

# Oncologiedagen 2011 voor Nederland en Vlaanderen



## Programma en Samenvattingen

17 en 18 november 2011  
Hotel en Congrescentrum Papendal  
Arnhem

Georganiseerd door:  
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie  
in samenwerking met  
de Belgische Vereniging voor Medische Oncologie



De brug naar een  
betere overleving<sup>1-5</sup>

Merck Serono Oncology | *Combination is key*<sup>TM</sup>

## Programma Commissie

Dr. E.W. Muller, voorzitter  
Dr. L.V. Beerepoot  
Prof. dr. V. Cocquyt  
Prof. dr. J. De Grève  
Dr. P.C. de Jong  
Dr. J. 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](http://www.nvmo.org)



Samen werken aan een **gezondere wereld**

## Voorwoord

Van harte welkom op de Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen.

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 ook dit jaar weer extra aandacht voor nieuw onderzoek vanuit de academische centra: vier centra in Nederland en Vlaanderen brengen vooraanstaand nieuw onderzoek voor het voetlicht.

Vaste programmaonderdelen zijn tumoren van de tractus digestivus en het mammacarcinoom. Daarnaast komen dit jaar nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van o.a. het pancreascarcinoom, het melanoom, hoofd- halstumoren en het schildklier carcinoom aan bod. De supportieve care sessie behandelt o.a. nieuwe inzichten bij de behandeling van osteoporose, cognitieve problemen en revalidatie na kankerbehandeling.

Nieuwe ontwikkelingen komen ook aan bod bij de proefschriftprijzen en de uitreiking van de Pieter de Mulder prijs. Wegens succes geprolongerd: aan het einde van de eerste dag is weer een interactieve casuïstiek gestuurde bespreking gepland.

## Doelgroep

De cursus is bedoeld voor internisten, medisch oncologen en andere specialisten die zich toelagen 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 AIOS in opleiding tot medisch oncoloog.

## Congressecretariaat

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



## Programma

### DONDERDAG 17 NOVEMBER 2011

09.55 Opening door E.W. Muller

**Tractus digestives:** Voorzitters L.V. Beerepoot, D.J. Richel

10.00 Wanneer genetisch testen in de digestieve oncologie?  
*N. Hoogerbrugge, UMC St Radboud, Nijmegen*

10.20 De plaats van EGRF inhibitie bij de behandeling van coloncarcinoom  
*C.J.A. Punt, UMC St Radboud, Nijmegen*

10.40 Pancreascarcinoom, lokaal uitgebreide en gemetastaseerde ziekte. Een update.  
*D.J. Richel, AMC, Amsterdam*

11.00 Hepatocellulair carcinoom diagnostiek en behandeling. State of the Art.  
*H.J. Metselaar, Erasmus MC, Rotterdam*

**Capita selecta:** Voorzitters J.B. Vermorken, E. Boven

11.50 Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van het melanoom  
*B. Neyns, UZ Brussel*

12.10 Virus-geassocieerde hoofd/halscarcinomen: een aparte entiteit?  
*J.B. Vermorken, UZ Antwerpen*

12.30 Antistolling in de oncologische patiënt; wie, hoe, wanneer?  
*K. Jochmans, UZ Brussel*

12.50 **Lunch**

**Beleid:** Voorzitters W.T.A. van der Graaf, J.J.M van der Hoeven

13.50 Commissie BOM: een update van de PASKWIL criteria  
*J.M. Kerst, NKI-AvL, Amsterdam*

14.10 Concentratie versus spreiding: ook voor medisch oncologen?  
*J.J.M. van der Hoeven, medisch centrum Alkmaar*

14.30 Kwaliteitsbewaking in de oncologie: wie neemt het voortouw?  
*V.C.G. Tjan-Heijnen, MUMC\*, Maastricht*

14.50 **Pauze**

**Onderzoek van eigen bodem:** Voorzitters A.J. Gelderblom, W.T.A. van der Graaf

Presentaties van top onderzoek van de volgende centra:

15.20 Cancer stem cells - a numbers game?  
*L. Vermeulen, AMC, Amsterdam*

15.40 Tamoxifen resistentie: the CYP2D6 story  
*V.O. Dezentjé, LUMC, Leiden*

16.00 Moleculaire beeldvorming van apoptose in oncologie: een kwestie van optimale timing?  
*C. Vangestel, UZ Antwerpen*

16.20 Molecular imaging with radiolabeled anti-HER2 nanobodies for improved diagnosis and follow-up of breast cancer  
*I. Vaneycken, UZ Brussel*

16.40 **Pauze**

**Interactieve sessie**

17.00 Gaan wij door of gaan wij niet door?  
Casuïstiek uit de dagelijkse praktijk  
*F.L.G. Erdkamp, Orbis Medisch en Zorgconcern, Sittard*  
*D.J. Richel, AMC, Amsterdam*

18.00 **Aperitief**

18.45 **Diner**

21.00 **Borrel**



**VOLLEDIG VERGOED**

## VOTRIENT: Vertraagt effectief de progressie van gevorderd niercelcarcinoom<sup>1</sup>

VOTRIENT is een nieuwe potente en selectieve tyrosine kinase remmer voor de 1<sup>e</sup> 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 maanden<sup>2</sup>
  - ☉ Cytokine voorbehandelde patiënten: 7.4 maanden vs 4.2 maanden<sup>2</sup>
  - ☉ Gecombineerde populatie: 9.2 maanden vs 4.2 maanden<sup>2</sup>
- ☉ Heeft een lage incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen inclusief vermoeidheid, hand-voet syndroom en mucositis/stomatitis<sup>2</sup>
- ☉ Behoudt bij patiënten de health-related quality of life<sup>2</sup>

NIEUW   
**Votrient**<sup>®</sup>  
 pazopanib

Januari 2011 0037

### VRIJDAG 18 NOVEMBER 2011

- 08.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)  
**Capita Selecta: Voorzitters E. Boven, P.C. de Jong**
- 09.30 MRI (van het rectumcarcinoom) voor de medisch oncoloog  
*M. Maas, MUMC+, Maastricht*
- 09.50 In de zon of uit de zon: het tweezijdige effect van zonlicht in de oncologie  
*H.J. van der Rhee, HagaZiekenhuis, Den Haag*
- 10.10 Diabetes en kanker  
*E.W. Muller, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*  
**Supportive care: Voorzitters J. De Grève, J.E.A. Portielje**
- 10.30 Denosumab versus bisfosfonaten in de oncologie  
*T. van den Wyngaert, UZ Antwerpen*
- 10.50 Cognitieve problemen bij en na behandeling voor kanker  
*W. Schrauwen, UZ Gent*
- 11.10 Revalidatie na kankerbehandeling  
*H.F.P. Hillen, MUMC+, Maastricht*
- 11.30 **Pauze**  
**Nieuwe ontwikkelingen: Voorzitters A.J. Gelderblom, H. Wildiers**
- 12.00 Pieter de Mulder prijs
- 12.10 Winnaars van het Oncologieproefschrift van het jaar
- 12.40 Nieuwe ontwikkelingen voor het schildklier carcinoom  
*P. Schöffski, UZ Leuven*
- 13.00 **Lunch**  
**Mammacarcinoom: Voorzitters V.F.J. Cocquyt en L.T. Vlasveld**
- 14.00 Wat moet de medisch oncoloog met de schildwachtklier?  
*J. van de Hage, NKI-AvL, Amsterdam*
- 14.20 HER2 positieve borstkanker: tijd voor geïndividualiseerde aanpak?  
*H. Wildiers, UZ Leuven*
- 14.40 Hormonen na borstkanker: nog altijd verboden?  
*L.V.A.M. Beex, UMC St Radboud, Nijmegen*
- 15.10 BRCA positief: wat nu?  
*J. De Grève, UZ Brussel*
- 15.30 **Sluiting**  
*J.J.M. van der Hoeven, voorzitter NVMO*





OKTOBER  
BORSTKANKER-  
MAAND



EN LATEN WE MENSEN MET PROSTAAT, LONG EN ALLE ANDERE VORMEN  
VAN KANKER OOK NIET VERGETEN!

AstraZeneca  
ONCOLOGY



**VELCADE**  
(bortezomib)

[www.velcade.nl](http://www.velcade.nl)

**VELCADE GECOMBINEERD MET MELPHALAN EN PREDNISON<sup>1,2</sup> GEEFT IN DE  
EERSTE LIJN EEN GROTE KANS OP COMPLETE RESPONS MET ALS GEVOLG:**

- 37,8 maanden\* tot de volgende behandeling
- 29 maanden\* geen behandeling nodig
- bijwerkingen veelal van voorbijgaande aard

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad.

© Janssen-Cilag B.V. - 02-2011 - 5034

Janssen-Cilag B.V.

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF **Janssen-Cilag**

## Algemene informatie

**Datum** Donderdag 17 en vrijdag 18 november 2011

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

### Accreditatie

De Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen 2011 zijn geaccrediteerd door:

- De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV): donderdag 6 punten, vrijdag 5 punten
- De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH): donderdag 5 punten, vrijdag 5 punten
- De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO): donderdag 6 punten, vrijdag 5 punten

### Webcast

De Oncologiedagen 2011 worden integraal (beeld, geluid en slides) opgenomen en achteraf beschikbaar gesteld als e-learning op internet via [www.nvmo.org](http://www.nvmo.org).

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

T/m 15 september 2011		Vanaf 16 september 2011	
Medisch specialisten	EUR 245	Medisch specialisten	EUR 290
Aio/Anio	EUR 165	Aio/Anio	EUR 210
Overige deelnemers	EUR 500	Overige deelnemers	EUR 500

### 1-dagsregistratie

Medisch specialisten/Aio/Anio	
donderdag of vrijdag	EUR 170
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 16 september 2011 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.

### Papendal taxi

De mogelijkheid bestaat om zelf een Papendal-taxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (minimaal 1 uur van te voren reserveren via telefoonnummer 026-474 22 95). Kosten zijn EUR 11. 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](mailto:e.muller@slingeland.nl)

Voor alle overige informatie:

 Congress Care  
Postbus 440  
5201 AK 's-Hertogenbosch  
Nederland  
Tel: +31 (0)73 - 690 14 15  
e-mail: [info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com)  
[www.congresscare.com](http://www.congresscare.com)

Prevent SREs	Departure	Arrival	Status/remarks
ZOMETAR	08:00	08:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	08:15	08:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	08:30	08:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	08:45	09:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	09:00	09:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	09:15	09:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	09:30	09:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	09:45	10:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	10:00	10:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	10:15	10:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	10:30	10:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	10:45	11:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	11:00	11:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	11:15	11:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	11:30	11:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	11:45	12:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	12:00	12:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	12:15	12:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	12:30	12:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	12:45	13:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	13:00	13:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	13:15	13:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	13:30	13:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	13:45	14:00	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	14:00	14:15	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	14:15	14:30	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	14:30	14:45	NO DELAY/READY TO USE
ZOMETAR	14:45	15:00	NO DELAY/READY TO USE

**HOOFDSPONSOREN:**



**EXPOSANTEN:**

- Abbott
- Alexion
- Amgen
- AstraZeneca
- Bayer Schering Pharma
- Boehringer Ingelheim
- Bristol-Myers Squibb
- Celgene
- Cephalon
- EISAI
- Entermed
- GlaxoSmithKline
- Instituut voor Hyperbare Geneeskunde
- Janssen
- Leo Pharma
- Lilly
- MA Medical
- Merck Serono
- Merck Sharp&Dohme
- Novartis
- Nycomed
- Pfizer
- PharmaMar
- Pierre Fabre
- ProStrakan
- Roche
- Sanofi-aventis
- Therabel
- Vifor Pharma

**NOVANURSES®**

De combinatie van Zometa® en Novanurses® biedt optimale zorg voor patiënten met botmetastasen. Zometa® vermindert het risico op botcomplicaties en de Novanurses® verpleegkundige komt aan huis om zorg te besteden aan de toediening van Zometa® én aan de patiënt.



Novartis Pharma B.V.  
 Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem  
 Postbus 241, 6800 LZ Arnhem  
 www.novartisoncology.nl



Voor productinformatie zie elders in het blad.  
 0911ZOM11158







# De kracht van Amgen Oncology™

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



**attack**



**defend**



**transform**



## Sprekers, voorzitters en commissieleden

Dr. L.V. Beerepoot  
St. Elizabeth Ziekenhuis  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 90151  
5000 LC Tilburg, Nederland

Dr. L.V.A.M. Beex  
UMC St Radboud  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen, Nederland

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

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

Dr. V.O. Dezentje  
LUMC  
Afd. Medische oncologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden

Dr. F.L.G. Erdkamp  
Orbis Medisch en Zorgconcern  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 5500  
6130 MB Sittard, Nederland

Prof.dr. A.J. Gelderblom  
LUMC  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden, Nederland

Dr. J. van de Hage  
NKI-AvL  
Afd. Heelkunde  
Postbus 90203  
1006 BE Amsterdam, Nederland

Prof. dr. H.F.P. Hillen  
Maastricht UMC+  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht, Nederland

Dr.ir. J.J.M. van der Hoeven  
medisch centrum Alkmaar  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 501  
1800 AM Alkmaar, Nederland

Prof.dr. N. Hoogerbrugge  
UMC St Radboud  
Afd. Antropogenetica  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen, Nederland

Prof.dr. K. Jochmans  
UZ Brussel  
Afd. Hematologie  
Laerbeeklaan 101  
1090 Brussel, België

Dr. P.C. de Jong  
Antonius Ziekenhuis  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 2500  
3430 EM Nieuwegein, Nederland

Dr. J.M. Kerst  
NKI-AvL  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 90203  
1006 BE Amsterdam, Nederland

Dr. M. Maas  
Maastricht UMC+  
Afd. Radiologie  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht, Nederland

Prof.dr. H.J. Metselaar  
Erasmus MC  
Afd. Maag- Darm- en Leverziekten  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam, Nederland

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

Prof. dr. B. Neyns  
UZ Brussel  
Afd. Medische Oncologie  
Laerbeeklaan 101  
B-1090 Brussel, België

Dr. J.E.A. Portielje  
HagaZiekenhuis  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 40551  
2504 LN Den Haag, Nederland

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

Dr. H.J. van der Rhee  
HagaZiekenhuis  
Afd. Dermatologie  
Postbus 40551  
2504 LN Den Haag, Nederland

Prof.dr. D.J. Richel  
Academisch Medisch Centrum  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam, Nederland

Prof.dr. P. Schöffski  
UZ Leuven  
Afd. Medische Oncologie  
Herestraat 49  
3000 Leuven, België

Dr. W. Schrauwen  
UZ Gent  
Afd. Medische Oncologie  
De Pintelaan 185  
9000 Gent, België

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

Dr. T. van den Wyngaert  
UZ Gent  
Afd. Nucleaire Geneeskunde  
De Pintelaan 185  
9000 Gent, België  
Prof. dr. H.M.W. Verheul  
VU Medisch Centrum  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam, Nederland

Dr. I. Vaneycken  
UZ Brussel  
Afd. Medische Oncologie  
Laerbeeklaan 101  
1090 Brussel, België

Dr. C. Vangestel  
Academisch Ziekenhuis  
Afd. Medische Oncologie  
Wilrijkstraat 10  
2650 Edegem, België

Dr. L. Vermeulen  
Academisch Medisch Centrum  
Afd. Medische oncologie  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam, Nederland

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  
Afd. Medische Oncologie  
Wilrijkstraat 10  
2650 Edegem, België

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. H. Wildiers  
UZ Leuven  
Afd. Medische Oncologie  
Herestraat 49  
3000 Leuven, België

## Wanneer genetisch testen in de digestieve oncologie?

N. Hoogerbrugge, UMC St Radboud, Nijmegen

Er wordt gesproken van erfelijk darmkanker als de genetische oorzaak van de darmkanker in de familie bekend is, voorbeelden hiervan zijn Lynch syndroom (HNPCC) en FAP. Daarnaast wordt gesproken van familiair darmkanker wanneer er tenminste een 3 maal verhoogd familiair risico is op darmkanker, maar de genetische oorzaak niet bekend is.

Preventie van darmkanker door colonoscopie bij mensen met een erfelijk of een familiair verhoogd risico op darmkanker blijkt enorm effectief te zijn. Prospectief onderzoek heeft laten zien dat colonoscopie met poliep verwijdering, darmkanker voorkomt, met respectievelijk 80 en 43%. En nog belangrijker dat het in beide groepen de sterfte vermindert met meer dan 60%. Alle reden dus om mensen met een erfelijk of familiair risico op darmkanker te identificeren.

Herkennen van mensen met een erfelijk of familiair risico op een gastrointestinale vorm van kanker blijkt zowel in theorie als in de praktijk lastiger dan gewenst. Zo wordt bijvoorbeeld slechts de helft van de mensen met een sterk verhoogd risico op erfelijke darmkanker als zodanig herkend.

Als vuistregel voor het herkennen van iemand die in aanmerking komt voor erfelijkheidsadvies kan het volgende schema worden gebruikt:

Type of Cancer	In this family			
	1 patient diagnosed at age under	2 patients 1th or 2nd degree aged under	3 patients 1th or 2nd degree ages	1 patient of any age and 1th degree relative with other cancer
Pancreas	45	70	Any Age	Melanoma any age
Colorectal	50	60	All 3 < 70	Endometrial < 70
Small Bowel	50	Any Age	Any Age	
Gastric	40	60	Any Age	Colorectal < 60
≥ 10 adenomas	70	Any Age	Any Age	

In het UMC St Radboud is een digitale test beschikbaar gesteld om mensen met een hoog risico op erfelijke darmkanker op te sporen. De test is gebaseerd op de CBO-richtlijn erfelijke darmkanker 2008. De test kan door een medisch specialist worden ingevuld, maar blijkt ook prima te kunnen worden gebruikt door een nursepractitioner, secretaresse of doktersassistente. In onderzoek bleek dat niet-medisch geschoolden met behulp van de digitale verwijstest 84% van de mensen met darmkanker een adequaat advies gaven, tegen 65% van de medisch specialisten die de verwijstest niet gebruikten. De test is te vinden op [www.umcn.nl/verwijzers](http://www.umcn.nl/verwijzers)

Voor patiënten is informatie te vinden over erfelijkheidsadvies, de gevolgen voor de familie, de colonoscopie (film, vaak gestelde vragen en achtergrondinformatie) via [www.umcn.nl/erfelijkedarmkanker](http://www.umcn.nl/erfelijkedarmkanker)

**Samenvattingen voordrachten  
Donderdag 17 november 2011**

## De plaats van anti-EGFR therapie bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

C.J.A. Punt, UMC St Radboud, Nijmegen

Cetuximab en panitumumab, resp. een chimeer en humaan antilichaam tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), hebben effectiviteit aangetoond bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (CRC). Het eerste positieve resultaat werd bereikt bij irinotecan-refractaire patiënten, in welke situatie cetuximab effectief was als monotherapie en in combinatie met opnieuw irinotecan (1). Daarna werd een significante winst in progressie-vrije overleving voor beide antilichamen aangetoond als monotherapie in laatste lijn, waarbij als gevolg van een verbod op cross-over alleen voor cetuximab een winst in totale overleving werd gevonden (2,3). Inmiddels was ook bekend geworden dat de effectiviteit voor anti-EGFR therapie beperkt was tot patiënten zonder een *Kras* mutatie, hetgeen in beide studies werd bevestigd (4,5). Vervolgens werd ook een meerwaarde van anti-EGFR therapie aangetoond in combinatie met chemotherapie in 2<sup>e</sup> lijn (6) en in 1<sup>e</sup> lijn (CRYSTAL en OPUS studies, 7-9). In al deze studies bleek anti-EGFR therapie niet werkzaam te zijn bij patiënten met een *Kras* mutatie, waarbij het opvallend was dat in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie er zelfs een nadelig effect op de overleving was. Dit effect is tot op heden niet waargenomen met irinotecan-bevattende schema's. Drie fase III studies hebben echter geen toegevoegde waarde voor cetuximab aan chemotherapie laten zien. De COIN studie (10) liet bij patiënten met een *Kras* wildtype tumor geen winst zien voor de toevoeging van cetuximab aan chemotherapie in 1<sup>e</sup> lijn, en de PICCOLO studie evenmin in 2<sup>e</sup> lijn (11). De NORDIC studie (12) toonde in 1<sup>e</sup> lijn ten aanzien van een correlatie van effectiviteit met *Kras* mutatiestatus zelfs een trend in omgekeerde richting, maar de statistiek van deze studie was niet berekend op een analyse van subgroepen op basis van *Kras* mutatiestatus. Een duidelijke oorzaak voor deze discrepantie van studieresultaten kan niet worden aangewezen. Wel zijn er inmiddels aanwijzingen dat patiënten met een *Kras* mutatie een heterogene groep vormen, waarbij patiënten met een codon 13 mutatie mogelijk toch voordeel van anti-EGFR therapie kunnen hebben (13). Ook de groep patiënten met een wildtype *Kras* tumor is heterogeen, tenslotte is anti-EGFR therapie slechts bij een minderheid van deze groep effectief. Binnen deze groep lijkt de effectiviteit beperkt tot patiënten met een BRAF wildtype tumor (14), hoewel BRAF mutatiestatus niet zozeer predictief als wel prognostisch bleek te zijn (15). Uit dit alles mag blijken dat de validering van een biomarker voor de algemene praktijk een complexe zaak is, hetgeen fraai wordt ondersteund door de waarneming dat *Kras* mutatie status in sommige studies wel en in andere studies geen prognostische waarde heeft. Recente reviews van prognostische/predictieve biomarkers bij het gemetastaseerd CRC laten zien dat er behoudens *Kras* mutatiebepaling bij anti-EGFR therapie geen bruikbare markers voor de algemene praktijk zijn (16,17). Hoewel de keuze van chemotherapie zeker van invloed is op het resultaat van behandeling bij patiënten met een *Kras* gemuteerde tumor en een interactie met chemotherapie dus waarschijnlijk maakt, kan op grond van de huidige gegevens geen voorkeur voor een chemotherapieschema worden gegeven bij patiënten met een *Kras* wildtype tumor. Tenslotte zijn er geen aanwijzingen dat de uitkomst van bepaling van de *Kras* mutatie in de primaire tumor (zoals meestal wordt verricht) anders zou zijn dan die in metastasen (18). De genoemde verschillen in resultaten van anti-EGFR therapie bij ogenschijnlijk vergelijkbare patiëntengroepen suggereren dat er analyses van veel grotere cohorten patiënten nodig zijn om hierin meer duidelijkheid te verschaffen.

Op dit moment kan worden gesteld dat anti-EGFR therapie een duidelijke meerwaarde heeft bij chemotherapie-refractaire patiënten met een *Kras* wildtype tumor. Anti-EGFR therapie zou ook in 2<sup>e</sup> lijn kunnen worden gebruikt, maar het feit dat in 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn geen winst in totale overleving wordt waargenomen in studies waarin cross-over werd toegestaan impliceert dat anti-EGFR therapie ook als monotherapie in 3<sup>e</sup> lijn gebruikt kan worden. Er zijn nog geen resultaten van vergelijkende studies bekend tussen chemotherapie plus anti-VEGF (bevacizumab) versus anti-EGFR therapie, en een vergelijking van studieresultaten (met alle gevaren van dien!) toont geen evident voordeel voor één van beide strategieën. Daar anti-VEGF therapie in tegenstelling tot anti-EGFR therapie in latere lijn minder effectief is, heeft anti-VEGF therapie in 1<sup>e</sup> lijn de voorkeur bij patiënten die in aanmerking lijken te komen voor meerdere lijnen van therapie, zodat deze patiënten uiteindelijk optimaal van alle beschikbare middelen kunnen profiteren. Bepaling van de *Kras* mutatiestatus dient te geschieden wanneer een patiënt voor anti-EGFR therapie in

aanmerking komt. Er lijkt geen verschil in effectiviteit of toxiciteit tussen de beide anti-EGFR antilichamen, met uitzondering van het optreden van allergische reacties dat overigens ook bij cetuximab beperkt is. Een vergelijkende studie tussen cetuximab en panitumumab is gaande. Beide middelen kunnen met een 2-wekelijks schema gegeven worden.

Op grond van een vergelijking van studieresultaten lijkt anti-EGFR therapie een wat grotere kans op een objectieve remissie te geven, waardoor chemotherapie plus anti-EGFR therapie wordt gepropageerd als neoadjuvante therapie bij patiënten met irresectabele metastasen die beperkt zijn tot de lever en die na downsizing resectabel zouden kunnen worden. Hierbij moet worden aangetekend dat de meting van een respons aan bias onderhevig is en in de meeste studies niet is gevalideerd door een onafhankelijke beoordeling, en dat een hoger responspercentage niet automatisch hoeft te resulteren in een hoger resectiepercentage. Voorts bestaat er geen consensus over het vaststellen van resectabiliteit, hetgeen een vergelijking van de resultaten van verschillende studies bemoeilijkt. Met chemotherapie in combinatie met cetuximab zijn goede resultaten gemeld (19), in welke studie overigens het ontbreken van consensus over resectabiliteit fraai werd aangetoond. Er zijn geen studies die prospectief de waarde van anti-VEGF en anti-EGFR therapie met elkaar hebben vergeleken, en chemotherapie plus anti-VEGF therapie lijkt op grond van fase II resultaten ook veilig en effectief in deze setting te kunnen worden gebruikt. (20,21). Daar neoadjuvante therapie slechts bij een minderheid van patiënten leidt tot resectabiliteit, en deze groep patiënten vaak in aanmerking komt voor meerdere lijnen van therapie, zou men op grond van eerdergenoemde argumenten een voorkeur kunnen hebben voor anti-VEGF in neoadjuvante schema's. De DCCG heeft een studie in ontwikkeling (CAIRO5) die de waarde van anti-VEGF en anti-EGFR therapie in deze setting prospectief gaat onderzoeken.

#### Referenties

1. Cunningham et al. NEJM 2004
2. Jonker et al. NEJM 2009
3. Van Cutsem et al. J Clin Oncol 2009
4. Karapetis et al. NEJM 2008
5. Amado et al. J Clin Oncol 2008
6. Peeters et al. J Clin Oncol 2010
7. Van Cutsem et al. NEJM 2009
8. Bokemeyer et al. J Clin Oncol 2009
9. Douillard et al. J Clin Oncol 2010
10. Maughan et al. Lancet 2011
11. Seymour et al. ASCO 2011
12. Tveit et al. ESMO 2010
13. De Roock et al. JAMA 2010
14. DiNicolantonio et al. J Clin Oncol 2008
15. Tol et al. NEJM 2009
16. Koopman et al. Eur J Cancer 2009
17. Tol et al. Eur J Cancer 2010
18. Knijn et al. Br J Cancer 2011
19. Folprecht et al. Lancet Oncol 2010
20. Gruenberger et al. J Clin Oncol 2008
21. Bertolini et al. Br J Cancer 2011

## Notities

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Pancreascarcinoom, lokaal uitgebreide en gemetastaseerde ziekte. Een update

D.J. Richel, AMC, Amsterdam

### Inleiding en epidemiologie

In 2006 werden in Nederland ongeveer 1750 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom gediagnostiseerd. De incidentie is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0,5 - 3,6 per 100.000 voor personen jonger dan 50 jaar tot 55,9 - 89,2 per 100.000 voor personen ouder dan 75 jaar. Op basis van gegevens uit het recent verschenen signaleringsrapport (KWF) is de te verwachten incidentie in 2020, 2300 per jaar.

Zonder therapie is de mediane overleving na diagnose 4 tot 6 maanden. Indien een in opzet curatieve resectie verricht kan worden, is de 5-jaars overleving 10 à 20%. Het percentage patiënten dat bij presentatie in aanmerking komt voor een resectie met curatieve intentie is met 20% echter laag.

### Pathologie

90% van de pancreastumoren zijn van ductale type waarvan 78% zijn gelokaliseerd in de kop en 22 % in corpus en staart van de pancreas. Frequent voorkomende genetische aberraties zijn: mutaties van *Kras*, *p16*, *p53*, en *DPC4*, 90%, 90%, 75%, 55%, respectievelijk.

Chronische pancreatitis is een belangrijke risicofactor. In 7-10% van de gevallen is er sprake van een hereditaire vorm (*p16*, *BRCA2*, en *STK11*). Daarnaast hebben patiënten met een positieve familieanamnese een 2 x hogere kans om pancreascarcinoom te krijgen.

Enkele zeldzame vormen van pancreascarcinoom (< 10%) worden hier niet besproken, gezien het tot nu ontbreken van behandelconsequenties.

Het pancreascarcinoom wordt gekenmerkt door een uitgesproken desmoplastische reactie en geringe vascularisatie, factoren die mogelijk een belangrijke rol spelen bij chemotherapieresistentie. Een pancreascarcinoom bestaat vaak uit maar 10% tumorcellen en de rest is fibrose en matrixmoleculen. Indien sprake is van een niet resectabele tumor dient de diagnose pancreascarcinoom cytologisch op histologische te worden bevestigd, ook indien kliniek en beeldvorming suggestief zijn voor de diagnose. Ook indien besloten wordt een resectabele of bordeline tumor preoperatief te behandelen is een bevestiging van de diagnose noodzakelijk. Alhoewel een hypovasculaire laesie een sterke aanwijzing is voor een pancreascarcinoom dienen pancreatitis (met name de auto-immuun vorm),neuroendocriene tumoren, metastasen, en lymfoetoculaire maligniteiten te worden uitgesloten.

### Multidisciplinaire besluitvorming en behandeling

Ter zake kundige radiologen en chirurgen zijn een must voor een zorgvuldige beoordeling van resectabiliteit. Zo'n team kan alleen maar goed functioneren in een centrum waar veel pancreastumoren worden gezien. Het feit dat operatie gerelateerde mortaliteit in hoog volume centra onder de 5% en in laag volume ziekenhuizen rond de 15-25% ligt benadrukt de noodzaak deze ingrepen alleen in gespecialiseerde centra te laten plaats vinden. Dit heeft niet alleen te maken met de expertise van een chirurg maar met de hele infrastructuur.

