprepitant, MSD) **IEMEND®** (fosaprepitantdimeglumine, MSD)

Preventie vanaf de start

Voorwoord

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. Thema's die aansluiten bij de dagelijkse praktijk vormen de ruggegraat van de Oncologiedagen. Daarnaast is er dit jaar meer aandacht voor nieuw onderzoek vanuit de academische centra: zes van de 12 centra in Nederland en Vlaanderen brengen vooraanstaand nieuw onderzoek voor het voetlicht. Volgend jaar zullen de andere zes zich presenteren.

Vaste programmaonderdelen zijn tumoren van de tractus digestivus en het mammacarcinoom. Daarnaast komen dit jaar nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van o.a. het niercelcarcinoom, prostaatacinoom, longkanker, neuroendocriene tumoren en het anuscarcinoom aan bod. Er is verder aandacht voor maatschappelijke kwesties als de beschikbaarheid van oncologische middelen in Nederland en België, en kanker bij "nieuwe Nederlanders". De supportieve care sessie behandelt o.a. huidige inzichten in symptoombestrijding in de laatste levensfase en het gebruik van G-CSF.

Nieuwe ontwikkelingen komen ook aan bod bij de proefschriftprijzen en de uitreiking van de Pieter de Mulder prijs. Voor het eerst wordt er een overzicht gegeven over de relatie tussen kanker en virussen. Aan het einde van de eerste dag is weer een interactieve casuïstiek gestuurde bespreking gepland, dit keer over het colorectaal carcinoom. De Oncologiedagen worden afgesloten met een debat over het gebruik van genexpressie profielen bij borstkanker.

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.

Evenals vorig jaar wordt op de woensdagavond een nascholingsbijeenkomst georganiseerd speciaal door en voor de jonge oncoloog.

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



Congress
Care

DONDERDAG 18 NOVEMBER 2010

- 09.55 Opening door E.W. Muller
- Tractus digestivus:** *Voorzitters: V.F.J. Cocquyt, D.J. Richel*
- 10.00 Screenen op darmkanker moet, maar hoe?
E.J. Kuipers, Erasmus MC, Rotterdam
- 10.20 Anuscarcinoom: curatieve en palliatieve behandeling
E.F.M. van Limbergen, UZ Leuven
- 10.40 Gemetastaseerd colorectaal carcinoom: update behandeling
E. van Cutsem, UZ Leuven
- 11.00 Leverinterventies bij colorectaal carcinoom: waar ligt de grens?
*C.H.C. Dejong, Maastricht UMC**
- 11.20 Pauze**
- Capita selecta:** *Voorzitters: L.V. Beerepoot, H.M.W. Verheul*
- 11.50 Chemotherapie tijdens zwangerschap: maternale en foetale effecten
K. van Calsteren, UZ Leuven
- 12.10 Behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom met targeted therapy.
Hoe nu verder?
J.B.A.G. Haanen, NKI-AvL, Amsterdam
- 12.30 Sociaal-culturele en epidemiologische aspecten van kanker bij niet westerse immigranten
W.L.J.M. Devillé, NIVEL, Utrecht
- 12.50 Lunch**
- 13.40 Over virussen en kanker
C.A.H.H. Daemen, UMCG, Groningen
- 14.10 Wat zijn de indicaties voor systemische therapie bij endometriumtumoren, en wordt de keuze beïnvloed door histologische kenmerken?
A.M. Westermann, AMC, Amsterdam
- 14.30 Behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom: huidige mogelijkheden en blik op de toekomst
S.W.H. Rottley, UZ Gent

Supportive Care: *Voorzitters: L.V. Beerepoot, H.M.W. Verheul*

- 14.50 Wat is de plaats van G-CSF bij solide tumoren?
S. van Belle, UZ Gent
- 15.10 Pauze**
- Onderzoek van eigen bodem:** *Voorzitters: M.M.E.M. Bos, W.T.A. van der Graaf*
- 6 presentaties van top onderzoek van de volgende centra:
- 15.30 Het belang van DPD genotypering vóór behandeling met 5-FU analogen
M.J. Deenen, NKI-AvL, Amsterdam
- 15.50 Detectie van methylering in tepelvocht als nieuwe mogelijkheid van screening.
K.P.M. Suijkerbuijk, UMC Utrecht
- 16.10 Over leven: houd de vaten in de gaten
R. Altena, UMCG, Groningen
- 16.30 IGFR1 antilichaam therapie: een oude gedachte, maar nu nog de beste toepassing...
S. Heskamp, UMC St Radboud, Nijmegen
- 16.50 De effecten van KRAS, BRAF, NRAS en PIK3CA mutaties op cetuximab efficiëntie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom
W. De Roock, UZ Leuven
- 17.10 Ontspoorde exocytose bij invasieve tumorgroei
A. Hendrix, UZ Gent
- 17.30 Pauze**
- Interactieve sessie**
- 17.50 Colorectaal carcinoom casuïstiek - do's and don'ts
F.L.G. Erdkamp, Orbis Medisch Centrum, Sittard & D.J. Richel, AMC, Amsterdam
- 18.40 Aperitief**
- 19.00 Diner**
- 21.00 Borrel**

Voor chronische fase CML patiënten die resistent of intolerant zijn voor imatinib



1 tablet. 1-maal daags.
Geen aanpassing
van etenstijd.⁽¹⁾

SPRYCEL[®]
dasatinib

100 mg 1-maal daags
Effectief, duurzaam, en 1-voudige dosering⁽¹⁾

SPRYCEL[®] is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, acceleratiefase of myeloïde of lymfoïde blastaire fase, die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen inclusief imatinib.⁽¹⁾

SPRYCEL[®] is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.⁽¹⁾



(1) SPRYCEL[®] SmPC tekst elders in dit tijdschrift.

VRIJDAG 19 NOVEMBER 2010

- 08.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Beleid: Voorzitters: J. de Grève, J.J.M. van der Hoeven
- 09.40 "Geïndiceerd, maar niet vergoed. Vergoed, maar niet geïndiceerd. De therapeutische spagaat van de internist-oncoloog anno 2010"
De situatie in Nederland: J. Verweij, Erasmus MC, Rotterdam
- 09.55 Geïndiceerd, maar niet gefinancierd?
De situatie in België: J. de Grève, UZ Brussel
Supportive care: Voorzitters: S. van Belle, E.E. Voest
- 10.20 Symptoom management in de terminale fase
D.L.A.L. Schrijvers, UZA, Antwerpen
- 10.40 Mogelijkheden en risico's van stents
P. Fockens, AMC, Amsterdam
Capita selecta: Voorzitters: S. van Belle, E.E. Voest
- 11.00 Update longkanker
E.F. Smit, VUmc, Amsterdam
- 11.20 **Pauze**
Nieuwe ontwikkelingen: Voorzitters: J. Verweij, L.T. Vlasveld
- 11.50 Pieter de Mulder prijs
- 12.00 Winnaars van het Oncologieproefschrift van het jaar
- 12.30 Update neuroendocriene tumoren
E.G.E. de Vries, UMCG, Groningen
- 12.50 **Lunch**
Mammacarcinoom: Voorzitters: J.W.R. Nortier, V.C.G. Tjan-Heijnen
- 13.40 Bevacizumab standaard in eerstelijns chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte
H. Wildiers, UZ Leuven
- 14.00 Kanttekeningen bij bevacizumab standaard
J. De Grève, UZ Brussel
- 14.20 Betere lokale controle maar toch minder bijwerkingen - kan dat?
L.J. Boersma, Maastricht Clinic, Maastricht
- 14.40 **Pauze**
- 15.00 Wat doen we met de mate van hormoonreceptorexpressie adjuvant en palliatief?
P. Neven, UZ Leuven
- 15.20 Adjuvante endocriene behandeling: wat doen we nu na ATAC, BIG 1-98, IES, TEAM?
J.W.R. Nortier, LUMC, Leiden
- 15.40 Genexpressieprofielen bij borstkanker zijn rijp voor gebruik in de dagelijkse praktijk.
Con: V.T.H.B.M. Smit, LUMC, Leiden
Pro: S. Rodenhuis, NKI-AvL, Amsterdam
- 16.00 Sluiting
J.J.M. van der Hoeven

regain



control

Verkoete productinformatie zie elders in deze uitgave

ADVANCING IMMUNOTHERAPY in ONCOLOGY

New Insights are Coming to Light

THE POTENTIAL OF IMMUNOTHERAPY

Modulation of the immune system has the potential to help the body to attack cancer cells – the principle behind immunotherapy. Some tumours, such as malignant melanoma, are capable of eliciting an immune response and are candidates for immunotherapy research [1, 2].

UNDERSTANDING T-CELLS

The immune system is under close regulatory control and T-cells have a crucial role in the immune response [3]. One of the keys to unlocking the potential of immunotherapy is to understand the complexities of T-cell regulation. Potential targets for immunotherapy include CD-137 [4], PD-1 [5] and CTLA-4 [6] receptors on T-cells and the CD-40 receptor [7] on antigen-presenting cells.

CTLA-4 – A TARGET FOR IMMUNOTHERAPY RESEARCH

CTLA-4, a receptor expressed on the surface of activated T-cells, is a negative regulator of the T-cell response [8]. It inhibits production of the costimulatory signal required for T-cell activation and proliferation, thus placing a brake on the T-cell response.

Blocking CTLA-4 has the potential to remove the brake on T-cell activation, thus enhancing the T-cell response to tumour cells [8].

This is one area of clinical research that Bristol-Myers Squibb is currently exploring to help improve clinical outcomes in oncology.

OUR COMMITMENT

Bristol-Myers Squibb has a history of successful innovation in oncology research and is committed to applying this expertise and resource to advance immunotherapy in oncology.

Bristol-Myers Squibb – Advancing Immunotherapy in Oncology

For more information visit www.immunotherapy-in-oncology.com

REFERENCES

1. Armstrong, A.C., D. Eaton, and J.C. Ewing, Science, medicine, and the future: Cellular immunotherapy for cancer. *BMJ*, 2001. 323(7324): p. 1289-93.
2. Weiner, L.M., Cancer immunotherapy--the endgame begins. *N Engl J Med*, 2008. 358(25): p. 2664-5.
3. Pardoll, D., T cells take aim at cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(25): p. 15840-2.
4. Lynch, D.H., The promise of 4-1BB (CD137)-mediated immunomodulation and the immunotherapy of cancer. *Immunol Rev*, 2008. 222: p. 277-86.
5. Okazaki, T. and T. Honjo, The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*, 2006. 27(4): p. 195-201.
6. O'Day, S.J., O. Hamid, and W.J. Urba, Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*, 2007. 110(12): p. 2614-27.
7. Tong, A.W. and M.J. Stone, Prospects for CD40-directed experimental therapy of human cancer. *Cancer Gene Ther*, 2003. 10(1): p. 1-13.
8. Cranmer, L.D. and E. Hersh, The role of the CTLA4 blockade in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Invest*, 2007. 25(7): p. 613-31.



IP-006-2009



Algemene informatie

Datum Donderdag 18 en vrijdag 19 november 2010

Locatie Hotel en Congrescentrum Papendal
Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg)
6816 VD Arnhem
Tel. +31 (0)26 - 483 79 11

Accreditatie

De Oncologiedagen 2010 zijn geaccrediteerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV): donderdag: 7 punten, vrijdag: 4 punten
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH): donderdag: 6 punten, vrijdag: 5 punten
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO): donderdag: 6 punten, vrijdag: 5 punten
- Belgische Vereniging Medische Oncologie (BSMO) zal zorgdragen voor accreditatie in België

Webcast

De Oncologiedagen 2010 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.

Kosten (incl. programma- abstractboek, koffiepauses, lunches en diner op donderdagavond)

Tot 1 september 2010		Vanaf 1 september 2010	
Medisch specialisten	EUR 240	Medisch specialisten	EUR 280
Aio/Anio	EUR 160	Aio/Anio	EUR 200
Overige deelnemers	EUR 500	Overige deelnemers	EUR 500

1-dagsregistratie

Medisch specialisten/Aio/Anio	
donderdag of vrijdag	EUR 165
Overige deelnemers	
donderdag of vrijdag	EUR 350

Aio's en Anio's dienen een verklaring van hun opleider/werkgever mee te zenden.

Annulering

Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 1 september 2010 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.

Bereikbaarheid

Papendal taxi:

De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendal-taxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-474 22 95). Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendal-taxi' gaat.

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
e-mail: info@congresscare.com
www.congresscare.com

De behandeling met Taxotere heb ik veel beter verdragen dan ik had verwacht.

*Beste dokter,
Toen ik hoorde dat ik chemotherapie zou krijgen,
was ik op het ergste voorbereid. Maar dankzij de
hulp van u en de verpleegkundige is de behandeling
me heel erg megevallen.
Hartelijk bedankt.*

Taxotere® nu als
kant-en-klare oplossing

 **TAXOTERE**
(docetaxel)

Time Life Confidence

Hoofdsponsors

 **AMGEN**

AstraZeneca 

Janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

 Bristol-Myers Squibb

 **Pfizer**

 **Roche**

 **gsk**
GlaxoSmithKline
Oncology

Exposanten

Abbott
Agendia
Amgen
AstraZeneca
Bayer Schering Pharma
Bristol-Myers Squibb
Celgene
Cephalon
Genzyme Nederland
GlaxoSmithKline
Instituut voor Hyperbare Geneeskunde
Janssen
Lilly Nederland
Merck Serono
Merck Sharp & Dohme
Novartis
Nycomed
Pfizer Nederland
PharmaMar
Pierre Fabre Médicament
Quadia Web TV
Roche Nederland
sanofi-aventis
Therabel Pharma
Vifor Pharma



open

Optimale samenwerking via open dialoog

De patiënt vormt het middelpunt van ons werk.

Daarom werken we samen met professionals in de zorg.

Bij een optimale samenwerking hoort een open dialoog.

Een open dialoog op basis van wederzijds respect, menselijke betrokkenheid en feitelijke informatie.

Een open dialoog waar uiteindelijk patiënten het meest bij gebaat zijn.



www.novartisoncology.nl



Sprekers, voorzitters en commissieleden

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

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

Dr. L.J. Boersma
Maastriclinic
Afd. Radiotherapie
Postbus 3035
6202 NA Maastricht, Nederland

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

Dr. K. Van Calsteren
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Gyneacologie en verloskunde
Herestraat 49
3000 Leuven, België

Prof. dr. V.F.J. Cocquyt
Universitair Ziekenhuis Gent
Afd. Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Prof. dr. E. Van Cutsem
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Interne Geneeskunde
Herestraat 49
3000 Leuven, België

Prof. dr. C.A.H.H. Daemen
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Medische Microbiologie
Postbus 30001
9713 GZ Groningen, Nederland

Prof. dr. J. De Grève
Universitair Ziekenhuis Brussel
Afd. Medische Oncologie
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel, België

Prof. dr. C.H.C. DeJong
Maastricht UMC+
Afd. Chirurgie
Postbus 616
6200 MD Maastricht, Nederland

Prof. dr. W.L.J.M. Devillé
NIVEL
Afd. Migranten en speciale doelgroepen
Postbus 1568
3500 BN Utrecht, Nederland

Dr. F.L.G. Erdkamp
Orbis Medisch Centrum
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 5500
6130 MB Sittard, Nederland

Prof. dr. P. Fockens
Academisch Medisch Centrum
Afd. Gastroenterologie en hepatologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam, Nederland

Prof. dr. W.T.A. van der Graaf
UMC St Radboud
Afd. Medische Oncologie - 452
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen, Nederland

Prof. dr. J.B.A.G. Haanen
Nederlands Kanker Instituut -
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Immunologie
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam, Nederland

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

Prof. dr. E.J. Kuipers
Erasmus MC
Afd. MDL-Endoscopie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam, Nederland

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

Prof. dr. P.P. Neven
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Gynaecologie en verloskunde
Herestraat 49 - bus 7003
3000 Leuven, België

Prof. dr. J.W.R. Nortier
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Medische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

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

Prof. dr. D.J. Richel
Academisch Medisch Centrum
Afd. Medische Oncologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam, Nederland

Prof. dr. S. Rodenhuis
Afd. Interne Geneeskunde
Nederlands Kanker Instituut – Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam, Nederland

Prof. dr. S. Rottey
Universitair Ziekenhuis Gent
Afd. Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Prof. D.L.A.L. Schrijvers
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Afd. Medische Oncologie
Lindendreef 1
2020 Antwerpen, België

Dr. V.T.H.B.M. Smit
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Pathologie, LIQ
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

Prof. dr. E.F. Smit
VU Medisch Centrum
Afd. Longziekten
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam, Nederland

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

Prof. dr. E.F.M. Van Limberen
UZ Leuven - Campus Gasthuisberg
Afd. Radiotherapie
Herestraat 49 - bus 7003
3000 Leuven, België

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

Prof. dr. J.B. Vermorken
Academisch Ziekenhuis Antwerpen
Afd. Medische Oncologie
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem, België

Prof. dr. J. Verweij
Erasmus Medisch Centrum
Afd. Interne Oncologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam, Nederland

Dr. L.T. Vlasveld
Bronovo Ziekenhuis
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 96900
2509 JH Den Haag, Nederland

Prof. dr. E.E. Voest
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afd. Medische Oncologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht, Nederland

Prof. dr. E.G.E. de Vries
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Inwendige Geneeskunde
Postbus 300001
9713 GZ Groningen, 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
3000 Leuven, België

Pfizer Oncology



Samen werken aan een gezondere wereld

AROMASIN[®]
exemestaan tabletten

LYRICA[®]
PREGABALINE
Het anti-neuropathicum

SUTENT[®]
capsules
sunitinibmalaat

TORISEL[®]
(temsirolimus) injection

Chemo-radiotherapie

Na de publicatie van Nigro in 1974 over 3 patiënten, behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie (FUMI RT 30 Gy) waarbij op APO geen residuele meer werd gevonden. Het schema combineerde RT met 1000mg / m² 5 FU d_{1,4} en d_{29,32} en 10-15 mg / m² Mitomycine. Verdere ervaring toonde een pCR van 21/26 gebiopsieerde en geopereerde patiënten.

Subsequente studies bevestigden het potentieel van het Nigro schema dat leidde tot een 5 jaarsoverleving van ongeveer 70 % en een colostomie vrije overleving van ongeveer 60 %. Vanaf de mid tachtiger jaren begon het Nigro schema of varianten erop de APR en RT behandeling van het anuscarcinoom te vervangen. Vier gerandomiseerde trials hebben het FUMI-RT concept getest (Tabel 1). Twee ervan toonden de superioriteit van FUMI-RT over RT alleen (1,2), 1 de superioriteit van FUMI-RT over FU-RT (3) en 1 die van FUMI-RT over FUCP-RT (4).

In de UKCCCR ACT I studie¹ werden 585 T1-T4 N0-N1-3 patiënten gerandomiseerd tussen 45 Gy in 4-5 weken en hetzelfde schema met concomitante 5-FU 1000mg /m² d_{1,4} en d_{29,32} of 750mg /m² d_{1,5} en d_{28,32} en Mitomycine 12 mg /m² d1. Dit schema resulteerde in een betere lokale controle 61 % vs 39 % op 3 jaar (p < 0.0001), een niet significante betere overleving 65 % vs 58 % en een lager colostomie percentage 23 % vs 39 %. De tolerantie was goed en leidde niet tot onderbreken van de RT reeks of een verlaging van de toegediende dosis RT. Wel werden 6/295 (2%) toxische doden vastgesteld.

In de EORTC phase III RT en GI Group² studie werden 110 patiënten gerandomiseerd tussen 45 Gy (1.8 Gy) in 5 weken met boost 15 Gy bij CR en 20 Gy bij PR na 6 weken en hetzelfde schema met concomitante 5-FU 750mg /m² d_{1,5} en d_{29,33} en Mitomycine 15 mg /m² d1. Ook dit schema resulteerde in een betere lokale controle 68 % vs 54 % op 3 jaar (p =0.02), een niet significant verschillende overleving, maar wel een hoog significante betere colostomie vrije overleving 72 % vs 47 % (P=0.002). De acute tolerantie qua diarree en perianale epidermitis was gelijk. Wel was er een toxische dode (1/51 = 2 %) in de FUMI-RT arm. Ook late complicaties waren gelijk in beide armen op een lichte stijging van anale ulceraties na.

In de RTOG 87-04 Intergroup studie werd de plaats van het toch wel toxische Mitomycine getest³ in 310 patiënten met T1-T4 N0-N3 anuscarcinoom. Randomisatie was tussen 45Gy (1.8Gy) in 5 weken met 5-FU 1000mg /m² d_{1,4} en d_{28,31} versus hetzelfde schema aangevuld met 10 mg/m² Mitomycine op d₁ en d₂₉. Na 6 weken werd een full thickness biopsie genomen. Bij CR werd gestopt bij PR werd bijkomende CT-RT gegeven. De resultaten toonden een niet significante hogere CR bij FUMI-RT 92.2 % vs 86 % voor FU-RT. Op 4 jaar was er wel een beter colostomie vrije overleving 71 % vs 59 %. Dit verschil was significant bij T3-T4 tumoren maar niet bij T1-T2. De totale overleving was niet significant verschillend. Toevoegen van Mitomycine (2 maal tot een maximum van 20 mg) leidde wel tot een grotere acute toxiciteit: meer neutropenie en infecties in deze FUMI-RT versie 23 % vs 7 % graad 4-5 (p=0.001) en 2.7 % vs 0.7 % toxische doden.

In de RTOG 98-II trial werd FUMI-RT vergeleken met neoadjuvant en concomitant 5 FU –Cisplatinum in 682 patiënten met T1-T4 N0-N3 anuscarcinoom⁴. Randomisatie was tussen 45-59 Gy RT met concomitant 5-FU 1000mg /m² d1-4 en d29-32 en Mitomycine 10mg /m² d1 en d29 versus hetzelfde RT schema startend vanaf dag 57 met neoadjuvant en concomitant 5 FU 5-FU 1000mg /m² d_{1,4} ; d_{29,33} ; d_{57,60} ; d_{85,88} en Cisplatinum 75 mg / m² d_{1,29,57,85}. De lokale controle was slechter (p= 0.02) en de colostomie rate hoger (p=0.04) in het neoadjuvante/concomitante schema met Cisplatinum 19 % vs 10 % voor FUMI-RT. De overleving was identiek 69 % op 5 jaar. Er was wel een hogere hematotoxiciteit voor het FUMI-RT schema (p=0.0001).

Als besluit van deze gerandomiseerde trials kan men stellen dat FUMI –RT de standaardbehandeling blijft, maar met de blijvende bekommernis naar de toch wel hogere toxiciteit, temeer daar in geen enkele hierboven vermelde trial een overlevingsvoordeel werd gezien van FUMI-RT, terwijl er wel 2 tot 2.7 % toxische doden werden gezien. Verlaging van de dosis mitomycine tot 8 mg/m² en profylaxis met co-trimoxazole bij oudere patiënten > 80 year zoals besloten in de UKCCCR ACT I trial is een van de opties.

