

## Programma Commissie

Prof. dr. D.T. Sleijfer, voorzitter

Prof. dr. P.H.M. De Mulder

Mw. Dr. A.H. Honkoop

Dr. E.W. Muller

Dr. H.A.M. Sinnige

Prof. dr. S. Van Belle

Prof. dr. J.B. Vermorken

Dr. L.T. Vlasveld

Dr. G. Vreugdenhil

## Organisatie Commissie

Dr. G. Vreugdenhil

Dr. H.A.M. Sinnige



De cursus vindt plaats onder auspiciën van:

European Society for Medical Oncology

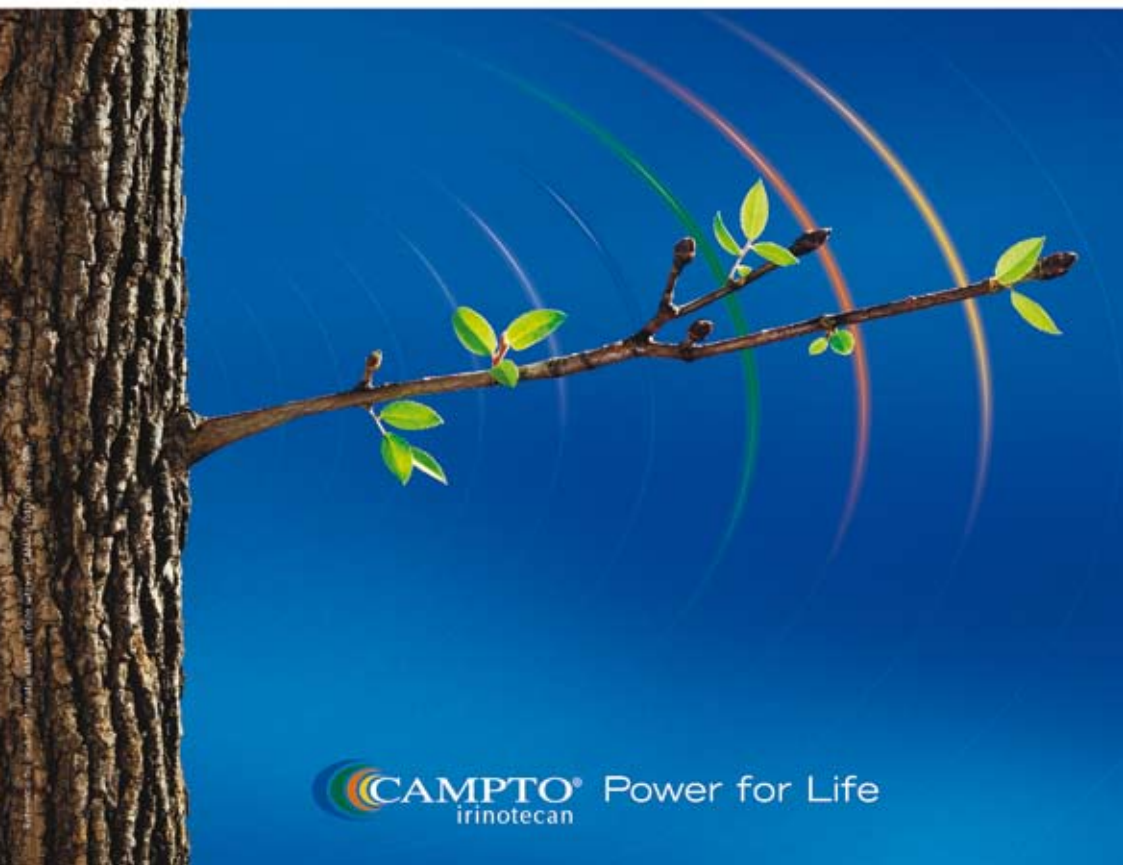
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Belgische Vereniging voor Medische Oncologie

# Campto. Bewezen effectief in de eerste lijn

bij de behandeling van gevorderd colorectaal carcinoom.<sup>1</sup>



## Toelichting

De jaarlijkse Nascholingscursus Medische Oncologie waarmee in 1994 werd gestart, voldoet blijkens vele positieve reacties en het groeiend aantal deelnemers aan een behoefte. Ruim 90% van de afgelopen jaar geënquêteerde deelnemers gaf aan in 2006 weer aanwezig te zijn.

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

Daarnaast zal tijdens de komende cursus de behandeling van ovariumcarcinoom besproken worden, het beleid bij endometriumcarcinoom en de behandeling van hersenmetastasen. Er wordt tevens een voordracht gewijd aan cryopreservatie van ovariumweefsel.

In de supportive care sessie wordt de behandeling van menopausale symptomen en de huidtoxiciteit van biologica besproken en wordt aandacht besteed aan de rol van intraveneus ijzer bij het gebruik van erythropoëtië. Bij nieuwe ontwikkelingen zal farmacogenetica aan de orde komen.

Het debat gaat dit jaar over het wel of niet systemisch behandelen bij micrometastasen in lymfeklieren bij mammacarcinoom.

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

## Doelgroep

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

## Congressecretariaat

### Congress Care

Postbus 440

5201 AK 's-Hertogenbosch

Nederland

Tel +31 (0)73 690 14 15

Fax +31 (0)73 690 14 17

info@congresscare.com

www.congresscare.com



# Programma

DONDERDAG 12 OKTOBER 2006

09:55      Opening D.T. Sleijfer

*Tractus digestivus*

*Voorzitters: D.J. Richel, J.W.R. Nortier*

10.00      Adjuvante behandeling van het coloncarcinoom: wat is de winst en voor wie?  
*M. Peeters, UZ Gent*

10.30      De palliatieve behandeling van het coloncarcinoom? Wie en hoe?  
*C.J.A. Punt, UMC St. Radboud, Nijmegen*

11.00      Systemische behandeling van het pancreascarcinoom: wie heeft er baat bij?  
*A.S.Th. Planting, Erasmus MC Daniel, Rotterdam*

**11.30      Pauze**

*Capita selecta*

*Voorzitters: P.H.M. De Mulder, S. Rodenhuis*

12.00      Systemische behandeling van het endometriumcarcinoom  
*A.M. Westermann, AMC, Amsterdam*

12.30      Intraperitoneale chemotherapie bij het ovariumcarcinoom, eindelijk erkenning?  
*J.B. Vermorken, AZ Antwerpen*

**13.00      Lunch**

14.00      Hersenmetastasen: Gamma Knife, radiotherapie, operatie?  
Indicaties, technische aspecten, resultaten.  
*P.E.J. Hanssens, Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg*

14.30      Is cryopreservatie van ovariumweefsel zinvol ter preventie van reproductief falen?  
*L. Delbeke, UZ Antwerpen*

**15.00      Pauze**

15.30      Casus voor de Professoren  
*Voorzitter: D.T. Sleijfer*

**17.00      Pauze**

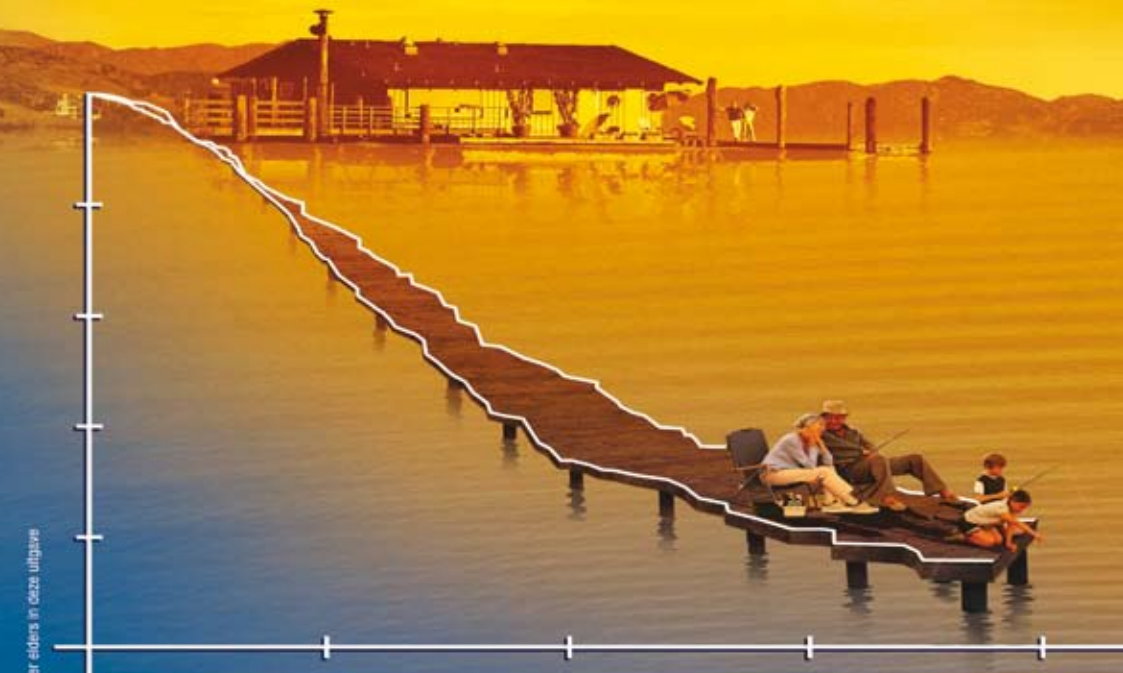
Debat: Micrometastasen in lymfeklier bij mammacarcinoom: systemisch behandelen ja of nee?

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

- 17.15 Ja  
*V.C.G. Tjan-Heijnen, azM, Maastricht*
- 17.35 Nee  
*E. Rutgers, NKI / AVL, Amsterdam*
- 17.55 Discussie
- 18.15 Aperitief**
- 19.00 Diner**
- 22.00 Borrel**

**T**A<sub>X</sub>O<sub>T</sub>E<sub>R</sub>E<sup>®</sup>  
(docetaxel)

# Meer tijd ... meer leven



Referenties en verkorte bijlagen elders in deze uitgave



**sanofi aventis**

Gezondheid boven alles

[www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)

NL.DOC.05.11.02


## VRIIDAG 13 OKTOBER 2006

- 08.30 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- 09.30 Koffie**
- Supportive care  
*Voorzitters: E. Boven, G. Giaccone*
- 09.45 Behandeling van menopausale symptomen bij patiënten met mammacarcinoom  
*A.N.M. Wymenga, Medisch Spectrum Twente, Enschede*
- 10.15 Huidtoxiciteit van EGF receptor inhibitoren. Hoe aan te pakken?  
*S. Segaert, KU Leuven*
- 10.45 Optimale erythropoïetine behandeling: altijd met (iv) ijzer?  
*E.W. Muller, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*
- 11.15 Pauze**
- Nieuwe ontwikkelingen  
*Voorzitters: A. van Bochove, A.H. Honkoop*
- 11.45 2 winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar
- 12.15 Farmacogenetica; een belofte en een uitdaging  
*H.J. Guchelaar, LUMC, Leiden*
- 12.45 Lunch**
- Mammacarcinoom  
*Voorzitters: E.E. Voest, N.H. Mulder*
- 13.45 Cardiotoxiciteit van trastuzumab: klinische entiteit of drogbeeld?  
*P.J. Perik, Isala Klinieken, Zwolle*
- 14.15 Waarom eigenlijk neo-adjuvante chemotherapie bij operabel mammacarcinoom?  
*V. Cocquyt, UZ Gent*
- 14.45 Is adjuvante chemotherapie zinvol bij postmenopausale patiënten met een hormoon gevoelig mammacarcinoom?  
*M. Bontenbal, Erasmus MC Daniel, Rotterdam*
- 15.15 Ovariele uitschakeling bij pre-menopausale vrouwen, hoe en waarom?  
*E. Boven, VUMC, Amsterdam*
- 15.45 Sluiting G. Vreugdenhil

## Algemene informatie

Datum	Donderdag 12 en vrijdag 13 oktober 2006
Locatie	Hotel en Congrescentrum Papendal Papendallaan 3 6816 VD Arnhem Tel. 026 - 483 7911
Accreditatie	De 13e Nascholingscursus Medische Oncologie is geaccrediteerd door de volgende verenigingen: <ul style="list-style-type: none"><li>• European Society for Medical Oncologie (ESMO) met 12 ESMO-MORA punten; categorie I</li><li>• Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) met 11 punten</li><li>• Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met 11 punten</li><li>• Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) met 6 punten op 12 oktober en 5 punten op 13 oktober; categorie I</li><li>• Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO)</li></ul>
Inschrijving	Voorinschrijving dient te geschieden vóór 15 augustus 2006. Vanaf 15 augustus 2006 is alleen inschrijving mogelijk voor het hoge tarief.
Kosten	(incl. programma-abstractboek, koffiepauzes, lunch en diner)  Tot 15 augustus 2006 Medisch specialisten EUR 225 Aio/Agnio EUR 150 Overige deelnemers EUR 450  Vanaf 15 augustus 2006 Medisch specialisten EUR 265 Aio/Agnio EUR 190 Overige deelnemers EUR 450  1-dagsregistratie Medisch specialisten/Aio/Agnio donderdag of vrijdag EUR 150 Overige deelnemers donderdag of vrijdag EUR 300  Aio's en Agnio's dienen een verklaring van hun opleider / werkgever mee te zenden.
Annulering	Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 15 augustus 2006 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.