### Neoadjuvante chemoradiatie (CRT) bij resectabele tumoren

Een aantal niet gerandomiseerde studies beschrijven de resultaten van neoadjuvante CRT bij patiënten met een primair resectabele tumor (ref). Hoewel de resultaten in sommige studies een voordeel van neoadjuvante CRT suggereren kan bias door selectie de uitkomst aanzienlijk hebben vertekend. Er is slechts één RCT met maar 42 patiënten waarbij preoperatieve CRT met gemcitabine werd vergeleken met chirurgie alleen. In deze studie werd geen overlevingswinst gevonden voor patiënten die preoperatief werden behandeld met CRT [Nakamori, 2006]. Binnenkort zal in Nederland een studie worden gestart waarbij bij resectabele tumoren gerandomiseerd worden tussen chemoradiatie gevolgd door resectie en resectie alleen.

### Inductie behandeling bij irresectabele of bordeline resectabele tumoren

5-Fluorouracil en gemcitabine zijn veel gebruikte radiosensitizers bij het pancreascarcinoom. Neoadjuvant studie met CRT (zie boven) hebben laten zien dat gemcitabine waarschijnlijk een betere radiosensitizer is dan 5-FU [Scodan 2009, Hsu 2010]

Het lastige bij het interpreteren van studies bij patiënten met irresectabele of borderline resectabele tumoren is het feit dat verschillende criteria voor borderline en irresectabel werden gebruikt. Observationale en fase II studies bij patiënten met irresectabele of borderline resectabele tumoren suggereren een 'downstaging' effect van CRT, waarbij een herevaluatie van resectabiliteit wordt geadviseerd na 2 tot 3 maanden. Gillen et al. publiceerde een uitgebreide meta-analyse van III studies waarin primaire chemoradiotherapie was toegepast, zo mogelijk gevolgd door resectie. In 56 van de III studies betrof het patiënten met irresectabele tumoren. In deze 56 studies ondergingen 33,2% van de patiënten een succesvolle resectie. In deze meta-analyse werd na preoperatieve chemoradiotherapie een hoog R0 resectiepercentage (79,2%) en een mediane overleving van 20,5 maanden gevonden [Gillen, 2010]. **Voor borderline resectabele tumoren (criteria zie richtlijn) is neoadjuvante CRT mogelijk een zinvolle strategie met de potentie resectabiliteit te bereiken.**

### Adjuvante CRT

Het succes van de chirurgische behandeling van het pancreascarcinoom wordt beperkt door het ontstaan van een lokaal recidief en metastasen op afstand. Om deze overleving te verbeteren is de adjuvante behandeling na resectie onderzocht in een aantal studies.

In de gerandomiseerde EORTC 40891 studie [Smeenk 2007] werd een trend doch geen significant verschil aangetoond voor de patiënten die adjuvante CRT kregen (p=0,09)

In de gerandomiseerde ESPAC-1 studie [Neoptolemos, 2004] werden een significant overlevingsvoordeel voor adjuvant 5-FU gevonden, terwijl CRT mogelijk zelfs een nadelig effect op overleving liet zien.

Belangrijke punten van kritiek op deze studies waren: de slechte logistiek, het gebrek aan kwaliteitscontrole van pathologie en radiotherapie, en de split course radiotherapie (een schema dat nu obsoleet is). In de EORTC 40013 study [van Laethem 2010] werden gemcitabine en CRT + gemcitabine vergeleken, in deze kleine studie werd geen nadelig effect van CRT zien, mogelijk wel een voordeel op lokale controle (overleving was geen eindpunt van deze studie).

**Samenvattend kan dus gesteld worden dat de data tegenstrijdig zijn, de uitvoering van de studies matig, en/ of patiëntenaantallen te gering. Met deze gegevens kan CRT niet worden aanbevolen na resectie.**

### Adjuvante Chemotherapie

De hierboven genoemde ESPAC-1 studie liet een significante betere overleving zien van op 5-FU gebaseerde chemotherapie. In de CONKO-001 studie werden 368 patiënten gerandomiseerd tussen aanvullend gemcitabine of observatie na curatieve resectie. Een significant betere ziekte vrije overleving, het primaire eindpunt van deze studie, werd gevonden voor de gemcitabine groep (13,4 vs 6,9 maanden, p<0,001) [Oettle, 2007]. Bij een langere follow-up periode van deze studie, die gepresenteerd is op de ASCO 2008 was echter ook de overleving significant beter ten gunste van de gemcitabine groep [Neuhaus, ASCO 2008]. Ook in de studie van Ueno et al. werd een verbetering gevonden van de mediane ziektevrije overleving (11,4 vs 5,0 maanden) en de mediane overleving (22,3 vs 18,4) maanden na aanvullende behandeling met gemcitabine na curatieve chirurgie voor zowel R0 als R1 geresecteerde pancreascarcinomen [Ueno, 2009].

In de ESPAC-3 studie, waarbij gerandomiseerd werd tussen adjuvante 5-FU en gemcitabine werd geen overlevingsverschil aangetoond, wel meer toxiciteit ten nadele van 5-FU [Neoptolemos, 2010].

**Op basis van deze gegevens kan worden gesteld dat adjuvante behandeling met gemcitabine een plaats heeft na R0 en R1 resecties en dat mogelijk 5-FU gelijkwaardig is maar meer toxiciteit geeft.**

**Palliatieve CRT of chemotherapie voor het niet resectabele en/of gemetastaseerde pancreascarcinoom.**

### Chemoradiotherapie

In de meest recente kwalitatieve systematische review werden twee systematische reviews, 13 gerandomiseerde trials en 10 niet gerandomiseerde studies geïncludeerd en werd specifiek naar de waarde van chemoradiotherapie bij de behandeling van lokaal irresectabel, niet gemetastaseerd pancreascarcinoom gekeken [Huguet, 2009].

**Er werd gevonden dat chemoradiotherapie beter was dan best supportieve care en beter dan radiotherapie alleen, maar niet beter dan chemotherapie alleen doch wel een hogere toxiciteit en gevolge had.**

Prospectieve fase II studies en observationele studies geven aanwijzingen dat met chemoradiotherapie een duurzame en goede pijnpalliatie kan worden bereikt [Ceha, 2000, Azria, 2002]

### Chemotherapie

In een review met 8 RCTs werd best supportieve care vergeleken met chemotherapie bij patiënten met lokaal inoperabele of gemetastaseerde ziekte. In beide groepen werd een betere overleving gevonden (p=0,04) en een lagere 1 jaars mortaliteit (p<0,00001) bij patiënten die behandeld werden met chemotherapie [Sultana, 2007].

Sinds de publicatie van Burris in 1997 kan gemcitabine nog steeds als de standard behandeling worden beschouwd. Vele gerandomiseerde studies hebben geen overlevingswinst laten zien voor gemcitabine chemotherapie combinaties vergeleken met gemcitabine alleen, uitgezonderd voor de combinatie gemcitabine + erlotinib [Moore 2007]. In deze fase III studie werd een significant overlevingsvoordeel voor de erlotinib/gemcitabine combinatie aangetoond. (HR, 0,82; 95% CI 0,69 - 0,99; p = 0,038). Het verschil in mediane overleving was echter zeer beperkt, 6,24 maanden voor de combinatie versus 5,91 maanden voor gemcitabine alleen. Gezien dit geringe overlevingsvoordeel kan de combinatie met erlotinib niet als klinisch relevant worden beschouwd. Alhoewel in individuele RCTs geen overlevingsvoordeel voor gemcitabine combinaties kan worden aangetoond blijkt uit enkele meta-analyses dit wel het geval te zijn (Hu 2011), met name voor combinaties met 5-FU/capecitabine and oxaliplatin. Dit betekent dat mogelijk voor bepaalde sub-groepen patiënten combinatie chemotherapie behandelingen met gemcitabine een voordeel zou kunnen hebben, alleen is het tot op heden niet mogelijk deze subgroepen te definiëren.

Een geheel andere strategie waarbij het paradigma dat alle chemotherapie voor pancreascarcinomen gemcitabine "based" moet zijn is recent gepubliceerd. (Conroy 2011).

In deze RCT werden patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom gerandomiseerd tussen FOLFIRINOX en gemcitabine. In deze studie bedroeg de mediane overleving voor de FOLFIRINOX groep 11,1 maanden en 6,8 maanden voor de Gemcitabine groep (HR 0,57 95%CI 0,45-0,73, p<0.001). Deze resultaten kunnen als opmerkelijk worden beschouwd.

Belangrijk is wel dat het een zeer geselecteerde patiëntenpopulatie betrof (een optimale PS, relatief weinig carcinomen gelokaliseerd in de pancreaskop (38%), en slechts 15% van de patiënten had een biliaire stent). Daarnaast was de toxiciteit aanzienlijk, 45% had ondersteuning nodig met neulasta!

**Concluderend kan gezegd worden dat voor het merendeel van de patiënten gemcitabine nog steeds de standaard is en dat voor een kleine subgroep (ongeveer 10-15%) FOLFIRINOX overwogen kan worden.**

### Nieuwe ontwikkelingen

Deze zullen in belangrijke mate afhankelijk zijn van het vinden van cruciale ontregelde targets en de mogelijkheid deze therapeutisch te beïnvloeden. Het hebben van een cruciale target is één het vinden van een geschikte drug is twee. Zo is het pancreascarcinoom afhankelijk van gemuteerd Kras, doch deze target is tot op heden niet "drugable".

Potentiële targets voor behandeling van pancreaskanker zijn zowel intra-cellulair als extra-cellulair (matrix) gelegen. De desmoplastische hypovasculaire matrix speelt waarschijnlijk een belangrijke rol bij kankerprogressie, drug- en radiotherapieresistentie, en preservatie van kankerstemcellen. Recent zijn enkele drugs ontwikkeld die met name ingrijpen op de interactie tussen kankercellen en de matrix. De belangrijkste zijn: Hedgehog inhibitors en Nab-paclitaxel.

Een van de meest in het oogspringende ontwikkelingen is nab-paclitaxel (abraxane), een albumine gebonden formulering van paclitaxel. In een studie van von Hoff (2011) werd bij gemetastaseerde patiënten in eerste lijn een response rate gezien van 48% en een mediane overleving van 12,2 maanden (abraxane 125mg/m2) in combinatie met gemcitabine. Alhoewel het een kleine groep patiënten betrof, is dit de hoogste response rate ooit. Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat met name tumoren met een hoge SPARC expressie, een matrix molecuul, gevoelig zijn voor abraxane.

Albumine gebonden paclitaxel heeft een sterke affiniteit voor SPARC hetgeen verantwoordelijk zou zijn

voor de hoge concentraties abraxane die in tumoren worden gevonden. Daarnaast zou de desmoplastische reactie in de tumor afnemen ("de matrix collapse"), hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor het feit dat niet alleen abraxane, maar ook gemcitabine in hogere concentraties in pancreastumoren wordt gevonden. Deze gegevens zijn uitermate preliminair, doch mogelijk gloort er licht aan de horizon voor pancreascarcinomen. Op dit moment loopt een fase III studie: gemcitabine vs gemcitabine + abraxane. Een ander interessant geneesmiddel voor de behandeling van pancreaskanker is ganitumab (AMG 479), een MoAb tegen de IGF1R. In een gerandomiseerde fase II studie werd een significante toename van progressievrije overleving gezien (5,1 vs 2,1 mnd, p=0.07) en een trend voor een verlengde overleving (8.7 vs 5,9 mnd, p=0,12) voor ganitumab + gemcitabine ten opzichte van gemcitabine. Inmiddels is een fase III studie gestart. Ook hier is dus het wachten op.

#### Referenties

1. Azria. *Pancreas* 2002;25:360
2. Burris *J Clin Oncol* 1997;15:2403
3. Cea *Cancer* 2000;89:2222
4. Conroy. *New Engl J Med* 2011;364:1817
5. Gillen. *Plos Med* 2010;7:e1000267
6. Huguet. *J Clin Oncol* 2009;27:2269
7. Hsu. *Ann surg Oncol* 2010;17:981
8. Hu. *J Hematol* 2011;4:11
9. v Leathem. *J Clin Oncol* 2010;28:4450
10. Moore *J Clin Oncol* 2007;25:1960
11. Nakmori. *Dig Dis Sci* 1995;40:696
12. Neoptolemos. *NEJM* 2004;350:1200
13. Neoptolemos. *JAMA* 2010;304:1073
14. Neuhaus *J Clin Oncol* 2008;26:abstract LBA 4564
15. Oettle. *JAMA* 2007;297:267
16. Scodan. *Ann Oncol* 2009;20:1387
17. Smeenk. *Ann Surg* 2007;246:734
18. Sultana. *J Clin Oncol* 2007;25:2607
19. Von Hoff. *J Clin Oncol* 2011 (pub ahead of print 3 okt 2011)

## Hepatocellulair carcinoom: epidemiologie, diagnostiek en behandeling anno 2011 (gezien door het oog van een hepatoloog)

H. Metselaar, Erasmus MC, Rotterdam

Na long en maagkanker, is hepatocellulair carcinoom (HCC) in de wereld de meest voorkomende doodsoorzaak door kanker. Jaarlijks worden bij 0.5 tot 1 miljoen mensen HCC vastgesteld. De hoogste incidentie is in Zuidoost-Azië. De incidentie van HCC in Nederland is laag, maar neemt wel toe in de laatste jaren. Recent epidemiologisch onderzoek toont aan dat de incidentie van HCC onder mannen is toegenomen naar 2.8/100.000/jaar. Onder vrouwen is de incidentie niet toegenomen (0.6/100.000/jaar). Het risico op het ontstaan van HCC is sterk verhoogd door de aanwezigheid van een chronische infectie met hepatitis B of C virus en bij patiënten met een levercirrose. HCC wordt soms gezien in een niet-cirrotische lever zonder dat er sprake is van een infectie met HBV of HCV.

HCC wordt voorafgegaan door een of meerdere macronodulaire haarden met dysplasie. De klinische presentatie van een HCC is zeer wisselend en vaak aspecifiek. Steeds vaker wordt een HCC vastgesteld bij patiënten, die routinematig een afbeeldend onderzoek van de lever ondergaan. De diagnose HCC wordt gesteld op basis van een verhoogd alfa-foetoproteïne (AFP; > 400 ng/ml) of een specifiek beeld bij een 4-fasen CT-scan of MRI. Ook echografisch onderzoek met contrast kan helpen bij het stellen van de diagnose. Een leverbiopsie is zelden noodzakelijk om de diagnose te stellen. De screening van risicogroepen, bv. door een tot twee maal per jaar een echografie van de lever, wordt aanbevolen.

De staging van de HCC, de aard en ernst van de levercirrose (wel of niet portale hypertensie) en de algemene conditie van de patiënt bepalen de behandelingsmogelijkheden van de patiënt. In de onderstaande figuur staat een veel gebruikt schema, dat hierbij behulpzaam kan zijn.

De enige curatieve behandeling van het HCC is een chirurgische resectie, hetzij partieel dan wel volledig en gevolgd door een levertransplantatie. Om voor een levertransplantatie in aanmerking te komen moet de patiënt voldoen aan de zogeheten Milan criteria. Dit betekent 1 haard < 5 cm of maximaal 3 haarden < 3 cm en ontbreken van macroscopische vaso-invasieve groei of extra-hepatische uitbreiding. Tussen 1988 en 2011 zijn in Rotterdam 700 levertransplantaties uitgevoerd. Bij 74 patiënten was HCC de primaire indicatie voor de transplantatie. De tumor vrije overleving wordt vooral bepaald door de aan of afwezigheid van micro-invasieve groei in de geëxplanteerde lever. Bij patiënten zonder micro-invasieve groei is de 5 jaar tumor vrije overleving 65 %. Bij de patiënten met micro-invasieve groei is deze significant lager (25 %).

De overige therapieën, zoals TACE of RFA zijn een aanvulling op chirurgie, ter overbrugging naar een levertransplantatie dan wel palliatief. Recent is hierbij gekomen de behandeling met sorafenib, een multikinase remmer van de VEGF receptor, PDFR receptor en Raf. In een grote placebo gecontroleerde studie is aangetoond dat sorafenib een significante verlenging van de overleving geeft met een acceptabele toxiciteit.

In de presentatie zal een overzicht gegeven worden over de epidemiologie, diagnostiek en behandeling van het HCC anno 2011.



function. CTLA4 blocking monoclonal antibodies such as ipilimumab and tremelimumab have been used to treat patients with advanced melanoma.

While tremelimumab failed to demonstrate a survival advantage as compared to DTIC chemotherapy in a 1st-line setting, ipilimumab demonstrated to improve the survival of patients with advanced melanoma in two randomized phase III trials [20-22]. Ipilimumab produces objective tumor responses in 4.2-11% of patients with chemotherapy refractory melanoma [23]. Tumor responses however may occur with atypical features and specific response criteria (immune-related response criteria, irRC) were proposed to capture the true activity of this innovative therapy. Four distinct response patterns are observed: (a) shrinkage in baseline lesions, without new lesions; (b) durable stable disease (in some patients followed by a slow, steady decline in total tumor burden); (c) response after an increase in total tumor burden; and (d) response in the presence of new lesions. All patterns were associated with favorable survival in a pooled analysis [24]. Treatment with anti-CTLA4 mAb is associated with a unique spectrum of so called autoimmune related adverse events (irAE). Because taking the brakes off the immune system happens not just within the tumor but also within organs that are protected from autoimmunity by CTLA4. Objective responses and sometimes also stabilization of disease are durable in many patients, with the majority lasting longer than two years and a very low hazard ratio for death beyond 2-years. Similar activity as observed outside the central nervous system is seen with ipilimumab against melanoma brain metastases [25]. A pivotal phase III trial in patients with pretreated melanoma has led to the registration of ipilimumab by the FDA and a positive opinion by CHMP (EU). In this study a total of 676 HLA-A\*0201-positive patients with unresectable stage III or IV melanoma, whose disease had progressed while they were receiving therapy for metastatic disease, were randomly assigned, in a 3:1:1 ratio, to receive ipilimumab plus gp100, ipilimumab alone, or gp100 alone [26]. Ipilimumab, at a dose of 3 mg per kilogram of body weight, was administered with or without gp100 every 3 weeks for up to four treatments (induction). Eligible patients without progression after 24 weeks following the initiation of treatment could receive reinduction therapy at the time of documented disease progression. Grade 3 or 4 immune-related adverse events occurred in 10 to 15% of patients treated with ipilimumab and in 3% treated with gp100 alone. There were 14 deaths related to the study drugs (2.1%), and 7 were associated with immune-related adverse events. The median overall survival was 10.0 months among patients receiving ipilimumab plus gp100, as compared with 6.4 months among patients receiving gp100 alone (hazard ratio for death, 0.68; P<0.001). The median overall survival with ipilimumab alone was 10.1 months (hazard ratio for death in the comparison with gp100 alone, 0.66; P=0.003). No difference in overall survival was detected between the ipilimumab groups (hazard ratio with ipilimumab plus gp100, 1.04; P=0.76).

A second phase III study evaluated dacarbazine versus dacarbazine in combination with ipilimumab (administered at a dose of 10 mg per kilogram IV every 3 weeks for a total of 4 administrations, followed by ipilimumab maintenance administrations every 12 weeks in patients free from progression) in 502 patients with previously untreated metastatic melanoma. Grade 3 or 4 adverse events occurred in 56.3% of patients treated with ipilimumab plus dacarbazine, as compared with 27.5% treated with dacarbazine and placebo (P<0.001). The types of adverse events were consistent with those seen in prior studies of ipilimumab; however, the rates of elevated liver-function values were higher and the rates of gastrointestinal events were lower than expected on the basis of prior studies. No drug-related deaths or gastrointestinal perforations occurred in the ipilimumab-dacarbazine group. Overall survival was significantly longer in the group receiving ipilimumab plus dacarbazine than in the group receiving dacarbazine plus placebo (11.2 months vs. 9.1 months, with higher survival rates in the ipilimumab-dacarbazine group at 1 year (47.3% vs. 36.3%), 2 years (28.5% vs. 17.9%), and 3 years (20.8% vs. 12.2%) (hazard ratio for death, 0.72; P<0.001). Recruitment to an adjuvant study in European patients with stage III disease comparing ipilimumab to placebo has been completed, and a second adjuvant study conducted in the US, will compare ipilimumab to interferon.

Antigen specific immunotherapy (ASCI) using the MAGE-A3/AS15 protein vaccine was demonstrated to have single agent activity in selected patients with good prognosis advanced melanoma. A randomized phase III study in stage III patients (DERMA) has investigated this ASCI in the adjuvant setting.

#### Therapeutic targeting of mutated oncogenes in melanoma

Around 50% of melanomas have mutations in the BRAF gene, specifically the V600 codon is a hot-spot for activating mutations (V600E or K mutations being the most common genetic alterations). A complementary

15% of tumors have mutations in N-RAS and about 10-30% of patients with mucosal or acral/lentiginous melanomas have amplifications or mutations in c-KIT. Melanomas mutated in c-KIT however represent less than 1% of the total population of melanoma patients in the Caucasian population but are more prevalent in Asia, particularly in India and China.

BRAF and c-KIT mutations are not distributed randomly across all clinical types of melanoma. Tumors in moles or in non-chronic sun-damaged skin (e.g. trunk) are more likely to have BRAF mutations, but never have c-KIT mutations. Tumors originating on acral/lentiginous or mucosal areas are more likely to have c-KIT amplification and/or mutations. Tumors that have c-KIT mutations are sensitive to inhibitors of c-KIT such as imatinib, sunitinib or nilotinib [27, 28]. An international phase III trial comparing nilotinib versus DTIC in patients with c-KIT mutated mucosal melanomas is ongoing at present.

Initial studies to determine whether BRAF inhibitors had activity in melanoma did not select by mutational status and evaluated sorafenib, which is a low-affinity small molecule BRAF inhibitor. Despite the absence of anti tumor activity in phase II clinical trials, sorafenib was evaluated in combination with cytotoxic therapy (carboplatin/paclitaxel) in two randomized phase III trials. Both trials were negative.

A major breakthrough in the treatment of BRAF V600-mutant melanoma was achieved with two highly specific BRAF V600-mutant targeted small molecules, vemurafenib (PLX4032) and dabrafenib (GSK2118436). Both drugs have shown impressive objective tumor response rates (50-80% BORR) in selected patients with BRAF V600-mutant melanoma [29, 30]. Both drugs are administered orally on a continuous daily administration regimen. Both molecules are associated with class-specific toxicity, including inflammatory arthralgia, fatigue, alopecia, photosensitivity, and dermatitis (incl. neutrophilic paniculitis), and palmar-plantar hyperkeratosis. The most intriguing side-effect are secondary cutaneous tumors including papillomas, keratoacanthoma or squamous-cell carcinoma. Secondary skin tumors occur in about one-quarter of patients with a peak in incidence during the first two months of therapy and require local treatment by a dermatologist. No cases of metastatic secondary tumors have been reported so far.

A phase III randomized clinical trial compared vemurafenib with dacarbazine in 675 patients with previously untreated, metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation [31]. Patients were randomly assigned to receive either vemurafenib (960 mg orally twice daily) or dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> area intravenously every 3 weeks). Response rates were 48% for vemurafenib and 5% for dacarbazine. Thirty-eight % of patients required dose modification because of toxic effects. At 6 months, overall survival was 84% (95% confidence interval [CI], 78 to 89) in the vemurafenib group and 64% (95% CI, 56 to 73) in the dacarbazine group. In the interim analysis for overall survival and final analysis for progression-free survival, vemurafenib was associated with a relative reduction of 63% in the risk of death and of 74% in the risk of either death or disease progression, as compared with dacarbazine (P<0.001 for both comparisons).

#### References

1. Balch, C., et al., *Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification*. J Clin Oncol, 2009.
2. Thompson, J., R. Scolyer, and R. Kefford, *Cutaneous melanoma*. Lancet. 365(9460): p. 687-701.
3. Garbe, C. and T. Eigentler, *Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006*. Melanoma Res, 2007. 17(2): p. 117-27.
4. Middleton, M., et al., *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma*. J Clin Oncol, 2000. 18(1): p. 158-66.
5. Avril, M., et al., *Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study*. J Clin Oncol, 2004. 22(6): p. 1118-25.
6. Hodi, F.S., et al., *Phase III study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma*. Am J Clin Oncol, 2002. 25(3): p. 283-6.
7. Chapman, P.B., et al., *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 1999. 17(9): p. 2745-51.
8. Ives, N., et al., *Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients*. J Clin Oncol, 2007. 25(34): p. 5426-34.
9. Atkins, M., et al., *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. J Clin Oncol, 1999. 17(7): p. 2105-16.
10. Keilholz, U., *CTLA-4: negative regulator of the immune response and a target for cancer therapy*. J Immunother, 2008. 31(5): p. 431-9.



11. Rosenberg, S., J. Yang, and N. Restifo, *Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines*. Nat Med, 2004. 10(9): p. 909-15.
12. Atallah, E. and L. Flaherty, *Treatment of metastatic malignant melanoma*. Curr Treat Options Oncol, 2005. 6(3): p. 185-93.
13. Moschos, S., et al., *Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses*. J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 3164-71.
14. Verma, S., et al., *Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma*. Cancer, 2006. 106(7): p. 1431-42.
15. Eggermont, A., et al., *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial*. Lancet, 2008. 372(9633): p. 117-26.
16. Atkins, M.B., et al., *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. J Clin Oncol, 1999. 17(7): p. 2105-16.
17. Sabatino, M., et al., *Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy*. J Clin Oncol, 2009. 27(16): p. 2645-52.
18. Schwartztruber, D.J., et al., *gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma*. N Engl J Med, 2011. 364(22): p. 2119-27.
19. Sullivan, R.J., et al., *A single center experience with high-dose (HD) IL-2 treatment for patients with advanced melanoma and pilot investigation of a novel gene expression signature as a predictor of response*. ASCO Meeting Abstracts, 2009. 27(15S): p. 9003.
20. Ribas, A., et al., *Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma*. ASCO Meeting Abstracts, 2008. 26(15\_suppl): p. LBA9011.
21. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. 363(8): p. 711-23.
22. Robert, C., et al., *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2011. 364(26): p. 2517-26.
23. Wolchok, J.D., et al., *Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study*. Lancet Oncol, 2009.
24. Wolchok, J.D., et al., *Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria*. Clin Cancer Res, 2009. 15(23): p. 7412-20.
25. Lawrence, D.P., et al., *Phase II trial of ipilimumab monotherapy in melanoma patients with brain metastases*. ASCO Meeting Abstracts, 2010. 28(15\_suppl): p. 8523.
26. Hodi, F.S., et al., *Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma*. N Engl J Med, 2010.
27. Carvajal, R.D., et al., *KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma*. JAMA, 2011. 305(22): p. 2327-34.
28. Guo, J., et al., *Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification*. J Clin Oncol, 2011. 29(21): p. 2904-9.
29. Flaherty, K.T., et al., *Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. 363(9): p. 809-19.
30. Kefford, R., et al., *Phase III study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors*. ASCO Meeting Abstracts, 2010. 28(15\_suppl): p. 8503.
31. Chapman, P.B., et al., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med, 2011. 364(26): p. 2507-16.

## Antistolling in de oncologische patiënt: wie, hoe en wanneer?

K. Jochmans, Universitair Ziekenhuis Brussel, België

De nauwe relatie tussen kanker en trombose werd voor het eerst gerapporteerd door Armand Trousseau, die in 1865 de associatie beschreef tussen idiopathische veneuze trombo-embolie (VTE) en occulte maligniteit. Vandaag weten we dat kanker aanleiding geeft tot een toestand van hypercoagulabiliteit met een risico op trombose dat minstens vier maal verhoogd is.

Gedurende de laatste jaren werd veel onderzoek verricht om de mechanismen die leiden tot deze trombogene situatie te ontrafelen. Het gaat duidelijk om een multifactorieel en complex proces waarbij diverse paden een rol spelen. Tumorcellen hebben een procoagulante, fibrinolytische en plaatjesaggregerende activiteit en secreteren pro-inflammatoire en pro-angiogene cytokines evenals procoagulante micropartikels. Tumorcellen interageren met cellen uit het bloed en de vaatwand (plaatjes, leucocyten, endotheelcellen) door directe adhesie met als gevolg een activatie van de protrombotische eigenschappen van deze cellen. 'Tissue factor' uit de tumorcel speelt een belangrijke rol bij de generatie van trombine en bij het bevorderen van tumorgroei en –uitzaaiing.

Trombose beïnvloedt in significante mate de morbiditeit en mortaliteit en het is dus van primordiaal belang om de kankerpatiënten te identificeren die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van VTE. Factoren die bijdragen tot deze toegenomen kans op VTE werden aan de hand van verschillende studies aangetoond en omvatten 3 groepen. *Tumor-gerelateerde factoren* waaronder het type tumor en de mate van metastasering, met het hoogste risico bij hersen-, pancreas- en maagtumoren en hoog risico bij long- en niertumoren, lymfoom of myeloom. *Patiënt-gebonden karakteristieken* die determinerend zijn voor de kans op VTE omvatten o.a. geslacht, leeftijd, antecedenten van VTE, immobilisatiegraad en gewicht. Ten slotte heeft ook de een belangrijk impact zoals chemotherapie, gebruik van anti-angiogene medicatie of erythropoëtische groeifactoren, chirurgie en gebruik van centrale veneuze katheters. Recent werden modellen uitgewerkt met goede predictieve waarde van risico inschatting bij de ambulante kankerpatiënt. Het doel is om op een realistische manier trombosepreventie te kunnen instellen met een correcte voordeel/nadeel ratio. Een gevalideerd model werd gepubliceerd door de groep van Khorana (1) en omvat als parameters de lokalisatie van de kanker; het hemoglobinegehalte, het aantal trombocyten en leukocyten voor de start van chemotherapie; body mass index. In latere studies werd voorgesteld om dit model uit te breiden met 2 biomerkers om nog betere risico-inschatting te beogen (2).

Gezien de toenemende bezorgdheid aangaande het tromboserisico bij oncologische patiënten, hebben multi-pele internationale organisaties zich toegespitst op het opstellen van richtlijnen voor preventie en behandeling van VTE bij kanker. Zo beschikken we onder andere over recente rapporten van Amerikaanse (ASCO, NCCN, ACCP), Europese (ESMO), Italiaanse (AIOM), Franse (FNCLCC) groepen (3, 4, 5, 6). In deze aanbevelingen bestaat er duidelijk een brede consensus wat betreft het belang van tromboseprofyaxe bij gehospitaliseerde kankerpatiënten evenals de verlengde preventie na hoogrisico heelkundige ingrepen. Voor een gebundeld overzicht van de bestaande, gepubliceerde richtlijnen verwijs ik naar een artikel van Khorana (7).