Verder onderzoek naar de plaats van Cisplatinum, dat zo succesvol gebruikt wordt bij andere spinocellulaire carcinomen van hoofd en hals, slokdarm, long en cervixcarcinoom is een andere piste die wordt onderzocht. In enkele kleine reeksen worden bemoedigende resultaten boekt⁵ en hebben aanleiding gegeven tot het starten van gerandomiseerde fase III trials.

In de UKCCCR ACTII trial is er een 2x 2 randomisatie tussen FUMI-RT met FU Cisplatinum- RT met een tweede randomisatie naar al of niet twee bijkomende cycli of adjuvant FU- Cisplatinum. Optimalisatie van de RT

Het optimaliseren van de bestraalde volumes, de totaal dosis en de timing van de radiotherapie is ook nog een onderwerp van onderzoek. Er zijn controversiële gegevens in de literatuur over de dosis respons effecten bij patiënten die met radiochemotherapie worden behandeld. Wel blijkt uit een tiental retrospectieve studies⁶ dat de totale behandelings tijd, zoals ook aangetoond bij Hoofd en Hals tumoren en cervixcarcinoom, niet nodeloos verlengd mag worden en dat onderbrekingen tussen pelvische bestraling en boost best zo kort mogelijk worden gehouden.

In de Franse FFCD trial Cisplatinum gebaseerde chemotherapie als standaard beschouwd en wordt gerandomiseerd tussen een hoge en een lage boostdosis en het al of niet geven van neoadjuvante chemotherapie.

Referenties

1. KCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348(9034): 1049-1054.
2. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al., Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15 (5): 2040-2049.
3. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J. Clin Oncol* 1996; 14(9): 2527-2539.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1914-1921.
5. Matthew A Clark, Andrew Hartly and Ian Geh, Cancer of the anal Canal – review. *The Lancet Oncology* 2004; 149-157.

Towards personalisation in the management of metastatic in colorectal cancer

E. Van Cutsem, Digestive Oncology Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven

The management of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) has changed dramatically over the last years, with increasing chances of prolonged survival. The median survival of patients with unresectable metastatic disease approaches now 24 months. The development of new cytotoxic and targeted agents, as well as the multidisciplinary management of patients with resectable and initially non-resectable metastases contribute to the progress. The development of the cytotoxic agents irinotecan, oxaliplatin and capecitabine and of the biological agents bevacizumab, cetuximab and panitumumab has clearly increased the therapeutic options for patients with metastatic colorectal cancer. Several other new agents are far advanced in development in colorectal cancer.

There is a strong preclinical and clinical rationale for the use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitors in colorectal cancer. The anti-VEGF monoclonal antibody, bevacizumab, increases the activity of a variety of active cytotoxic regimens in metastatic CRC. It has been shown to increase the activity of a variety of active cytotoxic regimens in the first line treatment of metastatic CRC: 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin, capecitabine, irinotecan- and oxaliplatin-based regimens. Bevacizumab also increases the activity of FOLFOX (5-FU/LV/oxaliplatin) in second-line treatment.

Aflibercept (VEGF trap) is engineered soluble receptor made from extracellular domains of VEGFR1 and VEGFR2 and binds to all isoforms of VEGF and to placental growth factor. Aflibercept is under active investigation in phase 3 in combination with standard cytotoxic combinations in metastatic CRC. Several small molecule VEGFR tyrosine kinase (e.g. cediranib, sunitinib, axitinib) are actually in phase 3 development in combination with standard combination cytotoxic regimens in metastatic CRC. The activity of the several of these VEGFR tyrosine has been disappointing, however.

The activity of the anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibodies cetuximab and panitumumab has been shown initially in chemotherapy refractory metastatic CRC. The combination of cetuximab with irinotecan is more active in this setting than cetuximab alone. The activity of anti-EGFR antibodies is confined to patients with a KRAS wild type tumour. Recent data showed also an increased activity of cetuximab and panitumumab in combination with chemotherapy in less advanced stages of metastatic CRC. The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to patients with a KRAS wild type tumour and it is known that $\pm 60\%$ of colorectal cancers are KRAS wild type tumours.

Many open questions and challenges remain in relation to the use of the anti-VEGF and anti-EGFR antibodies in metastatic CRC. Answers are needed to optimize the outcome for patients and the more optimal use of the resources. A crucial challenge is to demonstrate which patients are more likely to respond to bevacizumab-containing regimens and to the anti-EGFR antibodies cetuximab and panitumumab. Validated predictive for angiogenesis inhibitors are not yet available. Amongst the markers under investigation are Single Nucleotide Polymorphisms (SNP's). The data on KRAS as a predictor marker for resistance to anti-EGFR antibodies open new perspectives for the development of other predictive markers and also for the classification of metastatic CRC according to KRAS status. Emerging markers are BRAF, PI3K and the ligands amphiregulin and epiregulin.

A second important challenge is the strategic question on the best combination, on the best sequence and on the most optimal use of the different cytotoxic agents in combination with the biologicals in CRC. Amongst other relevant clinical questions are questions on the optimal duration of bevacizumab, on the continuation of bevacizumab after progression, on the significance of skin rash in patients treated with anti-EGFR antibodies and on the real impact of bevacizumab and cetuximab in the neoadjuvant preoperative treatment of liver metastases. An important challenge is the understanding of the mechanism why tumours that initially respond to a combination of cytotoxics and biologicals may become resistant to this combination.

In conclusion: the management of patients with advanced colorectal cancer has improved. The angiogenesis inhibitor, bevacizumab, as well as the EGFR-inhibitors have clearly increased the therapeutic armamentarium of patients with metastatic colorectal cancer. The introduction of the new agents offer also prospects for an increased chance of a longer survival for patients with metastatic colorectal cancer. The major challenge is now to implement strategies in which patients can be selected, based on molecular characteristics and/or pharmacogenomic profiles so that the new drugs and the resources can be used optimally for our patients with metastatic colorectal cancer.

Horizontal lines for taking notes.

Chirurgische interventies bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom: waar ligt de grens?

C. Dejong, namens HPB team Maastricht (S. Olde Damink, L. Stassen, R. van Dam, M. Bemelmans), Maastricht Universitair Medisch Centrum

Algemeen

De chirurgie van metastasen van het colorectaal carcinoom betreft in essentie drie belangrijke subgroepen: levermetastasen, longmetastasen en peritoneale metastasen. Hiervan vormt de groep colorectale levermetastasen de belangrijkste groep. Om die reden focust dit hoofdstuk zich met name hier op de operatieve behandeling van colorectale levermetastasen.

Leverresecties

In november 1886 vond de eerste lever resectie plaats door Carl Langenbuch in het Lazarus Spital in Berlijn. Een en ander werd vastgelegd in een publikatie in de Berliner Klinische Wochenschrift in 1888: 'Ein Fall von Resection eines linksseitigen Schnürlappens der Leber – Heilung'. Met name dat laatste was zeer belangrijk. De patiënt overleefde de operatie en daarmee werd Carl Langenbuch's naam vereeuwigd. Dat Langenbuch in 1886 al een leverresectie uitvoerde is opmerkelijk aangezien het inzicht in de anatomie van de lever nog erg beperkt was en de ether narcose pas net uitgevonden was. Helaas bleek de operatie niet altijd even veilig en hoewel leverresectie dus zeker niet nieuw is, heeft het lang geduurd voordat deze operatie aan populariteit begon te winnen.

Een belangrijke rol in de ontwikkelingen in de leverchirurgie is gespeeld door de Franse anatoom Couinaud. Deze ontrafelde de anatomie van de lever in de vijftiger jaren van de vorige eeuw. De lever veranderde daardoor van een blok vlees in een orgaan dat uit segmenten is opgebouwd met elk hun eigen aan- en afvoerende vaatvoorziening en galweg. Dit maakte zo de moderne leverchirurgie mogelijk. Verbetering van anaesthesiologische technieken, chirurgisch instrumentarium en perioperatieve zorg, alsmede de ervaringen met de introductie van levertransplantatie bij de mens hebben daarnaast een cruciale rol gespeeld in het steeds veiliger maken van de leverchirurgie. Waar de leverchirurgie in den beginne een hoge mortaliteit had, die kon oplopen tot 30%, daar bedraagt de sterfte perioperatief door een lever resectie nu 3-5% in centra en is leverchirurgie hiermee veilig geworden.

We weten tegenwoordig dat we stukken van levers kunnen verwijderen ofwel resecteren. Dit is onder andere te danken aan het feit dat de lever weer aangroeit ofwel regeneert. Dat fenomeen was op de een of andere manier al bekend in de oudheid, want het vormt het thema in de mythe waarin Prometheus door de oppergod Zeus aan de berg Kaukasus werd geketend als straf voor het stelen van het vuur bij de goden op de Olympus. Een adelaar kwam iedere dag zijn lever op eten. Heracles verlostte hem uiteindelijk van deze marteling. Dit verhaal kon alleen kloppen als de lever steeds aangroeide. Door dit regenererend vermogen kunnen we dus grote delen van de lever verwijderen.

Voor de overleving van de patiënt is belangrijk dat na de leverresectie voldoende leverweefsel achterblijft. Uit onderzoek is bekend dat je 25-30% rest levervolume moet achter laten om de patiënt een kans op overleving na resectie te bieden. Dat betekent dus dat je 70 à 75 % van de lever weg kan halen zonder veel consequenties. Tot voor kort was het voorspellen van het restvolume na resectie een beetje natte vinger werk. Door moderne ontwikkelingen in de radiologie is het nu mogelijk het toekomstig restvolume lever te voorspellen door metingen met de CT scan. Ook de radioloog is een haruspex geworden. Er zijn ook al programma's beschikbaar zoals ImageJ en Osirix waarmee de chirurg op een standaard PC zelf de metingen kan doen.

Leverresecties voor Colorectaal carcinoom metastasen

In Nederland ontstaan momenteel jaarlijks ongeveer 10000 kwaadaardige nieuwvormingen van de dikke darm, ook wel coloncarcinoom genoemd. De helft van deze patiënten ontwikkelt synchroon of metachroon metastasen in de lever; en daarvan is bij een moderne indicatie stelling ongeveer 20% kandidaat voor behandeling middels leverresectie. Anders gezegd ontwikkelt ongeveer 10% van het totaal aantal patiënten met een primair colorectaal carcinoom, ofwel duizend patiënten per jaar, lever uitzaaiingen met een indicatie voor resectie. Voor deze mensen is chirurgische resectie de enige kans op genezing. Helaas weten we uit onderzoek via de Nederlandse werkgroep Leverchirurgie dat in heel Nederland in 2005

slechts 540 leverresecties voor alle indicaties gedaan werden, en maar 300 à 400 voor uitzaaingen van dikke darm kanker. Je kunt dus zeggen dat in dit millennium nog aan 600 tot 700 patiënten per jaar een behandeling voor kanker onthouden wordt met een kans op genezing van 35-40%. In de afgelopen jaren zijn wel in de meeste centra in Nederland steeds meer leverresecties voor coloncarcinoom uitzaaingen gedaan, maar nog steeds worden niet alle patiënten geopereerd bij wie dat geïndiceerd is. Hier ligt een uitdaging voor de Nederlandse leverchirurgen en de verwijzers: er dient een inhaalslag gemaakt te worden.

Deze inhaalslag ligt voornamelijk op het gebied van de bewustwording dat de indicatie voor leverresectie voor colorectale metastasen aanzienlijk verbreed is. Tot recent was het aantal metastasen op 4 gemaximeerd, moesten deze bij voorkeur niet bilobair voorkomen en niet groter zijn dan 5 cm. Er moest een vrije resectiemarge van 1 cm gehaald kunnen worden bij resectie en de leeftijd speelde ook een rol. Patiënten ouder dan 70 werden in principe niet echt gezien als kandidaten voor resectie. Door moderne chemotherapie krimpen deze gezwellen veelal, waardoor ruimte ontstaat om een leverresectie te doen. Momenteel is het belangrijkste criterium voor de haalbaarheid van een leverresectie slechts de hoeveelheid achterblijvend functioneel leverweefsel, die bij een onbehandelde lever 30% en na chemotherapie 40% dient te zijn. Op het gebied van de chemotherapie zijn er de afgelopen 15-20 jaar belangrijke ontwikkelingen geweest op het gebied voor het uitgezaaide colon carcinoom. Eertijds gaf de oncoloog 5-fluorouracil en leucovorin volgens het zogenaamde Mayo protocol, met matig resultaat. Recent zijn daar twee krachtige middelen bijgekomen, namelijk irinotecan en oxaliplatin. Het toevoegen van deze middelen aan het Mayo schema leidde tot een aanzienlijke verbetering van de 5-jaars overleving voor de patiënt. Nog recenter zijn daar middelen aan toegevoegd die aangrijpen op de angiogenese (bevacizumab) of de aanhechting van tumor cellen (cetuximab). Deze behandelingen zijn in combinatie succesvol en kunnen uitzaaingen van het coloncarcinoom in de lever doen krimpen en zelfs verdwijnen. Dit heeft nieuwe perspectieven geopend. We kunnen met agressieve chemotherapie een klinische, radiologische of pathologische partiele of complete remissie induceren in samenwerking met de afdeling oncologie.

Nu is natuurlijk de vraag of resectie nog nodig is als de metastasen verdwijnen onder chemotherapie. Adam et al hebben laten zien, dat 83% van de leveruitzaaiingen terugkeert, als ze verdwijnen onder chemotherapie en je ze ongemoeid laat. Daarmee is een belangrijke vraag opgelost. Ook als uitzaaingen na chemotherapie zijn verdwenen, moet een operatie plaats vinden.

Naast de hiervoor beschreven ontwikkelingen is er aannemelijkerwijs voor de patiënt nog winst te behalen door een aantal recente ontwikkelingen, namelijk de embolisatie van de vena portae, moderne chemotherapie en de geplande leverresectie in twee stappen. Het was de Japanse chirurg Makuuchi die rond 1980 de poortader-embolisatie ofwel vena portae embolisatie bedacht. Hij nam waar dat galweg tumoren vaak de linker of rechter tak van de poortader dichtdrukken. Hij constateerde tevens dat als bijvoorbeeld de linker tak van de poortader dicht zat, de linker leverhelft schrompelde en de rechter helft een compensatoire groei vertoonde. In deze situatie, waar al een deel van de lever gekrompen was door verminderde bloedtoevoer, bleek het veiliger om een halve lever te verwijderen dan bij patiënten waar dit fenomeen niet was opgetreden. Makuuchi concludeerde dat het mogelijk was om één helft van de lever te laten groeien door de andere helft te laten krimpen. Ontwikkelingen in de interventie radiologie maakten het vervolgens mogelijk om de poortader door de huid aan te prikken en dan de poortadertak naar links of rechts dicht te maken met propjes, zogenaamde coils. Hierdoor krimpt één kant en de andere zijde (de toekomstige rest) wordt groter, waardoor het veiliger wordt om het aangedane deel van de lever weg te halen.

Voor die situaties waarbij aan beide zijden van de lever meerdere uitzaaingen aanwezig zijn, is ook een nieuwe oplossing verzonnen: de zogenaamde staged hepatectomy ofwel leverresectie in stappen. De chirurg besluit hier dat niet in één keer de gehele lever ontdaan kan worden van uitzaaingen. Tijdens een 1e operatie wordt de ene zijde (bijvoorbeeld links) van de lever 'schoongemaakt'. Eventueel wordt de poortadertak naar de andere zijde (rechts) afgebonden. We maken weer gebruik van het principe dat de lever aangroeit. In een tweede operatie 6 weken later wordt dan de nog niet 'schoongemaakte' zijde van de lever geresecteerd. Soms wordt tussen de twee operaties nog chemotherapie gegeven. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit ertoe leidt dat met name in het centrum van de tumor versterf optreedt, terwijl in de periferie de cellen blijven leven. Men noemt dit de 'dangerous halo' om aan te geven dat hier bij de tweede operatie ruim om heen geopereerd moet worden.

Tot slot ontwikkelt zich ook een nieuw concept in de benadering van het colorectaal carcinoom met synchrone metastasen, en dan met name bij het rectumcarcinoom. Hier wordt tegenwoordig op indicatie gebruik gemaakt

van de zogenaamde 'liver first approach'. Daarbij wordt in aanmerking genomen dat bij rectumchirurgie nogal eens ernstige complicaties optreden door naadlekage. Vaak komt de patient daardoor niet meer aan chemotherapie toe en daardoor groeien de metastasen in de lever, waardoor de patient uiteindelijk komt te overlijden. Bij de lever eerst benadering geven we chemotherapie (en soms lange chemoradiotherapie), waarna we eerst de levermetastasen operatief aanpakken en dan in tweede instantie ook de rectumtumor. De resultaten van deze benadering zijn ook in Nederland hoopvol. In uitzonderingsgevallen worden ook wel simultane resecties van primair coloncarcinoom en de levermetastasen gedaan, maar dit betreft een kleine groep patiënten.

Met de zojuist beschreven behandelingen kunnen we na multidisciplinair overleg vele patiënten een langere overleving bieden en in een groeiend aantal gevallen zelfs genezing. De uitbreiding van chirurgische behandelingsmogelijkheden zal leiden tot een toenemende behoefte aan operatiekamer capaciteit en adequaat getrainde HPB chirurgen. Naast de behandeling van coloncarcinoom uitzaaingen zal vraag ontstaan naar behandeling van andere tumoren. Aangezien in de meeste centra de behandeling van coloncarcinoom uitzaaingen slechts de helft van alle indicaties voor leverresecties vormt, zal snel een behoefte van 2000 lever resecties per jaar ontstaan. Zelfs met 20 levercentra zou er dan onvoldoende capaciteit zijn in Nederland.

Minimaal invasieve leverchirurgie

Intussen gaan de ontwikkelingen voort en wordt de chirurgische benadering van lever metastasen steeds minder invasief. Zo heeft de laparoscopisch lever resectie zijn intrede gedaan en ook de robot geassisteerde partiele hepatectomie. De eerste anatomische laparoscopische leverresectie, een linker laterale bisegmentectomie, werd in 1996 beschreven door Azagra et al. Inmiddels is in diverse klinieken met ruime ervaring in zowel de hepatobiliaire chirurgie als de laparoscopische chirurgie internationaal aangetoond dat een laparoscopische leverresectie voor zowel benigne als maligne leveraandoeningen veilig en met beperkte morbiditeit is uit te voeren. Nederland is hierin tot op heden erg behoudend en bij multicentrische evaluatie in 2008 bleek dat er tot dan slechts ongeveer 35 laparoscopische leverresecties gedaan waren voor solide benigne of maligne tumoren. Het betreft hier met name zogenaamde minor (<3 anatomische leversegmenten) resecties. Internationaal is wel aangetoond dat een klassieke hemihepatectomie links of rechts laparoscopisch mogelijk is maar in Nederland is de ervaring daarmee nagenoeg nihil.

Routinematig gebruik van de per-operatieve echografie bij leverchirurgie is van belang voor tumorstagering, visualiseren van de segmentale anatomie tijdens de parenchymtransectie en is van grote invloed op het verkrijgen van tumorvrije marges. Minder peroperatief bloedverlies en een reductie van de morbiditeit zijn naast minder postoperatieve pijn en een kortere opnameduur bewezen voordelen van de laparoscopische techniek. Mogelijk zijn het verminderde bloedverlies en de morbiditeitsreductie het gevolg van een verhoogde precisie van de laparoscopische ingreep door de gebruikte videovergroting. Minder postoperatieve pijn bij de laparoscopische methode is met name toe te schrijven aan de vermindering van de schade aan de buikwand en het nalaten van langdurige tractie aan de benige thoraxwand en buikmusculatuur. De kortere opname duur wordt mede bepaald door minder pijn en mogelijk het psychologisch effect van de kleine incisies op de patiënt en medisch personeel. Het is op dit moment niet duidelijk of de laparoscopische leverresectie voor maligniteiten voordelen biedt op de lange termijnoverleving of ziektevrije overleving. Indien een radicale resectie heeft plaatsgevonden voor levermetastasen van het colorectaal carcinoom zijn de resultaten na twee jaar bemoedigend. Tumor seeding en trocar-site metastasen zijn complicaties die voornamelijk in het verleden bij laparoscopische procedures voor maligniteiten werden gerapporteerd. In de meer recente publicaties wordt van deze complicatie nog nauwelijks melding gemaakt. Dit is mogelijk het gevolg van een toename in ervaring, 'no touch' techniek en het gebruik van een speciale zak bij het verwijderen van het resectiepreparaat. De laparoscopische leverresectie is na een goede patiënt selectie een veilige en elegante behandeloptie en dient in de anterieure leversegmenten gelegen afwijkingen in elk geval te worden overwogen. Het werkelijke indicatie gebied zal nog nader moeten worden gedefinieerd moeten worden aan de hand van ervaringen en toekomstige trials. Tot nu toe lijkt er vooral een groot voordeel te zijn voor diagnostiek en resectie van de onduidelijke focale leverafwijkingen bij de jonge vrouw. Ook is het een goede techniek voor de behandeling van primaire en secundaire maligniteiten van de lever.

Chirurgie voor longmetastasen van Colorectaal carcinoom

In het verleden werd bij patiënten met simultane long- en lever metastasen en een primaire tumor in situ in het

colon, veelal geconcludeerd dat alleen van palliatieve therapie sprake kon zijn. Tegenwoordig weten we dat een gerichte aanpak ook bij deze patiënten, mits het aantal metastasen niet te groot is, kansen op genezing biedt. Waar eertijds het aantal longmetastasen en levermetastasen op 4 elk gemaximeerd was, gaat men in centra nu zo ver om tot 10 bilaterale longmetastasen chirurgisch te behandelen. Ook de komst van de long RFA biedt hier perspectieven.

Chirurgie voor peritoneaal metastasen van Colorectaal carcinoom

In Nederland bestaat sinds enige jaren toenemende ervaring met de zogenaamde HIPEC procedure voor peritoneale metastasen. Hierbij wordt, met name bij patiënten met beperkte peritoneale metastasen en bij jonge patiënten met weinig co-morbiditeit, een chirurgische verwijdering (R0) dan wel debulking (R1) nagestreefd, gevolgd door hypertherme intra-abdominale chemotherapie. De procedure biedt kansen aan een selecte populatie, maar ten koste van aanzienlijke morbiditeit.

Chemotherapie tijdens de zwangerschap: maternale en foetale effecten

K. Van Calsteren, F. Amant, Dienst verloskunde-gynaecologie, Universitair ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven

Inleiding

Volgens de huidige literatuurgegevens wordt 1/1000-1500 zwangerschappen gecompliceerd wordt door een kankerdiagnose. 1 Aangezien vrouwen zwangerschappen vaker uitstellen tot latere leeftijd, en voor de meeste kankers de incidentie toeneemt met stijgende leeftijd, kan verwacht worden dat het aantal gevallen van kankerdiagnose tijdens een zwangerschap nog zal toenemen. De meest voorkomende kwaadaardige aandoeningen in deze patiëntengroep zijn borstcarcinoom, cervixcarcinoom, leukemie, lymfoom en melanoom.^{2, 3}

De patiënten dienen behandeld en opgevolgd worden in een gespecialiseerd multidisciplinair team. Het beleid moet voor elke patiënte individueel worden bepaald, rekening houdend met het ziektestadium, de oncologische prognose, de beschikbare behandelingsopties, de zwangerschapsduur bij diagnose en de wensen van patiënte en haar partner. Het koppel moet duidelijk geïnformeerd worden over de verschillende behandelingsopties en mogelijke risico's voor de patiënte en de foetus om tot een volwaardige informed consent te kunnen komen. Het onderbreken van de zwangerschap op zich zal de prognose voor de moeder niet verbeteren, maar men moet trachten de zwangere vrouw eenzelfde oncologische behandeling te geven als men aan niet zwangere patiënten geeft.