Betaling	Uitsluitend door middel van het afgeven van een éénmalige machtiging. Dit geldt niet voor deelnemers, die niet over een Nederlandse bank- of girorekening beschikken.
Bereikbaarheid Papendaltaxi:	<p>Indien u per openbaar vervoer reist kunt u vanaf station NS Arnhem naar Papendal gebruik maken van de speciale Papendaltaxi, à EUR 6,50 per persoon.</p> <p>Indien u deze taxi wilt bestellen kunt u bellen naar 020-3210000 (vermeld hierbij dat het om een Papendaltaxi gaat).</p> <p>Bij aankomst dient u bij de receptie van Papendal een taxikaartje te kopen en dit aan de chauffeur te geven. Voor de terugreis kunt u de taxi bestellen en een kaartje kopen via de receptie.</p>
Inlichtingen	<p>Voor programma inhoudelijke informatie:</p> <p>Prof. dr. D.T. Sleijfer  UMC Groningen  Afdeling Inwendige Geneeskunde  Postbus 30001  9700 RB GRONINGEN  Nederland  Tel +31 (0)50 361 61 61</p>
Voor alle overige informatie:	<p><b>Congress Care</b>  Congress Care</p> <p>Postbus 440  5201 AK 's-Hertogenbosch  Nederland  Tel +31 (0)73 690 14 15  Fax +31 (0)73 690 14 17  info@congresscare.com  www.congresscare.com</p>

## Hoofdsponsors



## Exposanten

3W Informed

Agendia

Amgen

Baxter Oncology

Bayer

Bristol-Myers Squibb

Cephalon

Lilly

Merck Nederland

Merck Sharp & Dohme

Mundipharma Pharmaceuticals

Nycomed

Ortho Biotech

Pierre Fabre

Schering Nederland

Schering-Plough

Topotarget

# Think.

 **glivec**  
imatinib

*Femara*  
(letrozol)

**ZOMETA**   
zoledroninezuur

 **Sandostatine** LAR

# Do.

Novartis Pharma B.V.  
Postbus 241, 6800 LZ Arnhem  
Tel. 026 - 37 82 100  
[www.novartispharmacology.nl](http://www.novartispharmacology.nl)

ALL  NOVARTIS BRANDS  
ONCOLOGY

## Spreekers, voorzitters en commissieleden

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

Mw. Dr. M. Bontenbal  
Erasmus MC Daniel  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 2040  
3000 CA ROTTERDAM  
Nederland

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

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

Prof. dr. L. Delbeke  
UZ Antwerpen  
Afd. Fertiliteit  
Wilrijkstraat 10  
B-2650 ANTWERPEN  
België

Prof. dr. G. Giaccone  
VU Medisch Centrum  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM  
Nederland

Prof. dr. H.J. Guchelaar  
LUMC  
Afd. Farmacie  
Postbus 9600  
2300 RC LEIDEN  
Nederland

Dr. P.E.J. Hanssens  
Bernard Verbeeten Instituut  
Afd. Radiotherapie  
Brugstraat 10  
5042 SB TILBURG  
Nederland

Mw. Dr. A.H. Honkoop  
Isala Klinieken  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 10400  
8000 GK ZWOLLE  
Nederland

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

Prof. dr. N.H. Mulder  
UMCG  
Afd. Inwendige Geneeskunde  
Postbus 30001  
9700 RB GRONINGEN  
Nederland

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

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

Prof. dr. M. Peeters  
UZ Gent  
Afd. Gastroenterologie  
De Pintelaan 185  
B-9000 GENT  
België

Dr. P.J. Perik  
Isala Klinieken  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 10400  
8000 GK ZWOLLE  
Nederland

Dr. A.S.Th. Planting  
Erasmus MC Daniel  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 2040  
3000 CA ROTTERDAM  
Nederland

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

Prof. dr. D.J. Richel  
AMC  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM  
Nederland

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

Dr. E. Rutgers  
NKI/ AVL  
Afd. Heelkunde  
Plesmanlaan 121  
1066 CX AMSTERDAM  
Nederland

Prof. dr. S. Segaert  
UZ Leuven  
Afd. Dienst Dermatologie  
Kapucijnenvoer 33  
B-3000 LEUVEN  
Belgie

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

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

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

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

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

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

Prof. dr. E.E. Voest  
UMCU  
Afd. Interne Geneeskunde  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT  
Nederland

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

Mw. Dr. A.M. Westermann  
AMC  
Afd. Medische Oncologie  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM  
Nederland

Mw. Dr. A.N.M. Wymenga  
Medisch Spectrum Twente  
Afd. Inwendige geneeskunde  
Postbus 50000  
7500 KA ENSCHEDE  
Nederland



# Eporex<sup>®</sup>

Met een solide fundament  
sta je sterker

  
ORTHO BIOTECH  
EEN DIVISIE VAN JANSSEN-CILAC B.V.

EPREX  
EARLY  
INTERVENTION  
®



## Notities





**Samenvattingen voordrachten  
Donderdag 12 oktober 2006**



## Notities

# Adjuvante behandeling bij coloncarcinoom: Is het 5-fluorouracil tijdperk voorbij?

M. Peeters, K. Van Dycke, E. Monsaert, P. Pattyn, W. Ceelen, T. Boterberg  
UZ Gent, Gent, België

## Inleiding:

Het colorectaal carcinoom is de tweede kanker gerelateerde doodsoorzaak in de westerse wereld. In Vlaanderen worden jaarlijks meer dan 4000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd. De meeste van de niet gemetastaseerde patiënten ondergaan curatieve chirurgie. De 5-jaars overleving in deze groep wordt bepaald door het stadium en wordt weergegeven in tabel 1: 93% voor stadium I (T<sub>1</sub>-N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), 72% tot 85% voor stadium II (T<sub>3</sub>-4N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) en 44% tot 83% voor stadium III (T<sub>1</sub>-4N<sub>1</sub>-2M<sub>0</sub>)<sup>(1)</sup>. Ziekterecidief ontstaat uit micrometastasen (lokaal of op afstand) die op het ogenblik van chirurgie occult aanwezig zijn. Het doel van adjuvante behandeling is het uitroeien van deze micrometastasen. Tot nog toe is het absolute overlevingsvoordeel van adjuvante behandeling (stadium II en III) 6%. Dit artikel geeft een overzicht van de huidige indicaties, behandelingsmodaliteiten en werpt een blik op nieuwe therapieën voor de nabije toekomst.

## Tabel 1:

5-jaarsoverleving bij colorectaal carcinoom in functie van de TNM-classificatie.

Stadium	TNM-classificatie	5-jaars- overleving (%)
0	T <sub>0</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	97
	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	90
II	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	78
	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	63
III	T <sub>1-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	56-66
	T <sub>1-4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	26-37
IV	T <sub>1-4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>1</sub>	I

## Indicaties: stadium II versus stadium III, een blijvende controversie.

Het gebruik van adjuvante chemotherapie bij stadium III coloncarcinoom (lymfeklier positief) is standaard. Bij stadium II coloncarcinoom (lymfeklier negatief) blijft dit tot op heden controversieel. De 'National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) analysis' is een Amerikaanse meta-analyse die aantoont dat de relatieve reductie in ziekte recidief bij de stadium II tumoren vergelijkbaar is met de relatieve reductie bij stadium III tumoren. Echter, geen enkele van de ingesloten studies was voor het aantonen van dit doel ontworpen<sup>(2)</sup>. De 'Intergroup Pooled Analysis' van de Mayo Clinic is een meta-analyse die een statistisch significant betere 5-jaars ziekte vrije overleving aantoont voor adjuvante behandeling bij stadium II coloncarcinoom. Een verschil in totale overleving kon niet worden aangetoond<sup>(3)</sup>. De 'Ontario Group Analysis' is een review van 37 studies en 11 meta-analysen (4187 stadium II patiënten), die een verbeterde ziektevrije overleving aantoont, maar geen statistisch significante invloed op het mortaliteitsrisico<sup>(4)</sup>. Ten slotte vermelden we de recente prospectieve QUASAR I studie, die ongeveer 3000 patiënten met stadium II colon carcinoom, gerandomiseerd heeft naar observatie versus een 5-FU gebaseerd schema. Deze studie toont een statistisch significante verbetering van de 5-jaarsoverleving aan met 3 à 4 %<sup>(5)</sup>. De aanbevelingen, gemaakt door de American Society of Clinical Oncology (ASCO), raden routinematig gebruik van 5-FU gebaseerde chemotherapie voor alle stadium II tumoren af. Wel kan een behandeling overwogen worden voor de subgroep van patiënten in goede algemene toestand met verhoogd risico: T4 letsels, minder dan 12 lymfeklieren gepreleveerd, slecht gedifferentieerde tumoren of perforerende tumoren<sup>(6)</sup>. In elk geval blijft het een afwegen van een potentieel kleine winst versus de bijwerkingen geassocieerd aan de chemotherapie.

Daarom wordt voor stadium II tumoren het relatief goed getolereerde 5-FU/LV schema aangeraden. In de nabije toekomst hoopt men de patiënten met hoog risico op recidief te identificeren aan de hand van moleculaire en genetische markers. De combinatie van variabelen, zoals hoge immunoreactiviteit van p53 en VEGF, alsook down-regulatie van p27 is indicatief voor sneller recidief<sup>(7)</sup>. Risicostatificatie op basis van schildwachtlymfeklieren (zoals gebruikt bij borstcarcinoom) is niet bruikbaar bij coloncarcinoom<sup>(8)</sup>. Tot slot tonen verschillende studies aan dat het gunstige effect van adjuvante chemotherapie ook behouden blijft bij oudere (> 70 jaar) patiënten<sup>(9)</sup>.

## **Behandelingsmodaliteiten:**

### **Fluoropyrimidinen :**

De fluoropyrimidinen blijven tot op heden de hoeksteen van de adjuvante behandeling van coloncarcinoom. Sinds de eerste aanwijzingen van activiteit van 5-fluorouracil (5-FU), werd deze molecule intensief bestudeerd. Het is echter pas in 1989 dat men voor de eerste maal de doeltreffendheid van 5-FU in combinatie met levamisole (antihelminthicum met immunomodulatoire eigenschappen) in de adjuvante setting aantoonde<sup>(10)</sup>. Nadien volgt een reeks studies die de combinatie 5-FU/foliumzuur superieur bevinden boven 5-FU/levamisol. Leucovorine (LV) is een gereduceerd folaat dat de belemmering van het thymidylaatsynthese door 5-FU versterkt<sup>(11)</sup>. Een volgende stap in de verfijning van deze behandeling wordt geleverd in 1997, waar O' Connel et al. aantonen dat een behandeling van 6 maand 5-FU/LV even efficiënt is als 12 maand<sup>(12)</sup>. Tot slot werd in 2003 aangetoond dat 5-FU via infusie (continue toediening via draagbare spuitpomp) even efficiënt is als toediening onder de vorm van bolussen, maar met minder bijwerkingen gepaard gaat<sup>(13)</sup>. Bij de patiënten die 5-FU via continu infuus kregen, waren de bijwerkingen, zoals stomatitis, diarree, alopecie of neutropenie significant minder ernstig.

Sinds recent beschikt men over *capecitabine*. Dit is een oraal fluoropyrimidinederivaat dat in de lever- en tumorcellen tot 5-FU wordt gemetaboliseerd. Capecitabine heeft reeds een bewezen doeltreffendheid bij gemetastaseerd coloncarcinoom. De X-ACT trial toont aan dat capecitabine in de adjuvante setting een volwaardig alternatief is voor intraveneus 5FU/LV, met zelfs een verbeterde recidiefvrije overleving en significant minder bijwerkingen zoals neutropenie, stomatitis en diarree<sup>(14)</sup>. Wel bemerkt men vaker het voorkomen van hand-voetsyndroom. Capecitabine wordt toegeediend aan een dosis van 2500 mg/m<sup>2</sup>/d in twee dosissen, en dat gedurende 14 dagen. Deze periode wordt gevolgd door 7 dagen therapiepauze. Mogelijks is een lagere dosis even efficiënt. UFT is een perorale combinatie van tegafur (prodrug van 5-FU) en uracil (remt de afbraak van 5-FU). Ook dit preparaat is een waardevol alternatief voor 5-FU via infusie<sup>(15)</sup>. Geen van beide behandelingen zijn tot op heden terugbetaald in adjuvante setting.