Trombose is een vaak voorkomende en complexe verwikkeling bij oncologische patiënten. Preventie en correcte behandeling is de boodschap en er zijn significante vorderingen gemaakt gedurende de laatste jaren. Laag moleculair gewicht heparine geniet de voorkeur als anticoagulans, maar uiteraard is er steeds ruimte voor verbetering. Onderzoek richt zich verder op het identificeren van patiënten met hoog risico, de behandeling van recurrende VTE en het mogelijk antineoplastisch effect van anticoagulantia.

### Referenties

1. Khorana A, Kuderer N, Culakova et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111: 4902-4907.
2. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010; 116: 5377-5382.



## Concentratie versus spreiding: ook voor medisch oncologen?

J.J.M. van der Hoeven, medisch centrum Alkmaar

## Kwaliteitsbewaking in de oncologie: wie neemt het voortouw?

V.C.G. Tjan-Heijnen, MUMC+, Maastricht

### De NABON indicatorenset

Ter bevordering van de kwaliteit van borstkankerczorg in Nederland heeft het NABON een multidisciplinaire indicatorenset ontwikkeld. Hiervoor is in 2009 een werkgroep in het leven geroepen, bestaande uit leden die allen gemandateerd zijn door hun eigen wetenschappelijke vereniging. De voorgestelde indicatorenset is vervolgens begin 2011 door alle wetenschappelijke verenigingen goedgekeurd.

Het NABON wil hiermee voorzien in een eenduidige en betrouwbare indicatorenset die de kwaliteit van zorg voor patiënten met een mamma carcinoom in beeld kan brengen op zowel landelijk als ziekenhuisniveau. Het NABON beoogt daarmee enerzijds de kwaliteit van borstkankerczorg te verbeteren, anderzijds hoopt het NABON daarmee het door derden uitvragen van indicatoren met afwijkende definities te voorkomen.

De NABON mammaproject

Inmiddels is besloten om de gegevens behorende bij de indicatorenset te verzamelen m.i.v. januari j.l. De Nederlandse Kanker Registratie (NKR) is verantwoordelijk voor de dataverzameling. De gegevens over het eerste en tweede kwartaal van 2011 zijn inmiddels op patiëntniveau via een beveiligde emailaccount naar de behandelaars gestuurd. De daarop door de behandelaars voorgestelde correcties zullen in de komende periode door de kankerregistratiemedewerkers worden gecontroleerd en zo nodig met de contactpersoon van het behandelteam worden besproken.

Het betreft dus een multidisciplinaire registratie, waarbij gegevens van chirurgie, medische oncologie, radiotherapie, radiologie en pathologie worden opgenomen. In de mammaproject worden alle nieuwe patiënten met een invasief mamma carcinoom of DCIS geregistreerd. Het betreft patiënten die in het betreffende tijdvak de primaire borstoperatie hebben ondergaan.

### De terugkoppeling

De eerste kwartaalrapportage bevat een beschrijving van de patiëntenpopulatie en een overzicht van de indicatoren over het eerste kwartaal van 2011. Deze rapportage is nog gebaseerd op de niet-gecorrigeerde gegevens. Bij deze eerste rapportage heeft er ook nog geen bench-mark met andere ziekenhuizen plaatsgevonden vanwege de nog kleine aantallen en korte follow-up.

In totaal nemen 75 van de 90 ziekenhuizen (83%) aan de NABON mammaproject deel, en zijn in het eerste kwartaal de gegevens van 2.756 patiëntrecords ingevoerd.

De NABON mammaproject biedt ziekenhuizen direct inzicht in de eigen resultaten. De ziekenhuizen kunnen hun eigen resultaten vergelijken met die van andere ziekenhuizen (anoniem) op basis van landelijk gemiddeldes.

### Hoe verder

Voor de nabije toekomst wordt beoogd om de registratie door de medewerkers van de kankerregistratie in het systeem cq gekoppeld aan het systeem van de DICA te laten plaatsvinden. Door maximaal gebruik te maken van elkaars expertise ten aanzien van invoer, controle, en directe feedback kan nog een kwaliteitsslag gemaakt worden.

Het uiteindelijke doel is de borstkankerczorg in Nederland, welke internationaal al op zeer hoog peil staat, verder te verbeteren. Dataregistratie met terugkoppeling vormt daarin een essentieel onderdeel. Wij zijn van mening dat het voortouw genomen moet worden door de medische professionals, in casu de borstkankerdeskundigen zoals vertegenwoordigd in het NABON, in nauwe samenwerking met de bijbehorende wetenschappelijke verenigingen.

# Cancer Stem Cells – clinical challenges and opportunities

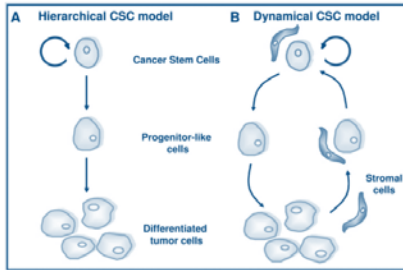
L. Vermeulen, AMC, Amsterdam

## Introductie

De theorie dat solide tumoren en hematologische maligniteiten voor hun groei en progressie afhankelijk zijn van een relatief kleine populatie cellen wint aan populariteit. Deze cellen worden kankerstemcellen genoemd en delen een groot aantal eigenschappen met 'normale' stamcellen. Zo zijn beide celtypen in staat om zichzelf eindelijk te vermenigvuldigen en verschillende typen meer gedifferentieerde cellen te genereren (**Fig 1A, Hierarchical cancer stem cell model**). Ook wordt verondersteld dat beide celtypen verscheidene mechanismen hebben om zich te beschermen tegen toxische stoffen zoals verhoogde expressie van *drug transporters* en anti-apoptotische eiwitten. Dit zorgt er voor dat kankerstemcellen relatief resistent zijn voor chemotherapie. Deze vermeende therapieresistentie van kankerstemcellen is met name van belang, aangezien het juist de kankerstemcellen zijn die het doel moeten vormen van elk effectief therapeutisch regime. Immers, als alleen de kankerstemcellen in staat worden geacht tumorgroei te bewerkstelligen, te metastaseren en een tumor recidief te veroorzaken zijn dit de cellen die belangrijk zijn voor het slagen van de therapie.

## Kankerstemcellen en hun niche

Bewijs voor het kankerstemcelmodel wordt geleverd door subpopulaties van kankerstemcellen te isoleren op basis van celoppervlakte markers en vervolgens de tumor-initiërende capaciteit te bepalen. Zo zijn bijvoorbeeld alleen de cellen in een coloncarcinoom die het oppervlakte-eiwit CD133 tot expressie brengen (0,1-10%) in staat een tumor te initiëren na injectie in een immuun-gecompromiteerde muis.

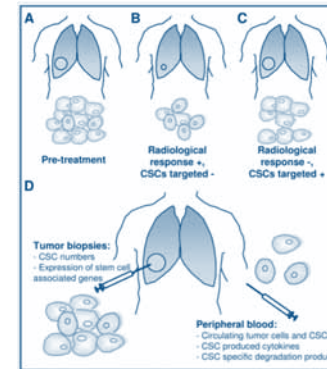


Figuur 1 The developing cancer stem cell model

De CD133 negatieve kanker cellen die de meerderheid vormen in de tumor hebben deze eigenschap niet. Op dit moment is deze transplantatie-assay de gouden standaard voor het bepalen van stamcel-eigenschappen van celpopulaties. Op deze handelswijze is echter ook veel kritiek. Zo zeggen tegenstanders dat het feit dat een cel populatie niet in staat is een volledig nieuwe tumor te genereren in een muis weinig zegt over de mogelijkheden van deze cellen om bij te dragen aan de groei en ontwikkeling van een al bestaande maligniteit. Daarnaast blijkt het bijvoorbeeld erg van belang te zijn welk type immuun-gecompromiteerde muis wordt gebruikt om de fractie stamcellen te bepalen in een maligniteit. Dit maakt de stamcelfractie van een tumor afhankelijk van de experimentele procedure. Ook de vraag of de kankerstemcel populatie op elk moment dezelfde cellen betreft is nog grotendeels onopgehelderd. Recent onderzoek, van ons en andere groepen, laat zien dat kankerstemcel-eigenschappen voor een groot deel worden bepaald door de omgeving van de cellen, de zogenaamde kankerstemcelniche. Onder bepaalde omstandigheden zijn groeifactoren, die aanwezig zijn in deze niche, in staat om van meer gedifferentieerde tumorcellen kankerstemcellen te maken (Fig 1B, Dynamical cancer stem cell model). Dit heeft belangrijke consequenties voor de ontwikkeling van therapieën omdat het suggereert dat kankerstemcelspecifieke drugs, wellicht niet de *magic bullet* vormen waarop wordt gehoopt. Verder onderzoek naar de moleculaire eigenschappen die gedifferentieerde kanker cellen van kankerstemcellen onderscheiden en hoe deze beïnvloed worden door de omgeving waarin de cellen zich bevinden zal hoogstwaarschijnlijk grote invloed hebben op de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

## Het kankerstemcelmodel en evaluatie van therapie effectiviteit

De bevinding dat tumoren voor hun groei afhankelijk zijn van een kleine populatie cellen heeft belangrijke consequenties voor de evaluatie van nieuwe therapieën. Eenvoudigweg monitoren van tumor volumereductie in fase I en II studies zoals gebeurt d.m.v. RECIST criteria biedt onvolledig zicht op de effectiviteit van een chemotherapeutisch regime tegen de kankerstemcel populatie. Aan de ene kant is het voorstelbaar dat een therapie uitgebreide tumorreductie realiseert maar de kankerstemcellen relatief ongemoeid laat, deze zullen uiteindelijk doormiddel van verdere metastasering de prognose van de patiënt bepalen (**Fig. 2A,B**). Anderzijds is het mogelijk dat therapieën die effectief de kankerstemcel populatie aangrijpen als niet-effectief beoordeeld worden in vroege fase studies daar ze de meer gedifferentieerde cellen, die de bulk van de tumor vormen, niet aanpakken (**Fig. 2C**), hierdoor worden potentiële effectieve drugs vroeg afgeschreven. Nieuwe methoden en biomarkers zullen moeten worden ontwikkeld die therapie effectiviteit tegen de kankerstemcel populatie beter weergeven. In **Figuur 2D** staan een aantal voorbeelden van mogelijkheden weergegeven.

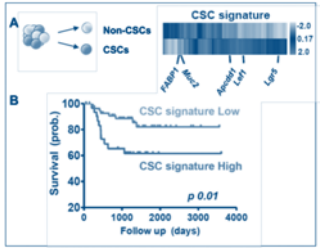


Figuur 2 Determining therapy response

## Prognostische relevantie van kankerstemcellen in het colon carcinoom.

Gen expressie profielen van kankerstemcellen kunnen worden gebruikt om de prognose van patiënten met een stadium II colon carcinoom te voorspellen. Over het algemeen is de prognose van een stadium II coloncarcinoom relatief gunstig (>~85% 3-jaars ziekte vrij overleving). Helaas is er een klein gedeelte van de patiënten die toch een lokaal/regionaal recidief dan wel een metastase op afstand ontwikkelen na een in intentie curatieve chirurgische behandeling. Er is behoefte aan criteria, dan wel biomarkers, die patiënten identificeren met een slechte prognose aangezien deze patiëntengroep mogelijk baat heeft bij adjuvante behandeling. In het AMC hebben we een grote biobank met colorectaal carcinoom weefsel en klinische follow-up data. Op dit moment hebben we van 90 stadium II colorectaal carcinoomen gen expressie profielen gegenereerd d.m.v. microarray profiling.

Tevens hebben we een set genen afgeleid die significant hoger tot expressie komt in kankerstemcellen vergeleken met de meer gedifferentieerde tumorcellen; een kankerstemcel expressie profiel. Uit onze recente data blijkt dat patiënten die een gen expressie patroon hebben dat relatief veel lijkt op een kankerstemcelprofiel een slechtere prognose hebben. Mogelijk dat een hoge correlatie met een kankerstemcelprofiel een maat is voor de fractie kankerstemcellen in de maligniteit. Een andere verklaring is dat tumoren met een immatuur fenotype en expressie patroon, zoals je dat ook terugvindt in kankerstemcellen, een slechtere prognose hebben. We speculeren dat het door ons afgeleide kankerstemcelprofiel aanknopingspunten biedt voor de toekomstige identificatie van hoog-risico stadium II patiënten.



**Figuur 3 Defining CRC prognosis by a CSC signature**

### Recente publicaties

- F. de Sousa E Melo, S. Colak, J. Buikhuisen, J. Koster, J.H. de Jong, J.B. Tuynman, K. Cameron, P. R. Prasetyanti, E. Fessler, S. P. van den Bergh, H. Rodermond E. Dekker, S.T. Pals, M.J. van de Vijver, R. Versteeg, D.J. Richel, L. Vermeulen, J.P. Medema. *Methylation of Cancer Stem Cell-associated Wnt target genes predicts poor prognosis in colorectal cancer patients.* Cell Stem Cell, 2011.
- L. Vermeulen, F. de Sousa E Melo, D.J. Richel, J.P. Medema. *The Developing Cancer Stem Cell Model - clinical challenges and opportunities.* Lancet Oncology, 2011 (in press).
- J.P. Medema and L. Vermeulen, *Microenvironmental Regulation of Stem Cells in Intestinal Homeostasis and Cancer.* Nature, 2011.
- T. Borovski, F. De Sousa E Melo, L. Vermeulen, J.P. Medema, *The Cancer Stem Cell Niche – the place to be.* Cancer Research, 2011.
- L. Vermeulen, F. De Sousa E Melo, M. van der Heijden, T. Borovski, J. H. de Jong, H. Rodermond, J. B. Tuynman, M. R. Sprick, K. Kemper, D. J. Richel, G. Stassi, J.P. Medema. *Wnt Activity defines Colon Cancer Stem Cells and is Regulated by the Microenvironment.* Nature Cell Biology, 2010
- A. Sottoriva, J.J.C. Verhoeff, S.K. McWeeney, L. Naumov, J.P. Medema, P.M.A. Sloot, L. Vermeulen. *Modeling Cancer Stem Cell Driven Tumor Growth Reveals Invasive Morphology and Increased Phenotypic Heterogeneity.* Cancer Research, 2010.
- L. Vermeulen, J.J.C. Verhoeff, D.J. Richel, J.P. Medema, *Stand van Zaken; Kankerstemcellen.* Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2009
- L. Vermeulen, M. Todaro, F. De Sousa Mello, M.R. Sprick, K. Kemper, M. Perez Alea, D.J. Richel, G. Stassi, J.P. Medema. *Single Cell Cloning of Colon Cancer Reveals a Multi-Lineage Differentiation Capacity.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008

## Tamoxifen resistentie: the CYP2D6 story

V. Dezentjé, LUMC en Reinier de Graaf Groep, Delft

Namens de afdelingen klinische oncologie en klinische farmacologie en toxicologie in het LUMC

Tamoxifen is een effectief middel bij het vroegstadium en gemetastaseerde mammacarcinoom. Aangezien tamoxifen een prodrug is, dient echter omzetting plaats te vinden naar actieve metabolieten. Recente associatiestudies naar de relatie tussen het CYP2D6-genotype en tamoxifeneffectiviteit gaan uit van de hypothese dat een goede omzetting naar de meest actieve metaboliet endoxifen afhankelijk is van de activiteit van het cytochroom P450 2D6 iso-enzym (CYP2D6). De CYP2D6-enzymactiviteit is met een CYP2D6-genotypebepaling te voorspellen. Op basis van dit CYP2D6-genotype kan een selectie worden gemaakt van patiënten die tamoxifen goed, verminderd of niet kunnen omzetten in de actieve metaboliet endoxifen. Veelvoorkomende genetische CYP2D6-varianten leiden tot een verminderde of afwezige enzymactiviteit, lagere endoxifenspiegels en derhalve mogelijk tot intrinsieke tamoxifenresistentie. Ook het gelijktijdig gebruik van medicijnen, die het CYP2D6 enzym kunnen remmen (CYP2D6 remmers), zou kunnen leiden tot verlaagde tamoxifeneffectiviteit. Vanwege deze interactie zou het gebruik van dit soort medicijnen tijdens tamoxifenbehandeling logischerwijs vermeden dienen te worden. In het Leids Universitair Medisch Centrum in samenwerking met andere Nederlandse en Belgische ziekenhuizen wordt onderzoek verricht om het belang van CYP2D6 activiteit als voorspeller van tamoxifenrespons te testen en om het belang van endoxifen in patiënten aan te tonen. De biologische activiteit van endoxifen is namelijk vooral in in-vitro-studies waarschijnlijk gemaakt, maar goed opgezette studies naar de effectiviteit van endoxifen in patiënten ontbreken. Zijn er momenteel voldoende argumenten om CYP2D6 genotypering toe te passen in de kliniek voor de start van behandeling met tamoxifen? Een overzicht zal worden gegeven van de huidige literatuur en resultaten van onderzoek uit het LUMC.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# Moleculaire beeldvorming van apoptose in oncologie: een kwestie van optimale timing?

C. Vangestel, UZ Antwerpen

## Inleiding

Apoptose, of geprogrammeerde celdood, is de nauwkeurige georkestreerde wijze waarop het lichaam zich ontdoet van onbruikbare, ongewilde of potentieel schadelijke cellen: "better dead than wrong". Apoptose speelt niet alleen een cruciale rol in de normale embryonale ontwikkeling van organismen en maar ook in pathologische processen zoals kanker (1). Defecten in apoptose dragen bij tot de ontwikkeling van kanker en veroorzaken tegelijkertijd tumorresistentie aan chemotherapie en radiotherapie. Aan de andere kant induceren chemo- en radiotherapie net apoptose in de tumorcellen (2) Het in beeld brengen van de tendens van een tumorcel om in apoptose te gaan en dit proces op te volgen gedurende de behandeling is van groot belang. Op deze manier kan de effectiviteit van de kankerbehandeling bepaald worden en kunnen responders van non-responders onderscheiden worden, vroeg in het behandelingsregime. Op dit moment wordt respons op kankertherapie nog steeds bepaald aan de hand van morfologische kenmerken (grootte, invasiediepte) door middel van CT/MRI, op het einde van de behandeling, met andere woorden ten vroegste na zes-tot achtmaal weken na de therapie. Non-responders (tot 60-70%) krijgen gedurende deze periode ineffektieve behandelingen, met alle nadelige bijwerkingen en worden tegelijkertijd niet met effectieve therapie behandeld. Een grote uitdaging inherent aan apoptose beeldvorming is de kennis voor het optimale tijdstip van scannen na toediening van de chemo- en/of radiotherapie. Tegenstrijdige gegevens van klinische studies die apoptose beeldvorming trachten te gebruiken voor het voorspellen van tumorrespons kunnen te wijten zijn aan een inadequaat gekozen diagnostisch venster. Het finale doel van apoptose beeldvorming is het bekomen van **gepersonaliseerde geneeskunde**: op deze manier kan de meest efficiënte therapie per individuele patiënt bepaald worden.

## <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 SPECT in oncologische studies

Verscheidene technieken laten in vivo beeldvorming van apoptose toe, onder andere PET (SPECT), diffusion-weighted MRI, MRS, ultrasound, near-infrared fluorescentie tomografie en bioluminescentie (3). De nucleaire beeldvormingstechnieken SPECT en PET zijn hiervan de meest sensitieve methode voor apoptose beeldvorming *in vivo* en hebben daarnaast ook de meeste klinische relevantie. De meest gebruikte tracer voor apoptose SPECT beeldvorming tot hertoe is <sup>99m</sup>Tc-annexin A5. Het annexin A5 eiwit heeft een hoge affiniteit voor het fosfatidylserine, geëxternaliseerd op apoptotische cellen. Bij patiënten met geavanceerd longcarcinoom werd aan de hand van <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 SPECT het verschil in tumor opname voor en kort na (48 uur) start van de chemotherapie (combinatie cisplatin - gemcitabine) vergeleken met de tumorrespons gemeten met CT. Patiënten met een toename van <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 opname in de tumor na chemotherapie vertoonden complete of partiële respons, terwijl geen of verminderde <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 tumor opname correleerde met stabiele of progressieve ziekte (4). Bij patiënten met hoofd- en halstumoren werd <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 SPECT uitgevoerd voor en 48 uur na toediening van cisplatin-gebaseerde chemoradiatie. In deze studie kon er echter geen correlatie gevonden worden tussen chemotherapie geïnduceerde <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 opname in de tumor en therapie respons. Alhoewel de auteurs hiervoor verschillende oorzaken aanhalen (hoge initiële respons, aanwezigheid van tumor necrose), kan het ook zijn dat de timing van apoptose beeldvorming niet optimaal was en hierdoor de correlatie niet kon vastgesteld worden (5). Het belang van optimale timing voor apoptose beeldvorming werd recent gedemonstreerd door onze onderzoeksgroep in een preklinisch colorectaal kankermodel. Colo205-muizen werden behandeld met eenmalige toediening van verschillende (chemo)therapieën (5-FU, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab en panitumumab) en <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 SPECT scans werden uitgevoerd op verschillende tijdstippen na start van de therapie (4, 8, 12, 24 en 48 uur). Resultaten toonden voor de verschillende therapieën uiteenlopende pieken van <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 opname in de tumor aan (zie Fig 1), met een hoge correlatie met de *ex vivo* caspase-3 immunostaining (6).

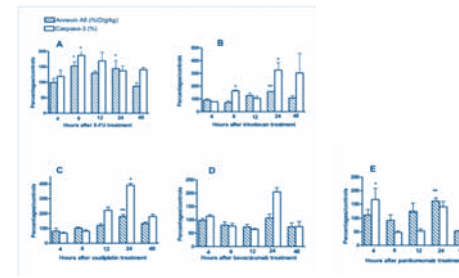


Fig. 2 Tijdskinetiek van <sup>99m</sup>Tc-His-annexin A5 opname (%ID/g/kg) en caspase-3 positieve cellen (%), in tumoren van Colo205-muizen, genormaliseerd t.o.v. controle. (A) Colo205-muizen behandeld met eenmalige dosis (ip) 5-FU of, (B) irinotecan of (C) oxaliplatin of (D) bevacizumab of (E) panitumumab.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01;

## Nieuwe apoptose tracers

Nadelen met de <sup>99m</sup>Tc-annexin A5 SPECT tracers zijn onder andere de lage tumor-to-background ratio, de ongunstige biodistributie (hoge opname in nieren en lever) en trage klaring doordat het annexinA5 een groot eiwit is (36kDa). Recent werd er een nieuwe veelbelovende apoptose tracer ontwikkeld en getest in klinische studies. Deze wordt de Aposense familie genoemd (oa 18F-ML-10) en bevatten een set van laagmoleculaire gewicht eiwitten die selectief in de apoptotische cellen dringen en accumuleren in het cytoplasma. met een verbeterde signaal-geruis verhouding. Door hun laag moleculair gewicht vertonen ze ook een snellere klaring en geen toxiciteit wordt *in vivo* vastgesteld. Deze tracer bevindt zich in klinische fase II voor de vroege respons detectie van hersenmetastase na radiotherapie. Het mechanisme hoe deze componenten selectief de apoptotische cellen binnendringen is echter nog niet gekend en zal verder onderzocht moeten worden.

## Conclusie

Moleculaire beeldvorming van apoptose kan van grote klinische relevantie zijn aangezien het non-invasieve, repetitieve en selectieve *in vivo* identificatie van de plaats en hoeveelheid apoptose en het monitoren van apoptosekinetiek toelaat zonder de noodzaak voor invasieve biopsie. Het uiteindelijke doel van apoptose beeldvorming, namelijk het voorspellen van de tumorrespons op kankertherapie, kan een grote bijdrage leveren voor de behandeling van kankerpatiënten in de toekomst.

Grootschalige klinische studies bestaande uit homogene patiëntenpopulatie zijn aanbevolen om meer inzicht te verwerven in de factoren die de haalbaarheid en de optimale tijdstip van apoptose scannen na therapie bepalen (tumortype, dosis chemo-radiotherapie, interindividuele verschillen, aanwezigheid van necrose).

## Referenties

1. Gerl R. & Vaux D.L. Apoptosis in the development and treatment of cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:263-270.
2. Vangestel C, Van de Wiele C, Mees G, Peeters M. Forcing cancer cells to commit suicide. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2009;24:395-407.
3. Vangestel C, Peeters M, Mees G, et al. In vivo imaging of apoptosis in oncology: an update. *Molecular Imaging* 2011;10:340-358.
4. Kartachova M, van Zandwijk N, Burgers S, et al. Prognostic significance of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-rh-AnnexinA5 scintigraphy during platinum-based chemotherapy in advanced lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:2534-2539.
5. Hoebbers FJP, Kartachova M, de Bois J et al. <sup>99m</sup>Tc HYNIC-rh-AnnexinA5 scintigraphy for in vivo imaging of apoptosis in patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:509-518.
6. Vangestel C, Van de Wiele C, Mees G, et al. SPECT imaging of the early time course of therapy-induced cell death using <sup>99m</sup>Tc-(CO)<sub>3</sub> His-annexinA5 in a colorectal cancer xenograft model. *Molecular Imaging* 2011 Jan 24 [Epub ahead of print].

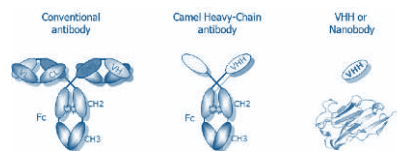
# Molecular imaging with radiolabeled anti-HER2 nanobodies for improved diagnosis and follow-up of breast cancer

I. Vaneycken, UZ Brussel

Het monoklonaal antilichaam trastuzumab (Herceptin®) is sinds geruime tijd goedgekeurd voor de behandeling van metastatische borstkanker. Om patiënten te selecteren die baat kunnen hebben bij een trastuzumab therapie, wordt aanbevolen om HER2 expressie te detecteren bij elk nieuw of recidiverend geval van borstkanker (1).

Momenteel is de voornaamste methode voor opsporing van HER2 in kwaadaardige tumoren, het nemen van een biopt en verdere analyse via immunohistochemie (IHC) en/of fluorescente in situ hybridisatie (FISH). Deze methoden vertonen echter belangrijke beperkingen zoals een verkeerde interpretatie van IHC resultaten (2) en verschillen in HER2 expressie ter hoogte van de primaire tumor en zijn metastasen (3).

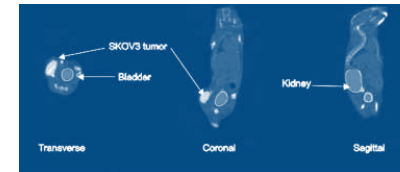
Een toepassing die aan deze problemen kan tegemoetkomen, is het gebruik van *in vivo* moleculaire beeldvorming met een probe die specifiek met HER2 zal interageren. Dit geeft de mogelijkheid om HER2 expressie in zowel de gehele primaire tumor als in alle metastasen te visualiseren tijdens één enkele niet-invasieve procedure. Het is even belangrijk voor een tracer om naast een hoge affiniteit en specificiteit voor zijn target, ook een gunstige biodistributie en farmacokinetiek te vertonen vooraleer het vertaald wordt naar een klinische toepassing. De ideale tracer accumuleert enkel in het doelwitorgaan en wordt snel geklaard uit alle andere weefsels. Hepatische eliminatie uit het lichaam wordt best vermeden bij de ontwikkeling van nieuwe kanker-specifieke probes omdat hierdoor levermetastasen en intra-abdominale letsels kunnen gemist worden. Klaring via de nieren is het meest gewenst. Dit vereist vrij hydrofiele moleculen met een moleculair gewicht dat kleiner is dan de 60 kDa drempel voor glomerulaire filtratie. Eiwitten die beantwoorden aan deze beschrijving van een ideale tracer zijn zogenaamde Nanobodies. De Nanobody-technologie werd aanvankelijk ontwikkeld na de ontdekking dat *Camelidae* (kamelen en lama's) over volledig functionele antilichamen beschikken die geen lichte ketens bevatten. Wat belangrijk is, is dat één gekloond en geïsoleerd VHH-domein een perfect stabiel polypeptide is met het volledige antigeenbindende vermogen van het oorspronkelijke zware-keten antilichaam. Nanobodies zijn hydrofiel, hebben een moleculair gewicht van 15 kDa en vertonen een snelle bloedklaring en lage leveropname. Bovendien vertonen zij een hoge specificiteit en affiniteit voor hun doelwitantigen waardoor zij een interessante klasse van beeldvormingsprobes vertegenwoordigen (4-7) voor generische ontwikkeling en finaal voor translatie naar een nieuwe klinische toepassing voor moleculaire beeldvorming en behandeling van kanker.



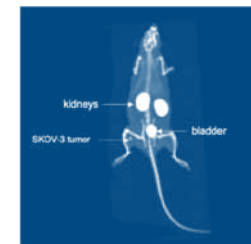
**Figuur 1.** Representatieve voorstelling van een conventioneel antilichaam, een zware keten antilichaam afkomstig van *Camelidae* en een Nanobody.

Daarom is een mogelijke toepassing, de specifieke niet-invasieve detectie van HER2 positieve borstkanker via nanobodies. Voor dit doeleinde werd vanuit een groot aantal anti-HER2 nanobodies, de meest geschikte kandidaat voor *in vivo* beeldvorming geselecteerd. Voor dit doeleinde werd een selectieprocedure opgesteld aan de hand van criteria die belangrijk zijn voor beeldvorming. De *in vitro* analyses toonden aan dat de gekozen "lead compound" goede bindingskarakteristieken vertoonde voor en na merking met <sup>99m</sup>Tc. *In vivo* biodistributie en tumoropname studies in xenograft muizen toonden aan dat het <sup>99m</sup>Tc-Nanobody snel geklaard wordt via nierfiltratie, wat resulteert in lage bloedwaarden maar ook in een hoge accumulatie

in de nieren. We ontwikkelden dus een nieuwe gerichte probe voor moleculaire beeldvorming van HER2 expressie, die geselecteerd werd op basis van een combinatie van de meest gunstige *in vivo* en *in vitro* kenmerken met het oog op klinische gebruik.