In deze tekst zullen we dieper ingaan op de effecten van chemotherapie tijdens de zwangerschap.

Transplacentair transport

Over het transplacentair transport van chemotherapeutica zijn weinig klinische data beschikbaar.⁴⁻⁶ Transplacentair transport gebeurt hoofdzakelijk via passieve diffusie en wordt dus bepaald door het concentratiegradient, de fysicochemische eigenschappen van de componenten waarbij ongebonden, ongeladen, vetoplosbare moleculen met een laag moleculair gewicht (< 300 Da) makkelijk diffunderen. Daarnaast is er ook actief transport door placentaire proteïne pompen zoals P-glycoproteïne, Multidrug Resistance Proteins and Breast Cancer Resistance Protein, die tegen het concentratiegradient in transporteren. Deze proteïnepompen zouden als beschermingsmechanismen werken tegen potentieel toxische stoffen voor de foetus, en bleken reeds eerder een regulerende rol te spelen in de transfer van bepaalde chemotherapeutica zoals vinblastine, doxorubicin, epirubicin and paclitaxel.⁷

In preklinisch onderzoek in een muis en bavianmodel werd een grote variatie in transplacentaire transfer van verschillende chemotherapeutica aangetoond.⁸⁻¹⁰

Farmacokinetiek

Tijdens een zwangerschap treden fysiologische veranderingen op (toegenomen plasma, extracellulair vochtvolume en vetmassa, toegenomen glomerulaire filtratie, veranderde leverfunctie, relatieve hypoproteïnemie en gewijzigde proteïnebinding) die de absorptie, distributie en metabolisatie van medicatie beïnvloeden.¹¹ Theoretisch zou dit kunnen leiden tot subtherapeutische of toxische spiegels van de chemotherapeutica, maar tot heden is het ongekend of zwangere vrouwen met de huidige standaardtherapie optimaal behandeld worden.¹²

In een recent preklinisch en klinisch onderzoek vergeleken we de plasmaspiegels van carboplatinum, paclitaxel, doxorubicine en epirubicine, tussen zwangere en niet zwangere status. Hieruit bleek een verminderde plasma blootstelling van de chemotherapeutica tijdens de zwangerschap (lagere AUC en Cmax en hogere klaring en distributievolumen), maar of dit gerelateerd kan worden aan veranderde weefselblootstelling en therapeutische werking moet nog onderzocht worden.¹³

Effect op de foetus

De potentiële foetale schade is afhankelijk van de zwangerschapsduur, het type cytostatica (en eventuele combinaties), de dosis, de kinetiek en de duur van de blootstelling aan chemotherapeutica.

In de zwangerschap onderscheiden we 3 fasen: de bevruchting- en innestelingsfase, de organogenese en de foetale fase. De eerste 10 dagen postconceptie (bevruchting en innesteling) geldt een 'alles of niets' fenomeen. Op dat ogenblik zijn cellen multipotent, als er een kritische drempel in aantal overblijvende cellen wordt overschreden zal het vruchtje afsterven, anders ontwikkelen de overblijvende cellen verder tot een normale vrucht.

Schadelijke effecten in de periode van de organogenese (van 10 dagen tot 8 weken na de conceptie) kunnen leiden tot ernstige congenitale malformaties. Afhankelijk van het ziektestadium, de prognose en de wensen van de patiënte, kan ofwel de zwangerschap onderbroken worden, ofwel enkele weken gewacht worden vooraleer chemotherapie te starten. Weloverwogen uitstel van behandeling is in bepaalde gevallen mogelijk zonder dat de maternale prognose wordt gecompromitteerd.^{14, 15}

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (de foetale fase) wordt voornamelijk gekenmerkt door groei van de reeds gevormde organen, maar enkele organen ondergaan in deze periode ook nog een belangrijke ontwikkeling, met name het centraal zenuwstelsel en de genitalia. In deze periode verwachten we theoretisch dus geen belangrijke malformaties, maar kunnen wel andere problemen als oa. groeirestrictie, in utero sterfte, preterm partus en mentale retardatie veroorzaakt worden.^{1, 3, 16-18} Daarnaast zijn er ook verschillende casussen beschreven waarbij er neonatale myelosuppressie gezien werd bij een bevalling kort na chemotherapieblootstelling.

We kunnen stellen dat de korte termijn uitkomst is bij de meeste kinderen goed.^{1, 3, 16, 18} De problemen die beschreven zijn, zijn sterk geassocieerd met prematuriteit. Het risico op mortaliteit, hersenbloedingen en hyaline membraanziekte nemen af met de zwangerschapsduur. Men zou dus ook bij deze patiëntenpopulatie moeten streven naar een partus na 35 weken. En verder is het belangrijk om een voldoende tijdsinterval (3 weken) te voorzien tussen de chemotherapietoeiening en de bevalling om complicaties door (beenmerg) toxiciteit te voorkomen.

De beschikbare literatuur over lange termijn uitkomst is beperkt door de heterogeniteit van de beschreven gevallen, de meestal retrospectieve opzet en de beperkte evaluatie van de uitkomst van de kinderen. De grootste reeks, door Avilés and Neri gepubliceerd, beschreef 84 gevallen van in utero blootstelling aan chemotherapie voor hematologische maligniteiten in de zwangerschap.¹⁹ De follow up bedroeg 18,7 jaar (range 6-29 jaar), en ze concludeerden dat de 84 kinderen en 12 2^{de} generatie-kinderen een normale ontwikkeling (fysiek, psychologisch, hematologisch en immunologisch) hadden en er werden geen secundaire maligniteiten genoteerd. Ook de cardiologische opvolging van kinderen die prenataal waren blootgesteld aan anthracyclines toonde een normale cardiale morfologie en functie.²⁰ Hahn et al baseerden zich op heteroanamnestische gegevens om de korte termijn uitkomst van 57 kinderen te beschrijven.²¹ Twee van de 18 schoolgaande kinderen hadden speciale aandacht nodig.

Er is tot hiertoe 1 casus beschreven van kankerinductie door Zemlickis et al. Het betrof een patiënte die tijdens een tweelingzwangerschap behandeld werd met cyclophosphamide voor een acute lymfatische leukemie. De jongen werd geboren met multipole congenitale anomalieën en ontwikkelde op de leeftijd van 11 jaar een schildkliercarcinoom en op de leeftijd van 14 jaar een neuroblastoom. Het meisje was gezond.²²

De gegevens zijn over het algemeen geruststellend, maar vooraleer conclusies mogen worden getrokken, is er nood aan een gestandaardiseerde opvolging van deze kinderen om meer gedetailleerde data over de lange termijn uitkomst te kunnen verkrijgen.

Prognose

Studies rapporteren dat de prognose van kanker tijdens de zwangerschap gelijkaardig is aan de prognose van niet zwangere vrouwen als er gecontroleerd wordt voor (sub)type en stadium van ziekte, leeftijd, prognostische factoren, en behandeling.^{16, 23, 24} Ook deze gegevens moeten we voorlopig met enige voorzichtigheid benaderen gezien de reeksen niet groot genoeg zijn om voor alle prognostische factoren te controleren.

Referenties

1. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5): 283-91.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7(4): 279-87.
3. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4): 683-9.
4. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15(1): 146-50.
5. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21(2): 425-6.
6. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer* 2008;113(11): 3069-74.
7. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(8): 487-514.
8. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci* 2010; in press.
9. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010; in press.
10. Van Calsteren K, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010; in press.
11. Krauer B, Krauer F, Hytten FE. Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. *Pharmacol Ther* 1980;10(2): 301-28.
12. Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16(2): 75-112.
13. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger P, et al. Pharmacokinetics of Chemotherapeutic Agents in Pregnancy: a Preclinical and Clinical Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; in press.
14. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87(3): 414-8.
15. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993;82(4 Pt 1): 598-602.
16. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast Cancer During Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes. *Cancer J* 2010;16(1): 76-82.
17. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 2005;104(1): 110-7.
18. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23(18): 4192-7.
19. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2(3): 173-7.
20. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17(2): 286-8.
21. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107(6): 1219-26.
22. Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, et al. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993;13(3): 139-43.
23. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1): 45-51.
24. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Srna P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009;15(5): 461-7.

Behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom met targeted therapy. Hoe nu verder?

J. Haanen, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

In de afgelopen 5 jaar is de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom aanzienlijk veranderd. Door de komst van targeted therapy in de vorm van remmers van tyrosine kinasen, zoals sunitinib, sorafenib en binnenkort pazopanib en van mTOR, zoals temsirolimus en everolimus, is er nu een scala aan behandelingsmogelijkheden ontstaan. Deze veranderingen hebben geleid tot een verbetering van de totale overleving van deze patiëntengroep. Toch is het goed om nog even te definiëren om welke patiënten het hier voornamelijk gaat. De gerandomiseerde fase III studies die hebben geleid tot registratie van deze middelen includeerden patiënten die meestal al een nefrectomie hadden ondergaan en een tumor van voornamelijk het heldercellige subtype hadden. De belangrijkste reden hiervoor is dat gebaseerd op de pathogenese van het heldercellig niercelcarcinoom, remmers van VEGF zelf (bevacizumab), van VEGF productie (mTOR) en van aangrijpingspunten van VEGF (TKIs) het meest kansrijk zijn, omdat de transcriptiefactor Hypoxie-induceerbare factor (HIF) in dit subtype tumor accumuleert en leidt tot verhoogde productie van o.a. VEGF, PDGF, TGF- α en CAIX. Verhoogde VEGF en PDGF leidt tot toegenomen angiogenese door binding aan endotheelcellen en pericyten. Remming van VEGF of van de receptoren voor deze groeifactoren remt de angiogenese en zorgt dientengevolge voor verminderde tumorgroei. Remming van mTOR in de tumorcellen zorgt ook voor afname van HIF en voor verminderde proliferatie en toegenomen gevoeligheid voor apoptose.

De eerste tyrosinekinaseremmers (TKIs), die voor behandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom werden goedgekeurd, remmen naast de VEGF-R en PDGF-R ook andere tyrosinekinasen, zoals c-KIT, FLT-3 en RET. Sorafenib remt ook nog enigszins B-RAF. Enerzijds leidt dit tot mogelijk meer toxiciteit, anderzijds kan het zijn dat remming van deze andere tyrosinekinasen een direct antitumoreffect of een indirect antitumor effect heeft door het immuunsysteem te stimuleren. Inmiddels zijn er echter onderzoeken gaande met nieuwe, minder promiscue TKIs zoals axitinib en tivozanib, een nieuwe generatie TKIs met hoge affiniteit voor VEGF-R1, 2 en 3. Deze nieuwe middelen worden nu in 1e en 2e lijn vergeleken met de reeds 'established' middelen. Het is niet ondenkbaar dat de inzet van deze middelen in de eerste lijn leidt tot een verdere verbetering van de progressievrije overleving. Ook het toxiciteitsprofiel van deze nieuwe generatie is mogelijk gunstiger, waarbij vooral hypertensie meer op de voorgrond staat. Het kan ook zijn dat inzet van deze TKIs bij falen van de eerste generatie behandelingen alsnog een hoge mate van effectiviteit laten zien, zoals gegevens over axitinib suggereren.

De waarde van de mTOR remmer everolimus na falen van sunitinib en/of sorafenib is in een gerandomiseerd onderzoek duidelijk aangetoond. Een verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van placebo van 3 maanden heeft geleid tot registratie van everolimus. Het leek voor de hand te liggen om TKIs met mTOR remmers te combineren. Opvallend is echter dat in de geteste combinaties in geen van de gevallen van beide middelen de volle dosis kan worden gegeven. Uitzondering is de combinatie van een mTOR remmer met de VEGF-remmer bevacizumab. In 2e lijn laten de eerste resultaten een verbetering van de kans op respons zien die beter is dan die van de afzonderlijke middelen, zodat er waarschijnlijk sprake is van een additief of potentierend effect. Fase III studies zijn onderweg en het zal van de resultaten afhangen of deze combinaties (temsirolimus + bevacizumab en everolimus + bevacizumab) een nieuwe standaard gaan worden voor de eerste of tweede lijn.

In de komende jaren zal de nadruk van de behandeling echter vooral liggen op sequentiële therapie. De belangrijkste vraag daarbij is of TKI behandeling beter kan worden afgewisseld met een andere TKI of door een mTOR remmer? Tevens zal er steeds meer gekeken worden naar het toxiciteitsprofiel van de middelen. Compliance van de patiënten kan alleen goed worden gewaarborgd als de behandelingen niet al te toxisch zijn. Ook zal worden onderzocht of TKI behandeling bij patiënten die een zeer goede PR of zelfs CR hebben gekregen, kan worden onderbroken. Ook hiervoor zijn er aanwijzingen. Vraag is wel: bij wie kan dit en bij wie leidt het stoppen tot versnelde tumoruitgroei?

Na een tijdje te zijn verdrongen door de targeted agents, is er een 'come-back' van immunotherapie te verwachten. Recent werden van de Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA4)-remmer ipilimumab de resultaten van een gerandomiseerd fase III onderzoek gepubliceerd bij patiënten met een uitgezaaid melanoom. Voor het eerst in 30 jaar werd een overlevingsvoordeel aangetoond voor patiënten die met ipilimumab waren behandeld. Enkele jaren geleden heeft een fase II onderzoek al laten zien dat ipilimumab ook werkzaam is bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. Ditzelfde lijkt ook het geval voor een nieuw immuunstimulerend monokonaal antilichaam, anti-Programmed Death-1 (PD-1) (MDX-1106) zoals op ASCO 2010 werd getoond. Beide eiwitten CTLA4 en PD-1 zijn zogenaamde immuun check-point eiwitten. Signalering via deze eiwitten die voornamelijk op geactiveerde T- cellen voorkomen, leidt onder normale omstandigheden tot een demping van de immuunrespons. Blockade van deze membraangebonden eiwitten door monoklonale antilichamen, heeft een immuunpotentierend effect. Dit leidt bij zowel niercelcarcinoom- als melanoompatiënten tot een immuunrespons tegen de tumor en bij een belangrijk deel van de patiënten ook tot zogenaamde 'immune-related adverse events (irAE)', een soort autoimmunitet, zich uitend in dermatitis, colitis, hepatitis, thyreoiditis en hypofysitis. Blockade van deze immuun check-point eiwitten leidt tot het doorbreken van de normale perifere tolerantie tegen lichaamseigen weefsel. In het algemeen zijn deze bijwerkingen mild van aard en reageren patiënten goed op corticosteroiden. Voorts wordt steeds meer onderzoek gedaan naar andere eiwitten die betrokken zijn bij angiogenese, zoals angiostatine, fibroblast groeifactor (FGF) en hepatocyte growth factor (HGF). Remmers van de receptoren van deze groeifactoren (respectievelijk tie-2, FGF-R en c-MET) worden inmiddels getest in fase I studies. Ook aan krachtiger remmers van HIF (dan mTOR remmers) wordt onderzoek gedaan. Wat is het mechanisme van resistentie tegen de huidige VEGF-gerichte therapie? Kennis hierover ontbreekt op dit moment en is onontbeerlijk voor vooruitgang in de behandeling van patiënten met niercelkanker. Kortom, na de eerste belangrijke stap voorwaarts in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom, zullen de komende jaren in het teken staan van onderzoek naar de onderlinge verschillen in beschikbare TKIs en naar het optimaal inzetten van deze farmaca. Daarnaast is begrip van resistentie tegen deze middelen noodzakelijk. Hiervoor is het van belang om patiënten zoveel mogelijk in onderzoeksverband te behandelen met goed translationeel onderzoek op tumorbiopoten en ander weefsel.

Referenties

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hoflana G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sunitinib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3312-8.
- Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2144-50.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2137-43.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3584-90.
- Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66:357-71.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1061-8.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010; 116:4256-65.

Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4462-8.

De Luca A, Normanno N. Tivozanib, a pan-VEGFR tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of solid tumors. *IDrugs.* 2010; 13:636-45.

Figlin RA. Mechanisms of Disease: survival benefit of temsirolimus validates a role for mTOR in the management of advanced RCC. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5:601-9.

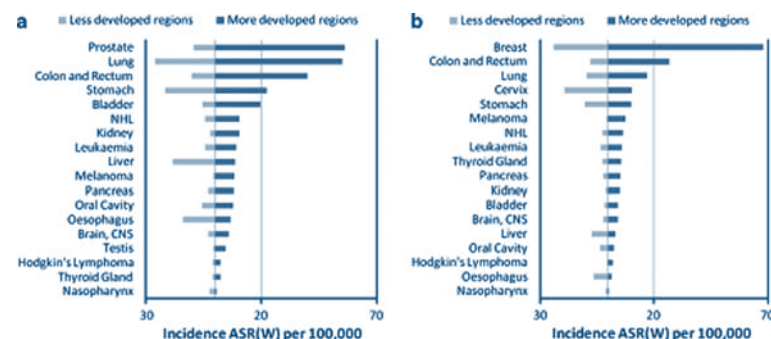
Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, Kammula US, Topalian SL, Sherry RM, Kleiner D, Quezado M, Lowy I, Yellin M, Rosenberg SA, Yang JC. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006; 24:2283-9.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3167-75.

Kanker bij niet-westerse allochtonen: epidemiologie en aandachtspunten in de zorg

W. Devillé, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht

Een literatuur overzicht van 37 studies over kanker bij niet-westerse allochtonen in Europa concludeerde dat het erop leek dat vergeleken met de autochtone bevolking in deze populatie vooral kankers voorkomen die geassocieerd worden met infectieziekten. Dit geldt vooral voor kanker van mond, nasopharynx, maag, lever, galblaas, baarmoederhals, prostaat en lymfoma. Kankers die verband houden met een "Westerse" levensstijl komen daarentegen minder voor. Dit geldt dan voornamelijk voor colorectale kanker, kanker van de pancreas, long, borst, eierstok, nier en blaas. Het verhoogde risico kon voor een deel verklaard worden vanuit de socio-economische status, vooral onder migranten afkomstig uit West-Afrika. Veel kanker risico's onder migrantenpopulaties bevinden zich tussen de risico's van de lokale bevolking in de landen van oorsprong en die van het gastland. De incidentiecijfers komen ongeveer overeen met de incidenties in onderstaande figuur:



Cancer incidence in less and more developed regions for males (a) and females (b) according to IARC 2002. (Arnold 2010)

In Nederland wonen 1.800.000 mensen (11,2% van de bevolking) met een niet-westerse achtergrond waarvan 800.000 tot de tweede generatie allochtonen behoren. De totale westerse allochtone bevolking is bijna even groot: 9,1%. Van alle 65-plussers heeft op dit ogenblik 2,7% een niet-westerse achtergrond. Eén op de 27 niet-westerse allochtonen is 65-plus, bij de autochtonen is dit 1 op 6. De toekomstige groei van deze groepen zal voornamelijk komen van de tweede generatie, maar de leeftijdsopbouw zal wel veranderen naar een grote percentage ouderen. In 2025 zal het aandeel niet-westerse 65-plussers toegenomen zijn tot 4,8%. In absolute aantallen vertegenwoordigen de overlijdens aan kanker onder de 4 grote minderheden in Nederland (Turkse, Marokkaanse, Surinaamse en Antilliaanse herkomst) nog maar een klein deel van het totaal: 1.336 overlijdens tegen 172-duizend onder de autochtone populatie. Onder autochtone Nederlanders was 26% van alle sterfte te wijten aan kanker, onder de 4 grote minderheden was dit 18%. De relatieve kans op sterfte aan kanker vergeleken met autochtone Nederlanders was half zo groot, maar er zijn onder de 4 grote minderheidsgroepen in Nederland nog grote verschillen. Het risico is het laagst onder Marokkaanse allochtonen. Voor alle kankers ligt het relatief risico ongeveer half zo laag ten opzichte van het risico bij autochtone Nederlanders, uitgezonderd leverkanker en maagkanker (Marokkanen uitgezonderd voor deze laatste). Het risico op sterfte aan leverkanker is tweemaal zo groot en onder Surinaamse allochtonen zelfs bijna 3 keer zo groot. De verschillen in sterftcijfers aan kankers tussen autochtonen en allochtonen worden vooral groter op hogere leeftijd, zowel bij vrouwen als bij mannen. De vijf meest voorkomende overlijdens aan kanker onder niet-westerse mannelijke allochtonen zijn vergelijkbaar met deze van autochtone waar echter sterfte aan prostaat meer voorkomt. Aan de allochtone kant staat ook maagkanker in het rijtje meest voorkomende kankers. Gecorrigeerd voor leeftijdsverschillen valt

het op dat het relatieve aandeel in sterfte aan kanker onder niet-westerse allochtonen naast de categorie luchtpijp/long vooral komt van het aandeel lymfatisch/bloedvormend weefsel en maagkanker. Het aandeel leverkanker is voornamelijk groot onder Surinaamse allochtonen mannen en in de groep overige niet-westerse allochtonen. Ook onder niet-westerse allochtonen vrouwen zijn de meeste overlijdens aan kanker te wijten aan borstkanker en komt ook maagkanker voor in het rijtje van de vijf belangrijkste. Gecorrigeerd voor leeftijdsverschillen wordt duidelijk dat de relatieve bijdragen aan sterfte vooral komt van borstkanker, meer dan in de autochtone populatie. Ook hier neemt de categorie lymfatisch/bloedvormend weefsel een belangrijk aandeel op zich, naast maagkanker en leverkanker.

Wanneer we de gegevens vergelijken tussen de eerste en tweede generatie niet-westerse allochtonen dan valt het op dat het overlijdensrisico aan kanker onder de eerste generatie slechts 0,8 keer zo groot is als het risico onder de tweede generatie, maar dit verschilt tussen de verschillende groepen. Onder Turkse allochtonen is het risico omgekeerd: het risico op sterfte aan kanker onder de eerste generatie is daar 1,3 keer zo groot als onder de tweede generatie. Factoren die meespelen in deze verschillen en trends binnen de verschillende groepen zijn onder andere de leeftijd waarop men migreerde naar West-Europa en de tijdsduur van de migratie. Hoe jonger men migreerde hoe groter het risico wordt om aan kanker te overlijden en hetzelfde geldt voor het verblijf: hoe langer men in Nederland verblijft, hoe groter het risico. Beide factoren hebben een onafhankelijke bijdrage in het risico aan kankersterfte. Was de leeftijd waarop men migreerde 30 jaar of ouder dan ligt het risico tussen 0,5 en 0,9. Is de verblijfsduur in Nederland korter dan 10 jaar dan ligt het risico tussen 0,6 en 0,9. De afnemende verschillen tonen de convergentie van de trends aan kanker sterfte aan tussen niet-westerse allochtonen en autochtonen. Het overlijdensrisico aan kanker in de tweede generatie is wel nog steeds lager dan deze in de autochtone populatie.