### **Combinatie van 5-FU/LV met oxaliplatin of irinotecan:**

Gezien de bemoedigende resultaten van de associatie van oxaliplatin of irinotecan aan 5-FU bij gemetastaseerd coloncarcinoom, werden studies opgezet om het effect van deze combinaties in de adjuvante setting te beoordelen. Oxaliplatin is een diaminocyclohexane platinumderivaat. Irinotecan (ook campto of CPT-11 genoemd) is een semisyntetisch derivaat van camptothecin en is een topo-isomerase I remmer.

In juni 2004 toonden André et al. in de MOSAIC studie aan dat het FOLFOX4-schema (5-FU/LV volgens de Gramont en oxaliplatin om de 14 dagen), gedurende 6 maanden bij stadium II en III, een statistisch significante verbetering geeft van de 3-jaarsziektevrije overleving versus 5-FU volgens de Gramont alleen (78.2% versus 72.9%, p=0.002)<sup>(16)</sup>. Bij analyse van de subgroepen echter ziet men dat dit verschil enkel significant is voor stadium III en niet voor stadium II. In de FOLFOX4-groep ontwikkelde 92% van de patiënten een vorm van sensoriele neuropathie. Achttien maanden na het stoppen van de behandeling vertoont nog slechts 3.9% van de patiënten een lichte vorm van neuropathie. De Amerikaanse NSABP C-07 studie bevestigt deze resultaten met een ander schema van oxaliplatin en 5-FU. De 3-jaarsziektevrije overleving is 76.5% (FOLFOX) versus 71.6% (5-FU/LV), p=0.004<sup>(17)</sup>.

Ook de combinatie 5-FU/irinotecan werd bestudeerd in de PETACC-3 studie. Deze studie vergeleek adjuvant 5-FU/LV met 5-FU/LV/irinotecan gedurende 6 maanden bij stadium III coloncarcinoom. Na een follow-up van 3 jaar stelt men geen significant verschil vast voor wat betreft 3-jaars ziektevrije overleving: 63.3% bij 5-FU/irinotecan versus 60.3% bij 5-FU alleen; p=0.91<sup>(18)</sup>. Hoewel de resultaten minder overtuigend zijn dan voor oxaliplatin, is het belangrijk de definitieve overlevingscijfers af te wachten.

Naast het efficiënter maken van de therapie, worden er ook inspanningen gedaan om de toxiciteit te milderen

en de "compliance" te verbeteren. Zo worden momenteel combinaties zoals capecitabine/ oxaliplatin (XELOX) bestudeerd.

Naast nausea en anorexie heeft oxaliplatin vooral de cumulatieve perifere sensorische neuropathie als bijwerking. Irinotecan geeft vooral aanleiding tot diarree en milde alopecie. Deze bijwerkingen worden meestal goed opgevangen door gebruik van HT-3 antagonisten (Zofran®/Novaban®) en loperamide. Stomatitis wordt verzacht met prednisolone bevattende mondspoelingen.

#### Monoklonale antilichamen:

Edrocolomab is een muis IgG2a antilichaam dat het menselijk tumor geassocieerde antigen Ep-CAM herkent. Een gerandomiseerde fase III studie vergeleek bij 2761 patiënten met stadium III coloncarcinoom, de adjuvante behandeling met 5-FU/LV, edrocolomab of de combinatie van beiden. Een statistisch significant voordeel kon niet worden aangetoond, noch voor wat betreft totale overleving, noch voor wat de ziektevrije overleving betreft (19). Een andere fase III studie van Fields et al toont een licht overlevingsvoordeel aan voor de combinatie 5-FU/LV of 5-FU/levamisol met edrocolomab. Het absolute voordeel bedraagt slechts 2.7% (20). Studies met andere veelbelovende monoklonale antilichamen, zoals bevacizumab (anti-VEGF AL) en cetuximab (anti-EGFR), zijn lopende.

#### Locoregionale behandeling:

Locoregionale behandeling onder de vorm van enerzijds infusie in de a. hepatica, in de v. portae, of intraperitoneale toediening van chemotherapie anderzijds, werd tot hertoe bestudeerd. Kemeny et al. Infundeerden floxuridine en dexamethason via de a. hepatica bij patiënten met inoperabele levermetastasen, in combinatie met een hoge dosis mitomycine C. Deze studie toonde onverwacht veel biliaire toxiciteit (21). In een recente studie van Labianca et al. werden patiënten met stadium II en III coloncarcinoom gerandomiseerd naar intraportaal 5-FU, systemisch 5-FU/LV, of de combinatie van beiden. De totale overleving en de ziektevrije overleving waren gelijk in de drie groepen (22). Tot nog toe is er dus geen harde evidentie voor het gebruik van deze methoden in de adjuvante setting.

#### Besluit:

De adjuvante behandeling van patiënten met lymfeklierpositief coloncarcinoom (stadium III) is de standaard. Deze behandeling verlaagt het risico van herval met 30% en vermindert de mortaliteit met gemiddeld een kwart (23). De volgende behandelingen komen hiervoor in aanmerking: 1) 6 maanden op een 5-FU/LV gebaseerd schema; 2) capecitabine gedurende 6 maanden; 3) FOLFOX4-schema (oxaliplatin met 5-FU/LV volgens de Gramont) gedurende 6 maanden. De laatste twee worden in België terugbetaald vanaf 1 februari 2006 (stadium III).

Voor patiënten met lymfekliernegatief coloncarcinoom (stadium II) wordt een routinematige adjuvante behandeling niet aanbevolen, doch wel bij geselecteerde hoogrisicopatiënten (slechte differentiatie graad, T4, < 12 lymfeklieren geresecteerd of perforatie).

Men hoopt aan de hand van moleculaire en genetische markers in de nabije toekomst tot een betere selectie te komen van de patiënten met hoog risico op recidief. Ook wordt uitgekeken naar de resultaten van de lopende studies met monoklonale antilichamen (tabel 2).

Tabel 2:

	Straks	Toekomst
5-FU/LV ged 6 maand	5-FU/LV / Oxaliplatin (FOLFOX) Capecitabine (Xeloda) ----- 5-FU/LV / Irinotecan? (FOLFIRI) Capecitabine/ Oxaliplatin? (XELOX)	Rol van "targeted therapy" in combinatie met klassieke chemotherapie? Bevacizumab EGFR antagonisten zoals cetuximab en andere. Rol van onderhoudsbehandeling met "targeted therapy"? Rol van genetische markers ter identificatie van risicopatiënten?

## Referenties:

1. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
2. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999 May;17(5):1349-55.
3. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004 May 15;22(10):1797-806. Epub 2004 Apr 5.
4. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004 Aug 15;22(16):3395-407.
5. Gray RG, Barnwell J, Quasar collaborative group. QUASAR: a randomised study of adjuvant chemotherapy versus observation including 3238 colorectal cancer patients. *Proc ASCO* 2004, 23, 246; abstr 3501.
6. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
7. Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1904-14.
8. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer : results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;47:1904-14.
9. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson DJ, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-1097.
10. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1331-46.
11. Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: an anti-cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 747-753.
12. Wu X, Rubin M, Fan Z, et al. Involvement of p27KIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene*. 1996 Apr 4;12(7):1397-403.
13. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2003 Jun 16;88(12):1859-65.
14. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
15. Kim DJ, Kim TI, Suh JH, Cho YS, Shin SK, Kang JK, Kim NK, Kim WH. Oral tegafur-uracil plus folinic acid versus intravenous 5-fluorouracil plus folinic acid as adjuvant chemotherapy of colon cancer. *Yonsei Med J*. 2003 Aug 30;44(4):665-75.
16. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
17. N. Wolmark, H. S. Wieand, J. P. Kuebler, L. Colangelo, R. E. Smith. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *ASCO* 2005; abstract 3500.
18. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing the IF combination (irinotecan (I) / infused 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) versus F (5-FU/FA (F)) in stage III colon cancer patients. *ASCO* 2005; Abstract LBA8.

19. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):671-7.
20. Fields AL, Keller AM, Schwartzberg L, et al. Edrocolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomised North American phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:128a, 2002 (abstr A508).
21. Kemeny N, Eid A, Stockman J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005 Aug 1;91(2):97-101.
22. Labianca R, Fossati R, Zaniboni A, et al. Randomised trial of intra-portal and/or systemic adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer. *JNCI* 2004;96:750-8.
23. Moore HC, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol* 1999 Oct;26(5):545-55.

## Notities



# De palliatieve behandeling van het colorectaalcarcinoom? Wie en hoe?

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

De systemische therapie van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom heeft de laatste jaren een forse ontwikkeling doorgemaakt. Combinatie van chemotherapie met zgn. "targeted therapy" heeft de mediane overleving belangrijk doen toenemen. De huidige ontwikkeling spitst zich met name toe rond de ontwikkeling van nieuwe "targeted" geneesmiddelen. Toch zijn er nog vele vragen onbeantwoord ten aanzien van de thans beschikbare middelen.

## Chemotherapie

Zonder de definitieve resultaten van de CAIRO en de FOCUS studies (1,2) is het nog geen uitgemaakte zaak of middelen als irinotecan of oxaliplatin in 1e lijn in combinatie met een fluoropyrimidine gegeven dienen te worden, of dat zij net zo goed sequentieel kunnen worden gebruikt. Voor combinatietherapie pleit dat dit zeker niet slechter zal zijn en dat met de beschikking over meerdere lijnen van therapie bij een nog steeds palliatieve opzet de patiënt wel de tijd van leven moet hebben om aan al deze middelen toe te komen. Voor sequentiële therapie pleit dat dit minder toxisch is en daardoor ook gemakkelijker is te combineren met "targeted" therapie.

Er zijn weinig studies die een goede vergelijking toestaan van irinotecan versus oxaliplatin in de 1e lijns behandeling. Op grond van huidige gegevens lijkt de totale incidentie van bijwerkingen niet essentieel verschillend, maar is er wel een belangrijk verschil in de aard van de bijwerkingen. De voorkeur van de patiënt dient daarom een belangrijke rol in de keuze te moeten spelen (3).

De optimale duur van behandeling blijft een punt van discussie. De resultaten van een enkele studie waarin dit getracht is uit te zoeken voor behandeling met 5FU/LV waren moeilijk te interpreteren door een rommelige opzet en uitvoering (4).

## "Targeted" therapie

Bevacizumab is thans in combinatie met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie de standaardbehandeling in 1e lijn (5,6). De resultaten van cetuximab in 1e lijn zijn nog niet bekend, studies in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab zijn nog gaande, o.a. de CAIRO2 studie. Er zijn zeker nog vragen over de meest optimale dosering en schema van deze antistoffen. Panitumumab, de humane vorm van cetuximab, heeft als late lijns therapie in een kleine studie enig overlevingsvoordeel getoond (7), en dit middel wordt thans in grotere studies in 1e en 2e lijn uitgetest.

Net als bij chemotherapie is de optimale behandelingsduur van deze middelen onbekend. Langdurige behandeling heeft naast bijwerkingen (bv. huidtoxiciteit van EGFR inhibitors) ook forse gevolgen voor de kosten van gezondheidszorg. Bovendien is resistentie ook tegen dit type geneesmiddelen mogelijk. Anderzijds zou het staken van deze middelen voordat progressie van ziekte is aangetoond het betreffende tumor-bevorderende signaal weer mogelijk kunnen maken.

In tegenstelling tot de genoemde antilichamen vallen de resultaten van "small molecules", die de tyrosine kinase activiteit van de receptor inhiberen, tot nu toe tegen. PTK/ZK (vatalinib) in combinatie met chemotherapie was niet beter dan chemotherapie alleen, zowel in 1e als in 2e lijn (8,9). Mogelijk is de gebruikte dosering van eenmaal daags niet optimaal geweest. Subgroep analyse liet wel een voordeel zien voor patiënten met een verhoogd serum LDH, dat mogelijk een surrogaat merkstof is voor hypoxie dat op zijn beurt de VEGF productie kan stimuleren. Dit wordt thans in een prospectieve studie uitgezocht. Gefitinib, erlotinib, en sunitinib hebben als late lijns-therapie in kleine ongecontroleerde studies geen of een zeer laag responspercentage getoond (10-12). Daar langdurige stabilisatie van ziekte zeker een reële uitkomst kan zijn van behandeling met deze middelen lijkt de meting van de objectieve respons minder relevant als bv. het progressie-vrije interval.

Tenslotte heeft "targeted" therapie een duidelijk ander spectrum aan bijwerkingen in vergelijking met de klassieke chemotherapie. Zo kunnen enkele middelen in korte tijd een ernstige hypertensie veroorzaken, die snel een adequate behandeling behoeft en die, in elk geval bij de behandeling met bevacizumab, tot ernstige

neurologische symptomen kan leiden. Andere, zeldzame bijwerkingen zijn perforatie, thromboembolische afwijkingen, en cholecystitis. In de toekomst zullen ongetwijfeld nog diverse bijwerkingen aan deze lijst worden toegevoegd. Dit alles maakt dat de toediening van deze middelen het beste lijkt te kunnen gebeuren door een specialist met kennis van de interne geneeskunde, zoals de medisch oncoloog.