**Figuur 2.** Representatieve transverse, coronale en sagittale view van gefuseerde SPECT/CT beelden van een HER2+ SKOV3 tumor-dragende muis lu na i.v. injectie van een <sup>99m</sup>Tc-gelabeld Nanobody. Vervolgens ontwikkelden we een efficiënte procedure voor de radioactieve merking van het geselecteerde anti-HER2 nanobody met de PET isotopen <sup>68</sup>Ga en <sup>18</sup>F. Deze isotopen zijn preferentieel voor klinische studies omdat de technologie van PET een superieure resolutie en kwantificatie in patiënten toelaat. Twee vormen van het geselecteerde nanobody werden bestudeerd, namelijk met en zonder histidine tag. Hetzelfde nanobody zonder hexahistidine tag werd ook onderzocht omdat deze tag een immunologische respons kan teweeg brengen en dus niet geschikt is voor een klinische applicatie. Na <sup>18</sup>F en <sup>68</sup>Ga labeling vertoonden beide nanobody vormen vergelijkbare kenmerken *in vitro*. *In vivo* echter, in vergelijking met het nanobody met histidine tag, wordt meer dan 60% reductie in nieropname geobserveerd voor het nanobody zonder tag in naakte tumormuizen. Een verminderde nieropname wordt dus waargenomen door de verwijdering van de histidine tag terwijl de tumoropname vergelijkbaar is.



**Figuur 3.** Representatief gefuseerd PET/CT beeld van een HER2+ SKOV3 tumor-dragende rat lu na i.v. injectie van een <sup>68</sup>Ga-gelabeld Nanobody.

Na <sup>18</sup>F-merking van beide nanobodies, daalde de nieropname echter nog meer door degradatie in de nieren en dus ook door snellere excretie van de tracer naar de urineblaas. Deze snelle klaring van radioactiviteit vanuit de nieren onderscheidt dit <sup>18</sup>F-radioconjugaat van andere vormen van nanobody-gebaseerde radiotracers die slechts gedeeltelijk metaboliseren en de neiging hebben om in de tubulaire cellen van de niercortex te accumuleren. Bovendien vertoonden <sup>18</sup>F-nanobodies wel een duidelijke tumor targeting. In de toekomst willen wij het nanobody, zonder histidine tag, gelabeld met <sup>68</sup>Ga vanuit onze preklinische studies omzetten naar een nieuwe klinische toepassing voor moleculaire beeldvorming van borstkanker. Hiervoor werd de cGMPproductie van het anti-HER2 nanobody uitgevoerd. Ook werd een toxicologie studie uitgevoerd, waarin muizen geïnjecteerd werden met één enkele intraveneuze dosis van NOTA-gekoppeld nanobody. De klinische studies (Fase I) zal gebeuren in patiënten met een primair borstcarcinoom. Deze patiënten zullen worden geïnjecteerd met <sup>68</sup>Ga-nanobody en zullen vervolgens een PET/CT scan ondergaan. Tumoropname van het anti-HER2 nanobody, bepaald m.b.v. een PET/CT scan, zal gecorrigeerd worden aan immunohistochemie en FISH analyse. Deze scans zullen ook gebruikt worden voor de bepaling van de veiligheid en stralingsdosimetrie voor <sup>68</sup>Ga-gelabelde anti-HER2 nanobodies. Dit staat dosioptimalisering toe voor verdere klinische studies.

Samenvattend hebben we een nieuw preklinisch gevalideerd HER2-nanobody ontwikkeld dat geschikt voor klinische translatie met behulp van SPECT en PET cameras. Deze studie biedt het proof-of-principle dat anti-HER2 nanobodies nuttig zijn voor in vivo moleculaire beeldvorming van HER2 expressie.

#### Referenties

1. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P. (2005) Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol.* 26(6):281-93. Review.
2. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, et al. (2002) Real-world performance of HER2 testing— National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst.* 94(11):852–854
3. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary A. (2005) Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer.* 93(5):552-6
4. Cortez-Retamozo V, Lahoutte T, Caveliers V, et al. (2008) <sup>99m</sup>Tc-labeled Nanobodies: a new type of targeted probes for imaging antigen expression. *Curr Radiopharmaceuticals.* 1:37–41.
5. Ginkam LO, Huang L, Caveliers V, et al. (2008) Comparison of the biodistribution and tumor targeting of two <sup>99m</sup>Tc-labeled anti-EGFR nanobodies in mice, using pinhole SPECT/micro-CT. *J Nucl Med.* 49:788–795.
6. Huang L, Ginkam LO, Caveliers V, et al. (2008) SPECT imaging with <sup>99m</sup>Tc-labeled EGFR-specific nanobody for in vivo monitoring of EGFR expression. *Mol Imaging Biol.* 10:167–175.
7. Vaneycken I, Devoogdt N, Van Gassen N, Vincke C, Xavier C, Wernery U, Muyldermans S, Lahoutte T, Caveliers V. (2011) Preclinical screening of anti-HER2 nanobodies for molecular imaging of breast cancer. *FASEB. J.* 25(7):2433-46.

**Samenvattingen  
vrijdag 18 november 2011**

## Local and distant staging of rectal cancer

M. Maas, MUMC+, Maastricht

### Background

Patients with rectal cancer can be stratified into three risk groups, based on their risk for a local recurrence: (1) the low-risk tumours, which are confined to the bowel wall (T1-2) without nodal metastases (N0), (2) the intermediate-risk tumours, which are T3 tumours without CRM involvement and maximally 3 nodal metastases (N1) or very distal T2-3Nx tumours and (3) the high risk or locally advanced T3-4Nx tumours, which threaten or involve the CRM and/or Tx tumours with more than 3 nodal metastases (N2). The low risk patients undergo immediate TME without any neoadjuvant treatment. The patients with an intermediate risk for local recurrence undergo neoadjuvant 5x5 Gy radiation with subsequent TME and the high risk group undergoes a long course of chemoradiation followed by TME after an interval of 6-8 weeks.

Standard MR rectal protocol

MRI is the preferred modality for staging of rectal cancer. Endorectal filling or coils are not recommended, because the rectal distension leads to overstaging of CRM involvement due to an erroneous interpretation of the circumferential resection margin and difficulty in evaluation of nodes.<sup>1</sup> Spasmolytics or bowel preparation are not routinely administered, but in proximal tumours spasmolytics can sometimes be helpful. A standard MR protocol for rectal cancer imaging consists of 2D T2-weighted (T2W) fast spin echo (FSE) sequences in 3 directions: axial, coronal and sagittal. Based on the sagittal images, the axial sequence is angulated exactly perpendicular to the tumour axis. The coronal sequence is angulated parallel to the tumour axis. These angulations lead to optimal depiction of the relation of the tumour to the surrounding structures. The recommended slice thickness is 3 mm and the field of view should include the anal canal distally, the level of the promontory proximally and the symphysis and sacrum anteriorly and posteriorly, respectively.

### Staging of rectal cancer

#### T-stage

The overall accuracy of T-staging with phased-array MRI is 67-83%.<sup>2</sup> This wide range of accuracies can be explained by the fact that the T-stage is often overstaged with MRI. First, MRI does not have the capacity to discriminate T1 from T2 tumours because not all 3 layers are visualized with MRI: therefore, T1 and T2 tumours have the same appearance on MRI. Second, the distinction between T2 and borderline T3 tumours is very difficult, because benign desmoplasia in a T2 tumour cannot be discerned from malignant desmoplasia in a T3 tumour. In a T2 tumour the muscularis propria is intact, which is depicted at MRI as an intact hypo-intense line. When a radiologist sees this intact hypo-intense line, he can be sure that the tumour is limited to the bowel wall and therefore a T1-2 tumour. However, when this hypo-intense line is not sharply delineated due to desmoplasia, it is difficult to stage the tumour correctly as a T2 tumour.

#### Circumferential resection margin (CRM)

Involvement of the CRM is very important for treatment planning, because an involved resection margin leads to increased recurrence rates. MRI has proven to be very accurate in the prediction of involvement of the CRM with a specificity of 98% for prediction of a negative CRM.<sup>2,3</sup>

#### The N-stage

None of the currently available imaging techniques is sufficiently accurate for nodal prediction. Two meta-analyses have shown that accuracies for nodal staging with MRI range from 55-78%, which is comparable to accuracies found with EUS and CT.<sup>4,5</sup> This low accuracy can be attributed to the criterion which is used for nodal staging: size. Traditionally, a cut-off of 8 mm has been used, leading to many false-negatives in nodes smaller than 8 mm, because up to 50% of nodal metastases occur in small nodes (<5 mm). On the other hand, not all nodes larger than 8 mm are malignant.<sup>6</sup> Therefore, understaging of the small nodes and overstaging of the large nodes occur, leading to only moderate accuracies. Other criteria have been proposed, such as regularity of nodal border and homogeneity of the nodal signal, which have led to reported sensitivities of 36-85% and specificities of 95-100%.<sup>7,8</sup> However, these criteria are difficult to evaluate in the smallest 2-3 mm nodes.

### Restaging after chemoradiation

Six to eight weeks after the last radiation a restaging MRI is performed to assess downsizing and/or downstaging. Accurate evaluation of the response to CRT can have important therapeutic consequences. Tumour regression from the resection margins may alter surgical planning. Also, it has been suggested that less extensive surgery (e.g. local excision) could be performed in patients who show a good response to chemoradiation.<sup>9</sup> Given these recent trends towards less invasive treatment for rectal cancer after chemoradiation, it is important to have imaging techniques which good responders accurately. Predicting the T-stage after chemoradiation (the  $\gamma$ T-stage) is difficult. Tumour regression due to CRT leads to fibrotic tissue at the former tumour location, which often results in a diffuse hypo-intense thickened rectal wall on T2-weighted images. MRI cannot identify areas with residual tumour in these hypo-intense areas and therefore radiologists will tend to overstage the hypo-intense areas as residual tumour to be on the safe side. Because all sites of former tumour often become fibrotic, overstaging rates after CRT are higher than at primary staging.<sup>10-12</sup>

High negative predictive values of 91-100% can be obtained for prediction of regression from the mesorectal fascia MRI, but the positive predictive values range from 44-68%, again reflecting the difficulty in discriminating fibrosis with malignant cells from fibrosis without malignant cells at the border of the mesorectal fascia.<sup>11,13</sup>

Restaging of nodal involvement is particularly important when minimal invasive treatment for good and complete responders to CRT is considered, because the mesorectum and the lymph nodes are then left in situ. If any malignant nodes are left behind, this can lead to recurrences. Nodal restaging with T2W MRI is sufficiently accurate with NPVs of 93-100% for MRI in predicting nodal metastases.<sup>14-16</sup>

### Whole-body staging in colorectal cancer

Distant staging in patients with colorectal cancer requires a multimodality approach, consisting of chest X-ray (or chest CT) and CT, MRI or ultrasound of the liver and abdomen. Whole-body imaging techniques are an attractive alternative option since all information can be obtained within one single examination. So far, FDG-PET/CT has most frequently been investigated for whole-body staging in colorectal cancer, although its clinical role is mainly limited to rule out extrahepatic lesions in patients scheduled for resection of their liver metastases and in the follow-up.<sup>17</sup> MRI could be a candidate for whole-body screening in rectal cancer. In a study in 20 patients with suspected locally recurrent colorectal cancer or distant metastases whole body MRI was compared to FDG-PET/CT. MRI showed good results for the detection of liver and bone metastases, but was inferior to PET for the evaluation of lymph nodes and lung lesions.<sup>18</sup> These results have been reproduced by other authors.<sup>19</sup>

### Referenties

1. Slater A, Halligan S, Taylor SA, et al. Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin Radiol* 2006;**61**(1): 65-70.
2. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;**357**(9255): 497-504.
3. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;**90**(3): 355-364.
4. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;**232**(3): 773-783.
5. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;**26**(4): 259-268.
6. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 1989;**3**(2): 96-99.
7. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;**227**(2): 371-377.

8. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;**52**(1): 78-83.
9. Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;**15**(3): 712-720.
10. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumour confined to the rectal wall? **Radiology** 2009;**252**(1): 71-80.
11. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;**246**(2): 454-462.
12. Kuo LJ, Chern MC, Tsoo MH, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;**48**(1): 23-28.
13. Kulkarni T, Gollins S, Maw A, et al. Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumour stage and circumferential resection margin status. *Colorectal Dis* 2008;**10**(5): 479-489.
14. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005;**15**(8): 1658-1666.
15. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology* 2009;**252**(1): 81-91.
16. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;**11**(3): 249-253.
17. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, et al: What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: Imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:1560-71.
18. Squillaci E, Manenti G, Mancino S, et al. Staging of colon cancer: whole-body MRI vs. whole-body PET-CT--initial clinical experience. *Abdom Imaging* 2008;**33**(6): 676-688.
19. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009;**19**(6): 1366-1378.

## Notities

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## In de zon of uit de zon: het tweezijdige effect van zonlicht bij kanker

H. van der Rhee, Noordwijk

De laatste decennia worden dermatologen in toenemende mate geconfronteerd met de nadelige effecten van de zon. Daardoor bestaat het risico dat hun visie op de gezondheidseffecten van zonlicht te eenzijdig en te negatief wordt. In de berichtgeving wordt vaak een beeld geschetst dat zonlicht één op één slecht is en dat men zich niet genoeg kan beschermen tegen de zon. De wijze waarop zonlicht huidkanker veroorzaakt is in werkelijkheid echter complex. Bovendien is er de laatste 10 jaar substantieel onderzoek gedaan naar positieve effecten van zonlicht.

In deze bijdrage zullen de effecten van zonlicht worden gezien vanuit evolutionair perspectief en vanuit nieuwe inzichten in de negatieve en positieve effecten van zonlicht bij het ontstaan van kanker. Ten slotte wordt getracht met deze informatie een zonadvies te formuleren dat zoveel mogelijk rekening houdt met zowel de gunstige als de ongunstige effecten.

### Zonblootstelling, evolutie en huidskleur

De moderne mens is tussen de 200.000 en 100.000 jaar geleden in Oost-Afrika ontstaan als Homo sapiens. De Homo sapiens had een donkere huidskleur. Antropologen en archeologen denken dat zij ongeveer 70.000 geleden uit Oost-Afrika zijn vertrokken om zich over de wereld te verspreiden. Een deel van hen kwam in Europa terecht. Overal ter wereld is bij de autochtone bevolking het verband tussen huidskleur en de hoeveelheid beschikbaar zonlicht sterk. Antropologen zijn van mening dat de huidskleur zich aanpast aan het klimaat op een wijze waarbij er een goede balans ontstaat tussen de voor- en nadelen van blootstelling aan de zon. De volledige aanpassing van de huidskleur aan het klimaat duurt vermoedelijk 10.000 tot 20.000 jaar. Door de beperkte hoeveelheid zonlicht kregen vooral de donkerste varianten van de Homo sapiens die migreerden naar Noordwest-Europa, een veel te laag vitamine D, dat broze botten, zwakke spieren en een verminderde vruchtbaarheid veroorzaakte. De bleekste mensen hadden daarom de beste overlevingskansen, waardoor, volgens de darwinistische theorie van de natuurlijke selectie, onze voorouders steeds bleker zijn geworden. Nederlanders zijn dus in principe door de natuurlijke selectie goed aangepast aan de zon in hun klimaat.

Onze voorouders die zich vooral met de jacht en de landbouw bezig hielden, waren het grootste deel van de dag buiten. De laatste eeuwen zijn er steeds meer ambachten gekomen die binnen werden uitgeoefend. Tijdens en na de industriële revolutie nam het binnen werken verder toe. Tegenwoordig zijn de meeste mensen het grootste deel van de dag binnen. Onze vrije tijd is toegenomen, maar door de komst van de tv, computer, videogames en binnensporten brengen we die steeds meer binnen door. De toenemende hoogbouw in de grote steden zorgt voor veel schaduwpartijen en het gebruik van zonnebrandmiddelen vermindert ook de blootstelling aan UV. Tevens leidt de angst voor huidkanker bij sommige mensen tot zonvermijding, komt een groeiende groep bejaarden en allochtonen weinig buiten in de zon en spelen kinderen steeds minder buiten. Recent onderzoek in Duitsland en Denemarken toont aan dat mensen met een binnenberoep in de zomer op de meest aan de zon blootgestelde huidgedeelten slechts 2-3% van de beschikbare ultraviolette straling opvangen, waarvan een substantieel deel tijdens vakanties.

Vanuit het gezichtspunt van de menselijke evolutie lijkt het voor onze gezondheid verstandig het zonnegedrag van onze voorouders te kopiëren. We zouden dat nu chronische of beroepsmatige blootstelling noemen. Dat zongedrag moet wel enigszins gematigd worden, want de moderne mens wordt steeds ouder en kan daarom tijdens het leven aan een hogere cumulatieve expositie blootstaan.

Het is opvallend dat huidkanker steeds vaker voorkomt, terwijl de bevolking steeds minder in de zon komt. Tegelijkertijd is echter het blootstellingpatroon veranderd. Dat is veel onregelmatiger geworden: veel minder, maar incidenteel zeer uitbundig en steeds meer tijdens zonnevakanties in Zuid-Europese landen met een klimaat waaraan onze huid niét is aangepast.

### Ongunstige effecten van zonblootstelling

Ongunstige effecten van zonlicht zijn veroudering van de huid, fotodermatosen, oogafwijkingen, zoals cataract, en verergering van LE en porfyriën. Dermatologen worden vooral geconfronteerd met de sterke toename van (pre)maligne dermatosen. De ernst en de omvang van het huidkankerprobleem bestaan vooral uit de relatief hoge mortaliteit van het melanoom (in 2008 overleden ongeveer 700 mensen aan een melanoom) en de hoge incidentie van het basaalcelcarcinoom (BCC: meer dan 30.000 nieuwe gevallen in 2008).

De rol van zonlicht bij het ontstaan van huidkanker is voor de drie vormen van huidkanker verschillend. Bij het plaveiselcelcarcinoom draagt iedere vorm van blootstelling bij aan het risico: zonverbranding, onregelmatige blootstelling, en vooral chronische (regelmatige) blootstelling. Bij de andere vormen van huidkanker is de relatie met de zon complexer. Overmatige en onregelmatige blootstelling aan zonlicht die leidt tot zonnebrand, in het bijzonder vóór de leeftijd van 20 jaar, is de voornaamste exogene factor bij het ontstaan van melanoom. In alle meta-analyses van studies naar de relatie tussen zonlicht en het ontstaan van melanoom lijken regelmatige blootstelling, beroepsmatige blootstelling en cumulatieve blootstelling geen risicofactoren te zijn. In een recente 'gepoolde' analyse van 15 patiënt-controlestudies met in totaal 5700 melanoompatiënten bleek dat het effect van de zon ook wordt beïnvloed door de breedtegraad. Bij patiënt-controlestudies in Nederland en enkele qua breedtegraad vergelijkbare buurlanden werd een duidelijk verminderd risico aangetroffen bij mensen die regelmatig en/of beroepsmatig aan zonlicht zijn blootgesteld; de odds ratio's variëren tussen 0.31 (95% BI, 0.19-0.52) en 0.81 (95% BI, 0.72-0.91). Ook vonden Berwick et al. dat melanoompatiënten die zich regelmatig aan zonlicht blootstellen een wat gunstiger prognose hebben dan patiënten die weinig in de zon komen. Een bevinding die meerdere malen bevestigd werd.

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de ontstaanswijze van het BCC sterke overeenkomsten vertoont met die van het melanoom. In Denemarken vonden Kenborg et al. dat bij landbouwers het risico van BCC significant verlaagd is en dat er ook nog eens een afname van dat risico is bij toename van het aantal jaren dat ze in de buitenlucht hebben gewerkt. De odds ratio's waren 0.64 (95% BI, 0.57-0.72) bij 1-5 jaar buitenwerk, 0.61 (95% BI, 0.50-0.74) bij 5-10 jaar, en 0.55 (95% BI, 0.45-0.67) bij langer dan 10 jaar. Ook vonden zij een significant verlaagd risico van BCC bij werkers in de bouw. Deze bevindingen komen goed overeen met resultaten van studies over het BCC in Nederland. Mensen met een hoge sociale status (en dus een onregelmatig blootstellingpatroon) hebben een verhoogd risico op BCC (OR 1.42; 95%BI, 1.12-1.81). Tussen 1990 en 2004 nam het aandeel van BCC patiënten met een hoge sociaal economische status (SES) toe(+6%) en het aandeel van mensen met een lage SES af (-7%): "BCC is daarmee van een ziekte van de armen een ziekte van de rijken geworden".

In het licht van deze bevindingen is het de vraag of het huidige advies om de zon te mijden en zeer frequent zonnebrandmiddelen te appliceren houdbaar is. Ook vanuit het gezichtspunt van primaire preventie van huidkanker lijkt een 'enigszins gematigd regelmatig expositiepatroon' dus verantwoord. Een dergelijk expositiepatroon zorgt voor fotoadaptie: door de toegenomen pigmentatie en hyperkeratose van de huid ontstaat bescherming tegen DNA schade.

### Gunstige effecten van zonblootstelling

Een tekort aan zonlicht heeft nadelen. Het laatste decennium werden veel studies gepubliceerd over het ontstaan van bot- en spierproblemen ten gevolge van vitamine-D-gebrek bij risicogroepen: vooral ouderen en allochtonen. Op veel huidziekten heeft zonlicht een gunstig effect. Lichttherapie is een erkende behandeling bij depressies. De laatste jaren is er een groot aantal studies gepubliceerd naar het effect van zonlicht op andere vormen van kanker dan huidkanker. Met name is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen zonlicht en colon-, prostaat- en borstkanker en non-Hodgkin lymfoom (NHL). Om een goede indruk te krijgen van de bewijskracht van deze studies, werd de literatuur aangaande de effecten van zonlicht op kanker systematisch bestudeerd. Alle geïnccludeerde studies zijn ecologische studies, patiënt-controle- en prospectieve studies. In totaal werden meer dan 80 onderzoeken geïnccludeerd. Ecologische studies laten zien dat vrijwel overal ter wereld de incidentie en de mortaliteit van kanker richting evenaar afneemt. In de Verenigde Staten is er bijvoorbeeld een duidelijke noord-zuidgradiënt: de sterfte aan prostaat-, mamma-, colon-, ovariumcarcinoom en NHL is in het noorden van de VS gemiddeld anderhalf maal zo hoog als in het zuiden, waar veel meer zonuren zijn.



## Diabetes en kanker

E.W. Muller, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Nederland telt momenteel ongeveer 1 miljoen patiënten met diabetes mellitus, waarvan 95% type 2. De laatste jaren is er, nationaal en internationaal, veel aandacht is voor de relatie tussen diabetes mellitus en kanker. In 2010 verscheen een consensusrapport van de American Diabetes Association over het onderwerp<sup>1</sup>. Onderzoek naar de relatie spitst zich toe op de volgende vijf vragen:

1. Verhoogt type 2 diabetes mellitus (DM2) de kans op kanker?
2. Wat is het mechanisme?
3. Beïnvloedt DM2 *per se* het beloop, de behandeling en de prognose van kanker?
4. Wat is invloed van diabetes*behandeling*, met orale middelen en/of insuline, op het risico op kanker, de behandeling en de prognose.
5. De casus metformin.

1. Er zijn zeer veel epidemiologische studies gedaan naar de associatie tussen diabetes en kanker. Hieruit komt naar voren dat er een gering, maar consistent, verhoogd risico wordt gevonden op maligniteiten van met name pancreas, darm, lever, endometrium en borst, terwijl het risico op prostaat­kanker verminderd is<sup>ii</sup>. Het relatieve risico is ongeveer is het hoogst voor pancreas- en leverkanker, ongeveer 2. Bij pancreascarcinoom bestaat uiteraard het risico dat de causale relatie andersom ligt, maar het verhoogd risico wordt ook gevonden als de diagnose DM2 meer dan vijf jaar voorafgaat aan het optreden van een pancreascarcinoom. Er bestaat nog steeds twijfel over diabetes als risicofactor voor kanker. Er zijn geen prospectieve studies met voldoende follow-up specifiek gericht op deze vraagstelling. Er zijn vele confounders, vooral overgewicht en gebrek aan lichaamsbeweging.

2. Type 2 diabetes wordt gekenmerkt door insulineresistentie en verhoogde insulinespiegels. Veel kankercellen bezitten receptoren voor insuline en insulin like growth factor I (IGF-I)<sup>iii</sup>. In vitro en bij proefdieren stimuleren hoge insuline- en IGF-I-spiegels de groei van tumor(cel)len. Blootstelling aan insuline remt de apoptose van tumorcellen in vitro. Bij de mens is het optreden van kanker positief gecorreleerd met de dagdosis insuline. De betekenis hiervan is overigens nog onduidelijk. In veel experimentele situaties worden zeer hoge insulineconcentraties gebruikt. In hoeverre insulineresistentie op cellulair niveau ook bij tumoren bij diabetespatiënten optreedt is onbekend. Het verlaagde risico op prostaat­kanker kan samenhangen met verlaagde testosteron-spiegels bij diabetes, maar ook met detection bias door een gemiddeld lagere PSA bij diabetespatiënten.

3. Als men patiënten met kanker verdeelt in degenen met en zonder DM2 dan blijkt de overleving in vele analyses significant slechter, met een hazard ratio van gemiddeld 1.38<sup>iv</sup>. Het is niet geheel duidelijk wat hiervan de belangrijkste oorzaak is. Waarschijnlijk berust de hogere mortaliteit op een combinatie van: verhoogde perioperatieve sterfte, minder intensieve behandeling, verhoogde cardiovasculaire sterfte en toegenomen toxiciteit van chemotherapie<sup>v</sup>. In sommige studies wordt ook een verhoogd recidief­risico bij diabetes gezien. Deze gegevens betekenen dat in studies waarin overleving het eindpunt is gecorrigeerd met worden voor het aandeel patiënten met diabetes.

4. Er is een beperkt aantal epidemiologische studies verricht naar de invloed van de beschikbare antidiabetica op incidentie en mortaliteit aan kanker. Insuline en sulfonyleureumderivaten zijn geassocieerd met een verhoogd risico op kanker en met name kankermortaliteit. Metformin is geassocieerd met een significant kleiner risico op kanker(mortaliteit) in vergelijking met insuline en insulinesecretagogen<sup>vi</sup>. Er is de laatste jaren opschudding ontstaan over een mogelijk kankerbevorderend effect van twee middelen: glargine (Lantus<sup>®</sup>) en pioglitazon (Actos<sup>®</sup>). Glargine is verdacht van een algemeen carcinogeen effect, echter daarvoor acht men uiteindelijk onvoldoende bewijs geleverd<sup>vii</sup>. Pioglitazon is in verband gebracht met een verhoogd risico op blaaskanker<sup>viii</sup>. Het extra risico wordt voorlopig geschat op 1:4000, en, behalve in Frankrijk, is het voor patiënten die er baat bij hebben nog steeds beschikbaar. De eerste meldingen van een verhoogd risico op kanker bij gebruik van incretine-mimetica/dpp-4-remmers zijn ook al gedaan. De mogelijke relatie tussen antidiabetica en kanker is problematisch. Enerzijds is en een eventueel verhoogd risico op kanker

altijd alarmerend. Anderzijds is het bijzonder moeilijk om overtuigend bewijs te construeren uit heterogene populaties diabetes patiënten, die in hun ziektebeloop vaak aan meerdere middelen zijn blootgesteld.

5. De betekenis van metformin in de relatie tussen diabetes en risico op kanker(mortaliteit) verdient bijzondere aandacht. Er is een consistente relatie tussen verminderd risico op kanker(mortaliteit) en het gebruik van metformin vs. sulfonyleureumderivaten en insuline. Metormin lijkt niet alleen niet-schadelijk, maar zelfs mogelijk de prognose en het effect van oncologische behandeling te verbeteren. Remmende effecten van metformin op proliferatie van diverse kankercellijnen in vitro en in proefdiermodellen zijn uitgebreid gedocumenteerd. Metformin activeert 'adenosine monophosphate activated protein kinase' (AMPK). Dit leidt tot afname van gluconeogenese, insuline- en IGF-I-spiegels. In kankercellen leidt AMPK-activatie tot mTOR-remming en daarmee afname van proliferatie. In een retrospectieve analyse in het MD Anderson Hospital van 424 patiënten met een colorectaal carcinoom en diabetes was de mediane overleving voor metformin gebruikers 77 maanden, voor de overige 57 maanden<sup>ix</sup>. In een retrospectieve analyse van 155 diabetes patiënten die neoadjuvante chemotherapie ontvingen voor een mammacarcinoom was de kans op pCR in patiënten op metformin 24 %, bij de overige 8%<sup>xii</sup>. Echt bewijs voor een meerwaarde van metformin kan uiteraard alleen worden verkregen in prospectief gerandomiseerd onderzoek, dat dan ook nu op grote schaal in de wereld, ook in Nederland, is gestart. Zolang de reslutaten daarvan nog niet bekend zijn zijn er overigens reeds argumenten om elke patiënt met DM2 die metformin verdraagt hiermee te blijven behandelen.