In het KWF rapport "Allochtonen en kanker" worden ook sociaal-culturele aspecten rond kanker besproken. Alhoewel er sprake is van grote diversiteit tussen de verschillende groepen allochtonen, komen er toch een paar gelijke fenomenen voor. De betekenisverlening van kanker wordt vooral verleend aan bovennatuurlijke krachten. Daardoor sluit de medisch biologische benadering van de ziekte niet aan bij de persoonlijke beleving. Allochtonen hebben een sterke band met hun sociale omgeving. Angst voor sociale uitsluiting leidt o.a. tot het geheimhouden van de ziekte. Het gebrek aan kennis- en ziekte-inzicht onder eerste generatie allochtonen. Dit leidt tot misvattingen, maar ook tot onbegrip over medische behandelingen en ontwikkelgedrag. De terughoudendheid om kanker openlijk te bespreken leidt er ook tot dat familieleden de patiënt informatie kunnen onthouden zowel ter bescherming van de patiënt als uit onmacht.

Een kwalitatief onderzoek onder Turkse en Marokkaanse patiënten in de palliatieve zorg (de Graaff, 2010) zocht een antwoord op o.a. de volgende vragen: Hoe verloopt de communicatie en besluitvorming? Hoe ervaren patiënten met een Turkse of Marokkaanse achtergrond en hun familieleden deze zorg en welke opvattingen hebben zij over zorg en behandeling? Welke gevolgen hebben verschillen in opvattingen en verwachtingen voor de communicatie en gezamenlijke besluitvorming? Er waren overeenkomsten, maar er waren ook verschillen, omdat de percepties gekleurd werden door de interculturele ontmoeting en de 'andere' opvattingen van de Turkse en Marokkaanse patiënten en naasten over 'goede zorg' en 'gepaste communicatie'. Patiënten hadden maakten geen onderscheid tussen palliatieve en curatieve zorg, ze hoopten op beterschap. De directe manier waarop veel artsen de patiënt wilden inlichten over diagnose en prognose werd door veel Turkse en Marokkaanse naasten niet gewaardeerd. Ook in andere opzichten hadden Turkse en Marokkaanse patiënten en hun naasten vaak andere opvattingen over 'gepaste communicatie' dan hun zorgverleners. Men verschilde van mening over wat wanneer besproken kon worden en over wie dan gesprekspartners voor elkaar waren. Velen streefden naar genezing tot het laatste moment en accepteerden de boodschap dat de patiënt ongeneeslijk was, niet. Verder wilden ze schaamtevolle situaties bij de persoonlijke verzorging zoveel mogelijk vermijden, evenals het gebruik van suf makende medicijnen, want de stervende patiënt moest helder voor Allah verschijnen. De accumulatie van soms kleine, soms grotere meningsverschillen, maken de communicatie en besluitvorming in de palliatieve zorg voor Turkse en Marokkaanse patiënten met kanker vaak tot een moeizame uitdaging.

Literatuur

- Arnold M, Razum O, Coebergh JW. Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: an overview of the literature. Eur J Cancer 2010; 46:2647-59
- KWF Kankerbestrijding. Signaleringscommissie Kanker. Allochtonen en kanker. Sociaal-culturele en epidemiologische aspecten. Den Haag, 2006
- Stirbu I, Kunst AE, Vlems FA, Visser O, Bos V, Devillé W, Nijhuis HG, Coebergh JW. Cancer mortality rates among first and second generation migrants in the Netherlands: Convergence toward the rates of the native Dutch population. Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2665-72
- Garssen J, Bos V, Kunst A, Meulen A van der. Sterftekansen en doodsoorzaken van niet-westerse allochtonen. Bevolkingstrends, 2003, 3de kwartaal, 12-27
- Koppenol-van Hooijdonk, Mirjam, Francke, Anneke, Vlems, Femke, Nijhuis, Harry, Allochtonen en kanker. Enkele onderzoeksbevindingen rond betekenisverlening, communicatie en zorg. Cultuur, migratie en gezondheid 2006, 3 (4), p. 212-222
- Graaff FM de, Francke AL, Muijsenbergh METC, Geest S van de. 'Palliative care': a contradiction in terms? A qualitative study of cancer patients with a Turkish or Moroccan background, their relatives and care providers BMC Palliative Care 2010, 9:19
- Graaff FM de, Francke AL, Muijsenbergh METC, Geest S van de. Communicatie en besluitvorming in de palliatieve zorg voor Turkse en Marokkaanse kankerpatiënten. UvA, Amsterdam. <http://www.nivel.nl/pdf/Rapport-Communicatie-palliatieve-zorg-oudere-mirgranten.pdf>
- Graaff FM de and Francke AL Barriers to home care for terminally ill Turkish and Moroccan migrants, perceived by GPs and nurses: a survey BMC Palliative Care 2009, 8:3
- Buiting HM, Rietjens JAC, Onwuteaka-Philipsen BD, Maas PJ van der, Delden JJM van, Heide A van der. A comparison of physician's end-of-life decision making for non-western migrants and Dutch natives in the Netherlands. Eur J Public Health, 2008; 18: 681-687

Behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom : huidige mogelijkheden en blik op de toekomst.

S. Rottey, Universiteit Gent

Bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom blijft het belangrijk LHRH analogen toe te dienen ter onderdrukking van het testosteron. Dit geldt ook voor castraatrefractaire ziekte. Daarbij kan het nuttig zijn naar maximale androgeenblokkade over te schakelen (LHRH + anti-androgeen) indien progressie onder LHRH analogen. Bij maximale androgeenblokkade kan, bij oplopend PSA, het anti-androgeen gestopt worden om het gekende withdrawal effect een kans te geven.

Bij progressief castraatrefractair prostaatacarcinoom zijn verdere hormonale manipulaties mogelijk om tijdelijke ziektecontrole te bekomen (zijnde vb estrogene, ketoconazole, corticoiden,...), elk met hun eigen beperkingen.

De standaard eerste lijn-chemotherapie voor castraatrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom bestaat uit docetaxel, om de 3 weken IV toegediend. In de belangrijkste fase III studie (TAX327) werd naast een verbetering van pijnklachten en PSA een statistisch significant overlevingsvoordeel aangetoond. Deze behandeling kan worden opgestart bij gemetastaseerd castraatrefractair prostaatacarcinoom indien symptomen van de ziekte aanwezig zijn en/of er snelle ziekteprogressie optreedt op beeldvorming of onder de vorm van een snel stijgend PSA. In de voornoemde klinische studie werden 10 cycli taxotere vooropgesteld (zolang niet progressieve ziekte en afwezigheid van belangrijke toxiciteit). Bij de behandeling in de dagelijkse praktijk zal een aantal patiënten spectaculair reageren met verdwijnen van symptomatologie en zo goed als normalisatie van het PSA. Bij deze patiëntengroep kan de therapie gestopt worden na 6 cycli om een rechallengen in te voeren met docetaxel bij andermaal duidelijk progressieve ziekte. Indien echter na opstarten van initiële docetaxel therapie een matige respons wordt bekomen met stabiel doch duidelijk blijvend verhoogd PSA wordt de therapie met docetaxel best maximaal uitgeput om de ziektestabilisatie zo lang mogelijk te kunnen aanhouden. Vanzelfsprekend dient bij de behandeling van patiënten met docetaxel steeds rekening gehouden te worden met bijwerkingen waaronder neuropathie.

De TROPIC trial, recent gepubliceerd, toont aan dat tweede lijn therapie met cabazitaxel een overlevingsvoordeel biedt tov placebo. Alle patiënten in deze fase III trial waren reeds voorbehandeld met docetaxel. Cabazitaxel is een nieuw taxaan dat in vitro actief bleek bij docetaxel resistente ziekte.

Abiraterone heeft aangetoond een overlevingsvoordeel te bieden tov placebo bij docetaxel voorbehandelde patiënten in fase III studie. Abiraterone blokkeert de vorming van testosterone door inhibitie van CYP17A1, een enzym dat ook 17 α -hydroxylase/17,20 lyase wordt genoemd.

Van een fase III studie met abiraterone bij chemotherapie-naïeve patiënten zijn alle inclusies bereikt en resultaten worden verwacht in de nabije toekomst.

Sipuleucel is een autoloog vaccin dat werd bestudeerd in 3 fase III studies. Er wordt een overlevingsvoordeel aangetoond tov placebo en is op heden FDA approved.

MDV3100, een androgeen receptor antagonist, is op dit ogenblik onder studie in fase III voor castraatrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Zibotentan, een endotheline 1 receptor antagonist is op dit ogenblik onder studie in fase III voor castraatrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

In het kader van de behandeling van botmetastasen van gemetastaseerd prostaatacarcinoom heeft zometa volgende voordelen aangetoond tov placebo :de 'first time to skeletal related events' wordt uitgesteld, de pijn wordt verminderd en het aantal complicaties door botmetastasen is lager in de met zometa behandelde groep.

Denosumab is een volledig gehumaniseerd monoclonaal antilichaam gericht tegen RANKligand. Bij binding

Wat is de plaats van G-CSF bij solide tumoren?

S. Van Belle, Universitair Ziekenhuis Gent

Het bestaan van granulocyt stimulerende factoren is al gekende sinds 1971, maar het idee deze te kunnen gebruiken bij mensen om een tekort aan witte bloedcellen te verhelpen is pas geopperd in 1984. De komst van de recombinant vormen leidde tot de eerste voorzichtige klinische toepassingen in 1987 (eerst in AIDS gerelateerde leucopenie, in het zelfde jaar bij chemotherapie geïnduceerde neutropenie).

De officiële indicatie voor G-CSF volgens het FDA is: verminderen van de incidentie van infectie, ten gevolge van febriële neutropenie (FN), bij patiënten met een niet-myeloïde maligniteit die een myelosuppressieve antikanker medicatie krijgen, welke geassocieerd is met een significante kans op febriële neutropenie.

Volgens EMEA is dit: verminderen van de duur van neutropenie en de incidentie van febriële neutropenie bij patiënten behandeld met cytotoxische chemotherapie voor een maligniteit, met de uitzondering van CML en myelodysplastische syndromen. De Europese interpretatie is dus iets ruimer dan de Amerikaanse.

In praktijk is de discussie echter terug te brengen tot de vraag: al of niet primaire of secundaire profylaxis, en bij welke chemotherapie behandeling voor welk type van tumor bij welke patiënt?

Hierover zijn verschillende richtlijnen gepubliceerd: de American Society of Clinical Oncology heeft zijn richtlijnen een eerste keer gepubliceerd in 1994 en de laatste keer bijgewerkt in 2006⁽¹⁾. De meest recente EORTC richtlijnen⁽²⁾ dateren van het zelfde jaar, terwijl deze van ESMO het laatst zijn bijgewerkt in 2008⁽³⁾. De NCCN richtlijnen zijn beschikbaar op internet en worden regelmatig bijgewerkt⁽⁴⁾. Inhoudelijk zijn deze richtlijnen weinig verschillend van mekaar.

Deze aanbevelingen tot zijn als volgt samen te vatten:

1. Primaire profylaxis is geïndiceerd voor de preventie van FN bij patiënten die een hoog risico hierop hebben op basis van de gegeven chemotherapie, leeftijd, en ziekte of tumor karakteristieken. Klassiek wordt de risicogrens gelegd op 20 % kans op FN bij een bepaalde chemotherapie voor een bepaald type van kanker. Behalve in geval van het gebruik van een hele reeks chemotherapie schema's zijn vooral leeftijd (ouder dan 65 jaar), uitgebreide ziekte en een vroegere periode van FN de belangrijkste risicofactoren. Bij dose-dense of intensieve chemotherapie is het preventief gebruik van G-CSF steeds aanbevolen. In deze verschillende situaties is de reductie van FN te schatten op ongeveer 50 %-90 %⁽⁵⁻⁶⁾. Bij een geschatte kans op FN tussen 10 en 20 % moet vooral rekening gehouden worden met de cofactoren zoals leeftijd, geslacht, eerdere FN, beenmerg invasie door tumor, algemene toestand, comorbiditeit ...
2. Secundaire profylaxis is nodig indien bij een vorige chemotherapie behandeling een periode van FN is vastgesteld en waarbij een dosisreductie van deze chemotherapie een impact kan hebben op de recidiefvrije of algemene overleving, of op de symptoomcontrole.
3. Afebriële neutropenie is geen indicatie voor het opstarten van een behandeling met G-CSF en de plaats van een therapeutische interventie met een G-CSF bij FN blijft beperkt tot hoog risico patiënten (verlengde en/of diepe neutropenie, sepsis, ouder dan 65 jaar, schimmelinfecties, pneumonie, ...).
In principe zijn alle bestaande commerciële vormen van G-CSF evenwaardig alhoewel in een retrospectieve studie pegfilgrastim een meer uitgesproken daling van het risico op hospitalisatie gaf in vergelijking met dagelijkse toediening van filgrastim⁽⁷⁾.
Economisch impact van het profylactisch gebruik van G-CSF is zeer sterk afhankelijk van land tot land. De grootste kost is deze van een hospitalisatie en gebruik van antibiotica bij FN. Er zijn slecht een beperkt aantal studies bij solide tumoren beschikbaar voor Nederland en België (waar de hospitalisatiekosten in vergelijking met bijv. de VS laag zijn)^(8, 9, 10, 11). Bij SCLC is de prijs per percent minder FN berekend op ongeveer 240 € bij primaire preventie⁽⁹⁾.
De terugbetaling van G-CSF is verschillend in Nederland t.o.v. België. In Nederland is de terugbetaling verbonden aan een verklaring door een arts-specialist met volgende indicatie: "ter reductie van de duur van neutropenie en van de incidentie van febriële neutropenie, bij behandeling met gangbare cytotoxische chemotherapeutica van niet-myeloïde maligniteiten". Deze middelen worden hierbij extra-muraal volledig vergoed. In België daarentegen zijn er wel beperkingen: de secundaire preventie en "behandeling van

Upfront genotyping of dpyd to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy

M. Deenen, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Introduction

Fluoropyrimidines, including 5-fluorouracil (5-FU) and capecitabine, are among the most commonly prescribed anticancer drugs for the adjuvant and palliative treatment of various types of solid malignancies, including gastrointestinal, breast, and head and neck cancers. Treatment with fluoropyrimidines is generally well tolerated, except for approximately 10% of the treated population that develop severe, potentially life-threatening toxicity (1-3). The major known cause of intolerance is deficiency of the primary fluoropyrimidine detoxifying enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), which has an incidence of approximately 3% in Caucasians (4).

Several molecular causes may underlie such a DPD-deficiency, of which genetic polymorphism in its encoding gene *DPYD* is one. The clinically most relevant polymorphism in *DPYD* is *DPYD*2A*, which prevalence is approximately 1 – 2 % in Caucasians. Multiple case reports and retro- and prospective studies have shown that the standard-dose intensity in *DPYD*2A* results in significantly increased risk for severe toxicity, with a risk for drug-induced death of approximately 10%. (5-12). We hypothesized that upfront genotyping of *DPYD*2A* followed by individualized dose adjustment improves patient safety of fluoropyrimidine therapy, and is cost-effective.

Methods

Germline DNA was prospectively obtained from patients with cancer intended to undergo treatment with fluoropyrimidine-containing anticancer therapy. Patients with the *DPYD*2A* variant genotype were treated with an initially reduced dose of the fluoropyrimidine drug, followed by further dose titration based on clinical tolerability. Toxicity in *DPYD*2A* variant allele carriers by genotype-guided fluoropyrimidine dosing was compared to toxicity observed in historical controls, i.e. patients with the *DPYD*2A* variant genotype that had been previously treated with full-dose fluoropyrimidine treatment. Historical controls included *DPYD*2A* polymorphic patients selected from previous publications that genotyped an unselected cohort of patients treated with standard-dose fluoropyrimidines for *DPYD*2A*. (The total number of historical controls was 40 *DPYD*2A* polymorphic patients, which were obtained from a total of 9 cohort studies that included a total of 3391 patients who were treated with standard-dose fluoropyrimidines.)

The primary endpoint of the present study was safety, secondary endpoints were cost-effectiveness of *DPYD*2A*-guided dosing of fluoropyrimidines, and additionally included pharmacokinetic and DPD enzyme activity measurements.

Results

In total, 1600 patients were prospectively screened for *DPYD*2A*, of which 17 were heterozygous variant allele carriers (1.2%). The patients polymorphic for *DPYD*2A* could be safely treated with a median dose intensity of 48% (range, 24 - 91%), resulting in a 15% incidence of grade 3 toxicity, i.e. short-lasting diarrhea. The genotype-predicted DPD deficiency was confirmed by DPD enzyme activity analysis, and was by half reduced in patients with the variant genotype. The cost-effectiveness analysis showed that total health care costs for the screening strategy (€ 5839.-) were lower than of non-screening (€ 5854.-). The risk of grade ≥ 3 toxicity thereby reduced from 68% in historical controls to 15% by genotype-guided dosing. Drug-induced death reduced from 10% to 0%.

Conclusion

*DPYD*2A* pharmacogenetic guided dosing improves patient safety of fluoropyrimidine therapy, and is cost-effective. Therefore, upfront genotyping of *DPYD*2A* should be considered the new standard of care in fluoropyrimidine therapy.

References

1. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001 April 15;19(8):2282-92.
2. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 July 14;370(9582):135-42.
3. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001 November 1;19(21):4097-106.
4. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA et al. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006 September 15;12(18):5491-5.
5. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K et al. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1999 August;5(8):2006-11.
6. Steiner M, Seule M, Steiner B et al. 5-Fluorouracil/irinotecan induced lethal toxicity as a result of a combined pharmacogenetic syndrome: report of a case. *J Clin Pathol* 2005 May;58(5):553-5.
7. Van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+IG>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 2001 May;7(5):1149-53.
8. Magne N, Etienne-Grimaldi MC, Cals L et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and the IVS14+IG>A mutation in patients developing 5FU-related toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2007 August;64(2):237-40.
9. Deenen MJ, Tol J, Burylo A et al. DPYD single nucleotide polymorphism and haplotypes in patients with metastatic colorectal cancer and toxicity of capecitabine. *J Clin Oncol* 28, Abstract No. 3099. 20-5-2010. Ref Type: Abstract
10. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett* 2007 May 8;249(2):271-82.
11. Largillier R, Etienne-Grimaldi MC, Formento JL et al. Pharmacogenetics of capecitabine in advanced breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006 September 15;12(18):5496-502.
12. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 2006 November;5(11):2895-904.

Methyleringsmarkers voor de vroegdetectie van mammacarcinomen

K. Suijkerbuijk, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie hebben een levenslang risico op mammacarcinoom dat oploopt tot 85%. Ook erfelijk belaste vrouwen zonder mutatie en vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom hebben een verhoogd risico op borstkanker. Aan deze vrouwen wordt regelmatige screening in de vorm van lichamelijk onderzoek en beeldvorming (mammografie of MRI) aangeraden. Helaas ontdekken vooral jonge erfelijk belaste vrouwen desondanks vaak zelf borstkanker in de periode tussen twee screeningsmomenten (zogenaamde interval maligniteiten). Vooral voor deze vrouwen is er behoefte aan nieuwe methoden die in aanvulling op de bestaande screening kunnen bijdragen aan de vroegdetectie van mammacarcinomen.

Tepelvocht wordt geproduceerd in kleine hoeveelheden in de borst van niet-lacterende vrouwen. Dit tepelvocht bevat "afschilferende" cellen uit het mamma-epitheel maar ook vrij DNA uit deze cellen en kan worden geaspireerd met een kolfapparaat.¹

Het DNA uit dit tepelvocht kan geanalyseerd worden op methyleringsafwijkingen. Als de promotor van een gen gemethyleerd wordt, kan geen transcriptie plaatsvinden, waardoor het gen zijn functie niet kan uitvoeren. Op deze manier worden tijdens de carcinogenese tumor suppressor genen uitgeschakeld die een belangrijke rol spelen in bijvoorbeeld celcyclus, apoptose en celadhesie.² Methylering vindt plaats in een vroeg stadium van de carcinogenese en wordt gevonden in een field defect rondom de tumor. Analyse van methylering in tepelvocht lijkt daarom bij uitstek geschikt voor de vroegdetectie van mammacarcinomen.³

Oxytocine-ondersteunde tepelvochtafname

Het hormoon oxytocine zorgt voor de toeschietreflex tijdens lactatie en is in lage dosis beschikbaar als snelwerkende neusspray. Waar eerdere studies op non-invasieve wijze slechts bij 39-66% van de vrouwen tepelvocht verkregen, konden wij met deze neusspray bij 94% van 67 gezonde vrijwilligers tepelvocht aspireren.⁴ In de meeste gevallen werden slechts enkele druppeltjes tepelvocht (5->100 µl) verkregen, maar dit bleek voldoende voor methyleringsanalyse.

Na deze proof of principle onderzochten we de mogelijkheid van oxytocine-ondersteunde tepelvochtafname bij 90 vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker. Eerdere onderzoeken lieten succespercentages van minder dan 50% zien voor deze vrouwen, mogelijk vanwege chirurgie, chemotherapie of radiotherapie in de voorgeschiedenis. Oxytocine-ondersteunde tepelvochtafname blijkt in onze studies mogelijk bij 90% van de hoog-risico vrouwen, onafhankelijk van eerdere bestraling of chemotherapie.⁵ Alle samples bevatten voldoende DNA voor methyleringsanalyse. De afname wordt zeer goed verdragen met een gemiddelde ongemaksscore van 0.6 (schaal 0-10), hetgeen significant lager is dan het ongemak bij mammografie of MRI.

Methyleringsanalyse

Op zoek naar de meest geschikte methode voor methyleringsanalyse in tepelvocht vergeleken we de meest gebruikte soorten methyleringsassays in 40 borsttumoren. Bij Methylation Specific PCR (MSP) wordt na behandeling van het DNA met natrium bisulfit (NaBi) en PCR onderscheid gemaakt tussen gemethyleerd en ongemethyleerd DNA. Deze relatief simpele en goedkope methode wordt wereldwijd zeer frequent toegepast voor methyleringsanalyse in translationele studies. Bij Quantitative Multiplex Methylation-Specific PCR (QM-MSP) wordt na NaBi behandeling tijdens de PCR de hoeveel gemethyleerd en ongemethyleerd DNA real-time gemeten, waardoor een percentage methylering berekend kan worden. Doordat de QM-MSP een nested PCR (2 PCRs achter elkaar) is, is methyleringsanalyse mogelijk in zeer kleine hoeveelheden DNA. Bij Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MS-MLPA) wordt een methyleringsafhankelijk restrictie-enzym gebruikt, waardoor tevens een percentage methylering berekend kan worden. In onze vergelijkende studie zagen we ondanks de verschillende moleculaire basis een goede correlatie tussen de twee kwantitatieve methoden QM-MSP en MS-MLPA.⁶ Deze resultaten kwamen echter maar zeer matig overeen met de resultaten van MSP, hetgeen aangeeft dat voorzichtigheid geboden is bij het analyseren van MSP resultaten. Bij het analyseren van een verdunningsreeks vonden we dat QM-MSP nog reproduceerbare resultaten gaf bij minder dan 1 ng DNA en hiermee 10x gevoeliger was dan MSP en MS-MLPA.⁶

Wij concluderen dat QM-MSP de methode van eerste keus is voor het analyseren van methylering in tepelvocht.