## Referenties

1. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer; an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol* 2006; July 27 (Epub ahead of print).
2. Seymour MT, for the NCRI Colorectal Clinical Studies Group; MRC Clin Trials Unit, "Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): a 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC)" [abstract 3518], *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:250s
3. Punt CJA, "Irinotecan or oxaliplatin for first-line treatment of advanced colorectal cancer?" *Ann Oncol* 2005;16:845-846
4. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2003;361:457-464
5. Hurwitz HH, Fehrenbacher L, Novotny W et al., "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342
6. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD et al., "Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/ leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712
7. Peeters M, van Cutsem E, Siena S et al. "A phase 3, multicenter, randomised controlled trial (RCT) of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (mCRC)" [abstract CP-1]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006
8. Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E, et al., "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo" [abstract 639], *Proc European Cancer Conference* 2005;3/2:181
9. Koehne C, Bajetta E, Lin E. et al., "Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind phase III study in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM2)" [abstract 3508], *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:148s
10. Lenz HJ, Marshall JL, Rosen LS et al., "Phase II trial of sunitinib malate (SU11248) in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard chemotherapy" [abstract 241], *Proc Am Soc Clin Oncol* GI 2006;206
11. Rothenberg ML, Lafleur B, Levy DE et al. "Randomised phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma", *J Clin Oncol* 2005;23:9265-9274
12. Townsley CA, Major P, Siu LL et al., "Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer", *Br J Cancer* 2006;94:1136-1143

## Notities

## Notities

# Systemische behandeling van het pancreascarcinoom: wie heeft er baat bij?

A.S.Th. Planting  
Erasmus MC, Rotterdam

Sinds de publicatie van Burris et al. in 1997 van de gerandomiseerde studie 5FU versus gemcitabine bij het irresectabel/gemetastaseerd pancreas carcinoom wordt gemcitabine monotherapie beschouwd als de standaard behandeling voor deze moeilijk behandelbare tumor (1). Toch is gemcitabine slechts een "poor winner" want de activiteit is zeer bescheiden, dit verklaart waarom gemcitabine in Nederland niet overal als standaard wordt gezien. De resultaten van Burris maken dit ook wel begrijpelijk: het aantal patiënten in de studie was betrekkelijk gering 2 x 63; gemcitabine werd vergeleken met een bolus 5FU schema dat we nu niet meer adequaat zouden vinden, gemcitabine gaf een betere "tumor controle" van 44,4 % (5,4% PR+ 39%SD) versus 19% voor 5FU (0% PR + 19% SD) maar de duur van het voordeel is maar kort. Tijd tot progressie en overall survival vielen marginaal beter uit voor gemcitabine (TTPD 9 weken vs 4 weken; en OS 5,6 vs 4,4 maanden). Vergeleken met het insufficiënte 5FU schema is deze verbetering snel statistisch significant. Belangrijk is het feit dat voor het eerst bij pancreascarcinoom "clinical benefit" een studie eindpunt was. Clinical benefit was in de studie van Burris duidelijk omschreven. Mede vanwege dit clinical benefit (24% vs. 5%) werd gemcitabine als behandeling voor de indicatie irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom geregistreerd.

In 2001 oordeelde de commissie BOM van de NVMO: "De toepassing van gemcitabine bij een geselecteerde patiënt met een gemetastaseerd pancreascarcinoom kan verdedigbaar zijn". Zoekt U op Oncoline dan vindt u het advies bij irresectabel pancreascarcinoom: "Als chemotherapie valt ter palliatie gemcitabine te overwegen". Kortom, terughoudende adviezen. Gemcitabine kent z'n believers en non-believers; de believers hebben allen wel een of twee patiënten die het uitzonderlijk lang goed doen, de non-believers hebben die nooit gezien.

Maar wat zijn nu de harde cijfers over systemische behandeling, is gemcitabine waardevol? Doen combinaties het beter? Wat is te verwachten van de targeted therapies?.

## Chemotherapie bij gemetastaseerd pancreas carcinoom

Zoals boven vermeld wordt algemeen in de literatuur gemcitabine monotherapie beschouwd als de standaard. Er zijn inmiddels vele gerandomiseerde fase II en III studies waarin gemcitabine monotherapie wordt vergeleken met een combinatie met een ander cytostaticum of een van de "targeted therapies". Het resultaat van gemcitabine monotherapie is in die studies opvallend constant: bij in totaal 3408 patiënten is het respons percentage 7% en de mediane overleving 6,5 maanden.

Gemcitabine monotherapie is o.a. vergeleken met gemcitabine in combinatie met 5FU, 5FU+leucovorin, irinotecan, docetaxel, capecitabine, paclitaxel, topotecan, pemetrexed, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, raltitrexed maar ook met tamoxifen, octreotide, goserelin, marimastat, erlotinib, tipifarnib, bevacizumab. Helaas blijken de in fase II studies zo veelbelovende combinaties niet beter dan monotherapie. In de combinatiearm is het response percentage wel vaak hoger en de tijd tot progressie langer (o.a. met irinotecan, oxaliplatin en capecitabine) maar dit resulteert niet in een statistisch significant aantoonbaar betere overleving (2). In 2003 publiceerde Tempero de resultaten van een gerandomiseerde fase II studie waarin hoog gedoseerd gemcitabine als 30-minuten infuus werd vergeleken met een fixed dose rate toediening van gemcitabine 1500 mg/m<sup>2</sup> met een infuussnelheid van 10 mg/m<sup>2</sup>/minuut. Hiermee zou een beter gebruik worden gemaakt van de intracellulaire fosforylerings capaciteit. In deze studie was de overleving van de patienten die werden behandeld met de fixed dose rate beter dan die in de 30 minuten arm: 8 versus 5 maanden. Dit was significant. Recent echter werd in Barcelona het eindresultaat gebracht van de confirmatie studie (E6201). In deze grote studie werden 823 patienten gerandomiseerd tussen standaard gemcitabine, gemcitabine fixed dose rate en gemcitabine+oxaliplatin. Zie tabel 1. De experimentele armen gaven wel een wat hoger remissie percentage dan de standaard gemcitabine arm maar het verschil in mediane overleving ( een maand) was niet statistisch significant beter dan in de standaard arm. Een meta-analyse zal waarschijnlijk wel kunnen aantonen dat combinatietherapie effectiever is maar groot zal het verschil niet zijn.

Sinds ASCO 2006 weten we dat erlotinib toegevoegd aan gemcitabine wel een statistisch significante verlenging geeft van de overleving: mediaan 2 weken! Tenzij in de staart van de overlevingscurve de combinatie met erlotinib het veel beter doet dan gemcitabine mono zal men hiervoor in Nederland niet warm lopen.... Resultaten van de fase 3 studie gemcitabine +/- cetuximab worden in 2007 verwacht.

Een goed overzicht van de effectiviteit van gemcitabine kan men vinden in het artikel van Frampton en Wagstaff (2).

**Tabel 1 Pancreascarcinoom, gemetastaseerde ziekte**

		n	Respons %	TTPD	Mediane OS	I-j overleving
Borris 1997	5FU	63	0	0,9 m	4,4 m	2%
	Gem	63	5,4	2,1 m*	5,6 m*	18%
Tempero 2003	Gem 2200 mg2/wk	49	9%	1,8 m	5 m	9%
	Gem 1550 mg/m2/FDR	43	6%	2,1 m	8 m*	29 %
Benson 2006 abstr	Gem 1000 mg/m2/wk	280	5 %		4,9 m	
	Gem 1550 mg/m2/FDR	277	10 %		6,0 m	
	Gem+oxali	276	9 %		5,9 m	

\* significant

### Systemische therapie na curatieve resectie

De prognose voor patiënten met pancreascarcinoom is zelfs na R0 of R 1 resectie slecht met een 5-jaars overleving van rond 10% voor de R0-R1 patiënten en 0% voor de patiënten die niet-resectabel zijn (3) . Van de patiënten die een recidief ontwikkelen krijgt ca. 20% dit alleen lokaal, de overigen locoregionaal/peritoneaal in 25% en de overigen op afstand. Alleen radiotherapie of chemoradiatie met een insufficient chemoschema zal dan ook niet veel aan de overleving toevoegen. Grote pure adjuvant chemotherapie studies zijn er (nog) niet. In 1993 verscheen een kleine negatieve studie uit Noorwegen met FAM en in 2006 een kleine negatieve studie uit Japan met 5FU-cisplatin. Chemoradiatie is vaker bestudeerd in zeer gevarieerde schema's, echter meestal in niet gerandomiseerde studies. Gerandomiseerde studies staan vermeld in tabel 2. Zie ook de meta analyse van Stocken(4) et al (waarin overigens niet de RTOG 9704 is opgenomen). De EORTC studie en de ESPAC 1 studie laten geen toegevoegde waarde zien van chemoradiatie, de ESPAC 1 studie toont wel een toegevoegde waarde van adjuvant chemotherapie. In de Amerikaanse RTOG studie was helaas geen chemo alleen arm opgenomen. Radiotherapie met 5FU werd "gesandwiched" met 5FU of gemcitabine. Patiënten met pancreaskop carcinoom hadden meer baat bij gemcitabine dan met 5FU; voor patiënten met corpus en cauda tumoren maakte het geen verschil uit. Gezien de redelijk goede overleving in beide armen zal chemoradiatie in de VS de standaard behandeling blijven. Met grote verwachting wordt uitgekeken naar de ESPAC-3 studie waarin adjuvant 5FU/leucovorin wordt vergeleken met gemcitabine versus observatie.

Nog niet als paper gepubliceerd in de Duitse CONKO-1 studie met 368 patiënten waarin adjuvant gemcitabine wordt vergeleken met alleen controle. Voor zover gepresenteerd is de ziektevrije overleving in de therapie arm 14,2 maanden versus 7,5 maanden. De over-all survival getallen zijn nog niet bekend gemaakt.

Conclusie: zowel bij gemetastaseerd pancreascarcinoom als bij de curatief geopereerde patiënt is wel enig voordeel te behalen met chemotherapie (lees voorsnog gemcitabine monotherapie). De toegevoegde waarde is beperkt; overweeg altijd patiënt te laten deelnemen aan een studie.

Tabel 2 Pancreascarcinoom, adjuvant studies

	n	Therapie	Mediane overleving	2-j survival
Kaiser GITSG 1985	21	Split RT/FU + 5FU bolus 2 jaar	20*	43%
	22	Versus controle	11	18%
Klinkenbijn EORTC 1999	60	Split course RT/ciFU	17	37
	54	Versus controle	12,5	23
Neoptolemos ESPAC 1 2004	72	FU/RT + FU/LV	19,9 m	13%
	103	Versus FU/RT	13,9 m	7%
		Versus FU/LV		
	166	Versus observatie	21,6 m	29%
200		16,9 m	11 m	
RTOG 9704 2006	538	5FU-RT-5FU	16,7 m **	
		Gem-RT-Gem	18,8 m	

\*\* geldt voor pancreaskopcarcinoom; voor corpus en cauda tumoren werd geen verschil gevonden.

#### Referenties

1. Burris III HA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 15:2403-2413, 1997.
2. Frampton JE, Wagstaff AJ. Gemcitabine. A review of its use in the management of pancreatic cancer. *Am J Cancer* 4:395-461.
3. Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 40:549-558, 2004
4. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *BJCancer* 92:1372-1381, 2005

## Notities



# Systemische therapie bij endometriumcarcinoom

A.M. Westermann

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Al sinds de jaren 1950 is bekend dat endometriumcarcinoom door hormonen kan worden beïnvloed: overvloed aan oestrogenen verhoogt de kans op endometriumcarcinoom, met progestagenen kan de tumor in regressie gaan. Toen in de jaren 1960 synthetische progestagenen beschikbaar kwamen, kon deze behandeling worden toegepast bij gemetastaseerde ziekte. Het voordeel van hormonale therapie is de geringe toxiciteit en goede tolerantie, waardoor ook op hoge leeftijd deze behandeling kan worden ingezet bij gemetastaseerde ziekte. Meestal wordt medroxyprogesteron (1 dd 500 mg) of megestrol (1 dd 160 mg) gegeven, waarbij geen voordeel is verbonden aan een hogere dosis<sup>1</sup>.

Inmiddels is bekend dat de responskans overall weliswaar 25-30% is, maar dat response vrijwel exclusief voorkomt bij tumoren met een goede differentiatiegraad en/of een positieve hormoonreceptor (wat met elkaar gecorreleerd is). De responskans daalt van 75% voor goed gedifferentieerde tumoren tot ca. 5% bij slecht gedifferentieerde tumoren. Het wordt dan ook algemeen als niet zinvol beschouwd deze laatste groep patiënten met progestagenen te behandelen<sup>2</sup>.