### Referenties

- <sup>i</sup> Giovannucci, Diabetes Care 33:1674, 2010
- <sup>ii</sup> Coughlin, Am J Epidemiol 159:1160, 2004
- <sup>iii</sup> Pollak, Nature Rev Cancer 8:915, 2008
- <sup>iv</sup> Liu, Cancer online, 2011
- <sup>v</sup> Van de Poll-Franse, Int J Cancer 120:1986, 2007
- <sup>vi</sup> Currie, Diabetologia 52:1766, 2009
- <sup>vii</sup> Garg, Diabetes Technology & Therapeutics 11:473, 2009
- <sup>viii</sup> Lewis, Diabetes Care 34:916, 2011
- <sup>ix</sup> Evans, BMJ 330: 1304, 2005
- <sup>x</sup> Dowling, BMC Medicine 9:33, 2011
- <sup>xi</sup> Hassabo, JCO 29, supplement, abstr 3618
- <sup>xii</sup> Jiralerspong, JCO 27: 3297, 2009

**1. Inleiding**

De krachtige stikstof bevattende bisfosfonaten (zoals pamidronaat, ibandronaat, en zolendronaat) vormen de standaardbehandeling in de preventie van skelet gerelateerde complicaties bij patiënten met botmetastasen of met botaantasting door multipel myeloom. Recent werd ook denosumab geregistreerd als nieuwe behandelingsoptie voor deze indicatie bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren en voor de preventie van therapie-geïnduceerd botverlies bij prostaatkanker. Onder normale fysiologische omstandigheden is de botbouw een nauwkeurig gereguleerd samenspel van osteoblasten en osteoclasten, die respectievelijk zorgen voor botaanmaak en –afbraak. Tal van humorale factoren spelen hierbij een cruciale rol in het behoud van het evenwicht tussen beide cellen. Recent werd een cytokine geïdentificeerd uit de superfamilie van TNF (“tumor necrosis factor”) -gerelateerde eiwitten, dat een belangrijke rol speelt in de activering en differentiatie van onrijpe osteoclasten. Dit nieuwe therapeutisch doelwit was initieel bekend onder verschillende namen, maar werd uiteindelijk bekend als de receptor activator van de nucleaire factor- B ligand (RANKL). Het monoclonale antilichaam denosumab werd ontwikkeld om het RANKL te neutraliseren. Hierdoor wordt de binding van dit cytokine met zijn natuurlijke receptor op jonge voorlopers van osteoclasten verhinderd en kunnen onrijpe osteoclasten niet uitgroeien tot actieve botresorberende cellen.[1]

**2. Preventie van therapie geïnduceerd botverlies en fracturen**

Denosumab (60mg SC elke 6 maanden [q6m]) (n=127) of een placebo (n=125) werd gedurende 2 jaar toegediend bij vrouwen met een curatief behandeld en hormoon receptor positief mammacarcinoom, die adjuvant behandeld werden met een aromatase inhibitor. Na 12 maanden was er een gemiddelde toename van de botdichtheid ter hoogte van de lumbale wervelkolom in de met denosumab behandelde groep van 5,5% in vergelijking met placebo (p<0.001).[2]

Bij mannen met prostaatkarcinoom waarvoor een hormonale behandeling met gonadoreline-analogen werd gestart of een bilaterale orchiëctomie werd uitgevoerd, werd denosumab (60mg SC q6m) (n=734) vergeleken met placebo (n=734) gedurende 3 jaar. Na 2 jaar behandelen was er een significante gemiddelde toename van de botdichtheid van 6,7% (p<0,001) vergeleken met placebo, wat na 3 jaar therapie resulteerde in een lagere incidentie van indeukingsfracturen in de met denosumab behandelde groep (1,5% versus 3,9%; p=0,006). De algehele incidentie van fracturen was lager met denosumab, maar dit verschil bleek niet statistisch significant (5,2% versus 7,2%; p=0,10).[3] Deze studies tonen de effectiviteit van denosumab in deze patiëntengroepen aan, maar het gebruik van placebo als comparator bemoeilijkt de juiste plaatsbepaling van dit nieuwe middel.

**3. Preventie van skeletale morbiditeit bij botmetastasen**

De drie uitgevoerde fase 3 onderzoeken voor deze indicatie werden identiek opgezet en bestonden uit een gerandomiseerde dubbelblinde vergelijking van denosumab 120mg SC + placebo IV versus zolendronaat 4mg IV + placebo SC, beiden telkens elke 4 weken toegediend. Skeletale morbiditeit (“skeletal related event”; SRE) werd in deze studies gedefinieerd als het optreden van een pathologische fractuur, antalgische radiotherapie, skeletale heilkunde, of ruggenmergcompressie.

*3.1. Mammacarcinoom*

In totaal werden 2.046 patiënten met een naar het bot gemetastaseerd mammacarcinoom gerandomiseerd naar denosumab (n=1026) of zolendronaat (n=1020). Na een mediane behandelingsduur van 17 maanden was de mediane duur tot het optreden van een eerste SRE 26,5 maanden in de zolendronaat arm en werd deze drempel niet bereikt bij patiënten behandeld met denosumab (HR 0,82; 95% BI 0,71 – 0,95; superioriteit p=0,01).[4] Opmerkelijk is wel dat de curven met SRE-vrije overleving in beide groepen pas op overtuigende wijze een scheiding vertonen circa 12 maanden na het starten van de behandeling, wanneer nog ongeveer 50% van de patiënten in het risicocohort aanwezig waren. De gerapporteerde pijn was voor de gehele studiepoulatie weinig verschillend voor beide middelen, met een vergelijkbare duur tot toename

in pijnscores (HR 0,90; 95% BI 0,80 – 1,01;  $p=0,08$ ). Er was wel een verschil bij patiënten zonder of met slechts milde pijn bij het begin van de studie, waarbij een langer interval (mediaan 9,7 versus 5,8 maanden) tot ernstige toename (>4 punten) van de pijnscores werd gezien met het gebruik van denosumab (HR 0,78; 95% BI 0,67 – 0,92;  $p=0,002$ ).[5] De levenskwaliteit werd in deze studie geëvalueerd over een periode van 18 maanden en toonde een verschil van 2,7% in het aantal patiënten dat een verslechtering vertoonde in “health related quality of life” (HRQoL) ten voordele van denosumab.

### 3.2. Prostaatacarcinoom

Mannen met minstens één botmetastase van een prostaatacarcinoom en na falen van tenminste één hormonale therapie werden gerandomiseerd naar denosumab ( $n=950$ ) of zolendronaat ( $n=951$ ). Na een mediane behandelingsduur van ongeveer 12 maanden, was er een relatieve toename in de tijd tot het optreden van een eerste SRE van 18% met denosumab (mediaan 20,7 versus 17,1 maanden; HR 0,82; 95% BI 0,71 – 0,95; superioriteit  $p=0,008$ ). In tegenstelling met de bevindingen bij het mammacarcinoom vertonen de curves voor SRE-vrije overleving in deze studie wel een vroegtijdig verschil tussen beide groepen.[6] Een subgroepanalyse suggereert dat de winst met denosumab vooral tot uiting komt bij patiënten die bij de start van de therapie nog geen SRE hebben doorgemaakt en zich presenteren zonder of met slechts milde pijnklachten.[7]

### 3.3. Andere solide tumoren en multipel myeloom

De effectiviteit van denosumab werd tenslotte ook onderzocht bij patiënten met botmetastasen van een solide tumor (behalve mamma- of prostaatacarcinoom) of met multipel myeloom en radiografisch tenminste één lytisch botletsel. In totaal werden 886 patiënten behandeld denosumab en 890 met zolendronaat. Na een mediane behandelingsduur van 7 maanden bleek denosumab non-inferior voor de preventie van het optreden van een eerste SRE (mediaan 20,6 versus 16,3 maanden; HR 0,84; 95% BI 0,71 – 0,98; superioriteit  $p=0,06$ ).[8] Gezien het beperkte aantal multipel myeloom patiënten in deze studie (10%), wordt een afzonderlijke grote trial ( $n=1520$ ) gepland om het effect in deze groep beter te bestuderen.

### 3.4. Invloed op overleving

De (progressievrije) overleving in de groepen behandeld met denosumab was niet statistisch verschillend van deze in de zolendronaat behandelde patiënten.[9] In de subgroep van patiënten met longkanker ( $n=702$ ) werd in een post-hoc analyse wel een overlevingsvoordeel gevonden bij de patiënten die met denosumab werden behandeld (mediaan 8,9 versus 7,7 maanden; HR 0,80; 95% BI 0,67 – 0,95;  $p=0,01$ ).[10] Omgekeerd, bleek het gebruik van zolendronaat bij de kleine groep van patiënten met multipel myeloom ( $n=180$ ) de overleving voordelig te beïnvloeden in vergelijking met denosumab (HR 0,44; 95% BI 0,22 – 0,88;  $p<0,05$ ).[8]

## 4. Therapie geassocieerde toxiciteit

### 4.1. Therapie geïnduceerd botverlies en fracturen

In de twee studies die werden uitgevoerd voor deze indicatie bleek het veiligheidsprofiel van een lage dosering van denosumab (60mg SC q6m) gunstig en vergelijkbaar met placebo.[2, 3] Naast deze studies werd eenzelfde dosering buiten de oncologische context ook onderzocht bij vrouwen met post-menopauzale osteoporose. Hieruit blijkt dat denosumab geassocieerd is met een hoger risico op huidaanandoeningen, zoals cellulitis (RR 1,80; 95% BI 1,34 – 2,36;  $p<0,001$ ), hoewel het absolute risicoverschil met placebo zeer klein is (1,4%; 95% CI 0,7 – 2,1%).[14] Verder werden er kleine verschillen vastgesteld in het optreden van andere ernstige infecties, het ontstaan van (secundaire) maligniteiten en pancreatitis, maar harde conclusies kunnen uit deze getallen nog niet getrokken worden. Ook het optreden van osteonecrose van de kaak (ONJ) blijkt met deze lage dosering van denosumab zeer zeldzaam, met slechts één gerapporteerd geval.[15]

### 4.2. Preventie van skeletale morbiditeit bij botmetastasen

In de drie besproken studies was het optreden van ernstige infecties en van tweede primaire tumoren niet verschillend tussen zolendronaat en denosumab. Zoals te verwachten traden acute fase reacties (20% versus 9%) en nierproblemen (12% versus 9%) frequenter op met zolendronaat, hoewel de eerste zelden klinische problemen veroorzaakten en het verschil in het optreden van deze laatste klein is.[9] Ook de noodzaak tot het aanpassen van de dosis aan de nierfunctie is goed bekend bij het gebruik van bisfosfonaten. Gezien

denosumab een monoclonaal antilichaam is, gebeurt de klaring voornamelijk via receptor-gemedieerde of reticulo-endotheliale weg, zodat er momenteel geen niertoxiciteit van dit middel bekend is.[16] Wegens de krachtigere remming van de botbouw door denosumab, is het frequenter optreden van hypocalciëmie met dit nieuwe middel eveneens niet volledig onverwacht, met een frequentie in de drie fase 3 studies van 5,0% voor zolendronaat versus 9,6% voor denosumab.[9] Fase 2 onderzoek suggereert wel dat er bij patiënten met een zeer slechte nierfunctie met denosumab een hoger risico bestaat op symptomatische hypocalciëmie, zodat actieve monitoring aangewezen is.[16] De frequentie van ONJ was in de drie studies gecombineerd 1,8% in de denosumab groep vergeleken met 1,3% in de zolendronaat behandelde patiënten (RR 1,40; 95% BI 0,92 – 2,13;  $p=0,11$ ). In de studies waarin denosumab superieur was aan zolendronaat en waarin ook een langere mediane behandelingsduur werd gezien, nam het relatieve risico op ONJ met denosumab numeriek toe in vergelijking met zolendronaat (RR 1,61; 95% BI 0,99 – 2,62;  $p=0,052$ ).[17] Bij ongeveer 80% van de patiënten die in één van deze studies ONJ ontwikkelden, werd één van de bekende risicofactoren teruggevonden, wat het blijvend belang van een goede ONJ preventie onderstreept.[18]

## 5. Plaatsbepaling van denosumab versus zolendronaat

Met de komst van denosumab is het therapeutisch arsenaal rijker geworden en kan er een gerichte keuze gemaakt worden bij het opstarten van SRE preventie, die rekening houdt met de comorbiditeit van de patiënt, de te verwachten cumulatieve toxiciteit met chemotherapie, de aanwezigheid van een intraveneuze toegang, of de wensen van de patiënt. Het fase 3 onderzoek met denosumab toont een statistisch significant, maar klinisch slechts een bescheiden voordeel ten opzichte van zolendronaat in het optreden van SREs en in scores met betrekking tot pijn en levenskwaliteit. Wanneer we kijken naar absolute frequenties was er in de denosumab behandelde groepen gemiddeld 3% minder behoefte aan analgetische radiotherapie, 1,7% minder pathologische fracturen, 0,3% minder orthopedische heeldkunde, en 0,2% minder ruggenmergcompressie in vergelijking met zolendronaat (figuur 1). Gezien de kleine verschillen zal de kostprijs van denosumab in grote mate bepalen of deze beperkte baten opwegen tegen de meerprijs. De ASCO richtlijnen bij het mammacarcinoom werden recent bijgewerkt en geven geen voorkeur aan een specifiek bisfosfonaat of denosumab.[11] Ook de NCCN richtlijnen voor het mamma- en prostaatacarcinoom behouden zowel bisfosfonaten en denosumab als gelijkwaardige behandelopties.[12, 13]

## 6. Conclusies

Denosumab is een nieuwe behandelingsoptie voor de preventie van skeletale complicaties bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren. Door de krachtigere inhibitie van de botbouw is er een bescheiden therapeutisch voordeel ten opzichte van zolendronaat bij patiënten met botmetastasen van een mamma- of prostaatacarcinoom. In de groep met botmetastasen van andere vast weefsel tumoren en multipel myeloom is denosumab gelijkwaardig met zolendronaat, hoewel er momenteel geen registratie is voor het gebruik bij multipel myeloom. Vergeleken met zolendronaat was er in de denosumab groep minder niertoxiciteit en acute fase reacties, maar een frequenter optreden van hypocalciëmie en ONJ. De prijsbepaling van denosumab en verdere klinische ervaring zullen dus moeten uitwijzen hoe deze voor- en nadelen zich in de dagelijkse praktijk uitbalanceren.







(2008) vergeleek vrouwen onder chemotherapie met een gemengde gezonde controlegroep en een groep patiënten na miocardinfarct. Zij vond geen verschillen in cognitieve prestatie tussen de verschillende groepen.

In de drie andere studies (Hermelink, 2007; Hurria, 2006; Wefel, 2004) waren geen controlegroepen geïncludeerd. In de multicentrische studie van Hermelink bij 101 vrouwen in neo-adjuvante behandeling was er een gemiddelde verbetering van teststijp 1 tot tijdstip 2 (gemiddeld 5 maand later) in 6 van de 12 cognitieve maten, terwijl een gemiddelde achteruitgang gevonden werd voor 1 maat (verbale vloeiendheid). Hurria onderzocht cognitieve veranderingen bij 28 oudere vrouwen met borstkanker, stelde vast dat 11% cognitieve disfunctie vertoonden voor de therapie en na de therapie werd verbetering gezien in 1 maat, achteruitgang in een andere en geen significante veranderingen in de overige maten. De studie van Wefel toonde geen significante veranderingen bij 18 patiënten voor en na chemotherapie. Het is echter wel mogelijk dat cognitieve veranderingen zich bij een subgroep van patiënten tonen.

Wefel (2004) stelde een cognitieve onderscore vast voor de aanvang van chemotherapie bij 33% van de patiënten. En hoewel de meeste vrouwen een stabiele of verbeterde cognitieve functie hadden één jaar na het stoppen van de therapie, toonde 61% drie weken na het stoppen van de therapie een cognitief falen op executieve functie, informatieverwerkingssnelheid, visuospatiale vaardigheden en verbaal en visueel geheugen. Ook Hermelink (2007), Hurria (2006) en Jansen (2008) stelden cognitieve vermindering vast voor de start van chemotherapie. Cijfers in de studie van Hermelink corresponderen met het onderzoek van Wefel (31%), terwijl ze in de studie van Jansen en van Hurria op een lager niveau zaten (resp 13 en 11%). Een recente studie van Cimprich et al (2010), die selectieve aandacht en werkgeheugen evalueert met fMRI, komt tot de conclusie dat bij vrouwen voorafgaand aan chemotherapie een verminderde cognitieve functie op testniveau en op het niveau van hersenactivatie-patronen bestaat bij een eisende taak. Ook Schilder (2010) testte in haar doctoraat patiënten met borstkanker voorafgaand aan hormonale therapie en kwam tot de vaststelling dat deze groep een cognitieve beperking had. Met een cognitieve beperking gedefinieerd als een vermindering met meer dan 2 SD's op twee of meer tests, kwam ze tot een prevalentie van 27.3% (vgl met gezonde controles) en 11.2% (vergeleken met gepubliceerde normen).

Effecten van chemotherapie op lange termijn werden onderzocht in een recente studie van Yamada (2010) bij vrouwen na borstkanker die hun behandeling 10 jaar eerder kregen en vergeleken werden met een gematchte gezonde groep. De chemotherapiepatiënten vertoonden op het vlak van aandacht, werkgeheugen, psychomotorische snelheid en executieve functie een slechtere prestatie dan hun gematchte leeftijdsgenoten, maar niet in de mate dat er kon gesproken worden over cognitieve verstoring (onder de 2 SD's).

Overeenstemmend met de meta-analyse van Steward (2006) besluiten we tot een kleine, maar een significante terugval van de globale cognitieve functie. Naast de invloed van de kanker zelf spelen demografische factoren als leeftijd en opleiding/beroep een rol. Grosso modo is er een prevalentie van neuropsychologische disfunctioneren bij 25% van de patiënten, tot 2 jaar na beëindiging van de behandeling. Er bestaat een lichte, maar significante tendens naar een grotere deficiëntie na hogere dosissen chemotherapie, wat de cruciale rol van chemotherapie zou kunnen aantonen. Verschillende fysiologisch toxische effecten van chemotherapie op de hersenfunctie werden reeds geopperd en vragen verder onderzoek. Weinig studies vertrekken echter van een baseline meting en trekken hun conclusies op basis van een retrospectief design. Een aantal patiënten vertoont echter cognitieve deficiëntie voorafgaand aan chemotherapie. Steward (2008) suggereerde nog op basis van een prospectieve studie, met 61 borstkankerpatiënten onder adjuvante therapie, dat cognitieve achteruitgang geassocieerd was met de laagste opleidingsniveaus en de hoogste depressiescore pre-therapie (Steward 2008). Belangrijk voor de patiënt is dat huidig onderzoek lijkt aan te geven dat de disfuncties verbeteren/verminderen naarmate de tijd verstrijkt, maar dat de disfunctie wel een grote impact kan hebben op integratie.

### Subjectieve cognitieve functie

Klachten van concentratieverlies en geheugenstoornissen zijn alomtegenwoordig bij mensen met kanker tijdens en na behandeling. Een recente Amerikaanse internetsurvey (Hurricane Voices' Survey, 2007) bracht aan het licht dat 98% van de bijna 500 respondenten veranderingen vaststelden in hun denken gedurende of

na hun behandeling voor kanker en 92% had klachten 5 jaar of meer na het stoppen van de chemotherapie. Meer dan 60% gaf aan dat de klachten nadelige effecten hadden op hun functioneren en hun relaties thuis en op het werk en dat zij taken met meer inspanning en tijd dan normaal konden verrichten.

Cognitieve klachten veroorzaken stress, kunnen een erg negatieve impact hebben op de (organisatie van) werk en alledaags presteren. Ze veroorzaken angst omtrent mentale achteruitgang en dat los van het feit of ze een indicatie zijn van een objectief vaststelbaar disfunctioneren (Boykoff, 2009). Verscheidene onderzoekers (oa Downie, 2006; Bender 2008) stellen consistent vast dat zelf-gerapporteerde geheugen- en concentratieproblemen meer geassocieerd zijn met psychologische moeilijkheden en dat er een minimale associatie bestaat met objectieve testresultaten. Ahles (2010) suggereert wel de mogelijkheid dat jonge vrouwen met een hogere cognitieve reserve wel veranderingen detecteren in hun cognitieve capaciteit maar in staat blijven om normaal te presteren op neuropsychologische tests door een bredere recruitering van hersencircuits.

Op dit ogenblik lijkt het er eerder op dat de zelfgerapporteerde cognitieve storing eerder geassocieerd moet worden met persoonlijkheid (Pearman, 2005), angst en depressie (of breder met emotionele (dis) regulatie), en met vermoeidheid (Servaes, 2002). In de literatuur gaat de redenering als volgt: Een – overigens volkomen normaal – executief (dis)functioneren wordt ervaren als abnormaal, als falen. En door het gevoel van falen wordt dit executief (dis)functioneren uitvergroot. Bijvoorbeeld, een versterkte tendens om het cognitief falen (van alledag) te percipiëren als bedreigend – “het komt nooit meer goed”, “ik ben niet meer dezelfde”, of “de ziekte is terug” – zal de waarneming en als gevolg daarvan de negatieve stemming versterken.

Bij mensen na kanker die stoornissen in de aandacht ondervinden bij de uitoefening van dagelijkse taken, is het mogelijk dat de aandacht weggetrokken wordt van de niet-emotionele taak naar emotionele prikkels uit de omgeving of het denken, zeker wanneer de taakinhoud zwaarder wordt (Fales, 2008). Bij oa angstige en depressieve mensen is deze ('irrelevante') informatie meer aanwezig en behouden in het werkgeheugen (Hester & Garavan, 2005; Finucane, 2010). Als informatie die erg actief is in het werkgeheugen opnieuw tegengekomen wordt, is het moeilijker om executieve controle te behouden, door er zich van weg te richten (switching) of door de respons er op te onderdrukken. Hoe meer aandacht er naartoe gaat, ook onder de vorm van pogingen om het weg te denken, des te sterker wordt het aanwezig in het werkgeheugen en dat bestendigt de ruminatieve cyclus.

De aard van het omgaan met een kankerdiagnose en met de effecten van behandeling zou een voedingsbodem voor piekeren kunnen zijn, omdat de onzekerheid over de toekomst erg sterk aanwezig kan zijn. (Ex)-kankerpatiënten moeten opnieuw naar de toekomst kijken met de wetenschap dat ze onzeker zijn over definitieve genezing of herval. Fysieke, cognitieve en sensorische gewaarwordingen kunnen deze onzekerheid en angst aanmoedigen. Ondanks de aanwezigheid van onzekerheid en van de dreiging van kanker bestaat er weinig onderzoek naar piekeren en cognitieve disfunctie na kanker. Net zoals angst een effect heeft op cognitief presteren, dmv piekeren, zo geeft een laag affect of een disfore toestand (of met Compton (2004); een verlaagd positief affect) een relatieve vertraging van de snelheid om aandacht te verplaatsen.

### Referenties

Ahles, T., Saykin, A., McDonald, B., Li, Y., Furstenberg, C., Hanscom, B., Mulrooney, T., Schwartz, G., Kaufman, P. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (29), 4434-4440.  
Aluise, C., Sultana, R., Tangpong, J., Vore, M., St Clair, D., Moscow, J., Butterfield, D. (2010). Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 678, 147-156.  
Bender, C., Sereika, S., Berga, S., Vogel, V., Brufsky, A., Paraska, K., Ryan, C. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*. 15: 422-430.

- Bender, C., Pacella, M., Sereika, S., Brufsky, A., Vogel, V., Rastogi, P., Castillo F., Richey, S., Ryan, C. (2008). What do perceived cognitive problems reflect? *J Support Oncol.* 6 (5), 238-242.
- Boykoff, N., Moieni, M., Subramanian, S., (2009) Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv*, 3: 223-232.
- Brezden, C., Phillips, K., Abdoell M., Bunston, T., Tannock, I. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18; 2695-2701.
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P., Therrien, B., Normolle, D., (2010) et al. (2009) pre-chemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32 (3), 324-331.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., Verma, S., (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment, *Psycho-oncology*, 18 (2), 134-143.
- Donovan, K., Small, B., Andrykowski, M., Schmitt, F., Munster, P., Jacobsen, P., (2005). Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 104 (11), 2499-2507.
- Downie, F., Mar Fan H., Houede-Tchen, N., Yi, Q., Tannock, I., (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient Freeman, J. & Broshek, D. (2002). Assessing cognitive dysfunction in breast cancer: what are the tools? *Clinical Breast Cancer*. Vol 3, s91-s99.
- Hermelink k., et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breastcancer, results of a prospective, multicenter, longitudinal study, *Cancer*, Vol 109, n 9, 2007.
- Hermelink, K., Küchenhoff, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M., Bühner, M., Manitz, J., Fensterer, V., Münzel, K., (2010). Two different sides of 'chemobrain': determinants and non-determinants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psycho-Oncology*. 19, 1321-1328.
- Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C. (2006). Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 54(6), 925-931.
- Hurria, A., Somlo, G., Ahles, T., (2007). Renaming 'chemobrain', *cancer investigation*, 25, 373-377.
- Jansen, C., Dodd, M., Miakowski, C., Dowling, G., Kramer, J., (2008) Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, *Psycho-oncology*, 17(12), 1189-1195.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., Bishop, H., Hodson, N., Mitra, S., Sadler, G. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 94(6), 828-834.
- Mehlsen, M., Pedersen, A., Jensen, A., Zachariae, R. (2009) No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18(3):248-257.
- Mehnert, A., Scherwarth, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., Zander, A., Koch, U. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy, *Patient Education and Counselling*. 66 (1), 108-118.
- Quesnel, C., Savard, J., Ivers, H. (2009). Cognitive Impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 116, 113-123.
- Raffa, R., Tallarida, R., eds. (2010). Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-related Cognitive Impairment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 678, 2010
- Schaafsma, M., Homewood, J., Taylor, A. (2009). Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes, *Climacteric*. 1-15.
- Schagen, S., Van Dam F., (2006) Does cognitive impairment after chemotherapy for breast cancer improve over time or does practice make perfect? Correspondence, *Journal of Clinical Oncology*. 24 (32), 5170.
- Schilder, C., (2010) Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning. A study in postmenopausal breast cancer patients, *Academisch proefschrift*.
- Shilling, V., Jenkins, V., Trapala, I., (2006). The (mis)classification of chemo-fog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy, *Breast Cancer research and treatment*, 95(2), 125-129.
- Silberfarb, P., Philibert, D., Levine, P. (1980). Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatrie*, 137 (5), 597-601.
- Steward, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson M., Tomiak, E. (2006) A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clinical Neuropsychology*, 20(1); 76-89.
- Steward A, Collins B, Mackenzie J, Tomiak E, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF, The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology* 17: 122-130, 2008.
- Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J. Clin. Oncol.* 22 (11): 2233-9.
- Tchen, N., et al. (2003). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for
- Wefel, S., Lenzi, R., Theriault, R., Buzdar, A., Cruickshank, S, Meyers, C. (2004) 'Chemobrain' in breast carcinoma? A prologue. *Cancer*, 101, 466-475.
- Wefel, J., Lenzi, R., Theriault, R., Davis, R., Meyers, CA (2004) The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, 100, 2292-2299.
- Wefel, J., Saleeba, A., Buzdar, A., Meyers, C. (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 15, 3348-3356.
- Wieneke MH, Dienst ER (1995) Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*, 4, 61-66.
- Wigmore, P., Mustafa, S., El-Beltagy, M., Lyons, L., Umka, J., Bennet, G. (2009). Effects of 5-FU, in: *Chemofog: Cancer Chemotherapy-Induced Cognitive Deficits. Landes Bioscience and Springer Science+ Business Media*.
- Winocur, G., Vardy, J., Binns, M., Kerr, L., Tannock, I. (2006) The effects of anti-cancer drugs, methotrexate and 5-fluorouracil, on cognitive function in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 85: 66-75.
- Yamada, T., H et al, Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22 (1), 48-54, 2010.

## Revalidatie na kankerbehandeling

H.F.P.Hillen, MUMC+, Maastricht

### *Langdurige overleving na kanker, cancer survivorship*

Het gaat goed met de oncologie. De 5-jaars overleving voor alle vormen van kanker begint in Nederland de 65 % te benaderen. Voor mammacarcinoom en prostaat-carcinoom is dat zelfs een indrukwekkende 88 %. Dit betekent dat overleven na kanker gewoon wordt en dat het aantal mensen dat geneest na behandeling van kanker ieder jaar zal toenemen. Uit de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat het aantal overlevers van kanker momenteel meer dan 400.000 is en tot 2020 zal toenemen tot 700.000. Veruit het grootste deel van de overlevers zal ouder zijn dan 65 jaar.

Mijn inschatting op basis van de bestaande literatuur is dat 40% van de kankeroverlevers geen klachten heeft, normaal leeft en functioneert in familie en maatschappij. Precieze gegevens zijn daarover in Nederland en internationaal overigens niet bekend. Het percentage van 40% klachtenvrij, zonder beperking, komt overeen met de situatie die ook bij patiënten met hart- en vaatziekten wordt bereikt.

Inmiddels is echter ook duidelijk geworden dat een belangrijk aantal van de patiënten met kanker die succesvol behandeld zijn, daarvoor een behoorlijke prijs moet betalen. Zo ervaart een op de drie mensen jaren na afloop van de kankerbehandeling nog steeds ernstige vermoeidheidsklachten, die kunnen leiden tot minder kwaliteit van leven, minder dagelijks functioneren en minder deelname aan de arbeidsmarkt. Daarom is er nu nationaal en internationaal veel meer aandacht ontstaan voor de identificatie, de preventie en de behandeling van de lange termijn effecten van de behandeling van kanker. Het begrip cancer survivorship is daarvoor ingevoerd.

In de Verenigde Staten hebben onder andere de NCCS (National Coalition for Cancer Survivors), het NCI Office of Cancer Survivorship en de Lance Armstrong Foundation zich hiervoor ingespannen. In Nederland heeft de VIKC, nu IKNL, aandacht gevraagd voor het probleem van de nazorg voor patiënten met kanker in de richtlijnen: 'Herstel na kanker' en de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'. Recent verscheen een rapport van de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding: 'Nazorg van kanker; de rol van de eerste lijn'.

### *De richtlijn 'Oncologische revalidatie'*

Die toegenomen belangstelling heeft geleid tot een groot aantal vooral beschrijvende studies over het voorkomen van de late effecten van kankerbehandeling en tot de ervaring dat revalidatie, vooral fysieke inspanning, kan helpen om de gevolgen van kanker en de behandeling daarvan beter te boven te komen. In Nederland en België wordt sinds 1996 het programma Herstel en Balans als revalidatie na afloop van de curatieve behandeling aangeboden.

Hoewel de ervaringen met dit en andere revalidatieprogramma's gunstig lijken en toenemend worden toegepast bij cancer survivors ontbrak tot nu toe een analyse van de evidence over de effectiviteit en ontbrak een evidence based richtlijn voor de revalidatie bij kankerpatiënten. Daarom is recent op initiatief van de VIKC de evidence based multidisciplinaire richtlijn 'Oncologische Revalidatie' ontwikkeld in samenwerking met wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen.