Methylering in BRCA1-geassocieerde mammacarcinomen

Ter validatie van methyleringsanalyse in tepelvocht, vergeleken we middels QM-MSP methyleringspatronen van 11 genen in DNA uit normaal borstweefsel en borsttumoren van vrouwen met en zonder BRCA1-mutatie. Allereerst vonden we dat de totale hoeveelheid methylering veel hoger was in de tumor dan in het normale borstweefsel en toenam met de leeftijd. Bovendien bleek er 2x zoveel methylering aanwezig in de sporadische mammacarcinomen dan in de BRCA1-geassocieerde tumoren.⁷ Dit suggereert dat bij vrouwen met een BRCA1 mutatie andere pathways betrokken zijn bij het ontstaan van mammacarcinoom en impliceert dat mogelijk een ander methyleringspaneel een hogere voorspellende waarde zal hebben in deze groep.

Lopend onderzoek

Sinds 2007 verrichten wij in het Universitair Medisch Centrum Utrecht een prospectieve studie waarin we gedurende 5 jaar jaarlijks methylering analyseren in tepelvocht van vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker en pre-operatief bij vrouwen na de diagnose mammacarcinoom. De eerste resultaten laten zien dat de hoeveelheid methylering significant hoger is in tepelvocht uit een door mammacarcinoom aangedane borst dan uit een gezonde borst. Bij de vrouwen met mammacarcinoom vinden we bij een eerste screening van 6 genen bij 75% methyleringsafwijkingen in het tepelvocht. Hoewel deze resultaten veelbelovend zijn, kunnen we pas na het analyseren van de resultaten van het hele cohort over een aantal jaar meer zeggen over de toegevoegde waarde van methyleringsdetectie in tepelvocht aan de huidige borstkanker screening.

Conclusie

Methyleringsanalyse in tepelvocht is mogelijk bij ca 90% van de vrouwen en onderscheidt een borst met maligniteit van een gezonde borst. Prospectieve studies (zoals op dit moment verricht in het UMCU) zijn nodig om de toegevoegde waarde van deze methode aan de huidige screening te bepalen.

Referenties

1. Suijkerbuijk KPM, van der Wall E, Vooijs M, van Diest PJ. Molecular analysis of nipple fluid for breast cancer screening. Pathobiology 2008;75:149-52.
2. Suijkerbuijk KPM, van Diest PJ, van Laar T, van der Wall E. Epigenetic processes in malignant transformation: the role of DNA methylation in cancer development. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:907-13.
3. Suijkerbuijk KPM, van Diest PJ, van der Wall E. Improving early breast cancer detection: focus on methylation. Ann Oncol 2010 Jun 29 [Epub ahead of print].
4. Suijkerbuijk KPM, van der Wall E, van Diest PJ. Oxytocin: bringing magic into nipple aspiration. Ann Oncol 2007;18:1743-1744.
5. Suijkerbuijk KPM, van der Wall E, Meijrink H, Pan X, Borel Rinkes IH, Ausems MG, et al. Successful oxytocin-assisted nipple aspiration in women at increased risk for breast cancer. Fam Cancer 2010;9:321-5.
6. Suijkerbuijk KPM, Pan X, van der Wall E, van Diest PJ, Vooijs M. Comparison of different promoter methylation assays in breast cancer. Cell Oncol in press.
7. Suijkerbuijk KPM, Fackler MJ, Sukumar S, van Gils CH, van Laar T, van der Wall E, et al. Methylation is less abundant in BRCA1-associated compared with sporadic breast cancer. Ann Oncol 2008;19:1870-4.

Notities

De effecten van KRAS, BRAF, NRAS en PIK3CA mutaties op cetuximab efficiëntie in gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

W. De Roock, Universitair Ziekenhuis Leuven

Er is recent een snelle ontwikkeling geweest van nieuwe moleculen in de behandeling van kanker. Voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) zijn sinds 2004 de monoklonale antistoffen tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR), cetuximab en panitumumab, ingeburgerd in de dagelijkse klinische praktijk, hoewel minder dan 20% van de patiënten beantwoordt aan cetuximab of panitumumab in monotherapie. De identificatie van moleculaire markers geassocieerd met gevoeligheid aan anti-EGFR monoklonale antistoffen is noodzakelijk om een betere patiëntselectie voor deze behandeling te bewerkstelligen.

De groep van Pierre Laurent-Puig in Parijs deed in 2006 de cruciale waarneming dat in een cohorte van 17 KRAS wild-type en 13 KRAS mutant CRC, resistentie aan cetuximab geassocieerd was met de aanwezigheid van KRAS mutaties. Wij ontwikkelden een betrouwbare test voor de mutatie-analyse van KRAS codon 12 en 13 en repliceerden de relatie tussen KRAS wild-type status en respons en langere progressievrije en totale overleving in een grotere, onafhankelijke reeks van patiënten behandeld met cetuximab. Op basis van onze en andere retrospectieve analyses, worden cetuximab en panitumumab momenteel enkel toegediend bij patiënten met gemetastaseerd CRC met KRAS codon 12 en 13 wild-type tumoren.

We bemerkten echter dat sommige patiënten met KRAS mutant gemetastaseerd CRC in onze reeks een langdurige ziektestabilisatie hadden. Bovendien waren er ook anecdotische meldingen in de literatuur dat een minderheid (<10%) van de patiënten met KRAS mutante tumoren beantwoordde aan anti-EGFR therapie. In de tumoren van deze patiënten waren codon 13 mutaties oververtegenwoordigd. Deze observaties leidden ons tot de hypothese dat KRAS codon 13 mutaties geassocieerd zouden kunnen zijn met een betere uitkomst na cetuximab in vergelijking met andere KRAS mutaties. In een gepoolde dataset van met cetuximab behandelde patiënten, konden we voor het eerst aantonen dat er inderdaad een positieve associatie is tussen KRAS p.G13D mutaties en progressievrije en totale overleving na cetuximab behandeling. Hoewel onze studie beperkt was door de retrospectieve en observationele aard en door het feit we ons grotendeels baseerden op niet-gerandomiseerde vergelijkingen of vergelijkingen over studies heen voor de bespreking van mogelijke effecten van de behandeling, bevestigden isogene cellijn modellen onze waarnemingen in de tumorstalen van patiënten.

Hoewel KRAS wild-type status significant geassocieerd is met benefit na behandeling met EGFR-inhibitoren, beantwoordt slechts 40% van de KRAS wild-type populatie daadwerkelijk aan cetuximab of panitumumab. In een poging om deze KRAS wild-type patiënten beter te stratifiëren, keken we naar de bijkomende predictieve waarde van afname in tumorgrootte na zes wekelijkse toedieningen van cetuximab. We konden aantonen dat KRAS wild-type patiënten met bewezen afname in tumorgrootte op week zes, een significant betere uitkomst hadden.

Tot 65% van de patiënten met KRAS wild-type tumoren beantwoorden niet aan anti-EGFR monoklonale antilichamen en het effect van andere mogelijke resistentie mutaties moest bekeken worden in grote reeksen. We bestudeerden de effecten van andere mutaties in de EGFR-pathway (BRAF, NRAS en PIK3CA mutaties) op de werkzaamheid van cetuximab nadat we de grootste reeks tot nu toe van patiënten met chemotherapie-refractaire CRC behandeld met cetuximab hadden opgezet. De grootte van onze reeks liet ons ook toe om de zelden bestudeerde KRAS codon 61 and 146 mutaties te bestuderen. We zagen dat patiënten met codon 61 mutante tumoren een lager responspercentage hadden dan patiënten met KRAS wild-type tumoren, maar dat codon 146 mutaties geen effect hadden op cetuximab werkzaamheid. We zagen ook dat BRAF en NRAS mutaties significant geassocieerd waren met resistentie aan cetuximab. PIK3CA mutanten hadden een significant lager responspercentage dan PIK3CA wild-types, maar we zagen geen significant verschil in overleving tussen PIK3CA mutanten en wild-types. Omdat verschillende biologische effecten beschreven zijn voor PIK3CA exon 9 (helicaal domein) en exon 20 (kinase domein) mutaties, keken we ook naar deze subgroepen apart. Een nadelig effect van PIK3CA exon 20 (maar niet exon 9) mutaties was te zien op objectieve respons en op zowel progressievrije als totale overleving. Het responspercentage zou dus verbeterd kunnen worden door bijkomende genotypering van BRAF, NRAS en PIK3CA exon 20 mutaties in een KRAS wild-type populatie (zie figuur op volgende pagina).

In celcultuur modellen induceerde Rab27B, in tegenstelling tot Rab3D en Rab27A, cellulaire uitlopers, een geëlongeerde morfologie, en significante invasie in Matrigel en collageen type I matricies (Figuur 2). Bovendien stimuleerde Rab27B celcyclus progressie en proliferatie. Al deze functionele responsen in celcultuur vereisten activatie en geranylgeranylatie van Rab27B.

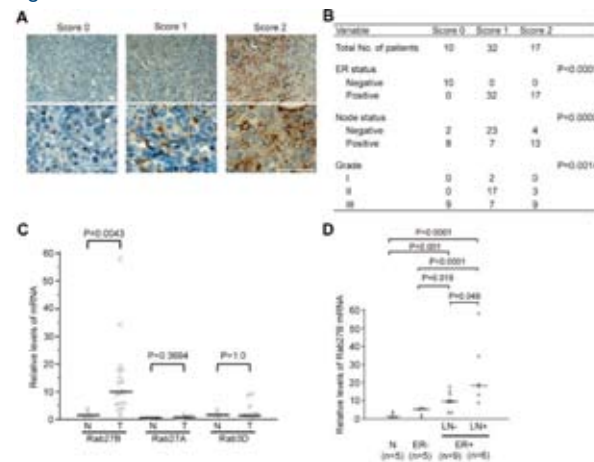
Om het effect van Rab27B op invasieve groei en metastasering na te gaan werden de verschillende cellijnen gesuspenseerd in Matrigel en orthotopisch geïnjecteerd in de 'mammary fat pad' van naakte muizen. Rab27B stimuleerde op een GTP en geranylgeranylatie afhankelijke manier invasieve groei, gekenmerkt door een toename in tumor volume en gewicht, een sterke nucleaire expressie van de proliferatie marker Ki67, en infiltratie van de primaire tumor doorheen de peritoneale wand. 15 van de 40 muizen ontwikkelden hemorrhagische ascites met de dood tot gevolg.

Wat is het moleculaire mechanisme van Rab27B-geïnduceerde invasieve groei (Figuur 2)? Onze hypothese was dat Rab27B pro-invasieve factoren vrijstelt in de extracellulaire matrix. Daarom werd een techniek op punt gesteld om GFP-gemerkte Rab27B vesikels op te zuiveren uit borstkankercellen. Massaspectrometrische analyse van de opgezuiverde Rab27B vesikels en van het geconditioneerd medium van de borstkankercellen toonde aan dat Rab27B vesikels specifiek heat shock protein (HSP)90 alpha vrijstellen. Extracellulair HSP90 alpha is een helpereiwit ('chaperone') dat onder andere een essentiële rol speelt bij activatie van matrix metalloproteases (MMPs), wat enzymen zijn die het bindweefsel tussen de cellen afbreken en daardoor invasie bevorderen. Western blot analyse van het geconditioneerd medium van de verschillende borstkankercellijnen bevestigde dat HSP90 alpha secretie Rab27B afhankelijk is en activatie en geranylgeranylatie van het eiwit vereist. Neutraliserend HSP90 alpha antilichaam inhibeerde Rab27B geïnduceerde collageen type I invasie en proliferatie. Door middel van gelatine zymografie, een techniek om enzym activiteit te bepalen, werd aangetoond dat Rab27B door middel van HSP90 alpha MMP-2 activeert.

Conclusie

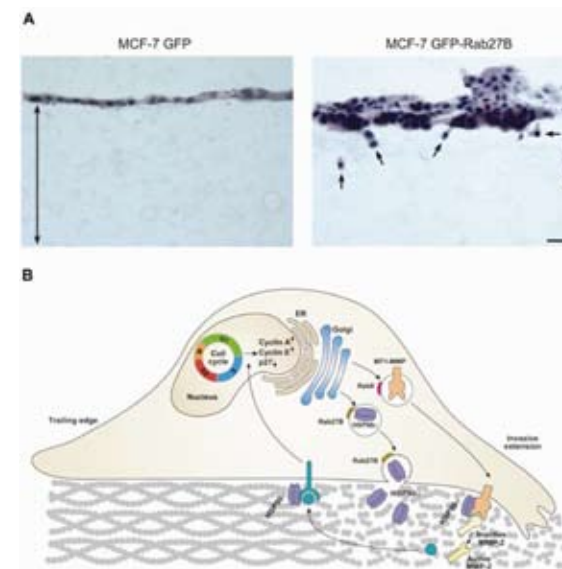
Rab27B reguleert invasieve tumor groei en metastasering in ER-positieve borstkankercellijnen, en is een potentiële marker voor subclassificatie, prognose en behandeling van ER-positieve borsttumoren.

Figuren



Figuur 1. Rab27B expression in clinical breast cancer specimens. A) Representative Rab27B stained primary breast cancer samples that illustrate immunohistochemical scores of 0, 1, and 2. Scale bar, 100 μ m. **B)** Associations of Rab27B immunohistochemical scores with estrogen receptor (ER) status and other clinicopathological data for 59 primary breast tumors. The χ^2 test was used to test for differences between categorical variables. **C)** Relative levels of Rab3D, Rab27A, and Rab27B mRNA expression in normal tissue (N, n = 5) vs primary breast

carcinoma (T, n = 20). **D)** Expression of Rab27B mRNA in five normal tissues vs 20 primary breast carcinomas. Tumor samples were divided into three groups according to ER status and lymph node (LN) involvement. In (C) and (D), mRNA expression was measured by quantitative real-time polymerase chain reaction in triplicate. Horizontal bars represent median for each group (two-sided Mann-Whitney test). (Hendrix et al., J Natl Cancer Inst, 2010)



Figuur 2. Proposed mechanisms of Rab27B regulation of invasive tumor growth. A) Effect of Rab27B on invasive growth. Single cells are seeded on top of a reconstituted collagen gel layer. After 14 days invasive growth is analyzed via hematoxylin/eosin staining of paraffin-embedded sections. MCF-7 GFP cells form a monolayer on top of the gel. MCF-7 GFP-Rab27B cells form a disorganized multilayered structure with invasive cells infiltrating the collagen gel structure (arrows). A double-headed arrow indicates the position of the underlying gel. Scale bar: 50 μ m. **B)** Schematic representation of the exocytic routes in an invasive cancer cell. Rab27B-mediated vesicle exocytosis releases HSP90 α in the tumor environment. Rab8 constitutively traffics MT1-MMP towards plasma membrane protrusions where it, chaperoned by HSP90 α , focally activates MMP-2. MMP-2 activation results in matrix degradation and release of growth factors (green circle) sequestered in the extracellular matrix. The binding of growth factors to their receptors, facilitated by HSP90 α , stimulates cell cycle transition from the growth factor sensitive G1 to S phase, accompanied by increased cyclin A and E expression and reduced p27 expression. (Hendrix et al., Cancer Res, 2010)

Referenties

- Hendrix A., Westbrook W., Bracke M., De Wever O. An ex(o)citing machinery for invasive tumor growth. Cancer Research 2010; in press.
- Hendrix A., Braems G., Bracke M., Seabra M.C., Gahl W.A., De Wever O., Westbrook W. The secretory small GTPase Rab27B as a marker for breast cancer progression. Oncotarget 2010; 1(4): 304-308.
- Hendrix A., Maynard D., Pauwels P., Braems G., Denys H., Van den Broecke R., Lambert J., Van Belle S., Cocquyt V., Gespach C., Bracke M., Seabra M.C., Gahl W.A., De Wever O., Westbrook W. Effect of the secretory small GTPase Rab27B on breast cancer growth, invasion, and metastasis. J Natl Cancer Inst 2010; 102(12): 866-880.

Voor de behandeling van mRCC en HCC


Wijs
uw patiënt
de weg



 **Nexavar**[®]
(sorafenib) tabletten

Grensverleggend in overleving^{1,2,3,4}

Voor referenties en verkorte 1B tekst, zie elders in dit blad U-2150-NL 08.2010

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht
0297-280666, www.bayer.nl, www.nexavar.nl

 GlaxoSmithKline

Nieuw

VERGOEDING AANGEVRAAGD



VOTRIENT: Vertraagt effectief de progressie van gevorderd niercelcarcinoom¹

VOTRIENT is een nieuwe potente en selectieve tyrosine kinase remmer voor de 1^e lijns behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom

- Biedt versus placebo een significante verbetering van Progressie Vrije Overleving bij:
 - Niet eerder behandelde patiënten: 11.1 maanden vs 2.8 maanden²
 - Cytokine voorbehandelde patiënten: 7.4 maanden vs 4.2 maanden²
 - Gecombineerde populatie: 9.2 maanden vs 4.2 maanden²
- Heeft een lage incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen inclusief vermoeidheid, hand-voet syndroom en mucositis/stomatitis²
- Behoudt bij patiënten de health-related quality of life²

Referenties: 1. Votrient Summary of Product Characteristics. 2010. 2. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. J Clin Oncol Jan 2010;28:1061-1068.

NIEUW 
Votrient[®]
pazopanib

Jul 2010 0545



Samenvattingen voordrachten Vrijdag 19 november 2010

Geïndiceerd, maar niet vergoed. Vergoed, maar niet geïndiceerd. De therapeutische spagaat van de internist-oncoloog anno 2010

J. Verweij, Afdeling Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam

Door de explosieve stijging van de kosten van geneesmiddelen gebruik in met name de laatste 10 jaar begint de praktiserend internist-oncoloog steeds meer geconfronteerd te worden met een economische discussie. De toename van de kosten lijkt niet alleen gerelateerd aan een stijging van de prijzen per geneesmiddel maar ook aan de toenemende behandel mogelijkheden. Qua geneesmiddelen uitgaven per hoofd van de bevolking neemt Nederland in de EU in bescheiden middenmoot positie in, en uit het aandeel van geneesmiddelen kosten in het totaal van de kosten van de gezondheidszorg blijkt dat de Nederlandse arts heel zuinig voorschrijft.

In de top 10 meest voorgeschreven geneesmiddelen komt geen oncologisch product voor. Maar ondanks het feit dat numeriek het aantal kanker patiënten dat systeem therapie krijgt heel klein is t.o.v het aantal patiënten behandeld voor andere indicatie groepen zijn de gemiddelde uitgaven aan geneesmiddelen per patiënt in de oncologie 10 x zo hoog als in welke andere groep dan ook. Dit komt vooral door het gebruik van recent geregistreerde medicatie, en de geringe levenswinst die al als bewijs wordt gebruikt. En binnen die groep zijn het met name de monoclonale antilichamen die kostendrijvers zijn.

In een poging de kosten niet alleen per recept uit te drukken, maar ook een maat te hebben voor een kosten-baten, balans wordt tegenwoordig veel gekeken naar de zogenaamde QALY: Quality Adjusted Life Years gained. Het simpel gezegd is dat een maat om de kosten van medicijngebruik per daarmee gewonnen levensjaar uit te drukken. Die maat wordt in het Verenigd Koninkrijk al gebruikt om een grens aan te geven van voor de maatschappij acceptabele kosten. In de UK is dat 30.000 GBP (46.000 EURO). Een vergelijkbare maat in de VS is 80.000 USD en in Nederland heeft de commissie Sanders een grens voorgesteld van 80.000 EURO. Hoezeer dit maatschappelijk perspectief kan verschillen van dat van de internist-oncoloog bleek uit een Amerikaans onderzoek, waarin internist-oncologen een gemiddelde van 300.000 EURO per QALY acceptabel vonden. Een duidelijke spagaat dus. In de UK wordt via de commissie NICE al restrictief gewerkt. Zo mogen Engelse internist-oncologen bij een Her2Neu positief gemetastaseerde borstkanker niet als eerste lijn behandeling Trastuzumab voorschrijven. In Nederland volgen internist-oncologen een zelf opgelegd enigszins restrictief beleid zoals dat wordt vastgelegd in de NVMO consensus "De behandeling van kanker met dure medicamenten". Daarin wordt gezocht naar een evidence-based aanpak die in balans wordt gebracht met de mate van bewijs van effect, en de zeldzaamheid van de ziekte. Ziektekosten verzekeraars volgen deze consensus overigens niet en houden zich aan de geregistreerde indicatie. Nog een spagaat dus. De reden dat de oncologische behandelingen duur uitkomen ligt vermoedelijk niet alleen aan de kosten van de geneesmiddelen maar ook aan de relatief geringe winst in fase 3 studies die al als bewijs van effect wordt aangevoerd.

Zorgelijk is dat de Nederlandse overheid inmiddels ook een "NICE" heeft ingesteld (Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik) en van plan is om in 2011 ook restricties op te leggen. Als daarbij gebruik gemaakt gaat worden van de 80.000 EURO per QALY die de commissie Sanders heeft voorgesteld, moet de Nederlandse internist-oncoloog rekening gaan houden met de kans dat het gebruik van bv Bevacizumab (voor alle indicaties), adjuvant Herceptin voor Her2Neu positieve borstkanker, Sorafenib en Temsirolimus voor gemetastaseerd nier kanker niet meer mogelijk zullen zijn. Voor al deze indicaties op de NVMO consensus lijst zijn de kosten per QALY ruim hoger dan de aangegeven 80.000 EURO.

Voor de toekomst is het waarschijnlijk verstandig om in klinisch onderzoek te gaan streven naar een grotere mate van winst in de eindpunten dan we in de afgelopen jaren hebben gedaan, omdat op die wijze de kosten van medicijnontwikkeling gereduceerd kunnen worden en de kosten per QALY gunstiger zullen uitvallen.

Is het Belgische systeem dan perfect? Zeker niet. Vooreerst zijn we beperkt tot de indicaties die door de firma's ontwikkeld worden en een registratie aangevraagd, wat vrij frustrerend is. Zeldzamere of nieuwe indicaties blijven in de kou staan. Een tweede weg waarbij dossiers vanuit de academische hoek worden geïnitieerd zou welkom zijn, maar is niet echt mogelijk binnen de huidige wetgeving en wie draagt dan de kostimplicaties van de procedure? We kunnen wel nog naar het Bijzonder Solidariteitsfonds (BSF), een uitweg die misschien nuttig is voor sommige andere chronische ziekten, maar rondt een slecht systeem voor de kankerpatiënten wegens de traagheid en de slechts gedeeltelijke terugbetaling van de kost. Ook het systeem van de contracten (zonder academische input) is een minder goed systeem omdat het geen rekening houdt met wetenschappelijke evidentie. In grijze situaties zou een systeem van "shared financial responsibility" beter zijn: de firma betaalt het begin van de behandeling en wanneer het geneesmiddel werkt neemt de verzekering over. Een zelfregulerend systeem.