In de adjuvant situatie heeft hormonale therapie geen toegevoegde waarde, ook niet voor hormoonreceptor-positieve, goed gedifferentieerde tumoren<sup>3</sup>.

Bij gemetastaseerde ziekte die niet respondeert op progestagenen, kan chemotherapie worden voorgeschreven. De bijwerkingen beperken het gebruik in deze meest wat oudere patiëntenpopulatie. Effectieve middelen zijn platinumderivaten, adriamycine, en paclitaxel. De combinatie van adriamycine-cisplatin geeft responskansen boven de 40% (vs. respons van adriamycine van 15-25%), hoewel er geen overlevingsvoordeel is aangetoond in gerandomiseerde studies<sup>4</sup>. Toevoeging van paclitaxel aan deze combinatie verbetert de response rate tot 55%, met een progressievrije en overall overlevingswinst van 3 maanden<sup>5,6</sup>. In het bijzonder de gr 2-3 neuropathie bij ca. 40% van de patiënten maakt dit een erg toxische therapie. Hiervoor komen alleen zeer fitte patiënten in aanmerking. Recent wordt veel onderzoek verricht naar de minder toxische combinatie carboplatin-paclitaxel. In fase II studies zijn de resultaten uitstekend, maar resultaten van gerandomiseerd onderzoek zijn nog niet bekend. In de adjuvant situatie toonde recent onderzoek een 5-jaars overlevingsvoordeel van 13% voor adriamycine-cisplatin chemotherapie vs. radiotherapie, maar eerdere studies bleven negatief<sup>7</sup>. Dit wordt vooralsnog niet als standaardbehandeling beschouwd. Onderzoek naar de waarde van adjuvant chemotherapie toegevoegd aan radiotherapie loopt nog.

Sereus-papillaire endometriumcarcinomen vormen een uitzondering op het bovenstaande. Deze tumoren gedragen zich als ovariumcarcinomen, en worden ook als zodanig behandeld. In de praktijk worden deze patiënten gestageerd zoals bij ovariumcarcinoom<sup>8</sup>, en wordt tegenwoordig vrijwel in alle stadia carboplatin-paclitaxel als adjuvant behandeling aangeraden<sup>9</sup>.

Ondanks de relatief hoge incidentie van endometriumcarcinoom, worden weinig innovatieve studies in deze ziekte gedaan. De meestal goede prognose en de gemiddeld hoge leeftijd zijn hier ongetwijfeld debet aan. Op dit moment loopt o.a. onderzoek naar de mTOR remmers RAD001 en CCI-779 (40-50% van de endometriumcarcinomen heeft een PTEN mutatie), de her2/neu remmer trastuzumab (15-20% is her2/neu 3+), en de VEGF-remmer bevacizumab bij gemetastaseerd endometriumcarcinoom<sup>10</sup>.

## Referenties

- 1 Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. JCO 1999; 1736-44.
- 2 Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. Acta Oncol 28 (4): 561-6, 1989

- 3 Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65(2):201-7.
- 4 Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(19): 3902-8.
- 5 Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(11): 2159-66.
- 6 Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004;15 (8): 1173-8.
- 7 Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (1): 36-44.
- 8 Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, Wiemann MC. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma? *Gynecol Oncol* 1999;74(3):465-7.
- 9 Kelly MG, O'malley DM, Hui P, McAlpine J, Yu H, Rutherford TJ, Azodi M, Schwartz PE. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):353-9.
- 10 <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>

## Notities

## Notities

# Intraperitoneale behandeling voor het ovariumcarcinoom, eindelijk doorbraak?

J.B. Vermorken  
Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem, België

## Inleiding

De standaard behandelingsstrategie anno 2006 voor de behandeling van het vergevorderd ovariumcarcinoom bestaat uit twee elementen. Er wordt in eerste instantie een "optimale cytoreductieve chirurgie" nagestreefd, waarbij met optimaal wordt bedoeld dat er, indien mogelijk, geen macroscopisch tumor wordt achter gelaten. Dit wordt gevolgd door een platina-taxaan bevattende chemotherapie gedurende zes cycli (1). De combinatie paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>/3 uur) en carboplatine (AUC 5-7.5) is daarbij de algemeen aanvaarde combinatiechemotherapie. Deze combinatie is de referentiearm in alle recente grote gerandomiseerde studies en er is eigenlijk op dit moment geen enkel ander regiem dat deze combinatie overtreft (2). De resultaten zijn echter verre van bevredigend met een mediane tijd tot progressie van 15 tot 18 maanden en een mediane overleving van minder dan drie jaar. Slechts voor de FIGO stadium III patiënten met een optimale debulking zijn deze getallen wat gunstiger (mediane progressievrije overleving 19-21 maanden, mediane overleving 49-57 maanden) (3). Theoretisch kan men hier op verschillende manieren verbetering op aan brengen. Daarbij kan men denken aan nieuwere cytotoxische en moleculaire geneesmiddelen, intraperitoneale therapie, een therapie met korte intervallen ("dose-dense" therapie), een andere integratie van chirurgische interventies, onderhoudsbehandeling of consolidatiebehandeling en variaties in doses, schema en volgorde van chemotherapie (4).

## Intraperitoneale chemotherapie

Het concept van intraperitoneale chemotherapie is niet nieuw. Al in de vijftiger jaren van de vorige eeuw werd dit toegepast, maar dan voornamelijk voor het scleroserend effect. Hoge concentraties werden in kleine hoeveelheden vloeistof toegediend om maligne ascites te bestrijden. Vanaf de zeventiger jaren werd intraperitoneale chemotherapie gebruikt vanwege de cytotoxische eigenschappen van de gebruikte geneesmiddelen en werden opnieuw hoge concentraties gebruikt, maar nu opgelost in ruime hoeveelheden vloeistof om een goede verdeling in de verschillende kwadranten van de buik te verkrijgen. Intraperitoneale chemotherapie is een aantrekkelijke therapie voor patiënten met een ovariumcarcinoom vanwege het biologisch gedrag van de ziekte, de fysiologische en anatomische karakteristieken van de peritoneaalholte en de farmacologische voordelen van verschillende cytotoxische middelen wanneer zij intraperitoneaal i.p.v. intraveneus worden toegediend. Het mogelijke voordeel is dan ook gebaseerd op een aanhoudende blootstelling aan hoge concentraties van antitumor agentia in de peritoneaalholte met tegelijkertijd een sparing van de normale weefsels, zoals b.v. het beenmerg. Het meest attractief voor deze benadering zijn geneesmiddelen, die werkzaam zijn tegen ovariumcarcinoom, met een hoog moleculair gewicht en met een plasmaklaring die veel hoger is dan de snelheid waarmee het geneesmiddel vanuit de buik in de systemische circulatie wordt opgenomen (5).

Patiënten, die hier in principe voor in aanmerking zouden kunnen komen zijn 1) de patiënten met vroeg stadium ovariumcarcinoom en een verhoogd risico op herval (FIGO stadia IA/IB >graad I, en alle graden van stadia IC en IIA), 2) patiënten met een vergevorderd stadium (FIGO stadia IIB-IIIC) als initiële therapie (na optimale debulking) of ter consolidatie (na een optimale respons op systemische inductiechemotherapie), en 3) voor patiënten met een recidief ovariumcarcinoom. In alle gevallen zijn echter alleen patiënten met minimale tumorrest (lesies ≤ 0.5-1 cm in maximale diameter) geschikt voor deze therapie (6)

## Fase II studies

In de tachtiger en negentiger jaren werden diverse fase II studies met intraperitoneale chemotherapie uitgevoerd bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom (7-10). De meeste ervaring werd opgedaan met cisplatinebevattende chemotherapie, niet geheel onverwacht gezien de betere penetratie die cisplatine bleek te hebben in peritoneale tumorlesies in een rattenmodel t.o.v. carboplatine (11). Sommige studies maakten melding van lange overlevers (12-14), maar omdat er geen gerandomiseerde studies in deze setting bestaan is geen uitspraak mogelijk of intraperitoneale chemotherapie een impact heeft op de overleving van patiënten

met een recidief ovariumcarcinoom (15). Wel werd duidelijk dat systemische toxiciteit van de verschillende gebruikte cytostatica niet onaanzienlijk kon zijn en cathetergerelateerde complicaties met name ook in deze setting frequent gezien konden worden (15). Acht consolidatie studies (meestal stadia II-IV, in klinisch complete remissie of pathologisch complete remissie) werden gemeld door Krasner (16), overigens zonder een definitieve conclusie voor wat betreft overlevingswinst.

### Fase III studies

Acht gerandomiseerde fase III studies zijn de laatste 10 jaar gerapporteerd (7 in eerste lijn, 1 voor consolidatie) (15). Van deze acht zijn drie grote studies (met respectievelijk 546, 462 en 415 patiënten) uitgevoerd door de Gynecologic Oncology Group in de US (17-19). Deze toonden alle drie overlevingswinst wanneer de cisplatine intraperitoneaal werd gegeven i.p.v. intraveneus. Vooral in de meest recente studie (19), waarbij in de experimentele arm naast de cisplatine ook een deel van de paclitaxel intraperitoneaal werd toegediend, werd een indrukwekkende winst in overleving bereikt (mediaan 65.6 vs 49.7 maanden; relatief risico 0.75, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.58-0.97,  $p=0.03$ ). Deze meest recente studie maakte het nu haast onmogelijk een conclusie over het potentiële nut van intraperitoneale chemotherapie uit de weg te gaan, ook al is nog steeds niet iedereen het daarover eens. Deze terughoudendheid is gebaseerd op het ongemak van de intraperitoneale behandeling en de gerapporteerde toxiciteit. Daarbij is door het langdurig niet gebruiken van intraperitoneale chemotherapie ervaring hiermee verloren gegaan.

### NCI Clinical Announcement

Op 5.1.2006 werd het standpunt van het NCI over de rol van intraperitoneale chemotherapie kenbaar gemaakt middels een clinical announcement (20). Bij de evaluatie van alle beschikbare gegevens van de gerandomiseerde studies waarin de rol van intraperitoneale chemotherapie werd bestudeerd was men tot de conclusie gekomen dat het risico op overlijden door intraperitoneale chemotherapie met 21.6% verminderde (hazard ratio=0.79; 95% betrouwbaarheid interval 0.70-0.89). Voor patiënten, die optimaal gedebulkeerd worden betekent dit een winst in mediane overleving van 12 maanden. In de NCI announcement wordt aangegeven dat men na een optimale debulking het gebruik van intraperitoneale chemotherapie sterk dient te overwegen. Het geadviseerde schema bestaat op basis van de beschikbare gegevens uit intraperitoneaal cisplatine in een dosering van 100 mg/m<sup>2</sup> en een taxaan (IV of IV plus IP toegediend) (20). Daarnaast is het algemene advies aan zowel patiënten als oncologen om zo veel mogelijk aan studies deel te nemen. Het toxiciteitsprofiel van de meest recent toegepaste IP behandeling is duidelijk ongunstig en methoden om hier verbetering in aan te brengen zijn dringend noodzakelijk.

### Referenties

1. Thigpen T, Stuart G, du Bois A, et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: requirements for standard approaches and regimens. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 8): 13-19
2. Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 3): 298-306
3. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Paclitaxel and carboplatin compared to paclitaxel and cisplatin in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-3200
4. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Suppl 2): 149-155
5. Dedrick R, Myers C, Bungay P, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11
6. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 356-360
7. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-851
8. Schneider JG. Intraperitoneal chemotherapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 195-212
9. Kirmani S, Lucas WE, Kim S, et al. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as salvage treatment for minimal residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 649-657
10. Hofstra LS, de Vries EGE, Mulder NH, et al. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 133-143

11. Los G, Verdegaal EME, Mutsaerts PHA, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rate peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1001; 28: 159-165
12. van Rijswijk REN, Hoekman K, Burger CW, Verheijen RHM, Vermorken JB. Experience with intraperitoneal cisplatin and etoposide and IV sodium thiosulfate protection in ovarian cancer patients with either pathologically complete response or minimal residual disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 1235-1241
13. Markman M, Reichman B, Hakes, et al. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small volume residual ovarian cancer. *J Clin* 1992; 10: 1479-1484
14. Howell SB, Zimm S, Markman M, et al. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1607-1612
15. Vermorken JB. Intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer: recognition at last. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 10): 241-246
16. Krasner CN. New approaches for intraperitoneal therapy. *ASCO 2006 Educational Book*, pp 323-328
17. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-1955
18. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-1007
19. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 21: 1313-1319
20. [ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html](http://ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html)

## Notities



# Hersenmetastasen: Gamma Knife, radiotherapie, operatie? Indicaties, technische aspecten, resultaten.

P.E.J. Hanssens

Gamma Knife Centrum, Tilburg

St. Elisabeth Ziekenhuis / Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg

## Inleiding (1,2)

Hersenmetastasering is de meest voorkomende neurologische complicatie van systemische kanker. Uiteindelijk treden hersenmetastasen op bij 30-50% van de volwassen patiënten met kanker. De incidentie neemt toe, gedeeltelijk als gevolg van verbeterde beeldvormende diagnostiek, maar ook door de langere overleving van patiënten met systemische tumoren ten gevolge van nieuwe behandelingen. De meeste hersenmetastasen zijn afkomstig van een longcarcinoom (50%), mammacarcinoom (15%) en melanoom (10%).