De richtlijn is tot stand gekomen op basis van een analyse van de evidentie in de literatuur tot januari 2010, op basis van expertise van een breed samengestelde richtlijn werkgroep en op basis van werkconferenties met patiënten en enquêtes onder zorgprofessionals. De richtlijn is nu geautoriseerd door de betrokken verenigingen en beschikbaar op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)

Bij het ontwerpen van de richtlijn zijn een aantal praktische keuzes gemaakt: (1) de richtlijn is beperkt tot patiënten ouder dan 18 jaar; (2) er is gekozen voor het bestuderen van revalidatieprogramma's die tenminste een vorm van fysiek inspanning bevatten. Die keuze is gemaakt op basis van de positieve ervaringen met het inspanningsprogramma van Herstel en Balans en op basis van de beschikbare literatuur over de positieve

effecten van fysieke training bij het verminderen van langdurige bijwerkingen van de behandeling van kanker; (3) Een derde belangrijke keuze was de beperking van de analyse tot late effecten en langdurige bijwerkingen die bij veel patiënten voorkomen onafhankelijk van het soort kanker. De generieke late effecten waaraan vooral aandacht wordt besteed zijn: moeheid, verminderde inspanningstolerantie, minder dagelijks kunnen functioneren, angst en depressie. De richtlijn bestaat uit twee onderdelen, een systematische analyse van de literatuur en aanbevelingen op basis van de evidence.

#### *Systematische analyse literatuur*

De systematische analyse van de literatuur is uitgevoerd via de gebruikelijke meta-analyse techniek waarbij literatuur wordt geselecteerd volgens vastgestelde criteria en waaraan vervolgens niveau's van evidence worden toegekend: evidence level 1 op basis van meerdere randomised trials; level 2 op basis van één randomised trial en niet gerandomiseerde cohortstudies; level 3 op basis van cohort studies en observationele studies.

Wat de literatuursearch en de evidence betreft kwam de werkgroep tot de algemene conclusie dat het veld van de oncologische revalidatie en de research daarover sterk in ontwikkeling is, maar nog duidelijke beperkingen kent. Op een aantal gebieden van de oncologische revalidatie bestaat alleen expert en experience based evidence. Op grond van dit literatuuronderzoek, maar ook op grond van beschikbare internationale analyses, zoals de Cochrane reviews, is de conclusie gewettigd dat de evidence voor veel items binnen het gebied van oncologische revalidatie nog beperkt is, veelal level 2 of 3.

Daarnaast is van belang om te realiseren dat de meeste literatuur op het gebied van oncologische revalidatie gaat over vrouwen met mamma carcinoom. Daarvoor is de evidence op een aantal gebieden ook stevig. Research en evidence voor alle andere soorten kanker is veel beperkter. Het is natuurlijk de vraag is of de conclusies die voor het mamma carcinoom gelden geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere tumortypen.

Bij het ontwikkelen van de richtlijn heeft de werkgroep gezocht naar studies en evidence over oncologische revalidatie bij patiënten zowel tijdens als na afloop van de behandeling, en naar oncologische revalidatie bij curatieve dan wel palliatieve behandeling. De meeste literatuur wordt gevonden voor de periode in de eerste twee jaren na de behandeling en ook na een langere periode tot tien jaar na de afsluiting van de behandeling. In Nederland zijn in de periode 2007 – 2010 vijf proefschriften geschreven over oncologische revalidatie. De promovendi beschrijven daarin de effectiviteit van fysieke training, soms gecombineerd met psycho-educatie, voornamelijk na curatieve behandeling. De evidence voor de oncologische revalidatie na afloop van de behandeling is sterker dan voor de fase tijdens de behandeling. Momenteel lopen daarvoor in Nederland de gerandomiseerde PACT en PACES studies om het effect van oncologische revalidatie tijdens therapie bij mamma- en coloncarcinoom en tijdens adjuvante chemotherapie te bestuderen.

#### **Conclusies over prevalentie van langdurige klachten na kankerbehandeling**

Ondanks de genoemde beperkingen kon de werkgroep tot een aantal conclusies en aanbevelingen komen in de richtlijn. In de bespreking daarvan zal ik mij verder beperken tot de resultaten uit de literatuur en de aanbevelingen van de richtlijn tijdens en na afloop van de curatieve therapie.

In de eerste twee jaar na de afloop van de curatieve behandeling van kanker bestaan bij iets meer dan de helft van de patiënten chronische vermoeidheid. Bij 30-50% van deze patiënten komen al of niet gecombineerd met de vermoeidheidsklachten, klachten voor van angst en depressie. Vermoeidheid en depressie zijn de belangrijkste algemene klachten die bij overlevende van kanker voorkomen, niet alleen in de eerste twee jaar na de behandeling, maar bij 15% van de patiënten blijven deze klachten bestaan, ook tot tien jaar na afloop. Moeheid en depressie hebben in deze groep een negatieve invloed op de gezondheid, op het dagelijks functioneren en op het sociale functioneren. Deze factoren bepalen mede de geringe kans op terugkeer in de Arbeidsmarkt, meer dan 30% van de jongere overlevende van kanker blijft ook na afronding van de behandeling werkeloos.

#### **Pathofysiologie**

Er is schaarse literatuur over de pathofysiologie van late effecten van de behandeling van kanker. Bij onderzoek met echocardiografie en CT angiografie blijkt toch vaker dan vermoed vermindering van de cardiac output te bestaan. In de literatuur wordt gedacht aan chronisch inflammatoire response met verhoogd IL- 6 en afwijkingen van IL- 1 receptoren als verklaring voor de moeheid. Vermindering van inspanningstolerantie wordt in verband gebracht met endotheeldysfunctie en afgenomen NO productie. Er is onderzoek naar blijvende mitochondriale schade en ATP dysfunctie na chemotherapie. Tenslotte is er literatuur over de psychische gevolgen van kanker en de psychosomatische uiting daarvan. Overall is de conclusie dat de pathofysiologie zeker van de kanker gerelateerde vermoeidheid vooralsnog onbekend is.

#### **Evidence based aanbevelingen na afloop van de curatieve behandeling**

Er is level 2 evidence dat inspanningstherapie na afloop van de behandeling van solide tumoren de kankergelateerde vermoeidheid en de kwaliteit van leven verbetert. Evidence over de optimale keuze van trainingsprogramma's is zwakker. Wij vonden level 3 evidence dat trainingsprogramma's van tenminste matige intensiteit, bestaande uit een aërobe training (lopen, fietsen en zwemmen) de kankergelateerde vermoeidheid en het dagelijks functioneren verbeteren. Er is daarbij sprake van matig intensieve aerobe trainingsprogramma's wanneer 5-6 ml O<sub>2</sub> per kilo per minuut wordt verbruikt. Wij vonden eveneens level 3 evidence dat anaerobe trainingsprogramma's van tenminste matige intensiteit met progressieve spierkrachttraining kunnen leiden tot verbetering van de spierkracht, kankergelateerde vermoeidheid en rolfunctioneren. De meerwaarde van hoge intensiteit duurtraining is onvoldoende onderzocht. De toevoeging van psychotherapie bij fysieke training na kanker-behandeling lijkt geen verdere verbetering van uithoudingsvermogen of kwaliteit van leven op te leveren. Er is echter evidence op level 3, naar aanleiding van Nederlands onderzoek, dat Cognitieve Gedragstherapie bij in opzet curatief behandelde patiënten, die één jaar na het afsluiten van de laatste oncologische behandeling nog ernstig vermoeid zijn, zinvol is en leidt tot verbetering van de kankergelateerde vermoeidheid en de ervaren functionele beperkingen.

#### **Evidence based aanbevelingen tijdens de curatieve oncologische behandeling**

Er is level 2 evidence dat fysieke trainingsprogramma's bij patiënten met kanker, die behandeld worden met chemo- of radiotherapie, een positief effect hebben op fysiek functioneren, kankergelateerde vermoeidheid en mogelijk ook op de kwaliteit van leven. Er is evidence op level 2 dat fysieke training tijdens de behandeling veilig kan worden gegeven en geen nadelige invloed heeft op de op de uitkomst van de behandeling. Het aanbevelen van lichamelijke activiteit tijdens de behandeling is daarom een zinvol onderdeel van de oncologische zorg.

Op basis van de gevonden literatuur, is geen eenduidige uitspraak te doen welk type interventie (gericht op kracht, uithouding, coördinatie of combinaties) voor welke patiënt het beste is en over de optimale intensiteit van het bewegen. Om de beweeginterventies veilig en effectief te kunnen aanbieden dienen de aanbieders voldoende kennis te hebben van oncologische aandoeningen, de gevolgen van de verschillende kankerbehandelingen, en van inspanningsfysiologie. Er is verder evidence level 2 dat psychosociale interventie de kanker gerelateerde vermoeidheid tijdens de behandeling vermindert.

## Signalering en verwijzing

Gezien het veelvuldig voorkomen van restklachten en het negatieve effect ervan op de kwaliteit van leven moet het systematisch signaleren van klachten routinematig gebeuren in alle behandel- en herstelfasen bij kanker. Uit de literatuur blijkt dat vooral de langbestaande klachten niet altijd gesignaleerd worden bij controles of bij de nazorg. Op grond van de gegevens uit de patiënten enquêtes en de ervaring met Herstel en Balans komen bij de helft van de patiënten de langbestaande klachten niet aan de orde bij de huisarts of de oncoloog. De signalering kan afhankelijk van de fase waarin de patiënt zich bevindt zowel in het ziekenhuis als bij de huisarts plaatsvinden. Vooral in de nazorgfase bij kanker lijkt een rol weggelegd voor de eerste lijn. In navolging van de Gezondheidsraad wijst de richtlijn op het belang van standaard signalering en behandeling van restklachten. Bij het opstellen van de richtlijn is een systematische analyse gedaan naar de betrouwbaarheid en bruikbaarheid van instrumenten om de late effecten en langdurige bijwerkingen te signaleren. Daarbij is naar sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte methoden gekeken. Als eerste stap in het signaleringsproces wordt de in Nederland ontwikkelde Lastmeter, internationaal Distress thermometer, geadviseerd ([www.lastmeter.nl](http://www.lastmeter.nl)). Het geadviseerde proces van signalering en van de verwijzing is verder weergegeven in **schema I**.

## Kanker revalidatie op maat

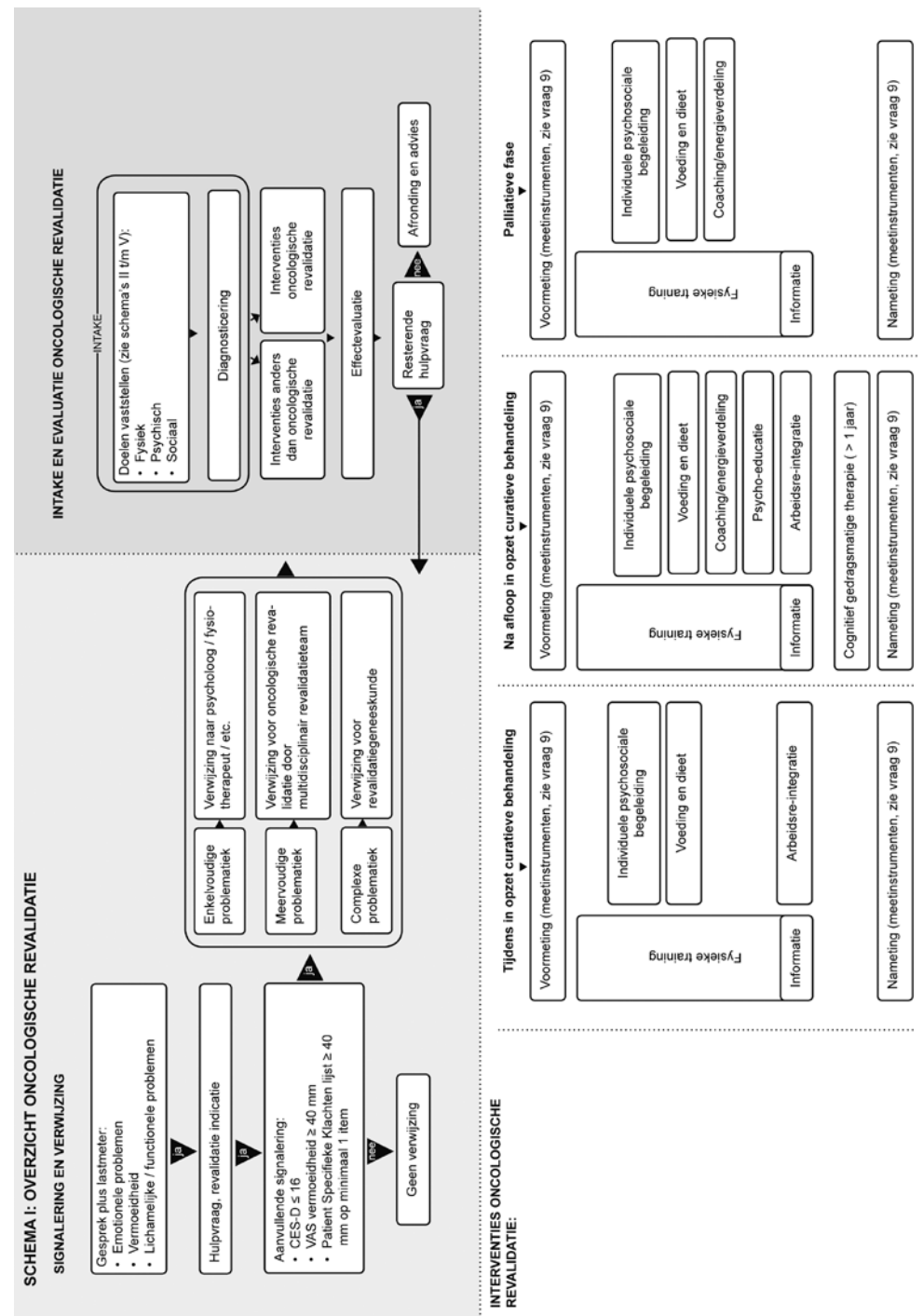
In de richtlijn wordt de nadruk gevestigd op behandeling op maat, waarbij rekening wordt gehouden met de kenmerken van de ziekte, en de voorkeuren en de persoonlijke doelen van de patiënt. Wanneer besloten wordt tot oncologische revalidatie zal afhankelijk van de problematiek een verwijzing volgen. Er kan er sprake zijn van enkelvoudige-, meervoudige- of complexe problematiek waarvoor verwijzing voor professionele interventie(s) geïndiceerd is (zie schema I). Vooral bij meervoudige problematiek is een vervolgstap nodig om de fysieke, psychische en sociale problematiek en de bijbehorende hulpvraag en de doelen van de patiënt te vertalen naar een goed behandelvoorstel. Daarvoor doet de richtlijn de aanbeveling van een gestructureerde intake door of onder supervisie van een medisch specialist met expertise op het gebied van oncologische revalidatie. In overleg met de patiënt wordt een oncologisch revalidatieprogramma op maat geselecteerd. Het betrekken van de patiënt bij de opstelling van het revalidatieprogramma en oncologische revalidatie op maat zijn belangrijke uitgangspunten van de richtlijn. Temeer omdat er level 2 evidence is dat patient empowerment (de motivatie, de eigen activiteit en zelfredzaamheid van patiënten) belangrijk is voor de effectiviteit van de oncologische revalidatie.

Afhankelijk van de ziektefase, klachten, hulpvraag, doelen en beperkingen van de patiënt kunnen één of meerdere modules van oncologische revalidatie worden aangeboden. Een fysieke training met informatie vormen de twee basismodules en worden naar indicatie aangevuld met bijvoorbeeld een module psychosociale begeleiding, een module voeding en dieet of een module arbeidsre-integratie (zie schema I). Modulen kunnen in een groep of individueel worden aangeboden. Om de effecten en voortgang van een revalidatieprogramma te kunnen evalueren en tussentijds het programma bij te kunnen stellen worden in de richtlijn specifieke meetinstrumenten aanbevolen.

## Conclusie

Bij de helft van de overlevers bestaan na afloop van de behandeling van kanker, onderschatte fysieke, psychosociale en sociale problemen. Vormen van revalidatie, vooral met fysieke training, kunnen helpen deze problemen te verminderen. Oncologische revalidatie volgens de nieuwe IKNL richtlijn is zinvol. Literatuur: zie [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)

**Schema I.** Overzicht van de signalering, de intake, de evaluatie en de interventies volgens de richtlijn 'Oncologische Revalidatie'.





## Advanced thyroid cancer: the basics and evolving systemic treatment options

P. Schöffski, UZ Leuven, Belgium

Conflict of interest statement: The author has previously received clinical and translational research grants or honoraria from the following companies currently involved in the development of agents for treatment of advanced thyroid carcinoma: Bayer, Exelixis, Eisai, Glaxo Smith Kline and Pfizer.

### Introduction

This article provides a brief summary of the basic principles of diagnosis and treatment of advanced thyroid cancer. Of note, the evidence level of many interventions used in this family of malignancies is relatively low, as the number of prospective randomized clinical trials in this field of oncology is very limited. This applies to some of the most controversial topics, including the systemic treatment of advanced, metastatic disease. The following abbreviations are used throughout the manuscript: Thyroid carcinoma: TC. Differentiated thyroid carcinoma: DTC. Papillary thyroid carcinoma: PTC. Follicular thyroid carcinoma: FTC. Anaplastic thyroid carcinoma: ATC. Medullary thyroid carcinoma: MTC. Radioactive iodine: RAI, I31-I. Thyroglobulin: TG. American Thyroid Association: ATA.

### Epidemiology and etiology

TC accounts for more than 90% of all endocrine malignancies. It represents <1% of all human cancers. The disease is often considered rare, but the number of cases actually exceeds the incidence of stomach, liver, ovary, brain, pharynx, larynx, bone or testicular cancer, with more than 35000 new cases and more than 1500 deaths (United States, 2008). A reported increase in thyroid cancer incidence is mainly explained by an increase in diagnosed small (<2 cm) PTC, rising by almost threefold between 1988 and 2002. This phenomenon is likely due to the increased use of computer tomography, ultrasound and fine needle aspiration. The mortality of TC is stable over the past decades. 30-year survival rates in DTC exceed 90 %, and 10-year survival rate are reported to be PTC 92 %, FTC 89 %, MTC 80 % and ATC 13 %, respectively. Radiation exposure is the best known risk factor for thyroid cancer. Poorly studied are occupational exposures, dietary and lifestyle habits, parity and other factors. A number of genetic syndromes are associated with DTC and MTC, including Cowden's and Gardner's syndrome, familial adenomatous polyposis and the familial papillary thyroid cancer syndrome for DTC, and multiple endocrine neoplasia in MTC. Molecular studies have identified a number of genetic abnormalities associated with cell transformation, progression and dedifferentiation of TC. As in other malignancies, TC follows the principle of multistage carcinogenesis. The different subtypes of thyrocyte-derived TCs represent a spectrum of hereditary and acquired genetic abnormalities during this process. It is generally accepted that thyrocyte-derived malignancies constitute a biological continuum progressing from DTC to ATC. PTC and aggressive variants of DTC are intermediates in this progression model. This is illustrated by the fact that the majority of aggressive TCs still have residual foci of DTC, supporting the relationship of the various subtypes.

### Diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis

Thyrocyte-derived TCs have no pathognomonic symptoms, while a proportion of patients with MTC has the characteristic carcinoid-like syndrome, associated with diarrhea or flushing. The diagnosis of TC is otherwise usually triggered by non-specific symptoms, clinical examination or incidental findings on routine imaging. The definitive diagnosis is established with ultrasound and fine needle aspiration of thyroid nodules, a procedure with high specificity and sensitivity. The differential diagnosis of thyroid tumors does include benign thyroid disease and metastasis to the thyroid gland, for example from renal cell carcinoma, lung or breast cancer or melanoma. Thyroid nodules are present in nearly 50 % of the adult healthy population. Only 3-5% of such nodules have characteristics of malignant disease, so the real clinical challenge is to identify and treat the few real TCs. Malignancy is more likely if there is rapid growth of a hard and fixed thyroid nodule, if local compressive symptoms or palpable adenopathy are present, if the ipsilateral vocal cord is paralytic or if the patient has a family history of thyroid malignancies, a history of specific genetic syndromes or radiation exposure.

### Symptomatology and clinical course

The initial clinical presentation of TC is usually an asymptomatic painless mass in the neck detected by either



the patient or a physician. Thyroid function tests (TSH, T3, T4) are almost universally normal. Women have a higher incidence of thyroid cancer than men. The natural course of TC can be very variable, ranging from clinically insignificant cases detected incidentally at autopsy to very aggressive disease with 5-year disease-specific mortality of up to 50%. The majority of patients with DTC, however, have an excellent disease-specific survival, resulting in a very low number of deaths as compared to other solid tumors. In contrast, the majority of patients with poorly differentiated TC or ATC succumb to their disease despite aggressive treatment.

### **Differentiated thyroid carcinoma**

DTC accounts for more than 90 % of all cases of TC, and does include the most common entities, PTC (>90 %) and FTC (<10 %). These tumor types have excellent disease-specific survival and low mortality. The primary treatment involves surgery +/- RAI, and this approach is associated with an impressive cure rate. After this treatment patients are usually followed with clinical examination and assessment of T3, thyroid stimulating hormone and thyroglobulin. Despite low mortality, the global risk of recurrence is 20-30 % over 30-40 years. The early discovery of relapse is potentially of prognostic importance for cure and survival. While most relapses do occur early, late relapses even decades after initial treatment have been reported. Not all relapses are associated with an increase in thyroglobulin, which may be undetectable at relapse in 20 % of patients. The most frequent sites of recurrence are lymph nodes, the thyroid bed, the neck muscles, trachea of localizations outside of the trachea. Only 8 % of patients with local relapse, but 50 % of patients with distant metastasis will die of TC. Local recurrence can be treated by surgical resection, surgical debulking in advanced cases, RAI and external beam radiotherapy. Systemic and experimental therapies are to be considered for inoperable, RAI-refractory patients. Risk factors for relapse of DTC include the age at diagnosis, histology, the size of the primary tumor, the lymph node status, multifocality, vascular invasion, extrathyroidal extension and others. A higher risk of death from DTC is reported for the following patient subsets: age >45 years, tumor size >4 cm (classic PTC), presence of specific papillary subtypes (tall cell, columnar or insular variant) or poorly differentiated TC, incomplete resection, lymph node involvement in older patients, presence of distant metastasis and other factors. Disease-specific death is predominantly seen in patients with distant metastasis. Interestingly, in DTC there is a poor correlation between risk of recurrence and disease-specific survival, as only in patients >45 years of age the risk of recurrence does parallel the risk of disease-specific mortality. Otherwise patients with high risk of recurrence still have a low risk of disease-specific death (e.g. young patients with well differentiated tumors presenting with adenopathy). For this reason commonly used staging systems fail to predict mortality in DTC. Distant metastasis occurs in 5-20 % of cases of DTC. Half of these patients do have synchronous metastasis. Metastasis usually involves lung and bone, and in two third of metastatic patients metastatic deposits show uptake of I31-I. The treatment of such patients is commonly based on repeated doses of RAI.

### **Role of surgery**

Disease-specific mortality from DTC is more or less restricted to patients with distant metastasis, which underlines the role of adequate surgery to prevent metastatic spread. Interestingly 80 % of all patients with DTC do well, regardless of the surgical strategy employed. It is estimated that in only 15 % of patients the chosen surgical strategy has direct impact on survival. Surgical options in TC do include total thyroidectomy, hemithyroidectomy, completion thyroidectomy, neck dissection, tracheal or esophageal excisions. While postoperative thyroxine administration has not been studied in large prospective trials, there is some evidence that the administration of thyroxine, intended to suppress TSH to below normal levels, likely reduces the risk of recurrence and death rates from DTC.

### **Role of radioiodine**

The most common indication for treatment with RAI is the post-surgical setting. Post-operative RAI ablation reduces relapse rate and death according to retrospective studies and is usually considered for patients at higher risk of recurrence (large tumors, nodal involvement, residual disease). The optimal dose of RAI is controversial, ranging between 1.1 and 3.7 GBq. The ablative therapy is usually done around 4 weeks after thyroidectomy. Treatment is regarded a success if serum thyroglobulin is <1ug/l following rhTSH stimulation and if the patient has a negative neck ultrasound at 9-12 months. RAI is also the mainstay of treatment of metastatic DTC. This therapy is very efficient, and can cure a significant proportion of patients or at least

achieve durable palliation in many cases. One prospective trial has proven the impact of RAI on overall survival. In younger patients with limited volume of disease and mainly lung metastases, 15 year survival of rates of approximately 90 % have been reported. Lung metastasis responds well, even though lung lesions can persist on imaging studies for years. In contrast, bone metastasis responds less well to RAI. Two third of metastatic patients with DTC initially present with uptake of I31-I. In such cases, repeated doses of RAI are given at 3-9 month intervals. There is no defined maximum limit of cumulative I31-I. A general rule is that the individual dose should not exceed 2 Gy total body exposure, to avoid bone marrow damage. Adverse events of RAI, which is generally well tolerated, do include mild nausea, radiation thyroiditis (pain, swelling, tenderness of the neck), pneumonitis, xerostomia and a transient decrease in platelets and lymphocytopenia. Severe complications include the induction of myelodysplasia, aplastic anemia, leukemia or solid tumors. According to published data, 3.7 GBq of I31-I can result in up to 53 solid tumors and 3 leukemias/10000 patients/10 years. Excellent candidates for RAI ("RAI-sensitive phenotype", 1/3 of patients) show high uptake of I31-I, are of younger age, have a well differentiated, small tumor and show low uptake of FDG on PET imaging. FDG PET is used increasingly in this disease, and some studies suggests that the response to RAI on FDG-PET is able to predict survival. It is generally believed that DTC patients younger than 40 years of age with initial I31-I uptake and complete response on imaging studies have excellent overall survival expectations. Prognosis is worse in patients with persistent disease after RAI of lack of initial I31-I uptake.

### **Role of external beam radiotherapy**

Conventional radiotherapy can be beneficial in patients with bone metastasis and does provide palliation in advanced cases of TC associated with bleeding, stridor, dysphagia or vena cava superior syndrome.

### **The RAI-refractory patient**

Roughly 25 % of RAI-treated patients spontaneously become iodine-negative (=RAI-resistant) following repeated I31-I therapy. These patients have poor prognosis. They do qualify for best supportive care, chemotherapy or treatment with targeted agents. Interestingly, even patients falling into this category can survive relatively long as compared to other refractory metastatic solid tumors. The disease can remain quite indolent even at this stage. Recent clinical trials with targeted agents have focused on a small subset of patients with DTC with a more aggressive course of the disease, as documented by progression within a predefined time window. This subgroup accounts for roughly 5 % of all DTCs. It is crucial to avoid overtreatment of the other 95 % of cases with expensive and potentially toxic compounds. In a number of recent and ongoing trials, the "RAI-refractory phenotype" was described as (1) patients who never showed I31-I uptake on diagnostic scan in at least one lesion and have progressive disease (RECIST) within the last 14 months, (2) patients who received a cumulative RAI dose of >600 mCi, have at least one target lesion which progressed within the last 14 months and (3) patients who previously showed I31-I uptake on diagnostic scan, were treated with RAI of at least >100 mCi but progressed within 14 months. The 14 month interval is arbitrarily chosen and reflects the common imaging intervals in patients with DTC in many institutions. Such criteria are applied to avoid treating more indolent cases of RAI-refractory TCs with drugs with potential side effects, and do reflect the slow progression of many of these tumors even when they have become refractory to RAI.

### **Role of chemotherapy**

Chemotherapy has been the mainstay of systemic therapy in patients with DTC who cannot be cured by surgery or radioiodine treatment. As the vast majority of DTC cases do not fall into this category, the evolution of treatment options in this subset has been very slow. Until today there are no Phase 3 chemotherapy trials available, and most published series come from single centers, are retrospective and non-controlled trials. No chemotherapy agent is officially approved for DTC. The most commonly used single agent is doxorubicin. According to published series, patient benefit includes 5 % partial responses, 47 % stable disease (likely reflecting the indolent nature of the many of the treated cases) and anthracycline treatment achieves a median progression-free survival of 7 months. It is generally believed that chemotherapy has limited benefit and is associated with significant morbidity in TC. A potential indication is the patient with inoperable, progressive, symptomatic, RAI-refractory disease.

### **Anaplastic thyroid carcinoma**

ATC is a distinct entity in elderly patients and is described briefly. This rare disease is usually characterized

by an inoperable stage at diagnosis, rapidly progressive disease and regional lymph node involvement. Symptoms include hoarseness, stridor and progressive dysphagia. Patients commonly die rapidly due to upper airway and esophageal invasion or obstruction. The prognosis is dismal with a estimated median survival of only 6 months after initial diagnosis. Treatment options are limited and clinical trial data in ATC are scarce. Whenever feasible surgery is considered. Chemotherapy is given with highly palliative intent, and usually involves drugs such as doxorubicin, cisplatin or taxanes. External beam radiotherapy is given, but ATC is the least radiosensitive type of TC. In patients with exceptionally good condition multimodality treatment comprising radiotherapy, chemotherapy and radical surgery potentially is administered and possibly prolongs survival. Such treatment can achieve acceptable local control, but has no impact on the occurrence of distant metastasis. The condition of many ATC patients at diagnosis does not allow to enter them into clinical trials, which explains the very slow evolution of treatment options in this field.

### **Medullary thyroid carcinoma**

MTC is another distinct entity, as it does not arise from thyrocytes but from the parafollicular C-cells of the thyroid gland, does not take up iodine and accounts for only 15% of all thyroid malignancies. 80% of MTC cases are sporadic, the rest is associated with specific genetic syndromes. Interestingly, MTC has worse prognosis than DTC, but still many patients with metastatic disease survive for years with limited symptoms. MTC is also to be regarded as a relatively indolent malignancy. This disease is associated with paraneoplastic symptoms related to the hormone-producing capacity of the C-cells. Many patients with MTC, apart from medication against diarrhea, e.g. somatostatin analogues, do not require any specific treatment. The sporadic variant of MTC is usually unilateral and the tumors have variable size. They do arise from a somatic MET mutation in a single cell, and the mutation is present in all tumor cells. The familial variant is frequently bilateral and multifocal and results from a variety of point mutations in germ line DNA encoding for the RET oncogene. All cells of the body are affected in such cases. The mutations constitutively activate tyrosine kinase functions of the RET gene product and patients do develop C-cell hyperplasia and multifocal MTC. Hereditary MTC can be part of the MEN-2A and 2B syndromes, which are characterized by different mechanisms of RET-oncogene activation. The genetic syndromes in familial MTC are autosomal dominant disorders. In children of patients affected by these conditions, genetic testing should be performed soon after birth, as they might qualify for prophylactic surgery. The primary treatment of MTC comprises total thyroidectomy and node dissection. Adequacy of surgery is a prerequisite for cure. Residual tumor can be detected by a postoperative persistence of serum calcitonin levels, which should fall to undetectable levels after curative surgery. Patients should undergo surgery in case of persistent calcitonin elevation. Radical surgery is followed by substitution with physiological doses of thyroxine. MTC metastasizes to lymph nodes, liver, lung and bone. Involvement of regional nodes at initial diagnosis has prognostic relevance, in contrast with DTC. Local treatment can include external beam radiotherapy. Many metastatic patients require symptomatic palliation with antidiarrheal agents. Somatostatin analogues and subcutaneous injections of interferon alpha are believed to be of limited therapeutic value to prevent disease progression. Chemotherapy has to be considered in cases of inoperable, progressive and symptomatic disease, but has not been studied in definitive trials. Symptomatic responses are observed with drugs such as doxorubicin, 5-fluorouracil or dacarbazine. Response rates are low. Therapeutic radionuclides (anti-CEA antibodies, <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC) provide palliation in a limited number of patients.