De derde oorzaak van discrepantie is ook internationaal en betreft de onvolledige exploratie van de potentie van een geneesmiddel omdat het einde van het patent in zicht komt. Dit is een probleem dat zou kunnen opgelost worden door voor een nieuw ontdekte indicatie een verlening van de bescherming te voorzien. Dus: "geïndiceerd, maar niet gefinancierd?" : niet minder dan elders, wel iets trager, maar socialer en rationeler. Tot slot: de financiering van nieuwe, meestal doelgerichte, kankergeneesmiddelen is een uitdaging, ook voor de ontwikkelde economieën. Om dit mogelijk te maken zal, meer dan nu het geval is, gewerkt moeten worden in geselecteerde patiënten populaties, al in de vroege studies om aldus te komen tot een snellere en goedkopere ontwikkeling in hoge impact indicaties (zijn fase 3 studies dan nog werkelijk nodig?). De Europese regulerende overheid zou, meer dan vandaag het geval is, aan de firma's duidelijke voorafgaande richtlijnen moeten geven over het includeren van prospectieve biomerkers in hun studies en genomische patiënten selectie.

¹ Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering

Referenties

1. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1727-33.
2. Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, De Greve J, et al Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15):2512-9.

Symptoom management in de terminale fase - Capita selecta ivm gastrointestinale problemen

D. Schrijvers, Medische Oncologie, Ziekenhuisnetwerk Antwerpen Middelheim

Gastrointestinale problemen geven aanleiding tot belangrijke klachten bij oncologische patiënten in de terminale fase, waardoor hun levenskwaliteit sterk aangetast wordt. Ze worden veroorzaakt deels door de kanker, maar anderzijds ook door de algemene zwakke toestand van de patiënt en/of door geneesmiddelen, die tijdens deze fase gebruikt worden. De hele gastrointestinale tractus kan klachten veroorzaken, die zowel lokale (stomatitis, xerostomie, pijn) als algemene symptomen (asthenie, anorexie- cachexie, constipatie) kunnen veroorzaken. De aanpak van deze problemen hangt af van de algemene toestand van de patiënt, zijn wensen en het doel van de interventie. Interventies moeten erop gericht zijn om het welbevinden van de patiënt zoveel mogelijk te verbeteren of te stabiliseren. In dit artikel bespreken we enkele gastrointestinale problemen (Cherny).

Xerostomie

Xerostomie of droge mond is een frequent voorkomende klacht in de terminale fase. Het geeft aanleiding tot droge lippen, smaakveranderingen en slikklachten, gingivitis, halitose, kauwproblemen, mucositis, oropharyngeale candidiase, problemen met tandprothese, toegenomen risico op infecties en caries, pijn en communicatieproblemen. Het treedt op na een voorafgaande radiotherapie ter hoogte van het hoofd-en halsgebied maar kan ook het gevolg zijn van mondademhaling of geneesmiddelen met een anticholinergisch effect zoals opiaten en antidepressiva.

Naast een goede mondhygiëne en –verzorging, het stoppen of vervangen van anticholinerge geneesmiddelen en dieetaanpassing (sappige voeding, drinkvoedingen), zijn het bevochtigen van het slijmvlies (frequent drinken, mondspoeling, lollies en ijsschilfers, artificieel speeksel op glycerine basis) en de stimulatie van de speekselsecretie (kauwgom, citrusbevattende oplossingen, pilocarpine (3x5 mg/d PO) mogelijke behandelingen (Turner).

Nausea en braken

Nausea, het gevoel van onpasselijkheid dat gepaard kan gaan met een neiging tot braken en braken, het evacueren van de maaginhoud via mond of neus worden bij 50-70% van kankerpatiënten in de terminale fase gezien. Het beïnvloedt in belangrijke mate de levenskwaliteit en verhindert voedsel- en vochtinname. De aanpak van deze klachten is afhankelijk van de oorzaak en zijn eventuele omkeerbaarheid en de pathofysiologie. Nausea en braken kunnen pathofysiologisch ontstaan door irritatie of immobiliteit van het gastrointestinale stelsel (maagulcus, maagstaze, obstructie); irritatie van de area postrema door exotoxines (chemotherapie, antibiotica, opiaten, digoxine) of endotoxines (hypercalciëmie, uremie); stimulatie van het vestibulair systeem, het braakcentrum of hogere centra (intracranieële overdruk) of een psychische oorzaak hebben.

Algemene maatregelen bestaan uit aanpassing van de omgeving (vermijden geuren), de houding van de patiënt (vermijden abdominale druk), en de voeding (frequente kleine maaltijden, vermijden sterk geurende en sterk smakende voedingsstoffen).

Naast een etiologische behandeling (behandeling maagulcus, obstructie, hypercalciëmie, uremie) hangt de keuze van het anti-emeticum af van het pathofysiologisch mechanisme (Tabel 1)(Kloke).

Hik

Hik is een reflex waarbij een spasme van het diafragma en de intercostale spieren optreedt, gevolgd door een plotse inademing tegen een gesloten glottis. Het is een gevolg van prikkeling van de nervus vagus en/of de nervus phrenicus, of het diafragma (vb. metastase of tumor). De oorzaak kan ook in het centrale zenuwstelsel liggen. Verder kan een vertraagde maaglediging aanleiding geven tot hikken.

De patiënt klaagt van hikken en thoracale en/of abdominale pijn. Hik kan aanleiding geven tot uitputting van de patiënt.

De aanpak van hik bestaat uit:

- Behandeling van de onderliggende oorzaak indien mogelijk.
- Stimulering van de pharynxwand. Dit kan door het drinken van koud water, snel inslikken van 2 lepels suiker, prikkeling van de pharynxwand met een wattenstaafje of de patiënt te laten niezen.
- Verhoging van de CO₂ concentratie in het bloed door het inhouden van de adem of in een papieren zak te ademen.
- Geneesmiddelen:
 - Antacida in combinatie met dimeticon (vb. Sili-met-san®: 4x1/dag)
 - Toevoegen van een gastrokineticum toe (vb. metoclopramide (Primperan®: 4 x 10 mg/dag).
 - Bij blijvende hik vervang het gastrokineticum door badofen (Lioresal®: 2-4 X 5-10 mg/dag).
 - Bij blijvende hik wordt chloorpromazine (vb. Largactil®: 1/2 amp. intramusculair of 3 x 10 mg/dag oraal of rectaal) gestart. Chloorpromazine mag niet geassocieerd worden aan metoclopramide omdat het gastrokinetisch effect van metoclopramide hierdoor gehinibeerd wordt. Haloperidol (Haldol® : 2 x 1-5 mg/dag) kan gegeven worden ipv chloorpromazine.
 - Midazolam werd met succes toegediend aan patiënten in de terminale fase. (midazolam 5-10 mg intraveneus gevolgd door 40-120 mg/24 hr continue subcutane infusie).
 - Anti-epileptica zoals phenytoïne, natriumvalproaat of carbamazepine kunnen gegeven worden bij hik door nervus phrenicusprikkeling of door hersenstamtumoren (Marinella).

Gastrointestinale obstructie

Gastrointestinale obstructies, waarbij de normale darmassage stopt, komt voor bij 5-50% van de patiënten tijdens de terminale fase. Het wordt het vaakst gezien bij gastrointestinale en gynecologische tumoren.

Obstructies ter hoogte van de gastro-intestinale tractus kunnen het gevolg zijn van intra- en extraluminaire processen of van motiliteitstoornissen. Een intraluminaire obstructie kan veroorzaakt worden door de tumor zelf, fecale impactie, intersusceptie of volvulus; extraluminaire oorzaken van obstructie zijn tumoren, adhesies of strangulaties door herniatie; veranderingen in intestinale motiliteit kunnen een gevolg zijn van tumorinvasie van de darmwand, rigiditeit (vb. linitis plastica), of viscerale neuropathie, ernstige obstipatie, radiatiefibrose of geneesmiddelen (vb. opiaten, anticholinergica, corticosteroiden). De pathofysiologische veranderingen bij een gastrointestinale obstructie worden getoond in Figuur 1.

Obstructies geven aanleiding tot nausea en braken met dehydratie. Daarnaast klagen de patiënten afhankelijk van de plaats van de obstructie van pijn, abdominale opzetting en/of krampen. Er is geen flatus of stoelgang. De diagnose wordt bevestigd aan de hand van radiologische onderzoeken (radiografie van het abdomen liggend en staand). Radiografie van het abdomen kan de aanwezigheid en plaats van de obstructie, fecale impactie of vrije lucht in het licht stellen. Andere onderzoeken (vb. endoscopie) zijn afhankelijk van de toestand van de patiënt.

De aanpak van een gastrointestinale obstructie bestaat uit een etiologische en symptomatische behandeling.

- De (sub)obstructie kan worden verwijderd (vb. lavementen voor faecalomen, heekunde) of verminderd (stent; verminderen van oedeem door corticosteroiden).
- De symptomatische behandeling bestaat uit evacuatie van darmvocht (maagsonde) of verminderde aanmaak van darmvocht (octreotide (Sandostatine®: 3 x 0,1 mg/dag tot 3 x 0,5 mg/dag subcutaan)). Pijn wordt behandeld met analgetica en co-analgetica (vb. butylhyoscinebromide (vb. Buscopan®: 60-120 mg/dag in continue subcutane toediening). Dehydratie kan worden aangepakt met intraveneus of subcutaan vocht. Via een hypodermoclyse kan een zoutoplossing (vb. NaCl 0.9%) worden toegediend aan een snelheid van 200 ml/uur maar de meeste patiënten hebben voldoende aan 50 ml/uur. Glucoseoplossingen worden minder goed geresorbeerd. Er kunnen geneesmiddelen worden toegevoegd aan de infusieoplossing.

Constipatie

Constipatie is een vermindering van de frequentie van stoelgangproductie en/of een slechte lediging van het rectum. De stoelgang is meestal hard en de defecatie pijnlijk. Het is de meest voorkomende darmdysfunctie bij palliatieve patiënten en 50% van de patiënten die in een palliatieve eenheid opgenomen worden zijn geconstipeerd. De oorzaken zijn omgevingsfactoren (vb. gebrek aan privacy, incorrecte lichaamshouding), gerelateerd aan de ziekte-toestand (vb. fysieke inactiviteit, verminderde voedsel- en vochtinname, gebrek aan vezels, zwakte), kanker-gerelateerd (vb. intestinale obstructie, autonome dysfunctie, hypercalciëmie),

psychiatrisch (vb. depressie, verwardheid, delirium), behandelingen (vb. anticholinerge geneesmiddelen, aluminiumbevattende antacida, diuretica), hypothyroidie of anale pijn door fisuren of hemorroiden.

De patiënten klagen alleen bij langdurige constipatie. Het is belangrijk de constipatie te voorkomen door regelmatig naar het stoelgangpatroon te informeren. Als de constipatie lang duurt, klagen de patiënten van krampen, abdominale pijn en opzetting, nausea of braken door fecale impactie en uiteindelijk overloopdiarree. De evaluatie van constipatie bestaat uit een anamnese van het stoelgangpatroon en een rectaal onderzoek (palpatio per anum) om een fecale impactie op te sporen. Soms kan een radiografie van het abdomen een hoge fecale impactie in het licht stellen.

Constipatie kan voorkomen worden door:

- Naar het stoelgangpatroon te informeren en te registreren: een terminale patiënt zou 2 maal per week stoelgang moeten hebben.
- Voldoende mobilisatie van de patiënt indien mogelijk.
- Voldoende vocht (minstens 1.5 liter/dag) indien mogelijk.
- Vezelrijke voeding (fruit, groenten, zemelen) als de patiënt niet subobstructief is.
- Laxativa: vb. lactulose (Duphalac®: 3 x 5 tot 10 ml/dag); natriumpicofosfaat (Laxoberon®: 3 x 15 druppels/dag).

Constipatie wordt behandeld door:

- Een rectaal toucher uit te voeren als een patiënt meer dan 3 dagen geen stoelgangproductie heeft gehad met verwijdering van eventuele fecalomen;
- Enema (vb. Mono- en dinatriumfosfaat (vb. Fleet Enema®) of een lavement;
- Eventueel een Fleet Phospho-soda® of Colopeg® (1 zakje op 1 liter water) als er geen gastro-intestinale obstructie bestaat.
- Bij constipatie tgv opiaten kan behandeld worden door morfine antagonist zoals naloxone, nalmefene, of methylnaltrexone.

Besluit

Gastrointestinale problemen komen vaak voor bij kankerpatiënten in de terminale fase. Indien mogelijk dient een etiologische behandeling te worden ingesteld maar de klachten dienen steeds aangepakt te worden met adequate symptoomcontrolemaatregelen om een goede levenskwaliteit van de patiënt te verzekeren.

Referenties

- Cherry NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4:iv205-13.
- Lazenby JM, Saif MW. Palliative care from the beginning of treatment for advanced pancreatic cancer: Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA, January 22-24, 2010. *JOP.* 2010 Mar 5;11(2):154-7.
- Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. *J Support Oncol.* 2009 Jul-Aug;7(4):122-7, 130.
- Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc.* 2007 Sep;138 Suppl:15S-20S.

met een EGFR TKI aangeboden kregen. Het verkregen overlevingsvoordeel in progressievrije overleving kon daarom niet vertaald worden in een verbeterde overall overleving. Ondersteuning van dit fenomeen wordt verkregen door de gegevens uit de Spaanse studie gerapporteerd door Rosell waarin duidelijk werd dat de overleving van patiënten met een EGFR mutatie na behandeling met erlotinib in eerste of in tweede lijn niet significant verschillend is. Vermeldenswaard is de mediane overleving van deze patiënten: 27 maanden. Dit gegeven dient te worden gezien in het licht van de 14 maanden mediane overleving van patiënten met een EGFR mutatie negatief niet-kelelcellig longcarcinoom.

Een tweede belangrijke les die getrokken kan worden uit de IPASS studie (waarin patiënten met klinische karakteristieken predictief voor een EGFR mutatie werden gerandomiseerd) is dat de moleculaire karakteristieken superieur zijn aan de klinische. In deze studie was de incidentie van een EGFR mutatie ongeveer 60%. Voor de patiënten zonder EGFR mutatie was de uitkomst van de eerstelijns behandeling met een EGFR TKI zeer veel slechter dan die met chemotherapie. Daarom dient de diagnostiek naar relevante EGFR mutaties wanneer zoals in de binnenkort te verschijnen Nederlandse richtlijn behandeling niet kelelcellig bronchuscarcinoom behandeling met EGFR TKI's in de eerstelijns setting wordt aanbevolen adequaat georganiseerd te zijn. Dit zal een gezamenlijke inspanning vergen van pathologen, longartsen en beleidsmakers.

Inmiddels zijn de tweede generatie EGFR TKI's in fase III studies getest. Het verst in klinische ontwikkeling is afatinib (BIBW2992). Deze irreversible EGFR TKI's zijn ontwikkeld om het meest voorkomende resistentie mechanisme tegen reversibele EGFR TKI's (erlotinib, gefitinib) te overkomen, te weten het optreden van een zogenaamde gate-keeper (T790M) mutatie. Deze komt voor in ongeveer de helft van de patiënten met progressie onder erlotinib of gefitinib. Het gevolg van deze tweede mutatie is sterische hindering van reversibele EGFR TKI's voor de ATP-binding site waardoor signaal transductie als het ware hersteld kan worden. In een fase III studie waarin afatinib werd vergeleken met placebo bij patiënten met progressie na behandeling met reversibele EGFR TKI's werd een significant langere progressie vrije overleving gevonden voor de actieve behandelmarm (1.1 maand vs 3.3 maand). Wederom kon geen verschil in overleving worden aangetoond. Het is aannemelijk dat dit, evenals in de eerste lijns setting voor de reversibele EGFR TKI's, wordt veroorzaakt door de post studie behandelingen.

Er zijn nog veel vragen bij de behandeling van patiënten met EGFR mutaties welke worden onderzocht in lopend klinisch onderzoek. Onder meer is niet duidelijk wat de optimale volgorde van behandeling met EGFR TKI's en klassieke chemotherapie is en of er een plaats is in de adjuvante setting.

Tot slot is een activerende EGFR mutatie niet de enige driver mutatie voor het adenocarcinoom van de long welke voor behandeling toegankelijk is. Zeer recent zijn de resultaten van een fase I studie gepubliceerd van crizotinib, een c-Met remmer, bij patiënten met een EML4-Alk translocatie. Bij deze sterk voorbehandelde patiënten werd een disease control rate van 90% gevonden en de geschatte 6 maanden progressie vrije overleving 72%. Ongetwijfeld zal dit medicament een belangrijke plaats in de nabije toekomst innemen voor deze kleine subgroep (5%) patiënten met longkanker

Notities

Bevacizumab standaard in eerstelijns chemotherapie voor gemetastaseerde borstkanker?

H. Wildiers, Medische Oncologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

Angiogenese is een belangrijk proces in het ontstaan en de verdere evolutie van (borst)kanker. Naast het aanvallen van tumorcellen zelf, is het concept van blokkering van tumorale bloedvaten door middel van angiogenese remmers ook een aantrekkelijke strategie om tumorgroei te controleren en terug te dringen.

Bevacizumab is de eerste en momenteel enige angiogenese remmer die geregistreerd is in de behandeling van borstkanker. Initiële fase I-II studies met bevacizumab in monotherapie bij gemetastaseerd borstkanker toonden response ratio's rond de 10%, en de dosis van 10 mg/kg/2 weken werd gekozen voor verdere fase III studies. Drie grote gerandomiseerde studies werden intussen gerapporteerd⁽¹⁾. Op basis van de E2100 werd bevacizumab door de FDA en nadien EMEA goedgekeurd voor de 1e lijn behandeling van gemetastaseerde borstkanker op basis van een bijna verdubbeling van progressie vrije overleving (PFS). De resultaten van AVADO en RIBBON-1 waren ook positief met betrekking tot het primaire eindpunt (PFS), maar de winst was kleiner in absolute cijfers. Bovendien toonde een recente meta-analyse van deze 3 studies een nagenoeg identieke globale overleving ondanks een PFS winst van 2,5 maanden (O'Shaughnessy SABCS 2009) maar het moet wel gezegd worden dat er redelijk wat cross-over was naar bevacizumab in de controle arm na progressie (rond de 50%) zodat de impact van bevacizumab op OS niet zo eenvoudig te interpreteren is.

	E2100 (n=722)	AVADO (n=736)	RIBBON-1 (n=1237)	
<u>Regimen</u>	<u>weekly paclitaxel</u>	<u>3 weekly docetaxel</u>	<u>Capecitabine</u>	<u>Taxane of anthracycline</u>
<u>Bevacizumab dose</u>	10 mg/kg q2w	(7.5) or 15 mg/kg q3w	15 mg/kg q3w	15 mg/kg q3w
<u>ORR, %</u>	22 vs 49*	46 vs 64*	24 vs 35*	38 vs 51*
<u>PFS (months)</u> HR	5.8 vs 11.3 0.48*	8.1 vs 10.0 0.67*	5.7 vs 8.6 0.69*	8.0 vs 9.2 0.64*
<u>OS (months)</u> HR	24.8 vs 26.5 0.87 (p0.14)	31.9 vs 30.2 1.03 (p0.85)	21.2 vs 29.0 0.85 (p0.27)	23.8 vs 25.2 1.03 (p0.83)
	Miller NEJM 2007	Miles SABCS 2009	Robert ASCO 2009	

Uit subgroep analyse blijkt dat er geen goede groepen kunnen afgeleid worden die duidelijk meer of minder benefit hebben van bevacizumab. De winst in PFS was consistent voor patiënten die al adjuvant taxane gekregen hadden voordien, voor patiënten met triple negatief borstkanker; voor ouderen (≥65j), voor hormoonreceptor gevoelige tumoren. In België werd beslist bevacizumab enkel terug te betalen bij triple negatief borstkanker oww economische motieven, vooral gezien in deze groep de minste behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn.

Het is belangrijk om te kijken welke prijs betaald wordt voor deze (beperkte) winst in PFS. Qua ernstige nevenwerkingen (graad III-IV) is hypertensie het meest voorkomend (rond 15%), maar deze is vaak wel behandelbaar en leidt slechts in een minderheid van de gevallen tot levensbedreigende complicaties. Ernstige proteinurie wordt bij $\pm 3\%$ weerhouden maar is zelden symptomatisch; vanaf de proteinurie ≥ 2 gram/24h overschrijdt dient bevacizumab onderbroken te worden. Zeldzamere, maar wel potentieel levensbedreigende nevenwerkingen zijn bloedingen (in AVADO trial waren er gelukkig niet meer hersenbloedingen bij patiënten met hersenmetastasen), gastrointestinale perforatie (vooral beschreven in de darmkankerpopulatie, zeer zelden bij borstkanker), arteriële thrombotische fenomenen (duidelijk meer frequent bij ouderen of aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren), corfalen (vooral bij patiënten die voordien anthracyclines kregen), wondheling problemen⁽²⁾.

Daarnaast is er natuurlijk ook de kostprijs die afhankelijk van de situatie ruw geschat rond de 5-6000 euro per maand bedraagt. Er is geen overlevingsvoordeel maar ook geen quality of life verbetering aangetoond met bevacizumab, en zelden kunnen er toch wel ernstige complicaties optreden. Hierdoor stelt zich terecht de (maatschappelijke) vraag of de kosten verantwoord zijn voor de globale gemetastaseerde borstkankerpopulatie. Het FDA overweegt momenteel zeer sterk om de vroegtijdige erkenning die bevacizumab bij borstkanker kreeg, niet te verlengen (finale beslissing wordt verwacht 12-2010).

Intussen zijn ook resultaten van gerandomiseerde fase II en III studies met andere angiogenese remmers (vooral tyrosine kinase inhibitoren zoals sunitinib, sorafenib, motesanib) voorgesteld. De meerderheid van deze studies toonden geen significante benefit voor PFS, en de toxiciteit van deze tyrosine kinase remmers lijkt toch meer uitgesproken dan deze van bevacizumab hoewel er buiten een gerandomiseerde fase II studie met motesanib (Mackey SABCS 2009), geen vergelijkende studies gebeurden.

Het werkingsmechanisme van bevacizumab is waarschijnlijk multiple: regressie van tumorale bloedvaten, veranderde vasculaire functie ('normalisatie'), inhibitie van groei van nieuwe bloedvaten, inhibitie van VEGFR op tumorcellen, Desondanks zien we in de kliniek altijd vroeg of laat resistentie optreden. Hiervoor zijn meerdere verklaringen mogelijk: bij toenemende tumorprogressie worden waarschijnlijk meer en meer proangiogene moleculen betrokken terwijl bevacizumab enkel VEGF blokkeert. Angiogenese onafhankelijke tumorgroei kan optreden wanneer tumorcellen gebruik maken van de bestaande bloedsvoorziening. Hoewel de bloedsvoorziening initieel tijdelijk kan verbeteren, zal deze na verloop van tijd verminderen, en kunnen andere antitumorale middelen mogelijk minder goed de tumorcellen bereiken. Er kan ook een compensatoire respons optreden met hypoxie resistente tumorcellen die kunnen overleven met zeer lage zuurstofspanning.