Tussen 25-30% van de patiënten hebben slechts 1 zichtbare hersenmetastase. Dit komt vaker voor bij het mammacarcinoom, darmcarcinoom en niercarcinoom. Hersenmetastasen van het longcarcinoom en het melanoom zijn daarentegen vaak multipel.

Tachtig procent van de hersenmetastasen is gelokaliseerd in het cerebrum. Andere locaties zijn het cerebellum (15%), de basale ganglia (3%) en de hersenstam (1%). Hersenmetastasen ontstaan als tumorembolen, afkomstig van een tumor elders in het lichaam, vastlopen in de arteriële eindtakken. Hersenmetastasen groeien door het parenchym opzij te duwen. Ze zijn daardoor meestal goed afgrensbaar t.o.v. het normale hersenweefsel. Naarmate hersenmetastasen groter worden, induceren ze de vorming van nieuwe bloedvaten noodzakelijk voor verdere groei; dit staat bekend als angiogenese. Deze vaatvoorziening is vaak onvoldoende, zodat delen van de metastase necrotisch worden. Deze tumorvaten hebben overigens geen normale bloedhersenbarrière. Hierdoor kleuren hersenmetastasen aan na intraveneuze toediening van contrastmiddelen.

Het beeldvormend onderzoek voor de detectie van hersenmetastasen is bij voorkeur een MRI-scan van de hersenen met gadolinium.

## De behandeling

Bepalend voor een weloverwogen therapiekeuze zijn: een adequaat radiologisch onderzoek van de hersenen, de histologische diagnose, de klinisch-neurologische conditie van de patiënt (Karnofsky Index, WHO Performance Scale), de afwezigheid vs. aanwezigheid van extracranieële (primaire dan wel metastatische) tumoractiviteit, het al dan niet progressief karakter van eventuele extracranieële tumoractiviteit met de daaraan gekoppelde geschatte prognose.

De RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) heeft een praktisch goed bruikbare classificatie opgesteld om een rationele beslissing met betrekking tot behandeling mogelijk te maken (3). De patiënten worden hierbij ingedeeld in 3 klassen afhankelijk van leeftijd, Karnofsky index en tumor status. De klasse III patiënten worden in het algemeen alleen palliatief symptomatisch behandeld met dexamethason. Klasse I en II patiënten komen in principe wel voor radiotherapie, chirurgie of chemotherapie in aanmerking. De standaard behandelingsopties voor deze patiënten zijn schedel-hersenstraling (Whole Brain Radiotherapy -WBRT), resectie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, radiochirurgie (RC) en chemotherapie bij geselecteerde patiënten met chemosensitieve tumoren zoals kiemceltumoren, het kleincellig longcarcinoom en het mammacarcinoom.

De prognose van de meeste patiënten met hersenmetastasen blijft alsnog ongunstig met een 2 jaarsoverleving van 8% (4). De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand; dit stijgt naar 2 maanden met dexamethason en 3-6 maanden met WBRT (3, 5, 6). Bij geselecteerde patiënten verlengt chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, de mediane overleving tot 6-12 maanden (7). Het effect van radiochirurgie is hiermee vergelijkbaar (8).

Met uitzondering van chemotherapie, worden bovenvermelde behandelopties hierna toegelicht met specifieke aandacht voor de rol van radiochirurgie.

## Schedel-hersenbestraling (Whole Brain Radiotherapy-WBRT)

WBRT is de standaard therapie van keuze bij de meeste patiënten met multipole (> 4) hersenmetastasen. Het doel van WBRT is optimale palliatie. Gezien de klinisch-neurologische conditie van de patiënt de belangrijkste prognostische factor is bij patiënten met hersenmetastasen (3, 5), is bij irreversibele slechte algemene of neurologische conditie (ondanks behandeling met adequate dosering dexamethason) WBRT niet meer geïndiceerd omdat het de kwaliteit van leven dan niet meer bevordert.

WBRT wordt momenteel ook nog standaard toegepast na resectie. De waarde van postoperatieve radiotherapie na neurochirurgische resectie van een hersenmetastase is echter niet eenduidig. De enige prospectief gerandomiseerde studie die chirurgie alleen vergeleek met chirurgie en WBRT, toonde geen verschil in absolute overleving of duur van functionele onafhankelijkheid van de patiënten. Er werd wel een significant verschil gevonden ten gunste van de WBRT in zowel de lokale controle (10% recidief vs. 46%), alsook de controle elders in de hersenen (86% controle vs. 63%). Tevens werd overlijden ten gevolge van neurologische progressie minder vaak gezien in de groep met postoperatieve WBRT (9,10,11). Er loopt momenteel een EORTC studie waarbij neurochirurgie of RC met of zonder WBRT wordt geëvalueerd (12).

De WBRT wordt meestal uitgevoerd met de lineaire versneller. Het te bestralen volume bestaat uit de gehele schedelinhoud inclusief de basale meningen. Patiënten met een korte levensverwachting zijn gebaat bij een korte serie bestralingen, bijvoorbeeld 5 x 4 Gy in 1 week. Bij patiënten met belangrijke ruimte-innemende werking van een hersenmetastase valt het te overwegen om een lagere dagfractie te kiezen. Er wordt in de praktijk een diversiteit aan fractioneringschema's toegepast, variërend van 5 x 4 Gy tot 25 x 2 Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit of toxiciteit aangetoond tussen deze fractioneringschema's.

Naast de lokale effecten als huidafwijkingen, keelpijn en otitis, zijn er neurologische bijwerkingen in de zin van cognitieve stoornissen en het radiatie-somnolentiesyndroom (6). Dit laatste verschijnsel duurt tot ongeveer 2-3 weken na de WBRT en reageert redelijk op dexamethason.

## Neurochirurgie

De indicatie tot neurochirurgie bij een hersenmetastase is, sinds de opkomst en beschikbaarheid van radiochirurgie (RC) beperkter geworden. Vóór de beschikbaarheid van RC kwamen patiënten uit RTOG klasse I met 1 hersenmetastase hiervoor in aanmerking, alsook de RTOG klasse II patiënten met 1 hersenmetastase indien er geen progressie was van de extracraniele tumoractiviteit. Resectie lijkt efficiënter dan WBRT in de behandeling van een solitaire hersenmetastase (9). Resectie verbeterde de overleving significant in vergelijking met WBRT (40 weken vs. 15 weken in de WBRT groep) en het lokaal recidief percentage was kleiner na resectie.

Een biopsie of resectie van een hersenmetastase is momenteel volgens de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (1) nog aangewezen indien:

- er nog geen histologische diagnose van de primaire tumor is gesteld en er elders geen voor diagnostiek gemakkelijk bereikbare tumorlokalisatie aanwezig is.
- indien wel histologie van een primaire tumor gekend is maar getwijfeld wordt over de aard van de laesie. Dit is het geval bij een lang interval tussen de diagnose en behandeling van de primaire tumor en het manifest worden van een laesie in de hersenen. Hoewel dit per tumor kan verschillen, wordt in het algemeen een periode van 5 jaar aangehouden.
- indien kan verwacht worden dat de klinisch-neurologische conditie van de patiënt kan worden verbeterd door resectie van de hersenmetastase (bijvoorbeeld hersenmetastase in de fossa posterior met dreigende inklemming, hersenmetastase met secundaire hydrocephalus).
- bij 1 hersenmetastase groter dan 3 cm die gezien het volume niet in aanmerking komt voor RC.

## Radiochirurgie (RC)

Bij deze vorm van bestraling wordt op de hersenmetastase een hoge bestralingsdosis (18-25 Gy) met grote precisie toegediend in een eenmalige fractie. De patiënt wordt hierbij geïmmobiliseerd met een invasief of niet-invasief frame. RC kan in Nederland worden uitgevoerd met een Leksell Gamma Knife® (Dr. Bernard

Verbeeten Instituut / St. Elisabeth ziekenhuis Tilburg) of met een speciaal daartoe aangepaste lineaire versneller (VU Amsterdam, EMC Rotterdam, UMC Maastricht, Westeinde ziekenhuis Den Haag en binnenkort UMC Groningen). Er lijkt geen verschil in effect te zijn tussen radiochirurgie met een Leksell Gamma Knife® en met een lineaire versneller. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde studies waarin beide technieken werden vergeleken.

De behandeling van hersenmetastasen is een van de snelst groeiende indicaties voor RC. Radiochirurgie is aangewezen voor de primaire of recidief behandeling van patiënten met (13, 14, 15):

- 1 tot 4 hersenmetastasen van een solide tumor
- een maximale diameter van 3 cm
- Karnofsky index  $\geq 70$
- afwezigheid van progressieve extracraniële tumoractiviteit.

RC is niet aangewezen als primaire behandeling bij metastasen van een kiemceltumor, kleincellig bronchuscarcinoom, CZS lymfoom of indien sprake is van leptomeningeale metastasering. Metastasen in de hersenstam zijn geen absolute contra-indicatie voor RC.

De opkomst en beschikbaarheid van RC heeft de rol van neurochirurgisch resectie bij de behandeling van hersenmetastasen beperkt. RC alleen is namelijk even effectief als resectie gevolgd door WBRT, zoals gedocumenteerd in een retrospectieve studie waarin behandelingsresultaten van resectie met WBRT werden vergeleken met RC alleen als primaire behandeling voor solitaire hersenmetastasen (8). De 1 jaars lokale controle was 75% na resectie + WBRT vs. 83% na RC. De resultaten waren statistisch niet significant verschillend.

Er zijn geen wetenschappelijke gegevens die een invloed laten zien van het histologisch type op de lokale controle na RC.

Meerdere retrospectieve studies tonen lokale controle percentages na RC van 80-95%, afhankelijk van de grootte van de behandelde hersenmetastase, maar onafhankelijk van het histologische type. Hoge lokale controle percentages na RC worden ook gemeld bij hersenmetastasen van zogenaamde radioresistente tumoren zoals melanomen, niercelcarcinomen en sarcomen.

Over het belang van het aantal hersenmetastasen als criterium voor het al dan niet uitvoeren van RC is onvoldoende bekend. De meeste literatuurgegevens hebben betrekking op studies bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen, waar soms geen optimale beeldvorming werd toegepast voor targetdefinitie en planningsdoeleinden. In niet-gecontroleerde studies bleek het aantal hersenmetastasen geen significante prognostische factor en was de overleving onafhankelijk van het aantal hersenmetastasen (16, 17, 18). De overleving na RC wordt vooral bepaald door de uitgebreidheid van de extracraniële tumoractiviteit (15).

De voorgeschreven minimum dosis hangt af van het volume van de te behandelen hersenmetastase en de relatie tussen de te behandelen metastase en de omgevende normale structuren. Shiau heeft, in een retrospectieve studie, een dosisrespons relatie laten zien met 1 jaar lokale progressie vrije overleving van 90% bij patiënten behandeld met een minimum dosis van  $> 18$  Gy vs. 77% voor de totale groep waaronder patiënten met een lagere minimum dosis (19). Multivariaat analyse in deze studie toonde een statistisch significante relatie tussen langere lokale progressie vrije overleving en hogere minimum dosis. Shaw toonde daarentegen, in een retrospectieve studie, een relatie tussen risico op bijwerkingen na RC en bestraald volume (20). Bij hersenmetastasen met een diameter  $< 20$  mm is het risico op bijwerkingen  $< 1$  %. Voor metastasen met een diameter 21-30 mm en 31-40 mm is het risico op bijwerkingen respectievelijk 7,3 en 16 maal hoger. Op basis van deze gegevens worden, afhankelijk van het tumorvolume, volgende minimum doses geadviseerd bij de radiochirurgische behandeling van hersenmetastasen: 25 Gy bij hersenmetastase met diameter  $< 15$  mm, 20-25 Gy bij metastase met diameter 15-20 mm, 20 Gy bij tumor met diameter 20-25 mm en 18 Gy bij hersenmetastase met diameter 25-30 mm. Voorts moet de dosis worden aangepast naargelang de bestralingsdosis welke terechtkomt in de omgevende normale kritische structuren. Zo moet de dosis die bij eenmalige bestraling terechtkomt in de oogzenuw / chiasma beperkt blijven tot ongeveer maximaal 8 Gy en ter hoogte van de hersenstam tot 10 Gy.