### **New targets**

At present, both DTC and MTC are becoming role models for innovative targeted therapies, mainly due to our increased knowledge of the pathogenesis of TC and the availability of specific tyrosine kinase inhibitors targeting certain molecular pathways of relevance in this disease. The presence of constitutively activated tyrosine kinases makes TC a logical candidate for targeted treatments, and the term “oncogene addiction” is commonly used in the context of thyroid malignancies. Relevant “drugable” signaling pathways in DTC include RET, MET, RAS, B-RAF and proangiogenic pathways. A number of early clinical trials are also exploring MEK, PI3k, AKT, HDAC and PPAR gamma inhibitors in thyroid malignancies.

### **New targeted agents**

Interestingly, the ATA recommends to consider treatment with a targeted agent as first line option for RAI-refractory DTC. This is in some contrast with the fact that only one Phase 3 trial with a targeted agent has completed accrual in this entity, and that the results of that trial are not available yet. Based on some early experience with small molecules mainly originating from Phase 1 and 2 studies, some drugs have become ad hoc standard treatments for RAI-refractory DTC in some countries, and are even reimbursed in some health care systems. At present there is no approval by FDA or EMA for any targeted agent in the indication of DTC. Most published data come from single institutions, and early trials involved highly selected patients and did not assess disease progression at study entry in a very consistent way. Some studies have involved more indolent cases, which makes the interpretation of data and also cross-trial comparisons somewhat difficult if not impossible. One trial with the small molecule tyrosine kinase inhibitor sorafenib has completed accrual, at least one other pivotal trial in DTC is recruiting. The following targeted agents that have been studied in non-randomized prospective trials in DTC (incomplete list): axitinib, E7080, motesanib, pazopanib, sorafenib and sunitinib. In addition, drugs such as cabozantinib, motesanib and vandetanib (incomplete list) have been studied in MTC; two Phase 3 trials have been completed in this entity. Final results of the vandetanib Phase 3 trial in MTC have been published, and the Phase 3 trial with cabozantinib in MTC had a positive outcome of the primary endpoint according to a very recent press release. In the following sections, only the results of Phase 3 trials in the public domain are reviewed.

### **Phase 3 experience with sorafenib in differentiated thyroid carcinoma**

Sorafenib is a multi-targeted oral tyrosine kinase inhibitor and is the most advanced agent in late stages of clinical testing in DTC. The “DECISION” trial is an international, multicenter, randomized, placebo-controlled study and enrolled approximately 400 patients with locally advanced or metastatic, RAI-refractory, differentiated TC (papillary, follicular and Hurthle cell) who have received no prior systemic therapy. Patients were randomized to receive 400 mg of oral sorafenib twice daily or matching placebo. Patients continued on treatment until disease progression, toxicity, non-compliance or withdrawal of consent. At the time of progression, patients receiving placebo had the option to cross over to sorafenib at the discretion of the investigator, based on the patient’s clinical status. The primary endpoint of the study is progression-free survival as defined by RECIST. Secondary endpoints include overall survival, time to progression and response rate. The safety and tolerability of the two treatment groups will be compared. Results of this trial have not been reported yet and are eagerly awaited.

### **Phase 3 experience with vandetanib in medullary thyroid carcinoma**

Vandetanib is an oral tyrosine kinase inhibitor blocking activity of RET-derived oncoproteins. It inhibits tumor growth of RET-transformed TC cells in nude mice. In addition, the drug has activity against the EGF-receptor and VEGF-signaling pathways, both involved in TC pathogenesis. The results of the “ZETA” Phase 3 trial in patients with advanced MTC have been published recently. Patients with advanced MTC were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive vandetanib 300 mg/d or placebo. On objective disease progression, patients could elect to receive open-label vandetanib. The primary end point was progression-free survival, determined by RECIST assessments. A total of 331 patients (mean age, 52 years; 90% sporadic; 95% metastatic) were randomly assigned to receive vandetanib (231) or placebo (100). After a median follow-up of 24 months, 37% of patients had progressed and 15% had died. The study met its primary objective of prolongation of progression-free survival with vandetanib versus placebo (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.31 to 0.69; P <.001). Statistically significant advantages for vandetanib were seen for objective response rate (P <.001), disease control rate (P =.001), and biochemical response (P <.001). Overall survival data were immature at data cutoff, and a final survival analysis will take place when 50% of the patients have died. Common adverse events occurred more frequently with vandetanib compared with placebo, including diarrhea (56% vs 26%), rash (45% vs 11%), nausea (33% vs 16%), hypertension (32% vs 5%), and headache (26% vs 9%). The authors concluded that vandetanib demonstrated therapeutic efficacy in the Phase 3 trial, and on the basis of these findings the drug was approved by FDA for this indication.

### **Phase 3 experience with cabozantinib in medullary thyroid carcinoma**

Cabozantinib is an oral tyrosine kinase inhibitor targeting MET, VEGFR2 and RET, including common mutants of MET and RET. The agent inhibits angiogenesis, tumor proliferation, migration and tumor cell

survival. Exelixis, Inc. recently reported results from the completed Phase 3 clinical trial of cabozantinib in patients with MTC, known as the EXAM trial. According to a press release on October 24, 2011, the trial met its primary endpoint of improving progression-free survival compared with placebo and substantially exceeded the threshold of a 75% increase in PFS originally assumed when the trial was designed. Cabozantinib significantly improved median progression-free survival by 7.2 months compared with placebo. The median progression-free survival in the cabozantinib arm was 11.2 months versus 4.0 months in the placebo arm (HR 0.28, 95% CI 0.19, 0.40,  $p < 0.0001$ ). Further results from this trial are pending.

#### **References and suggested reading**

- Arora A, Tolley NS, Tuttle RM (editors). A practical manual of thyroid and parathyroid disease. Wiley-Blackwell 2010
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214
- Rondeau G, Tuttle RM. Similarities and differences in follicular cell-derived thyroid cancer management guidelines used in Europe and the United States. *Semin Nucl Med*. 2011 Mar;41(2):89-95
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind Phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print]

## **Wat moet de medisch oncoloog met de schildwachtklier?**

*J. van der Hage, NKI-AvL, Amsterdam*



geen formele reden is om tamoxifen niet te proberen in deze situatie. In de Tandem studie [5] was er een verdubbeling van progressievrije overleving wanneer Trastuzumab toegevoegd werd aan anastrozole (4.8 md versus 2.4 md). Ook toevoegen van Lapatinib aan Letrozole [6] verlengde de progressie vrije overleving van 3.0 naar 8.2 md. Het is wel zo dat deze studies werden uitgevoerd bij patiënten die nog geen aromatase remmer of Trastuzumab voordien kregen; een situatie die we nu niet meer zo vaak tegenkomen.

Tegenwoordig hebben de meeste patiënten die hervallen **reeds adjuvant** anthracycline, taxane, trastuzumab (en aromatase remmer indien hormoongevoelig) gekregen. Er zijn maar weinig studies die in deze populatie naar de meest optimale behandeling gekeken hebben. Een hormonale behandeling gecombineerd met een antiHER2 behandeling is mogelijk, maar het nut hiervan in deze setting is nog onduidelijk. Meestal zal eerst chemotherapie met antiHER2 therapie gestart worden, en kan bij hormoongevoelige tumoren een onderhouds hormonale behandeling gegeven worden als voor de chemotherapie een rustpauze wordt ingebouwd. Een 'rechallenge' met taxane en T behoort zeker tot de mogelijkheden, vooral als er voldoende tijd (>6 md?) is tussen adjuvant T en herval. Lapatinib en Capecitabine kan overwogen worden bij korter interval, of bij resistentie aan taxane en trastuzumab. Andere combinaties van chemotherapie en antiHER2 therapie kunnen geprobeerd worden (cfr supra).

Een heel moeilijke vraag is **welke patiënten baat** hebben bij antiHER2 en trastuzumab therapie. De ACSO/CAP stelt dat een tumor als HER2+ kan beschouwd worden als de immunohistochemie >30% uniforme intense membraankleuring toont (of FISH HER2/CEP17 > 2.2 of HER2 gen copy number >6.0). Maar voor indicatiestelling voor antiHER2 therapie worden best de inclusiecriteria van de studies gebruikt (>10% aankleuring of FISH HER2/CEP17 ≥ 2.0). De sterkte van HER2 gen amplificatie bij FISH is niet predictief voor Trastuzumab effect. Er zijn ook beperkte gegevens dat Trastuzumab ook efficiënt zou kunnen zijn bij HER2 'negatief' borstkanker, maar het is wachten op de resultaten van de NSABPB47 studie vooraleer hierover sterkere uitspraken kunnen gemaakt worden. Voor gemetastaseerd borstkanker is het belangrijk om metastasen te herbiopsieren gezien er HER2 discordantie kan zijn tussen primaire tumor en metastasen bij 2-25%.

Er zijn heel wat **nieuwe** interessante **geneesmiddelen** op komst voor de behandeling van HER2+ borstkanker. Pertuzumab is een monoclonale antistof die de HER2 receptor bindt en vooral dimerisatie van HER2 met andere familieleden (HER3, I...) inhibeert. De NEOSPHERE studie toonde dat in neoadjuvante setting toevoegen van pertuzumab aan docetaxel en trastuzumab, de pathologische respons kans aanzienlijk verbeterde (45.8% vs 29%) met nagenoeg geen bijkomende toxiciteit. In de NEOALLTO studie zorgde toevoeging van Lapatinib aan paclitaxel en trastuzumab in neoadjuvante setting dat de pathologische respons kans ook verhoogde van 29.5% naar 51.3% met diarree, leverstoornissen en huidrash als voornaamste nevenwerkingen. T-DMI is een zeer interessant nieuw geneesmiddel dat bestaat uit Trastuzumab met daaraan gelinkt Emtansine (DMI). Dankzij de binding met T wordt DMI geleid tot in de tumor en pas daar vrijgesteld wat leidt tot een erg gunstig nevenwerkingen profiel en toch indrukwekkend antitumoreffect (een op ESMO 2011 gepresenteerde gerandomiseerde fase II studie toonde een progressie vrije overleving van 14 md voor T-DMI ten opzichte van 9 md voor Docetaxel-T, met bovendien een veel gunstiger toxiciteitsprofiel).

Als **conclusie** kunnen we stellen dat de behandeling van HER2+ borstkanker best een antiHER2 therapie integreert naast chemotherapie of hormonale therapie. In adjuvante setting kan chemotherapie en Trastuzumab al overwogen worden vanaf een pT1bN0 tumor omdat HER2+ tumoren een hoger herval risico hebben, en de hervalkans met Trastuzumab aanzienlijk kan verminderd worden. Voor gemetastaseerd borstkanker kan een hormonale therapie in combinatie met antiHER2 therapie een aanvaardbare therapieoptie zijn, maar de kans op respons is wel hoger wanneer chemotherapie gebruikt wordt. Een taxane + Trastuzumab kan als een standaard eerste lijns behandeling beschouwd worden, maar er zijn vele andere combinaties die kunnen geprobeerd worden bij gemetastaseerd HER2+ borstkanker. Gezien de toevloed van nieuwe krachtige en weinig toxische geneesmiddelen tegen HER2+ borstkanker, zal er zich in de toekomst stilaan een keuzeprobleem gaan stellen. Of misschien mogen we eerder van een luxeprobleem spreken, want er zijn weinig tumoren waar we zoveel wapens ter beschikking hebben als bij HER2+ borstkanker.

#### Referenties:

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
2. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1999-2006.
3. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.
4. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
5. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
6. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010;15(2):122-9.





## HST en kans op (nieuw) primair mamma carcinoom

Bij vooral langdurig gebruik van HST wordt een verhoogde kans op borstkanker vastgesteld (HR 1,3-2,0).<sup>9-12</sup> Na stoppen van de behandeling neemt dit verhoogde risico geleidelijk af. Het zijn vooral combinaties van oestrogenen en progestativa, zeker indien gecombineerd toegediend die het risico op borstkanker verhogen. Van oestrogenen alleen wordt geen of beperkte toename van de kans op borstkanker waargenomen. HST kan dus interfereren met hormonale preventie van (contralaterale) borstkanker maar ook met de betrouwbaarheid van vroege diagnostiek van lokaal recidief of contralateraal mamma carcinoom. Enkele auteurs benadrukken dat de toegenomen kans op borstkanker door HST vooral het lobulaire mamma carcinoom betreft.<sup>13,14</sup> Inmiddels is ook vastgesteld dat minder gebruik van HST heeft geleid tot een afname van de incidentie van hormoonreceptor positief mamma carcinoom.<sup>15</sup>

## HST bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie

Er zijn onvoldoende data over de effecten van hormonale substitutie na behandeling van borstkanker bij vrouwen met een mutatie in BRCA1 of 2. Profylactische salpingo-ovariëctomie verkleint de kans op ovarium- en borstkanker en wordt vaak op jonge leeftijd uitgevoerd met soms ernstige consequenties voor de levenskwaliteit. <sup>16</sup> Kortdurende (tot 50<sup>e</sup> jaar) behandeling met HST gaat in dat geval niet gepaard met een weer toegenomen kans op mamma carcinoom <sup>17-19</sup>, vermindert klachten van opvliegers, slijmvliesproblemen en verminderde seksuele functie<sup>20,21</sup> en heeft waarschijnlijk gunstige effecten op cardiovasculair gebied. Na een profylactische volledige verwijdering van de mammae zijn er theoretisch geen bezwaren tegen gebruik van orale anticonceptiva of HST.

In een case-control studie van Eisen et al.<sup>22</sup> bleek dat postmenopauzale vrouwen (20% na salpingo-ovariëctomie) met een mutatie in BRCA1, die HST gebruikten geen grotere, maar zelfs een kleinere kans op borstkanker hadden. Dit laatste was overigens alleen significant voor patiënten die alleen oestrogenen gebruikten.

## Typen HST en risico's

Uit de verschillende genoemde studies blijkt dat behandeling met oestrogenen alleen dan wel met zo weinig mogelijk (cyclische toegediende) progestativa de kans op borstkanker (recidief) niet of slechts beperkt zou verhogen. Dit is niet in overeenstemming met de positieve relatie tussen de kans op borstkanker en de kans op recidief daarvan en postmenopausaal overgewicht (meer endogene oestrogenen <sup>23-26</sup> en de toename van borstdensiteit tijdens behandeling met oestrogenen alleen <sup>27</sup>, noch met de effecten van oestrogeen depletie behandeling bij patiënten met primair of gemetastaseerd mamma carcinoom. Bij nadere analyse van de oestrogenen alleen data blijken de effecten daarvan gecorreleerd met de Body Mass Index (BMI) van de behandelde vrouwen. In populaties met een hoge BMI, (in de Women Health Initiative (WHI) studie<sup>28</sup>), 79% boven 25 kg/m<sup>2</sup>) leidde behandeling met oestrogenen alleen niet tot een verhoogde kans op borstkanker. In de Million Women Study 11 werd wel een verhoogd risico op mamma carcinoom tijdens gebruik van oestrogenen alleen vastgesteld. In deze studie hadden "slechts" 54% een BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. Overigens geldt ook dat na langdurige behandeling met oestrogenen alleen, de kans op borstkanker toeneemt. <sup>29,30</sup> Dat progestativa sterk prolifererend voor de borstklier zijn blijkt uit zowel experimenteel als uit genoemd epidemiologisch onderzoek. <sup>31,32</sup>

## Nadelen van HST

Naast de beschreven effecten van HST dient bij voorschrijven ervan, zeker bij ouder vrouwen ook rekening te worden gehouden met een verhoogde kans op thrombo-embolieën, verhoogde bloeddruk en cardio-cerebrale complicaties. Er is mogelijk ook sprake van een verhoogde kans op cervix- en niet kleincellig longcarcinoom, maar een kleinere kans op coloncarcinoom.

## Orale anticonceptiva (OAC) na mamma carcinoom

Dit geldt voor vrouwen die na een in opzet curatieve behandeling van borstkanker intacte eierstokken en baarmoeder hebben. Over gebruik van OAC na mamma carcinoom is geen praktisch bruikbare informatie beschikbaar. De risico's van pilgebruik op het ontstaan van mamma carcinoom zijn voor de meeste vrouwen gering. Tijdens OAC gebruik en onafhankelijk van de duur daarvan wordt een toename van het relatieve risico tot 25% gezien.<sup>33-37</sup> Deze risicoverhoging is bij de lage borstkanker incidentie onder het 50<sup>e</sup> jaar in absolute zin gering, maar zou voor vrouwen met een op andere gronden, zoals mutaties in BRCA1 of 2, verhoogde kans op borstkanker wel relevant kunnen zijn. Bij vrouwen die op zeer jeugdige leeftijd begonnen met pilgebruik en bij gebruik van hooggedoseerde preparaten zijn de risico's wat groter.

## Hormonale alternatieven voor HST en OAC.

*Tibolon* verhoogt de kans op recidief mamma carcinoom.<sup>38</sup> De effecten van tibolon op de ontwikkeling van primair mamma carcinoom zijn tegenstrijdig. In de million women study wordt een verhoogde borstkanker incidentie tijdens tibolon waargenomen. <sup>11</sup> Daarentegen vonden Cummings et al bij vrouwen > 60 jaar geen effect op de kans op ontwikkeling van borstkanker.<sup>39</sup> In een analyse van recente onderzoeken wordt de effectiviteit van tibolon bevestigd, maar blijven vragen over de kans op borstkanker onbeantwoord.<sup>40</sup> *Levonorgestrel intrauterine spiraal*. Deze frequent toegepaste vorm van anticonceptie leidt in een recent Fins onderzoek tot een verhoogde kans op mamma carcinoom, zeker indien gebruikt naast oestrogenen (RR 1,45 – 2,15.<sup>41</sup> in andere onderzoeken wordt geen toename van de incidentie van borstkanker gevonden.<sup>42,43</sup> Een Cochrane analyse gaf geen uitsluitsel over de risico's van gebruik van levonorgestrel spiralen tijdens gebruik van tamoxifen op de kans op recidief of nieuw primair mamma carcinoom.<sup>44</sup>

## Samenvatting en adviezen

Tijdens en na behandeling van borstkanker kan een tekort aan oestrogenen tot soms ernstige klachten lijden. Toediening van exogene oestrogenen, al dan niet in combinatie met een progestativum geeft verlichting van deze klachten, maar staat haaks op het beoogde effect van hormoondepletie. In een van de weinige gerandomiseerde studies bleek HST na behandeling van borstkanker de kans op recidief met een factor > 2 te verhogen, terwijl dit in een 2e gerandomiseerd onderzoek niet het geval was. Op grond van deze studie en meestal observationeel onderzoek naar de kans op een (2<sup>e</sup>) primair mamma carcinoom, ook bij vrouwen met een mutatie in BRCA1 of 2 na profylactische salpingo-oophorectomie, komt naar voren dat oestrogenen alleen, dan wel met lage dosis cyclisch toegediende progestativa, in ieder geval op relatief korte termijn, weinig risicoverhogend zijn. Behandeling van vrouwen met een BRCA mutatie, na profylactische salpingo-oophorectomie met HST tot het 50 jaar, verbetert de kwaliteit van leven en lijkt de door de ingreep verlaagde kans op borstkanker niet te verhogen. De ter beschikking staande zeer heterogene gegevens zijn onvoldoende om bij patiënten na borstkanker HST of OAC voor te schrijven. Van deze regel kan, in overleg met patiënte, worden afgeweken. De tabel geeft hiervoor enkele indicaties.

Factor van invloed	Verzwakken van contra-indicaties voor OAC	Verzwakken van contra-indicaties voor HST
Hormoon receptorstatus	Bewezen negatief (lieft gemeten in twee tumor lokalisaties dan wel met twee technieken)	
Indicatie voor adjuvante endocriene therapie	Afwezig	
Sparende of ablatieve behandeling	Ablatief	
Contralaterale mamma	Afwezig	
Familiaire belasting; mutatie in BRCA1/2	Afwezig	Afwezig. Overweeg kortdurend HST na profylactische salpingo-oophorectomie op jonge leeftijd
Ernstige cyclusproblemen of dervingverschijnselen, niet reagerend op niet hormonale behandeling	Aanwezig	Aanwezig. Bij vooral vaginale slijmvliesproblemen kan kortdurend lokale oestrogeen toediening worden overwogen
Osteoporose/penie met bezwaren tegen niet hormonale behandeling		Aanwezig

Deze overwegingen hebben geen absolute waarde, maar kunnen helpen bij een lastig te geven advies.

## Literatuur

1. Osborne CR, Duncan A, Sedlacek S et al. The addition of hormone therapy to tamoxifen does not prevent hot flashes in women at high risk for developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 521-7.
2. Sestak I, Kealy R, Edwards R, Forbes J, Cuzick J. Influence of hormone replacement therapy on tamoxifen-induced vasomotor symptoms. *J Clin Oncol* 2006; 24:3991-6
3. Cuzick J, Sestak I, Cella D et al. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1143-8.
4. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast cancer Res* 2005; 7: R535-R540.
5. Antoine C, Liebens F, Carly B et al. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Human Reproduction* 2007; 22: 616-22.
6. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM et al. On behalf of the Hormonal replacement therapy after breast cancer-Is it safe? (HABITS) study group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 476-82.
7. Schoultz E, Rutqvist LE, on behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-5.
8. Fahlén M, Wallberg B, von Schoultz E et al. Health-related quality of life during hormone therapy after breast cancer: a randomized trial. *Climacteric* 2011; 14: 164-70.
9. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
11. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
12. Lee SA, Ross RK, Pike MC et al. An overview of menopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 92: 2049-58.
13. Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-63.
14. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004; 100: 2328-37.
15. Zbuk K, Anand SS. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *J Epidemiol Community Health* 2011; August, Epub ahead of print.
16. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncology* 2011; 121: 163-8.
17. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
18. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7804-10.
19. Armstrong K, Schwartz JS, Randall Th et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045-54.
20. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-82.
21. D. W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
22. Eisen A, Lubinsky J, Gronwald J. Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer in
23. BRCA1 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361-7.
24. Sestak I, Distler W, Forbes JF et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3411-5.
25. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA et al. Effect of obesity on prognosis after early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 25-31.
26. Pfeiler G, Königsberg R, Fest C et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2653-9.
27. Manders P, Pijpe A, Hoening MJ et al. Body weight and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 193-202.
28. Mc Tierman A, Chlebowski RT, Martin C et al. Conjugated equine estrogens influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6135-43.
29. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12
30. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32.
31. Lyytinen H, Pukkale E, Ylikorkale O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-60.
32. Liang Y, Benakanakere I, Besch-Williford C. et al. Synthetic progestins induce growth and metastasis of BT-474 human breast cancer xenografts in nude mice. *Menopause*. 2010; 17:1040-7.
33. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids* 2008; 73: 914-21.
34. Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 175-83.
35. Rookus MA, van Leeuwen FE, for the Netherlands oral contraceptives and breast cancer study group. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in women aged 20-54 Years. *Lancet* 1994; 344: 844-51.
36. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ et al. Breast cancer among very young premenopausal women. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 151-60.
37. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer*. 2003 Jul 20; 105(6):844-50.
38. Van Hoften C, Burger H, Peeters PH et al. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *Int J Cancer*. 2000 Aug 15; 87(4):591-4.
39. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.
40. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 607-708.
41. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 804-14.
42. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormonal therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 2010; 126: 483-9.
43. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011; 83: 211-7.
44. Backman T, Rauramo I, Jaakola M. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 813-17.
45. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane database Syst Rev* 2009; 4: CD007245.

## BRCA positief wat nu?

J. De Grève, UZ Brussel.

Er zijn verschillende niveaus van genetische predispositie voor borstkanker: autosomaal dominant met sterk of matig penetrante genen; multigene etiologie waarbij verschillende zwakke genen samen een verhoogd risico geven; genen die een wisselwerking hebben met omgevingsfactoren (bijvoorbeeld carcinogenen). Een kwart van alle borstkankers komt voor in een familiale context. Vijf à 10 % behoren tot de autosomaal dominante categorie met sterke penetrantie en dus een hoog kankerrisico voor de mutatie dragers. De autosomaal dominante aanleg ligt in de overerving van een inactiverende mutatie in een recessief kankergen (DNA herstel gen en/of tumor suppressor gen). Deze mutaties zijn recessief op cellulair vlak. Doordat (om vooralsnog onvolledig opgeklearde redenen) het verlies van het tweede allel in cellen van de gevoelige doelwitorganen zeer waarschijnlijk is, zal het overervingspatroon dominant lijken. Vandaag zijn een twintigtal genen geassocieerd aan een verhoogd borstkanker risico geïdentificeerd (tabel 1) en zijn er nog een aantal kandidaatgenen. Sommige geven een hoog risico (50% of meer); andere een matige verhoging van het risico (10-20%).

- (1) High risk genes
  - (a) *BRCA1* and *BRCA2*: breast cancer and/or ovarian cancer: mutation, 55%; rearrangement, 6-14%
  - (b) Lynch syndrome (mismatch repair genes)
  - (c) *PALB2*: novel 2%, some mutations?
  - (d) *ATM*: specific mutations
  - (e) Li-Fraumeni (*p53*): 1%
  - (f) Peutz-Jeghers syndrome (*STK11* gene)
  - (g) *PTEN* very rare
  - (h) *CDH1*: very rare
  - (i) *BARD1*: very rare (truncating mutation)
  - (j) Unresolved: 37%
- (2) Genes with low/modest risk (two to four fold):
  - (a) *CHEK2*: 3%
  - (b) *ATM*
  - (c) *PALB2*
  - (d) *NBS1*
  - (e) *RAD50*
  - (f) *BRIP1*
  - (g) *RAP80* (possible)
  - (h) *BARD1* (missense mutation)

Tabel 1. Genen die een verhoogd borstkanker risico geven bij dragers van een mutatie

De meeste van de hoogrisico genen worden slechts zelden teruggevonden en worden niet systematisch in alle mutatiescreens opgenomen. Sommige van deze genen veroorzaken een familiaal kanker fenotype waarbij borstkanker slechts één van de vele mogelijke kankers is en slechts in een minderheid van de gevallen voorkomt. Dit familiaal kanker fenotype kan een aanwijzing zijn om een bepaald gen na te zien. Een voorbeeld hiervan is het Li-Fraumeni syndroom te wijten aan een mutatie in het p53 gen. Andere zeldzame hoogpenetrante genen zoals *BARD1* veroorzaken enkel borstkanker. De meest voorkomende mutaties treffen de *BRCA1/2* genen. Families met 4 of meer gevallen van borst en/of ovariumkanker worden beschouwd als hoog risico en in de helft kan een *BRCA1/2* mutatie teruggevonden worden. Vandaag is enkel de diagnose en klinische exploitatie van deze autosomaal dominante aanleg mogelijk. De diagnose van dragerschap is belangrijk omdat belangrijke preventieve en risicoverlagende interventies mogelijk zijn zoals vroegtijdige opsporing en preventieve (of risicoverlagende) heekunde. Bij de matig verhoogde risico genen vinden we bijvoorbeeld het *CHEK2* gen. Voor dragsters van een *CHEK2* mutaties zijn de preventieve aanbevelingen wat minder drastisch en wordt preventieve heekunde minder gemakkelijk voorgesteld. Er wordt in de raadgevingen evenwel ook nog rekening gehouden met het familiale fenotype.

De BRCA1/2 genen hebben meerdere functies; vooral hun betrokkenheid in het herstel van dubbelstrandige DNA (dsDNA) breuken is relevant voor de kankerprevalentie. Het uitvallen van de twee allelen in één cel veroorzaakt een belangrijke genomische instabiliteit en secundaire mutaties in andere kankergenen die dan op hun beurt verantwoordelijk zijn voor de pathogenese van de kanker.

Naast sequens mutaties mogen ook mogelijke (zeldzame) genomische deleties niet vergeten worden en dienen opgespoord.

Individen die raadplegen voor een familiaal kanker risico en een mutatieopsporing vragen kunnen behoren tot families met een indrukwekkende kankervoorgeschiedenis met hoge mortaliteit, maar evengoed tot families met slechts één gekende borstkanker.

Hoewel de waarschijnlijkheid van het vinden van een mutatie in de BRCA1/2 genen correleert met de ernst van het familiale fenotype, is de kans nooit nul, ook bij individuen zonder enige familievoorgeschiedenis. Bovendien zijn vele families niet echt informatief omdat ze klein zijn.

Sommige mutaties zijn recurrent, hetzij wereldwijd hetzij in een zeer beperkt gebied, wat kan helpen in de mutatie opsporingsstrategie.

### Het kankerrisico

De risico's verbonden aan het dragerschap van een BRCA1/2 mutatie zijn groot, zeker voor de vrouwelijke draagsters (tabel 2).

Tabel 2: Risico's voor BRCA1/2 mutatiedragers

- Carriers of a BRCA1 mutation
  - breast cancer at a younger age: risk 80-90%
  - high risk for ovarian cancer: risk 40%
  - also increased risk for colon cancer (RR= 4) and prostate cancer (RR= 3)
- Carriers of a BRCA2 mutation
  - Breast cancer at a later age: risk 80-90%
  - Increased risk for ovarian cancer: risk 20%
  - male breast cancer, prostate, laryngeal and pancreatic cancer

BRCA1 geassocieerde borstkankers zijn meestal oestrogeen receptor negatief (basale type) en komen voor op jongere leeftijd, terwijl de BRCA2 geassocieerde borstkankers gemiddeld op latere leeftijd voorkomen en meer lijken op sporadische borstkanker en meestal hormoongevoelig zijn.