Preklinisch zijn er ook enkele studies⁽³⁾ die aantonen dat, na stopzetting van angiogenese remming, tumorgroei kan versnellen. Bij gemetastaseerd borstkanker is hiervoor geen klinische evidentie (Harbeck SABCS 2009).

Indien een hogere response rate of langere PFS wordt nagestreefd t.o.v. monochemotherapie op basis van taxanes in 1e lijn, zijn er naast toevoegen van bevacizumab ook andere mogelijkheden voorhanden. Een combinatie van taxane en anthracycline⁽⁴⁾ geeft ook een langere PFS, maar geen overlevingsvoordeel, en gaat ook gepaard met hogere toxiciteit, vooral hematologisch. De combinatie van paclitaxel en gemcitabine⁽⁵⁾ heeft een gelijkaardig profiel, is qua toxiciteitsprofiel iets gunstiger dan andere combinatiechemo's, maar het gebruikte paclitaxel schema (175 mg/m² q3w) is intussen bewezen suboptimaal t.o.v. wekelijks paclitaxel schema's. De enige combinatie die naast PFS ook overlevingswinst kon aantonen is docetaxel en capecitabine⁽⁶⁾, maar er was toch wel belangrijke toxiciteit, en er waren ook methodologische problemen gezien slechts een minderheid van de patiënten in de controle arm nadien capecitabine kreeg.

Als conclusie kunnen we stellen dat bevacizumab clinical benefit heeft aangetoond in de 1e lijns behandeling van gemetastaseerd borstkanker: er is consistente en statistisch significante winst in PFS en response rate, en er is een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Anderzijds is de winst in PFS beperkt vanuit klinisch standpunt, er is geen overlevingswinst aangetoond, er zijn zeldzame doch wel ernstige nevenwerkingen, een zeer hoge kostprijs, en vooral een totaal gebrek aan predictieve merkers. Indien we beter zouden kunnen voorspellen welke groep van patiënten echt winst haalt uit dergelijke dure behandelingen, zullen deze middelen met groter enthousiasme

gebruikt en terugbetaald worden. Met andere woorden, bevacizumab kan eventueel 'een' standaard zijn in de 1e lijns behandeling van borstkanker (bvb bij jongere vrouwen met agressieve en snel progressieve symptomatische borstkanker en afwezigheid van risicofactoren voor complicaties), maar is lang niet 'de' standaard.

Referenties

- Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 Dec 27;357(26), 2666-2676.
- Koutras AK, Fountzilas G, Makatsoris T, Peroukides S, Kalofonos HP. Bevacizumab in the treatment of breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010 Feb;36(1), 75-82.
- Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or Fueling Metastasis with VEGF Inhibitors: Antiangiogenesis Revisited. *Cancer Cell* 2009 Mar 3;15(3), 167-170.
- Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: A Spanish breast cancer research group (GEICAM-9903) phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2004 Jul 1;22(13), 2587-2593.
- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2008 Aug 20;26(24), 3950-3957.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Jun 15;20(12), 2812-2823.

J. De Grève, Medische Oncologie, Oncologisch Centrum UZ Brussel, België

We beschikken over vele behandelingen voor patiënten met borstkanker, met inbegrip van vele lijnen chemotherapie en hormonale behandelingen. Desondanks blijft de genezingskans bij gevorderde ziekte gering. Terwijl borstkanker met trastuzumab één van de eerste vaste tumoren was met een doelgerichte behandeling, is er sindsdien nog weinig klinisch ontwikkeld. Verschillende geactiveerde signaaltransductiepaden zijn gekend, maar geen ervan was tot recent “drugable”.

Patiënten met een gevorderde borstkanker worden bijgevolg vroeg of laat geconfronteerd met een hoge medische nood die, buiten studie deelname, niet onmiddellijk kan ingevuld worden. Deze medische nood plaatst heel wat druk op de zorgverstrekkers wat een van de elementen van deze discussie is.

De inhibitie van tumor angiogenese is een wetenschappelijk gevalideerd doel voor kankerbehandeling.

Vooraf het viseren van de VEGF signaaltransductiecascade is klinisch ontwikkeld. De ontwikkeling van VEGF receptor inhibitoren loopt wat achter en hun mogelijke therapeutische impact moet nog aangetoond worden. De enkelvoudige activiteit van bevacizumab (anti-VEGF anti-lichaam) is klinisch enkel significant in een aantal tumoren waar de VEGF signaaltransductiecascade constitutief is geactiveerd, zoals bv in het ovariumcarcinoom en het niercelcarcinoom. In de andere kankers is de enkelvoudige activiteit zeer beperkt; ook in borstkanker is het respons percentage slechts 5-7% met een respons duur van om en bij de 5 maand. Intrigerend is dat de overleving in een kleine studie omgekeerd evenredig was met de dosis bevacizumab .

Op basis van een “normalisatie” van de bloedvatvoorziening in de tumor, betere oxygenatie en verminderde intratumorale hydrostatische druk verwachtte men synergie met chemotherapie . Dit leidde tot vele studies in de verschillende grote tumor types waarin onderzocht werd of bevacizumab het effect van de chemotherapie kon versterken. En, inderdaad: bijna systematisch werd een belangrijke versterking gezien van het onmiddellijke effect van de chemotherapie, met grosso modo een verdubbeling van het respons percentage en een duidelijk effect op de progressievrije overleving (“progression free survival”, “PFS”). Op globale overleving is er echter geen of nauwelijks detecteerbaar effect, ook niet in borstkanker . Over het waarom (acuut voordeel dat niet resulteert in een voordeel op lange termijn) tast men volledig in het duister. Er zijn vele mogelijke verklaringen. Alleszins is de “PFS” in borstkanker geen gevalideerd eindpunt om een overlevingswinst te voorspellen en dan blijft de vraag wat de waarde is van een winst in PFS .

Sommigen argumenteren dat een overlevingsvoordeel wel degelijk bestaat, maar dat die teniet gedaan wordt door cross-over en vooral door de vele mogelijke andere opvolgende behandelingsmogelijkheden die de overleving kunnen beïnvloeden⁴. In dit geval rijst de vraag wat de waarde is van een behandeling die kan vervangen worden door andere, tweedelijns, behandelingen zonder dat de overleving beïnvloed wordt. De klinische synergie op korte termijn is niet universeel en ook afhankelijk van het type chemotherapie en bijvoorbeeld niet waarneembaar in de associatie met capecitabine , wat meteen de waarde van overeenstemmende preklinische studies relativiseert .

De synergie met taxanen is wat steviger gedocumenteerd (E2100 studie , AVADO en RIBBON-I studies) maar weerals zonder een aangetoond overlevingsvoordeel in de individuele studies.

Recent werden de resultaten van de combinatiestudies met taxanen samengevoegd en gepresenteerd op ESMO 2010 . Deze analyse besluit dat in de patiëntengroep die vroeger met (adjuvante) taxanen werden behandeld een significante winst in overleving wordt vastgesteld als ze herbehandeld worden met een taxaan en bevacizumab (hoewel daar geen onderliggende wetenschappelijke rationale voor is)

Als men echter aandachtig kijkt naar de subgroup analyses, dan ziet men dat de subgroup met hormoon receptor positieve borstkanker wellicht geen overlevingsvoordeel hebben. Het is onduidelijk of een statistische interactie analyse van deze subgroupen significantie kan tonen, maar als men rekening houdt met de bestaande onzekerheden en het financiële plaatje mag men mijns inziens met dergelijke “educated guesses” wel rekening houden, zeker als men anders riskeert het kind met het badwater weg te gooien. Als men die redenering dus volgt eindigt men met een indrukwekkende overlevingswinst van 10 maand iin de groep van taxanen voorbehandelde hormoon-ongevoelige HER2-negatieve borstkankers (van 15 maand mediane globale overleving naar 25 maand).

In de mondelinge presentatie zullen we documenteren dat dit niet alleen medisch maar ook financieel een gezonde patiëntselectie is. Er zijn ook andere perspectieven in die patiëntengroep (PARP-I inhibitoren) en het zal interessant zijn hoe die overlappend of complementair zullen zijn met bevacizumab.

We blijven met heel wat vragen zitten met betrekking tot het gebruik van bevacizumab en de intrigerende discrepantie tussen winst op korte termijn die zich niet vertaalt in winst op lange termijn in de meeste studies. Er zijn een aantal mogelijke hypothesen. Langdurige inhibitie van de angiogenese zou kunnen leiden tot tumor hypoxie en resistentie aan behandeling²; verlengde bevacizumab behandeling zou een verborgen negatief effect op de fysiologie van de patiënt kunnen hebben omdat angiogenese fysiologisch noodzakelijk is. Het valt te betreuren dat in geen enkele studie werd onderzocht wat het effect zou zijn stopzetting na het bekomen van maximale respons (4-6 cycli) versus verdergezette behandeling met bevacizumab. Er zijn ook geen predictieve biomerkers gevonden in dit complexe interactiesysteem tussen de kanker en de gastheer. Misschien is er hoop in de toekomst met de VEGFR SNP analyse .

Referenties

1. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previousl treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30 (Suppl 16): 117-124.
2. Rapisarda A, Hollingshead M, Uranchimeg B, et al. Increased antitumor activity of bevacizumab in combination with hypoxia inducible factor-1 inhibition. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8(7):1867-77.
3. Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, et al Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):1-7.
4. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol.* 2010;21(1):7-12.
5. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(4):792-9.
6. Higgins B, Kolinsky K, Linn M, et al. Antitumor activity of capecitabine and bevacizumab combination in a human estrogen receptor-negative breast adenocarcinoma xenograft model. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2279-87.
7. Cameron D. Bevacizumab in the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6(6):21-28
8. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3239-47.
9. Robert N et al, RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) *J Clin Oncol* 2009;27(15S):1005.
10. Miles D., Romieu G, Diéras V, et al. Meta-analysis of patients preciously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab and first)line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer. *ESMO 2010*, poster 279.
11. Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al; ECOG 2100. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4672-8. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 Jun 20;27(18):3070.

Notities

B) Verhogen van de lokale controle

Zoals boven beschreven loopt de Young Boost (BOOG 2004-I; CKTO 2003-13) studie sinds 2003. In deze gerandomiseerde studie wordt onderzocht of een hogere boostdosis op het primaire tumorbed (26 Gy) in het kader van een borstsparende behandeling de kans op een lokaal recidief verkleint in vergelijking met een standaard boost van 16 Gy, bij vrouwen van 50 jaar of jonger. Naast uitgebreide cosmetische evaluatie wordt ook onderzocht of er genetische - en/of eiwitprofielen gevonden kunnen worden die correleren met de kans op een lokaal recidief, lymfekliermetastasen, afstandsmetastasen, overleving, stralengevoeligheid inclusief cosmetische resultaten en leeftijd. Hiervoor worden vers materiaal van de tumor en bloedmonsters verzameld van zoveel mogelijk deelnemende patiënten. In totaal zullen 2400 gerandomiseerd worden, waarvan 600 in Frankrijk. De verwachting is dat de inclusie voltooid zal zijn eind 2011.

Een belangrijke spin-off van deze studie, is dat alle centra aangemoedigd zijn de borst te bestralen middels een driedimensionale CT-planning ipv met de conventionele twee schampvelden techniek. Hierdoor wordt iha een veel homogener dosisverdeling bereikt in de borst (zie punt A3).

Daarnaast is men de plannings-CT gaan gebruiken om het tumorbed in te tekenen, om zo de boost-bestraling nauwkeuriger te kunnen geven. Hoewel er verschillende studies zijn die hebben laten zien dat een CT-geleide boost inderdaad veel nauwkeuriger is dan een boost die onder doorlichting wordt bepaald aan de hand van de clips, bleek ook dat het intekenen van het tumorbed tot veel grotere boostgebieden leidde [13, 14]. Dit is eigenlijk een ongewenst effect, omdat aangetoond is dat er meer fibrose ontstaat naarmate het bestraalde volume groter wordt [15].

C) Nauwkeurig intekening ter verhoging van de lokale controle, zonder de bijwerkingen te vergroten.

De laatste jaren worden verschillende strategieën ontwikkeld die enerzijds de intekening van het tumorbed nauwkeuriger kunnen maken, en anderzijds het te bestralen gebied kunnen verkleinen:

- 1) Gebruik maken van kennis over de vrije resectie marges in 3 dimensies [14].
- 2) Aanpassen van de chirurgische techniek, zodat er geen seroom holtes meer ontstaan [16]
- 3) Het plaatsen van clips ter plaatse van het tumorbed met een gestandaardiseerd protocol [17].
- 4) Gebruik maken van een pre-operatieve beeldvorming in bestralingshouding [18].

Conclusie

Er zijn zowel ontwikkelingen gaande die de bijwerkingen en de belasting van de bestraling kunnen verminderen, als ook ontwikkelingen die de kans op lokale controle kunnen vergroten. Het is echter nog niet helemaal duidelijk bij welke patiënten de bestraling verminderd kan worden, en bij welke patiënten de bestraling intensiever zou moeten zijn. In verschillende studies wordt translationeel onderzoek gedaan naar gen-expressie profielen, op basis hiervan de patiënten selectie voor de verschillende bestralings strategieën te optimaliseren. Al deze nieuwe ontwikkelingen zijn er op gericht om de behandeling steeds verder te individualiseren, om op deze manier de lokale controle en overleving zo hoog mogelijk te maken, met een minimum aan bijwerkingen.

Referenties

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387.
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265.
3. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-968.
4. The START Trialists' Group. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncology* 2008; 9: 331341.
5. The START Trialists' Group. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-1107.
6. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-520.
7. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patiënt selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)

breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010; 94(3):264-273.

8. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(4):987-1001.
9. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008 ;26(13):2085-2092.
10. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):254-264.
11. Borger JH, Hoening MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 69(4):1131-1138.
12. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5):1375-1380.
13. Aluwini S, Antonini N, Poortmans P, et al. The influence of the use of CT-planning on the irradiated boost volume in breast conserving treatment. *Radiother Oncol*. 2009 93(1):87-93.
14. Hanbeukers B, Borger J, van den Ende P. Customized computed tomography-based boost volumes in breast-conserving therapy: use of three-dimensional histologic information for clinical target volume margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 ; 75(3):757-763.
15. Borger JH, Kemperman HWPM, Sillevius Smit H, et al. Dose and volume effects on fibrosis after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1073-1081.
16. M.B.E.Menke-Pluyers, R.Tjong Joe Wai, A.N.van Geel et al. Oncoplastische chirurgie van de mamma: combinatie van oncologische en plastische chirurgie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151(29).
17. Coles CE, Wilson CB, Cumming J et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):578-82. Epub 2008 Oct 19.
18. Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois V, et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):494-500.

Wat doen met de mate van hormoonreceptor expressie bij borstkanker; adjuvant en palliatief?

P. Neven, O. Brouckaert, R.P. Paridaens, Universitair Ziekenhuis Leuven

Oestrogeen en progesterone spelen een cruciale rol bij de ontwikkeling, groei en differentiatie van borstklierweefsel en borstkanker. Activatie van de oestrogeen receptoren (ER), schakelt allerlei genen aan- of uit met celdeling tot gevolg. De ER is in meerdere of mindere mate aanwezig bij > 80% van de invasieve borstkankers doch dit verschilt volgens heel wat factoren die oa patiënt (leeftijd bij diagnose, BRCA-1/2 mutatie, body mass index, ea) en tumor (type, HER-2 receptor expressie, heteroogeen aankleuren, ea) specifiek zijn. De progesterone receptor (PR) is meestal wel maar niet altijd aanwezig; zijn expressie correleert met kwantitatieve expressie van ER. Zijn sterke aanwezigheid wijst op een functionele oestrogeen-ER pathway. Bij PR-positieve tumoren zijn andere pathways minder frequent positief (HER-2 is minder vaak actief) maar dat is mogelijk leeftijd gebonden (Huang HJ, 2007). Antihormoonbehandelingen zijn gericht tegen de werking van oestrogenen tenzij dmv uitschakeling van de eierstokfunctie, hetzij dmv competitieve binding met ER hetzij dmv remming van omzet van androgenen naar oestrogenen. Expressie van ER en/of progesterone receptor (PR) is echter geen garantie voor response op antioestrogenen (Osborne CK, 1980) doch een duidelijke correlatie met mate van expressie en kans op succes van antihormoontherapie werd meer dan 30j geleden reeds gerapporteerd (Paridaens RP, 1980).

Er bestaan verschillende methodes om de ER te berekenen/rapporteren. De meest efficiënte - biochemisch, immunohistologisch (IHC) of genexpressie profilering – is deze die voor zijn laagst positieve waarde nog een voordeel van antiohormonen voorspelt. Deze methode is onbekend omdat vergelijkende prospectieve studies ontbreken. Tot op heden beschouwen experts IHC als de meest efficiënte methode (Hammond ME, 2010). IHC is gemakkelijker om uit te voeren, minder duur, veiliger, kan gebruikt worden op cytologie, vriescoupe materiaal en paraffine coupes. Het maakt de test ook meer specifiek dank zij een rechtstreekse controle of aankleurende cellen wel degelijk kankercellen zijn. Helaas is er geen standaard assay beschikbaar voor bepaling van ER; dit assay verschilt dus volgens labo en voorkeur van patholoog. Kwaliteitscontrole is nodig zodat resultaten voor ER en PR reproduceerbaar en tussen verschillende centra vergelijkbaar zijn. ER bepaling kent vals negatieve en vals positieve resultaten die niet enkel afhankelijk zijn van verschillen in drempel voor een positief resultaat maar ook van de subjectieve interpretatie, antistof concentratie ea. De bepaling van ER is bovendien van heel wat andere factoren afhankelijk zoals versheid van het te analyseren weefsel en duur van fixatie (pre-analytische variabelen). De accuraatheid zal nooit 100% zijn maar deze moet wel worden nagestreefd. IHC kleuringen scoren voor prognostisch en predictief belang van kwantitatieve ER-expressie beter dan biochemische assays (Ferno M, 1996; Harvey JM, 1999; Elledge RM, 2000).

ER en PR worden semi-kwantitatief berekend; men sommeert de scores voor intensiteit van (0-3) en proportie cellen met kernaankleuring (0-5) hetgeen resulteert in een "modified Quick", "Allred" of "H score". Er zijn weinig klinische studies uitgevoerd die nagaan wat een optimale cut-off is om ER als positief te definiëren. Indien $\geq 1\%$ van de cellen aankleurt is de tumor per definitie steroid receptor positief. Het is belangrijk dat deze score zowel de proportie die aankleurt weergeeft als de intensiteit van aankleuring. Enkel vanaf Allred score "3" is endocriene therapie nuttig. Opgepast, want de proportie moet minstens "2" ($\geq 1\%$) zijn want een Allred score "3" door "1" voor proportie (<1%) + "2" voor intensiteit is een negatief resultaat; hier is endocriene therapie niet nuttig (Hammond ME, 2010).

Bij operabele of lokaal uitgebreide/gemetastaseerde borstkanker zijn de kwalitatieve (aan/afwezig) en kwantitatieve (mate van) expressie van de steroid receptoren voorspellend voor therapie response [predictief]; dit is vooral voor ER maar ook in mindere mate voor PR binnen de groep van ER-positieve borstkankers. De kwalitatieve en kwantitatieve ER- maar vooral PR-expressie is van prognostisch belang. We bespreken hier het belang van een kwantitatieve bovenop kwalitatieve rapportering van ER of PR voor ons dagdagelijks beleid, ervan uitgaande dat ER meer is dan 'aan'- of 'afwezig'.

Prognostische waarde van kwantitatieve ER en/of PR-expressie bij ER-pos borstkanker

Deze is vooral goed bestudeerd en overduidelijk bij behandelde maar minder bij onbehandelde borstkankers. Bij behandelde patiënten is een hoge ER-expressie prognostisch beter dan lagere ER-expressie en deze is beter dan geen ER-expressie. Dit komt in de eerste plaats door een betere therapieresponse volgens hogere ER-expressie. Hetzelfde en zelfs in meerdere mate kan gezegd worden voor PR binnen de ER-positieve borstkankers. Hiervoor zijn meerdere voorbeelden zoals bleek bij patiënten in NSABP B-14 (placebo versus tamoxifen bij node negatieve tumoren) maar ook meer recent volgens data van TransATAC, TransBIG en TEAM al dan niet in combinatie met andere markers zoals Ki-67 en HER-2 (Bryant J. 1998; Dowsett M, 2008; Bartlett JM 2009; Van Belle V 2010). De prognostische waarde van steroid receptor expressie (kwalitatief en kwantitatief) bij onbehandelde patiënten was vooral duidelijk bij pre- maar ook bij postmenopauzale vrouwen; PR scoorde dikwijls beter dan ER en zeer hoge ER-expressie bij menopauzale vrouwen was in sommige grote reeksen zelfs prognostisch ongunstiger dan ER-afwezigheid (Thorpe SM, 1993; Sigurdsson H, 1990; Westerberg H, 1980). Alles wijst erop hoe belangrijk steroid receptor expressie is om nut van therapie te voorspellen. Deze prognostische waarde is enkel duidelijk gedurende de eerste jaren na de diagnose en verdwijnt volgens vele reeksen na 5-8 jaar (Saphner T, 1996; Pichon MF, 1996).

Predictieve waarde van kwantitatieve ER en/of PR-expressie bij ER-pos borstkanker

Predictieve waarde voor adjuvante chemotherapie bovenop antihormoonbehandelingen:

Borstkankers met een sterke expressie voor ER en PR zijn minder frequent HER-2 positief. Ze zijn hooggevoelig aan endocriene therapie en er is dus weinig extra nut van voorafgaande chemotherapie. Deze stelling wordt door de St.-Gallen consensus verdedigd en is menopauzale status onafhankelijk (Goldhirsh A, 2009). Anderzijds hebben borstkankers met een lagere expressie van ER en/of PR een minder goede gevoeligheid aan antihormonen. Dit wijst erop dat robuust kwantitatieve methodes belangrijk zijn bij analyses van de steroid receptoren. Verschillende retrospectieve studies merken op dat response op chemotherapie afneemt indien de ER-expressie toeneemt. De IBCSG studie IX onderzocht de rol van chemotherapie (CMF regimen) voorafgaand aan tamoxifen bij menopauzale vrouwen met lymfeklier-negatieve borstkanker. Bij ER-positieve borstkanker werd de overlevingskans bevorderd door CMF toe te voegen aan tamoxifen, doch dit slechts bij lage waarden van ER-expressie (Colleoni M, 2005). IBCSG studie VIII besloot bij premenopauzale vrouwen dat er weinig nut was van toevoegen chemotherapie aan de antihormonale therapie bij PR-expressie (Regan MM 2006). Het feit dat adjuvant.on line! geen PR noch kwantitatieve receptor expressie meldt maakt nut van chemotherapie ernstig wordt overschat (Paridaens RP, 2010). Vele andere studies beschrijven het verband tussen hormoon receptor "levels" en overleving door borstkanker met/zonder chemotherapie. Deze studies stellen dat de patiënten met hogere hormoon receptor waarden een grotere kans op gunstige resultaten hebben en dit moet de beslissing/keuze van behandeling beïnvloeden nl. weinig nut van chemotherapie bij hoge endocriene gevoeligheid (Esteban JM, 1994; Barnes DM, 1996; Elledge RM 2000; Viale G 2008; Albain C 2010).