De waarde van de toevoeging van WBRT aan RC blijft controversieel. De toevoeging van WBRT aan RC heeft als nadeel dat er sprake is van toegevoegde acute toxiciteit. Kondziolka documenteerde daarentegen in een gerandomiseerde studie bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen een lokaal recidief percentage na 1 jaar van 100% na WBRT alleen vs. 8% na combinatie WBRT en RC (15). De mediane tijd tot lokaal recidief was 6 maanden na WBRT vs. 36 maanden na gecombineerde behandeling. Meerdere series hebben aangetoond dat de toevoeging van WBRT wel het risico van intracranieel recidief buiten het radiochirurgisch behandelde volume vermindert, doch de algehele overleving en lokale progressie vrije overleving niet beïnvloedt (21, 22, 23, 24). In een retrospectieve studie van 105 patiënten waarin de combinatie van RC met WBRT werd vergeleken met RC alleen, was de mediane overleving respectievelijk 11,3 maanden vs. 11,1 maanden en de 1 jaar lokale progressie vrije overleving respectievelijk 71% vs. 79% voor de RC groep vs. de groep waarin RC werd gecombineerd met WBRT (25). De radiochirurgische behandeling maakte deel uit van een behandelstrategie bestaande uit 3-maandelijks beeldvormend onderzoek van de hersenen voor vroegtijdige diagnostiek van recidief hersenmetastasen en efficiënte salvage opties zoals herhaalde radiochirurgie of WBRT. Om de waarde van de toevoeging van WBRT aan RC te evalueren loopt er momenteel een EORTC studie waarbij wordt gerandomiseerd tussen neurochirurgie of RC alleen en neurochirurgie of RC in combinatie met WBRT (12).

Radiochirurgie heeft het voordeel dat het in principe poliklinisch kan worden uitgevoerd. Voorts is de acute toxiciteit van RC beperkt in vergelijking tot WBRT. Soms treden wel lokale bijwerkingen op ten gevolge het gebruik van het invasieve frame zoals een doof gevoel op de hoofdhuid en een tijdelijke subcutane zwelling.

Na geslaagde RC zijn volume veranderingen zichtbaar op opeenvolgende beeldvormende onderzoeken van de hersenen. Regressie van het oedeem rondom de hersenmetastase is meestal het eerste effect wat reeds vrij snel kan optreden binnen de eerste weken na RC. Dit wordt meestal, binnen 3 maanden na RC, gevolgd door afname van het volume van de behandelde metastase. Kleine metastasen verdwijnen meestal. Grotere hersenmetastasen worden langzaam kleiner. Het minimum tumorvolume van de metastase wordt meestal 5-6 maanden na RC bereikt. Hierna kan een kleine metabool inactieve contrastaanvullende restafwijking zichtbaar blijven. Heel uitzonderlijk kan, meestal jaren na de RC een cyste ontstaan.

In 5-10% van de patiënten kunnen echter na RC progressieve contrastaanvullende afwijkingen ontstaan op de opeenvolgende beeldvormende onderzoeken van de hersenen. Meestal betreft het tijdelijke bestralingsreacties met een volume toename van de contrastaanvullende afwijking en toename van het omgevend oedeem. Dit treedt meestal 8 maanden na de RC op. Indien er hierbij sprake is van neurologische klachten of symptomen wordt aanbevolen om de patiënt tijdelijk te behandelen met dexamethason. Het risico van een bestralingsreactie is gecorreleerd aan het bestraalde volume en aan de bestralingsdosis. Bij tumoren met een diameter van 21-40 mm is er 7,3-16 maal meer risico op een ongewenste bestralingsreactie dan bij tumoren met een diameter < 20 mm (20).

Uitzonderlijk is de progressieve contrastaanvullende afwijking het gevolg van lokale tumorprogressie. Het onderscheid tussen tumorprogressie en bestralingsreactie kan niet worden gemaakt op basis van een MRI. Een FDG PET scan kan hierbij soms helpen om het onderscheid te maken tussen een metabool inactieve bestralingsreactie en een metabool actieve tumorprogressie.

## Besluit

Hersenmetastasering is de meest voorkomende neurologische complicatie van systemische kanker. De behandeling van hersenmetastasen is een van de snelst groeiende indicaties voor RC. De opkomst en beschikbaarheid van RC heeft de plaats en rol van WBRT en neurochirurgische resectie veranderd. Als regel kan gesteld worden dat patiënten met 1 tot 4 hersenmetastasen van een solide tumor, met een maximale diameter van 3 cm, met een Karnofsky Index  $\geq 70$  en zonder progressieve extracranieële tumoractiviteit, in aanmerking komen voor RC. Of RC hierbij dan moet gecombineerd worden met WBRT blijft controversieel in afwachting van de resultaten van de EORTC 22952/26001 trial (12). Er wordt ondertussen door de meeste centra, bij behandeling buiten studieverband, RC zonder toevoeging van WBRT geadviseerd in het kader van een behandelstrategie bestaande uit 3-maandelijks beeldvormend onderzoek van de hersenen voor vroegtijdige diagnostiek van eventuele recidieven en efficiënte salvage opties zoals herhaalde radiochirurgie of WBRT.

## Referenties

1. De werkgroep richtlijn hersenmetastasen. Richtlijn voor diagnostiek en behandeling Hersenmetastasen. Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie, augustus 2004.
2. Posner. Management of brain metastasis. *Rev Neurol* 1992; 148:477-87.
3. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001-6.
4. Hall WA et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17(4): 279-86.
5. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
6. Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al.. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
7. Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma-Reiche H et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.
8. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter: *J Neurosurg* 1999 Jul; 91 (1):35-43.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
10. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-590.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the brain. *JAMA* 1998; 280: 1485-1489.
12. EORTC 22952/26001: No radiotherapy vs. whole brain radiotherapy for 1 to 3 brain metastases from solid tumor after surgical resection or radiosurgery. A randomized phase III trial.
13. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for the definite non-invasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(1):34-40
14. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E 3rd et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 27-35.
15. Kondziolka D, Patel A, Lundsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-434.
16. Kim DG, Chung HT, Gwak HS et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control. *J Neurosurg.* 2000; 93 Suppl 3:23-9.
17. Amendola BE, Wolf AL, Coy SR et al. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. *Cancer J* 2000; 6:372-6.
18. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA et al. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery of metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1007-12.
19. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:375-383.
20. Shaw E, Scott C, Souhami L et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298.
21. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581-589.
22. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA et al. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 993-999.
23. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 519-526.
24. Chen JC, O'Day S, Morton D et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73:60-3.
25. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:549-558.

## Notities

# Is cryopreservatie van ovariumweefsel zinvol ter preventie van reproductief falen?

L. Delbeke

Universitair Ziekenhuis, Antwerpen, België

## Inleiding

Cryopreservatie van ovariumweefsel heeft tot doel eicellen te conserveren in geval de vrouw riskeert al haar ovocyten te verliezen door een medische behandeling, een ziekte of zelfs via het natuurlijk leeftijdsproces. In tegenstelling tot bij de man, waar sperma aanmaak en productie tot op hoge leeftijd gebeurt, is bij de vrouw de eicelreserve reeds vroegtijdig vastgelegd (ongeveer bij de 20ste zwangerschapsweek), waarna -door apoptose- een progressief verval optreedt.

Menopauze (natuurlijk of prematuur) treedt in van zodra de ovariële reserve is uitgeput. Elke ziekte (bijvoorbeeld deleties op het X-chromosoom) of behandeling die het natuurlijk verlies aan eicellen bespoedigt zal leiden tot prematuur ovarieel falen (POF) waarbij de ovariële functies (productie van steroiden en groei en vrijstellen van eicellen) verloren gaan.

Dit is ondermeer het geval bij gedeeltelijke of volledige ovariectomie maar ook door het toxisch effect van chemotherapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vinblastine, etc.) of bij radiotherapie.

Het aantal eicellen dat verloren gaat zal hoofdzakelijk afhangen van de aard van de medicatie (tabel I), de dosis en van de leeftijd van de patiënt op het ogenblik van de behandeling (tabel II) (1).

Over het algemeen kan gesteld worden dat hoe hoger de dosis en hoe ouder de vrouw des te groter de kans op POF.

Terwijl een complete remissie van de aandoening voor oncotherapeuten de belangrijkste doelstelling is wordt het succes van de behandeling vaak overschaduwd door een niet of nauwelijks te voorspellen kans op blijvende infertiliteit met een belangrijke weerslag op de levenskwaliteit na de behandeling.

## Tabel I.: Cytostatica en gonadotoxiciteit.

### A. Bewezen gonadotoxiciteit:

- Cyclophosphamide
- L-phenyl alanine mustard
- Busulphan
- Nitrogen mustard

### B. Waarschijnlijk gonadotoxisch:

- Doxorubicine
- Bleomycine
- Vinca alcaloiden (vincristine en vinblastine)
- Cisplatinum
- Cytosine, arabinoside

### C. Geringe of afwezige gonadotoxiciteit:

- Methotrexaat
- 5-fluoro-uracyl
- 6-mercaptopurine

**Tabel II.: Invloed van combinatie chemotherapie op de gonadale functie bij prepubertaire kinderen en volwassenen. (1)**

	mannen	vrouwen
prepubertaire kinderen (< 15 jaar) (MOPP)	83% AZOO	12% POF
Volwassenen (MOPP/ABVD)	86 % AZOO	48-77% POF

MOPP: mechlorethamine, vincristine-ovocin, prednisolone, procarbazine

ABVD: adriamycine, bleomycine,vinblastine, dacarbazine

AZOO: azoospermie; POF: prematuur ovarieel falen

### Preventie van POF

Meerdere methoden zijn uitgetest om het verlies van ovariële reserve tegen te gaan.

- (1) Zo kunnen de *ovaria laparoscopisch buiten het bestralingsveld* worden verplaatst, maar deze techniek is uiteraard niet van toepassing in geval van chemotherapie.
- (2) Onderdrukking van de ovariële activiteit door een *gonadotrofine releasing hormoon agonist* (GnRHa: Buseriline of Goseriline) gedurende de chemotherapie werkt volgens sommige auteurs <sup>(1)</sup> beschermend op de eicelreserve, is bovendien relatief goedkoop, veilig en vrij van belangrijke bijwerkingen, maar de data zijn te beperkt om hieruit conclusies te kunnen trekken.
- (3) *Cryopreservatie van mature (niet bevruchte) eicellen* is nog volledig in het experimenteel stadium. Beschadiging van de chromosoomspindel (> 60%) of verharding van de zona pellucida door de invriesprocedure zorgen voor een slechte bevruchting of deling na IVF <sup>(2)</sup>. Deze methode wordt daarom weinig toegepast in afwachting van veiliger technieken voor eicelcryopreservatie.
- (4) *Cryopreservatie van embryo's* daarentegen is een veilige standaardtechniek met aanvaardbare zwangerschapscijfers. Om die embryo's te verwerven moet evenwel vooraf IVF worden toegepast, voorafgegaan door ovariële stimulatie. Deze methode is dus vaak te tijdrovend om nog vóór de geplande chemotherapie te kunnen worden toegepast. Bovendien is het aantal bekomen embryo's vaak te gering om met redelijke kansen een gezin te kunnen realiseren. De methode kan ook niet worden toegepast bij jonge ongehuwde of partnerloze vrouwen of bij vrouwen die een behandeling moeten ondergaan voor hormoondependente tumoren (zoals mammacarcinoom) waarbij ovariële stimulatie een relatieve contra-indicatie vormt.
- (5) Bij irreversieel ovarieel falen kan uiteraard ook beroep gedaan worden op *gedoneerde eicellen* of embryo's. Alhoewel dit een veel gebruikte en succesvolle methode is, heeft ze als belangrijkste nadeel dat de vrouw niet de genetische moeder van haar kind(eren) is.
- (6) *Isolatie van embryonale stamcellen en conversie/stimulatie naar eicellen* behoort nog tot het dierexperimenteel stadium.
- (7) *Transplantatie van foetale ovarieel weefsel*: reeds in de jaren 90 toonden Ginsburg ea <sup>(3)</sup> bij muizen aan dat getransplanteerde foetale ovaria – éénmaal gekoloniseerd met primordiale follikels – in staat waren de follikelmaturatie te vervolledigen met productie van steroïden en ovocytten. Naast het feit dat foetale ovaria veelvuldig te verkrijgen zijn uit abortusmateriaal en ook eenvoudig te isoleren en te bewaren zijn kan dit weefsel ook als antigeen immatuur en vrij van pathologie worden beschouwd. De ethische dilemma's, de niet bewezen efficaciteit en veiligheid bij de mens en het feit dat het om een lichaamsvreemd materiaal gaat maken deze techniek voorlopig weinig geschikt voor klinische toepassing.
- (8) Cryopreservatie van ovarieel weefsel lijkt wél een praktisch haalbare en aanvaardbare techniek.