Er zijn uiteraard uitzonderingen en het blijft belangrijk het individuele familiefenotype mee in rekening te brengen. Er moet ook rekening gehouden met "anticipatie": in opvolgende generaties heeft de kanker de neiging om op jongere leeftijd op te treden.

### Preventieve maatregelen voor mutatiedraagsters

**Preventieve (ook risicoverlagende) heekunde** is de meest efficiënte methode om een potentieel dodelijke kanker te voorkomen: preventieve mastectomie en preventieve wegname van ovaria en eileiders. Bij een volledige mastectomie met wegname van alle klierweefsel is de bescherming tegen borstkanker virtueel 100%. Tenzij flink aangespoord, zal slechts een minderheid van de draagsters voor die optie gaan. Er zijn ook flink wat nadelen aan verbonden: cosmetische complicaties(50%), re-interventies, verminking met mogelijk psychologische schade en impact op body image en seksualiteit.

Ondanks deze beperkingen zijn vrouwen die autonoom beslist hebben tot deze ingreep in het algemeen tevreden met hun beslissing en de overgrote meerderheid (> 90%) krijgt ook reconstructieve heekunde (silicone prothesen). De meeste vrouwen die kiezen voor preventieve mastectomie zijn jong (30-39 jaar). Het blijft belangrijk dat de mutatiedraagster de beslissing volledig ondersteunt en de nodige tijd krijgt om hierover na te denken en zelf tot dit besluit te komen.

Omdat we vrezen dat jonge draagsters van een BRCA1 mutatie agressieve, basaal type kankers kunnen krijgen, zullen we in al wat meer de voordelen van een preventieve heekunde onderstrepen, vergeleken bijvoorbeeld bij oudere BRCA2 mutatiedraagsters.

Een grote bonus van de preventieve mastectomie is het wegnemen van het kankerrisico en de eraan geassocieerde angst die zeer groot kan zijn.

Om esthetische redenen kan geopteerd worden voor een subcutane mastectomie en sommige vrouwen gaan nog verder, met behoud van de tepelhof en zelfs de tepel. Deze vrouwen moeten echter duidelijk geïnformeerd worden over een residueel kankerrisico (10% van oorspronkelijk risico of minder, afhankelijk van de zorgvuldigheid waarmee maximaal klierweefsels werd verwijderd).

Een nauwe interactie tussen de timing van de mutatietesting, de plastische ingreep en de eventuele oncologische ingreep kan aangewezen zijn aangewezen om optimale oncologische, preventieve en reconstructieve opties te garanderen. In sommige gevallen kan haast maken met het bepalen van de mutatiestatus aangewezen zijn. Dit is des te meer het geval bij vrouwen die bij diagnose van een borstkanker een contralaterale preventieve mastectomie en reconstructie overwegen (zie lager).

### Moeten draagsters met een diagnose van borstkanker een contralaterale mastectomie laten verrichten?

De preventieve heekunde elimineert of reduceert (zie hoger) het kankerrisico en dit is des te belangrijker naarmate de patiënte jonger is en een goede prognose heeft.

De kans op een contralaterale borstkanker is 30 % na tien jaar, maar wordt gemoduleerd door een aantal factoren, zoals een BRCA2 mutatie (HR 0.73); een behandeling met tamoxifen (HR, 0.59); een ovariectomie (HR, 0.44), vooral in premenopausale vrouwen (HR, 0.24)

Voor vrouwen zonder beschermende factoren kan het risico op na 10 jaar oplopen tot 43 % voor BRCA1 draagsters and 35 % voor BRCA2 draagsters.

Belangrijk is uiteraard rekening te houden met de prognose van de eerste kanker. Maar indien deze matig of goed is dienen alle contralaterale preventieve opties overwogen te worden.

Mutatiedraagsters of borstkankerpatiënten met een familievoorgeschiedenis zijn vaak bewogen door het lot van hun kinderen en sommige gaan slechts over tot de beslissing om hun mutatiestatus te bepalen in functie van hun kinderen. Deze worden dan soms als prille volwassene geconfronteerd met dit gegeven, hoewel hun risico pas begint te lopen op 25 jaar. Soms zijn het de jonge probands die al voor hun volwassen leeftijd aansturen op een mutatieopsporing in de familie. Hoewel jonge volwassenen als autonoom dienen beschouwd is het aan te raden hier extra voorzorgen te nemen in verband met de psychologische draagkracht en een sterke begeleiding te voorzien.

### Bilateral salpingo-oophorectomie (BSO)

Deze wordt bij mutatiedraagsters meestal uitgesteld tot na het vervullen van de kinderwens. Er is aangetoond dat beide ingrepen (de borsten en eierstokken) in één ingreep kunnen bij vrouwen die dat wensen. Na deze preventieve heekunde is een laag-hormonale substitutie tot de leeftijd van 50 jaar algemeen aanvaard. Met die noot dat, als er geen preventieve mastectomie was, het gunstige effect van de ovariectomie op de borstkankerpreventie (primair of contralateraal) ongedaan wordt gemaakt.

### Vroegtijdige opsporing

De tweede optie, maar die het vaakst wordt genomen, zeker door vrouwen boven de 50, is de screening. Deze bestaat uit klinisch borstsonderzoek om de 6 maand, maandelijks borstzelfonderzoek ("awareness"); radiologisch borstsonderzoek om de 6 maand met alternerend een MRI of mammografie/echografie MRI is het meest efficiënt en ontdekt borstkankers die klein zijn en niet uitgezaaid naar de okselklieren. De mammografie presteert slecht in premenopausale vrouwen en nog slechter in BRCA1 mutatiedraagsters door een veranderde textuur van de borst die maakt dat de sensitiviteit voor maligniteit laag ligt. Maar ook de mammografie, de echografie of het borstsonderzoek kunnen kankers ontdekken die dan weer niet gezien werden op de MRI.

Een nadeel van de MRI is de hoge vals-positiviteitsratio en de vrouwen worden hiervoor best gewaarschuwd. Opvolgsonderzoeken zullen door onderlinge vergelijking hiervan minder te lijden hebben.

Ondanks de hoge sensitiviteit van vooral de MRI kan men vrezen dat vroegtijdige opsporing voor jonge BRCA1 mutatie draagsters in het bijzonder onvoldoende kan zijn omdat ze agressieve, basaal type interval kankers kunnen ontwikkelen met potentiële dodelijke afloop.

Mutatie dragers, zowel mannen als vrouwen, kunnen best ook een screening doen voor colonkanker vanaf de leeftijd van 50 jaar.

Mutatie dragers, mannen of vrouwen, kunnen ook opteren voor pre-implantatie diagnose om nakomelingen met een mutatie vermijden.

### Wat moeten we met de mutatie in de rest van de familie?

Een mutatie bepaling gebeurt op vraag van een proband via een bloedafname bij een aangetast familielid (kan ook de proband zijn). Deze informatie kan levensreddend zijn voor andere familieleden. Gewoonlijk wordt de informatie over de aanwezigheid van een mutatie verspreid in de familie door de proband met ondersteuning door de counselor. Een aantal jaren geleden hebben we onderzoek gedaan naar de efficiëntie van dat proces en vastgesteld dat ongeveer de helft van alle potentieel geïnteresseerde familieleden niet geïnformeerd werden over het bestaan van een mutatie en bijgevolg niet in de gelegenheid waren gesteld om preventieve maatregelen te nemen. Op basis van die vaststelling ronden we nu een prospectief onderzoek af waarin de relevante familieleden na een interval van 3 maanden door het team zelf worden ingelicht volgens een vooraf vastgelegde zorgvuldige procedure.

### Therapeutische toepassingen

Kankers die ontstaan in mutatie dragers hebben een volledige uitval van de BRCA1 of BRCA2 functie. Als in die cellen het enzym PARP1 (poly (ADP-ribose) polymerase) farmacologisch wordt gehinderd zullen single strand DNA breuken (ssDNA) niet gerepareerd worden en bij de DNA synthese omgezet worden in dsDNA breaks. Deze worden in BRCA deficiënte cellen niet gerepareerd, wat tot celdood leidt. In normale cellen worden ze hersteld en heeft PARP1 inhibitie geen effect. Men spreekt van “synthetische lethaliteit”: twee op zichzelf niet lethale mechanismen die wanneer samengevoegd lethaal zijn. De preklinisch voorspelde grote therapeutische ratio heeft zich ook naar de kliniek vertaald met spectaculaire resultaten voor olaparib (een PARP1 inhibitor) in BRCA geassocieerde eierstokkanker en ook in borstkanker met wisselende resultaten. BRCA geassocieerde kankers hebben ook een hoge chemogevoeligheid en verwerven moeilijk weerstand aan platinum (ovariumkanker).

### Overblijvende vragen

Deze zijn veelvuldig: wat veroorzaakt de hoge frequentie van het verlies van het tweede BRCA1/2 allel; waarom de weefsel specificiteit; welke factoren of andere genen moduleren de penetrantie van de mutante BRCA genen, welke andere mutaties werken samen met de BRCA genen in de pathogenese van kanker; wat zijn de mechanismen van PARP resistentie; welke zijn de predispositiesgenen in niet-BRCA1/2 sterke families. De reeds gekende zeldzame genen en de nog te ontdekken genen zullen aan het licht moeten gebracht worden door methoden als full exome/genome sequencing. Zo ook voor het identificeren van een multigene etiologie. Dit is ook een boodschap die in sterke BRCA1/2 negatieve families kan meegegeven worden als een kleine troost aan ouders van jonge kinderen, dat de wetenschap veel verder zal staan tegen de tijd de kinderen volwassen zullen zijn

### Besluit

BRCA1/2 mutatie dragers verwerven door het kennen van hun mutatiestatus macht over hun toekomst en kunnen efficiënte preventieve maatregelen nemen om een fatale kanker te voorkomen bij hen of hun nakomelingen. De kennis van de mutatiestatus leidt ook tot nieuwe behandelingsmogelijkheden. Daarom mogen er idealiter geen beperkingen meer zijn voor de mutatie opsporing, ongeacht de familiegeschiedenis. Daarom verdient het ook aanbeveling om, na de identificatie van een sterke predisponerende mutatie in de familie, alle mogelijke relevante familieleden te informeren. We moeten dus werken aan methoden om die informatie op een aanvaardbare wijze te verspreiden.

### Referenties

- 1 De Grève J, Sermijn E, De Brakeleer S, Ren Z, Teugels E. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Curr Opin Oncol.* 2008 Nov;20(6):605-13.
- 2 De Brakeleer S, De Grève J, Loris R, Janin N, Lissens W, Sermijn E, Teugels E. Cancer predisposing missense and protein truncating BARD1 mutations in non-BRCA1 or BRCA2 breast cancer families. *Hum Mutat.* 2010 Mar;31(3):E1175-85.
- 3 Venkitaraman AR. Linking the cellular functions of BRCA genes to cancer pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:461-87.
- 4 Ferla R, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi93-8. Review. & Robles-Díaz L, et al Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer.* 2004;3(3-4):259-64. Review.
- 5 Fackenthal JD, Olopade OI. *Nat Rev Cancer.* 200
- 6 Meijers-Heijboer H et al. *N Engl J Med* 2001;345:159-164. & Heemskerk-Gerritsen BA et al *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3335-44
- 7 Kasprzak L, Mesurrolle B, Tremblay F, Galvez M, Halwani F, Foulkes WD. Invasive breast cancer following bilateral subcutaneous mastectomy in a BRCA2 mutation carrier: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2005
- 8 Metcalfe K *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-35.
- 9 Veltman J, *Eur Radiol.* 2008 May;18(5):931-8.
- 10 Sermijn E, Goelen G, Teugels E, Kaufman L, Bonduelle M, Neyns B, Poppe B, De Paepe A, De Grève J. The impact of proband mediated information dissemination in families with a BRCA1/2 gene mutation. *J Med Genet.* 2004 Mar;41(3):e23.
- 11 Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, De Greve J, Lubinski J, Shanley S, Messiou C, A'Hern R, Tutt A, Ashworth A, Stone J, Carmichael J, Schellens JH, de Bono JS, Kaye SB. 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. & Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):123-34.









**ZOMETA® Samenstelling:** Zoledroninezuur. Concentraat voor oplossing voor infusie en oplossing voor infusie. Een injectieflacon met 5 ml concentraat bevat 4 mg zoledroninezuur en een fles bevat 4 mg zoledroninezuur per 100 ml oplossing voor infusie. **Indicaties:** Preventie van botcomplicaties (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot. Behandeling van volwassen patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH). **Dosering:** Het ZOMETA concentraat moet verder verdund worden met 100 ml steriele 0,9% g/v natriumchloride- of 5% g/v glucose-oplossing. ZOMETA moet worden toegediend als een minstens 15 minuten durend intraveneus infuus. **Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot:** De aanbevolen dosis bedraagt 4 mg zoledroninezuur om de 3 tot 4 weken. De dosis moet worden aangepast bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bovendien moet oraal een calciumsupplement (500 mg) en 400 IE vitamine D worden toegediend. **TIH:** de aanbevolen dosis bedraagt 4 mg zoledroninezuur toegediend als eenmalig intraveneus infuus. ZOMETA mag alleen worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie na beoordeling van de risico's en baten van de behandeling. Er is geen dosisaanpassing nodig bij serumcreatinine < 400 micromol/l. Raadpleeg voor meer informatie de volledige Samenvatting van de Productkenmerken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor zoledroninezuur, andere bisfosfonaten of één van de hulpstoffen in de samenstelling van ZOMETA. Borstvoeding. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Men dient zich er van te verzekeren dat patiënten een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben. Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Bij patiënten met TIH met tekenen van verslechtering van nierfunctie dienen de risico's en baten van ZOMETA behandeling te worden overwogen. Serumcreatinine dient voor elke dosis ZOMETA te worden bepaald. Bij de start van de behandeling van patiënten met botmetastasen met milde tot matige nierinsufficiëntie wordt dosisverlaging aanbevolen. Bij verslechtering van de nierfunctie tijdens behandeling mag ZOMETA niet meer worden toegediend. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt het gebruik van ZOMETA niet aanbevolen. Gezien het feit dat er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen voor deze patiëntengroep worden gegeven. Het toedienen van teveel vocht dient vermeden te worden bij patiënten met risico op hartfalen. Patiënten die behandeld worden met ZOMETA mogen niet gelijktijdig behandeld worden met Aclasta of enig ander bisfosfonaat. De veiligheid en werkzaamheid van ZOMETA bij kinderen zijn niet vastgesteld. Osteonecrose van het kaakbeen werd gerapporteerd bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen. Patiënten dienen hun tandarts te informeren als ze onder tandheelkundige behandeling zijn of als ze een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan. Ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts-, en/of spierpijn zijn weinig frequent gemeld bij patiënten die ZOMETA kregen toegediend. Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma en zijn in veel gevallen bilateraal. Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. ZOMETA dient niet bij zwangerschap gebruikt te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ZOMETA en het besturen van voertuigen en het bedienen van machines. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. **Interacties:** Zoledroninezuur vertoont geen meetbare binding aan plasma-eiwitten en remt menselijke P450 enzymen niet *in vitro*, maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer bisfosfonaten gelijktijdig toegediend worden met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen een additief effect kunnen vertonen, resulterend in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen. Eveneens zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van hypomagnesiëmie tijdens de behandeling. Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie toenemen wanneer ZOMETA wordt gebruikt in combinatie met thalidomide. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerking: hypofosfatemie. Vaak voorkomende bijwerkingen: anemie, hoofdpijn, conjunctivitis, misselijkheid, braken, anorexie, botpijn, myalgie, artralgie, algemene pijn, nierinsufficiëntie, koorts, griepachtig syndroom (incl. vermoeidheid, spierstijfheid, malaise en flushing), verhoogd creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie. Een aantal bijwerkingen die soms of (zeer) zelden worden gemeld: trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, paresthesie, duizeligheid, slaapproblemen, onscherp zicht, gastrointestinale bijwerkingen zoals diarree en constipatie, pruritus, rash, hypertensie, hypotensie leidend tot syncope of circulatoire collaps, bradycardie, acuut nierfalen, overgevoeligheidsreacties, pijn in de borststreek, lokale reacties (pijn, irritatie, zwelling), osteonecrose van de kaak, atriumfibrilleren, slaperigheid, bronchoconstrictie, anafylactische reactie, urticaria, scleritis en oogkasontsteking. Voor een volledig overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen, zie volledige Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering productinformatie:** Augustus 2011. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl)

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

**ZOMETA®**  
zoledroninezuur 

#### Verkorte productinformatie Votrient®

**Samenstelling:** Votrient bevat per filmomhulde tablet pazopanib (als hydrochloride), overeenkomend met 200 of 400 mg pazopanib. **Indicaties:** pazopanib is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokine-behandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte. **Dosering:** De behandeling met Votrient mag uitsluitend worden gestart door een arts met ervaring in de toediening van middelen tegen kanker. De aanbevolen dosering is 800 mg pazopanib eenmaal daags. Pazopanib moet worden ingenomen zonder voedsel, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd. **Dosisaanpassingen:** Dosisaanpassingen moeten gebeuren met stapsgewijze verhogingen van 200 mg, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid om zo bijwerkingen te beheersen. De dosering pazopanib mag de 800 mg niet overschrijden. **Speciale patiëntengroepen:** Voor doseringen bij speciale patiëntengroepen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen) en een ernstig verminderde leverfunctie. **Waarschuwingen:** Er zijn gevallen van leverfalen (waaronder overlijden) gemeld tijdens het gebruik van pazopanib. De veiligheid en farmacokinetiek van pazopanib zijn niet volledig vastgesteld bij patiënten met een reeds bestaande verminderde leverfunctie. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie en deze patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden. Er wordt aanbevolen om patiënten met lichte afwijkingen in de leverparameters initieel te behandelen met eenmaal daags 800 mg pazopanib. Een verlaagde dosering van 200 mg pazopanib dagelijks wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Serumlevertesten moeten uitgevoerd worden voor het begin van de behandeling met pazopanib en ten minste eenmaal per vier weken gedurende de eerste vier maanden behandeling en op klinische indicatie. Na deze periode moet periodieke controle blijven plaatsvinden. De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat met de behandeling met pazopanib gestart wordt. Patiënten moeten gecontroleerd worden op hypertensie en moeten, indien nodig, behandeld worden met een standaard antihypertensiebehandeling. Hypertensie treedt vroeg op in de loop van de behandeling (39% trad op voor dag 9 en 88% treedt op in de eerste 18 weken). In geval van aanhoudende hypertensie, ondanks anti-hypertensiebehandeling, kan de pazopanibdosering worden verlaagd. De behandeling met pazopanib moet worden gestaakt als er een aanhoudende hoge bloeddruk is (140/90 mm Hg) of als er ernstige arteriële hypertensie is die aanhoudt ondanks anti-hypertensiebehandeling en een verlaging van de pazopanibdosering. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn QT-verlenging en torsade de pointes opgetreden. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van een QT-intervalverlenging, bij patiënten die antiarrhythmica of andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen en bij personen met een relevante, reeds bestaande hartziekte. Bij het gebruik van pazopanib wordt aanbevolen het electrocardiogram zowel bij de start als periodiek te controleren en elektrolyten (bijvoorbeeld calcium, magnesium, kalium) binnen het normale bereik te houden. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn myocardinfarct, ischemische beroerte en TIA gemeld. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico hebben op deze gebeurtenissen. De beslissing om te behandelen moet worden genomen na afweging van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn hemorragische gebeurtenissen gemeld. Pazopanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van haemoptysis, cerebrale of klinisch significante gastro-intestinale (GI) hemorragie in de voorgaande zes maanden. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een significant risico op hemorragie. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn gevallen gemeld van gastro-intestinale perforaties en fistels. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op GI-perforatie en -fistels. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn gevallen van hypothyreoïdie gemeld. Er wordt aanbevolen aan het begin van de behandeling laboratoriummetingen van de schildklierfunctie uit te voeren en patiënten met hypothyreoïdie moeten volgens de standaard worden behandeld, voordat met de behandeling met pazopanib gestart wordt. Alle patiënten moeten nauwkeurig gevolgd worden op verschijnselen van schildklierfunctie tijdens de behandeling met pazopanib. Er moet periodiek een laboratoriumcontrole plaatsvinden van de schildklierfunctie die op de gebruikelijke wijze behandeld moet worden. In klinische onderzoeken met pazopanib is proteïnurie gemeld. Er wordt aanbevolen aan de baseline en daarna periodiek een urineanalyse uit te voeren en patiënten moeten gecontroleerd worden op verergering van proteïnurie. Indien patiënten een graad 4 proteïnurie ontwikkelen, moet de behandeling met pazopanib worden gestaakt. **Interacties:** CYP3A4-remmers en -inductoren kunnen het pazopanib-metabolisme wijzigen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico op een verminderde pazopanib spiegel. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op verhoogde pazopanib spiegel. Tijdens de behandeling met pazopanib dient het drinken van grapefruitsap of eten van grapefruit te worden vermeden. Toediening van pazopanib samen met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, die substraten zijn van CYP3A4, dient te worden vermeden. De biobeschikbaarheid van pazopanib wordt door voedsel ongeveer verdubbeld. **Zwangerschap:** Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van pazopanib bij zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: afgenomen eetlust, dysgeusie, hypertensie, diarree, nausea, braken, buikpijn, haarklaveranderingen, vermoeidheid, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase. Vaak: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypothyreoïdie, hypofosfatemie, hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, paresthesie, opvliegers, blozen, hemorragie, hypertensieve crisis, bloedneus, dysfonie, dyspepsie, stomatitis, flatulentie, abdominale distensie, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, huiduitslag (rash), alopecia, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, huid hypopigmentatie, erytheem, pruritus, huidpigmentatie, droge huid, hyperhidrose, myalgie, spierspasmen, proteïnurie, asthenie, slijmvliesontsteking, oedeem, borstpijn, gewichtsafname, verhoogd, bloedcreatinine, verhoogd bloedbilirubine, afgenomen aantal witte bloedcellen, verhoogd lipase, verhoogde bloeddruk, toegenomen thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed, toegenomen gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen. Soms: hypomagnesiëmie, perifere sensorische neuropathie, hypo-esthesie, TIA, cerebrovasculair accident, ischemische beroerte, wimperverkleuring, bradycardie, hartdisfunctie, myocardinfarct, myocardischemie, longembolie, haemoptysis, longbloeding, mondulceratie, frequente stoelgang, gastro-intestinale bloeding, rectale bloeding, coloperforatie, mondbloeding, enterocutane fistels, bloedbraken, bloederige feces, hemorroïdale bloeding, ileumperforatie, melaena, oesofagushemorragie, pancreatitis, peritonitis, retroperitoneale hemorragie, bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal, hepatotoxiciteit, geezucht, leverfalen, hepatitis, fotosensitiviteitsreactie, huidexfoliatie, vesiculaire rash, gegeneraliseerd pruritus, papulaire rash, plantair erytheem, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, pruritische rash, bloeding aan de urinewegen, menorrhagie, metrorragie, vaginale bloeding, slijmvliesaandoening, aspartaat-aminotransferase, verhoogd bloedureum, verlengd QT-interval op het electrocardiogram, verhoogd bloedamylase, verlaagd bloedglucose, alanine-aminotransferase, transaminasen verhoogd, diastolische bloeddruk verhoogd, abnormale schildklierfunctie, systolische bloeddruk verhoogd, abnormale leverfunctietest. **Verpakking:** Elke verpakking van Votrient® in polyethyleen flessen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige polypropyleen deksel bevat 30 (200 mg) of 60 (400 mg) tabletten. (EU/1/10/628/001, EU/1/10/628/004). **Aflevering en prijs:** Votrient wordt volledig vergoed. U.R. en voor de prijs zie G-standaard. Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde "voorwaardelijke toelating".

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

Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (mei 2011).

GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist. Verkorte Productinformatie (juni 2011)

 **GlaxoSmithKline**  
[www.gsk.nl](http://www.gsk.nl)

sept 2011-530

 **Votrient®**  
pazopanib



Blocks EGFR – opens new options

2011-02-04-016

**Referenties:** 1. Bonner JA et al. N Engl J Med 2006; 360:1408. 2. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 116-127. 3. Jonker DJ et al. N Engl J Med 2007; 357: 20409. 4. Karapetis CS et al. N Engl J Med 2008; 359:1. 5. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 29:2011-2019.

**Verkorte IB-tekst Erbitux 5 mg/ml:** **Samenstelling en farmaceutische vorm:** 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG<sub>1</sub> antilichaam. **Indicatie:** De behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen. • in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan of FOLFOX4, • 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 plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en 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) overgevoelghedsreacties 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 overgevoelghedsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lichte infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoelghedsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoelghedsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. **Ademhalingsstelselaandoeningen:** Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Indien interstitiële 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. **Neuropathie en gerelateerde complicaties door infecties:** Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neuropathie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neuropathie, 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 begunstigen. **Hart- en vaatandoeningen:** Er is een verhoogde frequentie van ernstige en soms fatale cardiovasculaire voorvallen en van na de eerste behandeling optredende overlijdensgevallen waargenomen bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker, plaveiselcelcarcinoom in hoofd en hals en colorectaal carcinoom. In enkele onderzoeken is een verband waargenomen met een leeftijd ≥ 65 jaar of prestatiestatus. Wanneer cetuximab wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de cardiovasculaire status en de prestatiestatus van de patiënt en gelijktijdige toediening van cardiotoxische verbindingen zoals fluoropyrimidines. **Patiënten met colorectale tumoren met KRAS-mutaties:** Cetuximab mag niet worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met colorectale kanker die tumoren met KRAS-mutaties of tumoren met onbekende KRAS-status hebben. De resultaten van klinische onderzoeken laten een negatieve balans zien van de voordelen en de risico's in tumoren met KRAS-mutaties. In het bijzonder werden bij deze patiënten negatieve effecten gezien op de progressievrije overleving en de totale overlevingstijd bij gebruik als aanvullende behandeling bij FOLFOX4. Vergelijkbare bevindingen zijn gemeld bij gebruik van cetuximab als aanvullende behandeling bij XELOX in combinatie met bevacizumab. **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/mm<sup>3</sup>, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm<sup>3</sup>, bloedplaatjes < 100000/mm<sup>3</sup>. 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 vaker op dan bij infusies met alleen fluoropyrimidines. In combinatie met capecitabine en oxaliplatine (XELOX) kan de incidentie van ernstige diarree verhoogd zijn. **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: overgevoelghedsreacties (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 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m<sup>2</sup>. **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 juni 2011. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.

#### 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 hogedoseerde chemotherapie met een beenmergtransplantatie. Velcade is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten 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/m<sup>2</sup> 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** Overgevoelghed voor bortezomib, borium of een van de hulpstoffen. Acute diffuse infiltratieve pulmonale en pericardiale aandoening. **waarschuwingen** (zie de uitgebreide informatie in de SmPC) Tijdens de behandeling met Velcade dient regelmatig een complete bloedstelling, 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 geroidveerd/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 posterieur 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. Patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwkeurig worden gevolgd. Bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie is de biotransformatie van Velcade verhoogd. Deze patiënten dienen met Velcade te worden behandeld in verlaagde doses en nauwgezet te worden gecontroleerd op toxiciteit. Zie de SmPC voor aanbevolen dosisaanpassingen. Zeldzame gevallen van 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 tumorysisyndroom 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)-isozymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir) moeten zorgvuldig gevolgd worden. Het gelijktijdig gebruik van bortezomib met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en sint-janskruid) wordt niet aanbevolen aangezien de werkzaamheid kan verminderen. 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 bloedglucosepiegel 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. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken met Velcade uitgevoerd. **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. De bijwerkingen die tijdens behandeling met Velcade het meest werden gemeld, zijn nausea, diarree, obstipatie, braken, vermoeidheid, koorts, trombocytopenie, anemie, neutropenie, perifere neuropathie (waaronder sensorische), hoofdpijn, parasthesie, verminderde eetlust, dyspneu, huiduitslag, herpes zoster en myalgie. Ernstige bijwerkingen die tijdens behandeling met Velcade soms werden gemeld, zijn hartfalen, tumorysisyndroom, pulmonale hypertensie, reversibel posterieur leuko-encefalopathisch syndroom (RPLS), acute diffuse infiltratieve longaandoeningen en zelden autonome neuropathie. 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 koningsklaar metaal. **prijs** € 1.138,57 per flacon van 3,5 mg, € 342,79 per flacon van 1,0 mg. **vergoeding** budgettaire compensatie van 80% van de netto inkoopkosten volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen. **uitgebreide productinformatie** op verzoek beschikbaar. **datum** augustus 2011. - Voor de volledige bijsluitertekst verwijzen we u naar [www.janssennederland.nl](http://www.janssennederland.nl)

**Referenties:** \* Mediaan, I. Mateos et al. J Clin Oncol. 2010;28:2259-66. 2. Harousseau et al. Blood 2010;116:3743-50

[www.janssennederland.nl](http://www.janssennederland.nl), E-mail: [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com), Telefoon: 0800-242 42 42

Janssen-Cilag B.V.



Janssen-Cilag B.V. - 02-2011 - 5034

Voor behandelaren  
van oncologiepatiënten.

**Roche Oncology**  
**www.rocheoncology.nl**

Gastro-enterologie

Haemato-oncologie

Mammacarcinoom

Pulmonologie



*Alles op  
één plek*

*Roche4U Services*

Gratis (patiënt-) materialen  
zoals brochures, publicaties  
en slide decks

(Geaccrediteerde)  
nascholingen

Direct te downloaden hoge  
resolutie afbeeldingen

Up-to-date informatie over  
klinische studies

Internationale congressen



**Bekijk nu direct Lager-  
huisdebatten online**

Verschillende uitzendingen van  
spraakmakende lagerhuisdebatten (o.a.  
NVMO, mammachirurgie, pathologie)  
onder leiding van Astrid Joosten.

Kijk dus snel op [www.rocheoncology.nl](http://www.rocheoncology.nl)