Predictieve waarde bij neo-adjuvante therapie:

1. **Antioestrogeen therapie** > Er is bij menopauzale vrouwen met een ER-positieve borstkanker een lineair verband tussen de mate van ER-expressie en kans op response zowel met tamoxifen als met een orale aromatase inhibitor. Deze met een lage ER-expressie hadden weinig nut van tamoxifen maar wel van een AI; boven een zekere drempel van expressie was dit verschil minder (Ellis MJ, 2001).
2. **Chemotherapie** > Nut van pre-operatieve chemotherapie is afhankelijk van kwantitatieve expressie van ER en PR (Colleoni M, 2009). Pathologische complete remissie (pCR) na neoadjuvante chemotherapie bij ER-positieve borstkanker neemt af volgens stijgende ER-expressie (Petit 2010). Een verband tussen kwantitatieve PR-expressie en afnemende pCR bij ER-positieve borstkankers en enkel bij de HER-2 negatieve werd recent gerapporteerd (Colleoni M, 2010).

Predictieve waarde van anti-estrogeentherapie in adjuvante en metastatische setting:

1. Adjuvante setting versus placebo > In placebo gecontroleerde studies is het nut van tamoxifen groter bij toenemende ER-expressie en dit is onafhankelijk van menopauzale status (EBCTCG 2005, Paik ASCO 2005; Baehner 2006). Het nut is even groot bij aan- of afwezigheid van PR-expressie (EBCTCG 2005; Dowsett M, 2006). De predictieve waarde van een kwantitatieve rapportering van PR is minder duidelijk. In een

tamoxifen versus placebo gerandomiseerde studie bij vrouwen <50 jaar stelden onderzoekers uit Zweden vast dat nut van tamoxifen beperkt is tot deze ER-positieve borstkanker patiënten met een hoge (>75%) PR-expressie (Stendahl M, 2006). In een subgroep analyse van de MA 17 studie was het nut van extended letrozole versus placebo na 5 jaar tamoxifen beperkt tot deze met PR-expressie.

2. Adjuvante setting tamoxifen versus AI->Het nut van adjuvant tamoxifen versus een orale AI bij ER-positieve borstkanker is niet langer afhankelijk van PR-expressie (Dowsett M, 2005, 2008; Coombes C, 2009; Viale G, 2007).
3. In gemetastaseerde setting > Ook hier is reeds zeer lang evidentie voor relatie tussen kwantitatieve ER-expressie en nut van antioestrogenen (McGuire B, 1975; Paridaens RP, 1980). Ravdin et al. (1992) wezen op een lineaire response ratio nl. van 43%, 53% en 61% volgens toenemende PR-expressie bij gemetastaseerde borstkanker; ook McGuire wees hier eerder reeds op maar stelde ook nog een nut van antioestrogenen vast bij afwezige PR-expressie (McGuire 1982).

Besluit

Patiënten met borstkanker met een hoge IHC expressie voor steroid receptoren in de tumor hebben een betere prognose en beantwoorden beter aan antioestrogenen. Het nut van adjuvante chemotherapie neemt af met stijgende steroid receptor expressie. Dit gegeven is meer dan 30j oud en belangrijk bij de behandeling van ER-positieve borstkanker; het moet een rol spelen in de keuze om al dan niet chemotherapie te geven, onafhankelijk van leeftijd.

Gedetailleerde referenties op vraag

Adjuvante endocriene behandeling van het mammacarcinoom: wat doen we nu na ATAC, BIG 1-98, IES en TEAM?

J. Nortier, Leids Universitair Medisch Centrum

In vergelijking met het gebruik van 5 jaar tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met een mammacarcinoom met een indicatie voor adjuvante hormonale behandeling het gebruik van een aromataseremmer hetzelfde als primaire dan wel als sequentiële of verlengde behandeling een verbetering van ziekte-vrije overleving en een reductie van afstandsmetastasen, locoregionaal recidief en contralateraal mammacarcinoom. In absolute zin is de reductie van het risico bescheiden, vaak < 5% na vele jaren follow-up. Primaire behandelingen met tamoxifen of aromataseremmers direct post-operatief (ATAC, BIG 1-98) tonen geen verschil in overleving.

Twee van zes trials met een sequentiële strategie tonen een significant overlevingsvoordeel (ABCSG 8, ARNO 95), terwijl een derde trial ook een significant overlevingsvoordeel geeft voor de patiënten met positieve hormoonreceptoren (IES). In deze studies werden patiënten gerandomiseerd nadat zij gedurende 2-3 jaar tamoxifen hadden gebruikt en nog ziekte-vrij waren tussen voortzetten van tamoxifen gedurende 5 jaar of een switch naar een aromataseremmer.

In twee studies werd primaire monotherapie vergeleken met een sequentiële strategie als initiële hormonale therapie gedurende 5 jaar. De BIG 1-98 trial vergeleek primair tamoxifen met primair letrozole en daarnaast de sequentie tamoxifen gevolgd door letrozole of letrozole gevolgd door tamoxifen. De Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM) trial vergeleek een sequentiële behandeling met tamoxifen gevolgd door exemestane met primair exemestane gedurende 5 jaar. In beide studies werden geen verschillen gevonden in ziekte-vrije overleving behalve de vergelijking 5 jaar tamoxifen met 5 jaar letrozole in de BIG 1-98 trial. In de BIG 1-98 trial waren de sequentiële behandelingen tamoxifen gevolgd door letrozole vergelijkbaar met letrozole gevolgd door tamoxifen.

Deze gegevens ondersteunen de recente update van de ASCO richtlijn over adjuvante hormonale therapie bij vrouwen met een hormoonreceptor positief mammacarcinoom (Burstein HJ et al, J Clin Oncol 2010 ; 28:3784-3796) waarin geadviseerd wordt een aromataseremmer voor te schrijven "at some point" tijdens de eerste 5 jaar van adjuvante endocriene therapie.

Ten aanzien van de duur van de adjuvante hormonale behandeling wordt in deze richtlijn geadviseerd aromataseremmers niet langer voor te schrijven dan 5 jaar buiten studieverband. De enige gegevens die thans beschikbaar zijn betreffen verlengde hormonale therapie met een aromataseremmer gedurende maximaal 5 jaar na 5 jaar tamoxifen. Zowel in het buitenland als in Nederland zullen de resultaten van studies met verlengde behandelingen met aromataseremmers moeten worden afgewacht (MA 17R, NSABP B-42, SOLE, DATA, IDEAL)

Retrospectieve subset analyses (tumorgrootte, okselklierstatus, kwantitatieve ER/PgR bepaling, gradering, KI 67, HER 2 expressie, 21-gene recurrence score) in de diverse trials hebben to nu toe niet geleid tot een voorkeur voor de primaire behandeling met een aromataseremmer of een sequentiële strategie tamoxifen/ aromataseremmer .

Huidige klinische gegevens over variaties in CYP2D6 genotypes die leiden tot lagere spiegels van endoxifen, de actieve metabooliet van tamoxifen zijn onvoldoende om CYP2D6 routine matig te testen voorafgaand aan het voorschrijven van tamoxifen. Wel wordt aan patiënten die tamoxifen gebruiken aangeraden bepaalde CYP2D6 inhibitoren zoals paroxetine en fluoxetine niet te gebruiken.

Bijwerkingen en patiënten preferenties zullen een belangrijke rol blijven spelen in de keus tussen primaire of sequentiële behandeling na tamoxifen met een aromataseremmer. De follow-up in vrijwel alle studies is te kort om het effect op late recidieven te kunnen beoordelen dan wel de late effecten op het cardiovasculaire systeem en het skelet.

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam.

Indicaties: De behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen. In combinatie met chemotherapie.

• als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen. Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied

• in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte,

• in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte.

Contra-indicaties: patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoelheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie.

Waarschuwingen: **Infusie gerelateerde reacties:** Als de patiënt een lichte of matige overgevoelheidsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoelheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoelheidsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. **Ademhalingsstelselaandoeningen:** Er zijn individuele gevallen van interstiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Indien interstiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt en de patiënt op passende wijze worden behandeld. **Huidreacties:** Als een patiënt ernstige huidreacties (≥ graad 3; NCI-CTC) ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat. Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden. De behandeling mag dan alleen worden hervat met een lagere dosis, als de reactie is afgenomen tot graad 2. Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist. **Elektrolytenstoornissen:** Progressief afnemende serummagnesiumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reversibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn. Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen. **Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties:** Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidlaesies, mucositis of diarree die het op treden van infecties kunnen bespoedigen. **Speciale populaties:** Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht. Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters: hemoglobine < 9 g/dl, leukocyten < 3000/mm³, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm³, bloedplaatjes < 100000/mm³. De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is beperkte ervaring met het gebruik van cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij colorectale kanker.

Interacties: In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febrile neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie.

In combinatie met via infuus toegediend fluoropyrimidines traden zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erythrodes-thesie) vaker op dan bij infusies met alleen fluoropyrimidines.

Zwangerschap en borstvoeding: Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk.

Rijvaardigheid: Het wordt aangeraden om niet te rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden.

Belangrijkste bijwerkingen: overgevoelheidsreacties (bronchospasmen, urticaria, en/of hypotensie, dyspneu), milde tot matige stijging van leverenzymwaarden, huidreacties (met name acné-achtige uitslag). Mogelijk hypomagnesiëmie.

Dosering: Erbitux moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine en een corticosteroid ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De allereerste dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m².

Bewaring/houdbaarheid: Bewaren bij 2°C–8°C (in de koelkast). Na opening is Erbitux bedoeld voor onmiddellijk gebruik.

Overige informatie: Injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing juli 2010. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 57568, 1118 ZX SCHIPHOL.

Verkorte Productinformatie TAXOTERE concentraat 20 en 80 mg

Samenstelling: TAXOTERE® concentraat voor oplossing voor infusie: iedere flacon bevat 20 mg/1 ml of 80 mg/4 ml docetaxel als trihydraat. overeenkomstig 20 mg/ml docetaxel in citroenzuur, waterrijve ethanol en polysorbaat 80 (ratio ethanol/PS 80 80%/50%/v/v). Geen verdunning met een oplosmiddel vereist, klaar voor toevoeging aan de infusievoelstof. **Indicaties:** TAXOTERE in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamid is bestemd voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabel kliernegatieve en operabel klierpositieve borstkanker. TAXOTERE in combinatie met doxorubicine: behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met trastuzumab voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bij tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen en die voor de gemetastaseerde aandoening nog niet zijn behandeld met chemotherapie. TAXOTERE in combinatie met capecitabine voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. TAXOTERE monotherapie: behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker of niet-kleincellig longkanker, nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald. TAXOTERE in combinatie met cisplatine voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met prednison of prednisonol voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerde prostaatkanker. TAXOTERE in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde maagkanker, inclusief overgang maag naar slokdarm, die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. TAXOTERE in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde plaveiselcankers in het hoofd-halsgebied. **Dosering:** TAXOTERE wordt toegediend als een 1-uurs infuus, elke 3 weken. Bij adjuvante behandeling van operabel kliernegatieve en operabel klierpositieve borstkanker, 75mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50mg/m² en cyclofosfamid 500mg/m². Voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker 100 mg/m² bij monotherapie. In de eerstelijns-behandeling 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine (50 mg/m²). In combinatie met trastuzumab, 100mg/m². In combinatie met capecitabine 75 mg/m². Niet-kleincellig longkanker: 75 mg/m². Prostaatkanker: 75mg/m² in combinatie met prednison of prednisonol 2 maal daags 5mg oraal. Maagkanker en hoofd-halskanker: 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil. Aan alle borst-, long-, maag-, en hoofd-halskankerpatiënten dient tensie premedicatie te worden gegeven bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason voor elke TAXOTERE toediening, gedurende 3 dagen, te beginnen één dag voor elke TAXOTERE toediening. G-CSF kan profylactisch gegeven worden en dient te worden gebruikt bij behandeling met TAXOTERE van maag- en hoofd-halskanker. Bij prostaatkanker slechts 1 dag premedicatie op de dag voor elke Taxotere toediening. **Kinderen:** De ervaring bij kinderen is beperkt. **Bejaarden:** Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij bejaarden. **Patiënten met leverfunctiestoornissen:** Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient de dosering te worden aangepast. **Doseringaanpassingen tijdens behandeling:** de dosering dient tijdens de behandeling te worden aangepast op geleide van het aantal neutrofielen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor docetaxel of voor één van de hulpstoffen. Een neutrofielen-aantal <1.500 cellen/mm³. Ernstige leverfunctiestoornissen. **Zwangerschap of borstvoeding.** Contra-indicaties voor overige middelen als deze worden gecombineerd met docetaxel. **Waarschuwingen.** **Hematologie:** Neutropenie is de meest frequent optredende bijwerking en kan reductie van de dosis vereisen. Frequentie bepalingen van het totale aantal bloedcellen zijn vereist. G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen. **Ernstige overgevoelheidsreacties:** Vereisen onmiddellijke beëindiging, passende behandeling en geen herbehandeling; lichte overgevoelheidsreacties vereisen geen onderbreking van de therapie. **Huidreacties:** Ernstige symptomen zoals erupties gevolgd door desquamatie, kunnen leiden tot onderbreking of beëindiging van de behandeling. **Vochtretentie:** Patiënten met pleurale effusie, pericardiale effusie en ascites dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd. **Leverfunctiestoornissen:** Leverfunctiewaarden dienen bij aanvang en voor elke cyclus te worden bepaald; bij patiënten met verhoogde testwaarden dient de dosis te worden verlaagd dan wel geen docetaxel te worden gebruikt. **Centraal zenuwstelsel:** Ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging. **Cardiale toxiciteit:** Hartfalen is waargenomen bij patiënten die TAXOTERE in combinatie met trastuzumab kregen, met name na anthracycline-bevattende therapie; met Taxotere in combinatie met trastuzumab dient de hartfunctie regelmatig te worden beoordeeld. **Anticonceptieve maatregelen:** Dienen te worden genomen zowel door mannen als vrouwen tijdens de behandeling en door mannen gedurende tenminste 6 maanden na beëindiging van de behandeling. **Interacties:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via cytochroom P450-3A. **Zwangerschap:** Er is geen informatie over het gebruik van docetaxel bij zwangere vrouwen. Bij dierproeven zijn schadelijke effecten voor de vrucht gebleken. **Bijwerkingen:** Afhankelijk van de behandelingsmethode kunnen de volgende bijwerkingen in meer of mindere mate optreden. **Hematologie:** De meest frequente optredende bijwerking was reversibele, niet-cumulative neutropenie. Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. **Infecties:** (Neutropenische) infecties. **Overgevoelheidsreacties:** Traden in het algemeen op binnen enkele minuten na aanvang van de infusie met docetaxel en waren meestal licht tot matig. Ernstige reacties waren gekenmerkt door hypotensie en/of bronchospasme of gegeneraliseerde rash/erythem. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Alopecia en reversibele huidreacties, gekenmerkt door rash inclusief lokale erupties, en nagelafwijkingen zijn waargenomen. **Vochtretentie:** Perifer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename zijn gerapporteerd. Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, dyspepsie, stomatitis. Maagdarmporatie, ischemische colitis, neutropenische enterocolitis en gevallen van ileus en darmobstructie zijn zelden gemeld. **Zenuwstelselaandoeningen:** Ernstige perifere neurotoxiciteit. Neurosensorische verschijnselen zoals paresthesie en dysesthesie of (brandende) pijn. Neuro-motorische voorvallen gekenmerkt door zwakte. **Hartaandoeningen:** Aritmie, bij uitzondering myocardinfarct. In combinatie met trastuzumab of anthracycline-bevattende therapie: hartfalen. Zie voor volledig overzicht per behandeling de samenvatting van de productkenmerken. **Verpakking:** TAXOTERE® 20 mg/ml en TAXOTERE® 80 mg/4 ml bevatten 1 injectieflacon met resp. 20 en 80 mg docetaxel (EU/1/95/002/003). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE, Gouda +31 182 557 755. 1 juli 2010.

sanofi aventis

Gezondheid boven alles

TAXOTERE
(docetaxel)

Time Life Confidence

NL.DOC.10.03.04

Velcade verkorte productinformatie
Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



samenstelling Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (als mannitol boronaat ester). Na bereiding bevat 1 ml oplossing voor injectie 1 mg bortezomib. **indicaties** Velcade is in combinatie met melfalan en prednison geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die niet in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie met een beenmergtransplantatie. Velcade is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij volwassen patiënten, die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie ondergaan hebben of die hiervoor niet in aanmerking komen. **dosering** *Monotherapie:* de aanbevolen startdosering van bortezomib is 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelingscyclus. Tussen opeenvolgende doses van Velcade moet minstens 72 uur zitten. Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens behandeling en hervatting van de behandeling: zie uitgebreide toelichting in de SmPC. *Combinatietherapie:* toediening in combinatie met oraal melfalan en oraal prednison in negen behandelingscycli van telkens zes weken. Zie de SmPC voor aanbevolen doseringsschema en dosisaanpassingen in opeenvolgende cycli. **toediening** De bereide oplossing wordt toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met 0,9% NaCl. **contra-indicaties** Overgevoeligheid voor bortezomib, borium of een van de hulpstoffen. Ernstige leverbeschadiging. Acute diffuse infiltratieve pulmonale en pericardiale aandoening. **waarschuwingen** (zie de uitgebreide informatie in de SmPC) Tijdens de behandeling met Velcade dient regelmatig een complete bloedtelling, inclusief plaatjestelling, plaats te vinden. Gastro-intestinale toxiciteit, waaronder misselijkheid, diarree, braken en obstipatie, komen zeer vaak voor tijdens behandeling met Velcade. De behandeling gaat zeer vaak gepaard met hematologische toxiciteit (trombocytopenie, neutropenie, anemie). De behandeling met Velcade is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie, die hoofdzakelijk sensorisch is. Er werden echter gevallen van ernstige motorische neuropathie met of zonder sensorische neuropathie gemeld. Bij patiënten met gecidiveerd/refractair MM werd perifere motorische neuropathie soms gemeld. Epileptische aanvallen werden soms gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van zulke aanvallen of van epilepsie. De behandeling is vaak in verband gebracht met orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie. Er zijn meldingen geweest van reversibel posterieure leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS). Stop de behandeling met Velcade bij patiënten die RPLS ontwikkelen. Het ontstaan of verergeren van congestief hartfalen is gemeld tijdens de behandeling met bortezomib. Er werden geïsoleerde gevallen van QT-intervalverlenging waargenomen tijdens ECG-onderzoek. Zelden werden acute, diffuse, longziekten met infiltraten, van onbekende etiologie zoals pneumonitis, interstitiële pneumonie, longinfiltratie en ARDS gemeld. Renale complicaties komen vaak voor bij patiënten met multipel myeloom. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd. Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met uiterste voorzichtigheid te worden behandeld en verlaging van de dosering moet overwogen worden. Zeldzame gevallen van acuut leverfalen werden gerapporteerd bij patiënten met ernstige medische aandoeningen en bij gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen. Omdat bortezomib een cytotoxisch middel is en snel maligne plasmacellen kan doden, kunnen complicaties door het tumorlysisyndroom optreden. Een normale leverfunctie moet bevestigd worden en de nodige voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale antidiabetica toegediend krijgen. **interacties** Uit in-vitrostudies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochrom-P450(CYP)-isoenzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Studies wijzen er tevens op dat bortezomib geen inductor is van CYP1A2 en 3A4. Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir) of CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moeten zorgvuldig gevolgd worden. Tijdens klinische onderzoeken zijn hypoglykemie en hyperglykemie respectievelijk 'soms' en 'vaak' gemeld bij diabetische patiënten die orale antidiabetica kregen. Bij patiënten op orale antidiabetica die met Velcade worden behandeld, moet de bloedglucosespiegel nauwgezet worden gecontroleerd en de dosering van de antidiabetische medicatie eventueel worden aangepast. **zwangerschap en borstvoeding** Velcade mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand behandeling met Velcade noodzakelijk maakt. Er zijn voor Velcade geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of bortezomib bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Tijdens een behandeling met Velcade dient borstvoeding te worden gestopt. **rijvaardigheid** Velcade kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarom moeten patiënten voorzichtig zijn als ze machines bedienen of een auto besturen. **bijwerkingen** zie hiervoor de SmPC. Hier worden de ongewenste reacties opgesomd die onder 'zeer vaak' en 'vaak' staan gegroepeerd: herpes zoster, longontsteking, bronchitis, sinusitis, nasofaryngitis, herpes simplex; trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie; verminderde eetlust, dehydratie, hyperglykemie, hypokaliëmie, slapeloosheid, angst, verwardheid, depressie; perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid (exclusief vertigo), smaakstoornis, verergerde perifere neuropathie, polyneuropathie, gevoelsstoornis, hypo-esthesie, tremor; wazig zien, pijn aan de ogen; vertigo; orthostatische en posturale hypotensie, hypotensie, aderenontsteking, hematoom, hypertensie; dyspnoe, neusbloeding, inspanningsgerelateerde dyspnoe, rhinorroe, hoesten; misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn, dyspepsie, niet gevormde ontlasting, pijn in de bovenbuik, flatulentie, opgezette buik, hik, mondulcera, faryngolaryngeale pijn, stomatitis, droge mond; huiduitslag, jeuk, erytheem, periorbitaal oedeem, urticaria, jeukende huiduitslag, verhoogde zweetproductie, droge huid, eczeem; myalgie, pijn in de ledematen, spierkrampen, artralgie, botpijn, perifere zwelling, spierzwakte, rugpijn, skeletspierpijn; nierfunctievermindering, dysurie; moeheid, temperatuursverhoging, zwakte, rigor, malaise, griepachtige verschijnselen, perifeer oedeem, pijn, lethargie, oedeem, pijn op de borst, asthenie; gewichtsvermindering, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase; Het veiligheidsprofiel van patiënten behandeld met Velcade in monotherapie was in het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten behandeld met Velcade in combinatie met melfalan en prednison. **verpakking** type I glazen injectieflacon van 10 ml met een grijze brombutylstop en een aluminiumafsluiting met een koningsblauwe dop. **prijs** € 1143 per flacon van 3,5 mg. **vergoeding** budgettaire compensatie van 80% van de netto inkoopkosten volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen. **uitgebreide productinformatie** op verzoek beschikbaar. **datum** juli 2010. **Kijk voor de laatste versie van de SmPC tekst op www.janssen-cilag.nl > geneesmiddelen > registratieteksten.**

Referenties: 1. Richardson et al. Blood. 2007;110:3557-60. (APEX) / 2. San Miguel et al. NEJM. 2008;359:906-17. (VISTA) / 3. Maximale therapietrouw door geplande iv toediening (zie SmPC).

Janssen-Cilag NV
Janssen-Cilag B.V.



© v.u. Ben Huisman, Janssen-Cilag NV Breda, 10-20-10, 4993 / © Janssen-Cilag B.V. 10-20-10, 4994

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Therapie op maat



2010-048-01NC

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

Merck Serono
Living science, transforming lives