## Cryopreservatie van ovarieel weefsel

In plaats van mature eicellen in te vriezen kan ook een volledig ovarium of ovariumbiopt worden gecryopreserveerd. De ovarieële cortex bevat talrijke *immature* follikels/eicellen waardoor de kans op beschadiging door de invriesprocedure beperkt blijft. Via laparoscopie kan op relatief eenvoudige manier één of meerdere fragmenten van de ovarieële cortex worden geïsoleerd en in afzonderlijke strips worden ingevroren in vloeibare stikstof. Een trage invriesmethode in cryoprotectief medium (DMSO of glycerol) geeft de beste resultaten <sup>(4)</sup>.

Na afloop van de kankerbehandeling en bij gunstige prognose kunnen de biopten worden teruggeënt bij de patiënt, hetzij in de buurt van de tuba (fossa ovarica) <sup>(5)</sup> of subcutaan in de voorarm of abdominale wand <sup>(6,7)</sup>. Ook bij de mens is aangetoond dat na enten van het ovariumbiopt zowel de steroïdogenese als de folliculogenese spontaan terug op gang komen <sup>(7)</sup>.

In 2004 beschreef Donnez ea <sup>(8)</sup> de eerste geboorte van teruggeënt ovarieel weefsel bij een vrouw met Hodgkin lymfoom.

Alhoewel de slaagpercentages voorlopig gering zijn opent deze techniek belangrijke perspectieven voor kankerpatiënten.

## Voordelen en risico's van ovarieële cryopreservatie

Bij proefdieren werd aangetoond dat teruggeënt ovarieel weefsel zowel de endocriene (steroïdproductie) als de reproductieve functie (folliculogenese met eicelmaturing) herstelt.

Ook bij de mens herstellen beide functies en zijn reeds zwangerschappen gerapporteerd <sup>(7,8)</sup>.

Helaas werd aangetoond door Show ea <sup>(9)</sup> dat enten van ovarieel weefsel afkomstig van muizen met Hodgkin lymfoom ook aanleiding gaf tot heropflakken van de aandoening. Oktay ea <sup>(10)</sup> classificeerde het risico van ovarieel bij verschillende kankers (tabel 3).

Enzymatische dissociatie tussen kiemcellen en stroma en enkel terugenten van de kiemcellen blijft hoopgevend om hoger genoemde risico te minimaliseren.

Tabel III. Risico op ovarieële betrokkenheid bij verscheidene kankers (10)

laag risico (< 0.2 %)	matig risico (0.2-11%)	hoog risico (> 11 %)
Wilms tumor	borstkanker	leukemie
Non -Hodgkin lymfoom	cervix adenoca	neuroblastoma
Hodgkin lyfoom		
Rhabdomyosarcoom (niet genitaal)		
Osteoogeen sarcoom		
Squameus cell carcinoom cervix		
Ewingsarcoom		

## Besluit

Kankerbehandeling heeft in vele gevallen een onvoorspelbare negatieve weerslag op de voortplanting. Zo zijn hormonale en mechanische bescherming vaak onbetrouwbaar.

Isolatie van eicellen of ovarieel weefsel door cryopreservatie vooraleer met kankertherapie te starten verzekert het uitblijven van een toxisch effect op de gameten. Vermits deze techniek eenvoudig is en vlg kan worden toegepast zou hij aan iedere onco-patiënt in de reproductieve leeftijdsfase moeten worden aangeboden.

Voorzichtigheid blijft geboden voor eventuele remissie van de kanker na enten van ovarieel weefsel bij bepaalde tumoren.

Alhoewel de techniek van in vitro maturatie (IVM) en enten nog niet tot de dagelijkse praktijk behoren heeft de patiënt in ieder geval de zekerheid dat een deel van haar ovarieel weefsel veilig is bewaard buiten het bereik van elke toxische invloed. Dit op zich is voldoende hoopgevend voor de jong patiënt die vaak meer onder de indruk is geen kinderen meer te kunnen krijgen dan een zware chemotherapie te moeten ondergaan.

## Referenties

- (1) Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S. ea . Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young woman with lymphoma with a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996, 11, 1620-6.
- (2) Coticchio G, Bonn M, Borrini A, Flamigni G. Oocyte cryopreservation: a biological perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 1115, Suppl 1:5, 2-7
- (3) Ginsburg M, Snow M, McLaren A. Primordial germ cells in the mouse embryo during gastrulation. *Development* 1990, 110, 521-8
- (4) Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2005, 10 (6), 729-34
- (5) Gosden R, Baird D, Wade J, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomised sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994, 9 (4), 597-603
- (6) Schorr J, Oehninger S, Toner J ea. Functional studies of subcutaneous ovarian transplants in non-human primates: steroidogenesis, endometrial development, ovulation, menstrual pattern and gamete morphology. *Hum Reprod* 2002, 17 (3), 612-19
- (7) Oktay K, Buyuk E, Veeck L ea. Development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004, 363, 837-4
- (8) Donnez J, Dalmans M, Demuyle D ea. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004, 364, 1405-10
- (9) Shaw J, Bowles J, Koopman P ea. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996, 11 (8), 1668-73
- (10) Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001, 7, 526-31

## Notities

## Notities

# Debat: Micrometastasen in lymfeklieren bij mammacarcinoom: systemisch behandelen ja of nee?

## Ja, systemisch nabehandelen

V.C.G. Tjan-Heijnen<sup>1</sup>, Y.J.L. Kamm<sup>2</sup> en M.J. Bolster<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht; <sup>2,3</sup>UMC St Radboud, Nijmegen

### Inleiding

De meeste vrouwen bij wie borstkanker wordt vastgesteld komen in aanmerking voor in opzet curatieve chirurgie. Toch overlijdt zonder aanvullende systeemtherapie uiteindelijk 50% van de klierpositieve patiënten, 25% van de kliernegatieve patiënten met een intermediair risico en 10% tot 15% van de kliernegatieve patiënten met een laag risico aan een gemetastaseerd mammacarcinoom.<sup>[1]</sup> Metastasen worden veroorzaakt door vroege maar klinisch occulte verspreiding van tumorcellen.

### De regionale lymfeklieren en de schildwachtklier

De oksellymfeklierstatus is de belangrijkste prognostische indicator bij niet op afstand gemetastaseerde borstkanker.<sup>[2]</sup> Een complete okselklierdissectie was lange tijd de aangewezen methode om informatie te verkrijgen over de lymfeklierstatus. Inmiddels is dat principe verlaten en vervangen door de schildwachtklierprocedure bij patiënten met een klinisch onverdachte oksel. De schildwachtklier is de eerste klier waarop de primaire borsttumor draineert. Indien deze niet is aangetast, is een aanvullende okselklierdissectie niet nodig, blijkend uit de resultaten van een grote meta-analyse.<sup>[3]</sup> Bij 84% tot 97% van de patiënten kon afhankelijk van de gehanteerde methode de schildwachtklier geïdentificeerd worden. Het foutnegatieve percentage was 5%. Op basis van deze gegevens kan gesteld worden dat een negatieve schildwachtklier voldoende betrouwbaar voorspellend is om een okselklierdissectie achterwege te laten.

### Pathologie protocol van de schildwachtklier

Het is gebruikelijk om lymfeklieren op één of enkele niveaus te onderzoeken met haematoxylin-eosin (H&E) kleuringen. Uit oude series bleek echter dat met gebruik van sprongserie onderzoek en immunohistochemie bij 9% tot 31% van de oorspronkelijk H&E okselkliernegatieve patiënten alsnog metastasen konden worden aangetoond. Mede op basis van deze oude studies en gezien het belang van een betrouwbare diagnostiek van de schildwachtklier is er landelijk afgesproken dat de schildwachtklier op tenminste 3 niveaus met tenminste 250 micron interval met H&E dient te worden onderzocht. Toevoeging van immunohistochemie, in geval van een H&E negatieve schildwachtklier, geeft de patholoog ondersteuning bij het identificeren van kleine metastasen.

### Revisie TNM classificatie in 2002

Dit uitgebreide pathologie onderzoek heeft echter consequenties. Er worden vaker lymfekliermetastasen aangetoond, die bovendien vaak een kleine afmeting blijken te hebben. Een en ander heeft in 2002 geresulteerd in een aanpassing van de internationale TNM classificatie.<sup>[4]</sup> Aanvankelijk was het voorstel om afhankelijk van de aan- of afwezigheid van proliferatie, invasie en/of stromareactie enerzijds de laesie als (micro)metastasen of anderzijds als geïsoleerde tumorcellen te classificeren.<sup>[5]</sup> Uiteindelijk heeft men echter gekozen voor een classificatie enkel gebaseerd op de grootte van de afwijking. Clusters van tumorcellen met een grootte van 0,2 mm of minder worden geïsoleerde tumorcellen, pN0(i+). Clusters van tumorcellen met een afmeting van meer dan 0,2 mm en maximaal 2,0 mm in grootte worden geïsoleerde micrometastasen, pN1mi. Clusters van tumorcellen met een afmeting van meer dan 2,0 mm in grootte worden geïsoleerde macrometastasen, pN1a of hoger. Indien de bevinding gebaseerd is op de schildwachtklier, dan wordt tussen haakjes '(sn)' toegevoegd na de pN classificatie.

### Invloed van aangepast pathologie protocol op het verrichten van een okselklierdissectie

De eerder genoemde meta-analyse toonde aan dat de schildwachtklier bij 33% van de patiënten positief was. Bij ongeveer de helft van de patiënten bleek dit de enige positieve oksellymfeklier te zijn. De vraag is

of uitbreiding van het pathologisch onderzoek verandering in dit percentage teweeg heeft gebracht en of er een selectie mogelijk is voor het al dan niet verrichten van een aanvullende okselklierdissectie. Bolster et al onderzochten dit in een viertal ziekenhuizen in de zuidoostelijke regio van Nederland.<sup>[6]</sup> In 10% van de 541 evalueerbare patiënten werden in de schildwachtklier geïsoleerde tumorcellen aangetroffen, in 10% micrometastasen en in 18% macrometastasen. De detectie van niet-schildwachtkliermetastasen was significant gerelateerd aan de grootte van de schildwachtkliermetastase. Niet-schildwachtkliermetastasen werden vastgesteld bij 15% van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen, bij 29% van de patiënten met micrometastasen, en bij 38% van de patiënten met macrometastasen in de schildwachtklier ( $P=0.02$ ). Ondanks een duidelijke correlatie met de metastasegrootte in de schildwachtklier, de primaire tumorgrootte en de aanwezigheid van lymfovasculaire invasie bleek het echter niet mogelijk om de afwezigheid van niet-schildwachtkliermetastasen betrouwbaar te voorspellen. Niet-schildwachtkliermetastasen bleken overigens relatief vaak macrometastasen te betreffen. De kern van de vraag is of in deze situatie het al dan niet verrichten van een aanvullende okselklierdissectie van invloed is op de overleving. Op basis van de thans beschikbare literatuur is deze vraag niet te beantwoorden.

### **Kleine lymfekliermetastasen prognostisch van belang?**

Door de introductie van de schildwachtklierprocedure is daarnaast de vraag relevant geworden of er een indicatie bestaat voor adjuvante systeemtherapie in geval van alleen geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de regionale lymfeklieren. Informatie over de prognostische relevantie van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen is voornamelijk beschikbaar uit oude studies bij H&E occulte metastasen in conventionele okselklierdissectiepreparaten. Deze studies hebben wisselende bevindingen laten zien.<sup>[7]</sup>

### **Geïsoleerde tumorcellen versus micrometastasen**

Huvos, Hutter en anderen waren de eersten die een afkapwaarde van 2 mm voorstelden voor micrometastasen.<sup>[8]</sup> Het belang van de grootte van occulte metastasen werd later onderstreept door bevindingen van de Internationale Ludwig Breast Cancer Study Group.<sup>[9]</sup> De onderzoekers merkten op dat de 10-jaars ziektevrije overleving voor patiënten met negatieve klieren, met 1-100 tumorcellen of meer dan 100 tumorcellen gedetecteerd met immunohistochemie respectievelijk 63%, 57% en 40% bedroeg. Blijkbaar is er een grens waarboven tumorclusters van een bepaalde afmeting wel van belang zijn voor de prognose. Of die grens bij 0,2 mm of bij 2,0 mm of bij een andere waarde ligt, is onduidelijk. Er zijn nog weinig lange termijngegevens over geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen, welke ontdekt zijn door de schildwachtklierprocedure.

In dit kader is een vrij recente publicatie van de Milanese mammagroep over minimale aantasting van lymfeklieren wel vermeldenswaard.<sup>[10]</sup> Van bijna 2000 achtereenvolgens geopereerde patiënten had 49% een schildwachtklierprocedure ondergaan. Men vond in de multivariaat analyse dat minimale tumorinvasie (geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen volgens TNM) een onafhankelijke factor was voorspellend voor de ziektevrije overleving met een relatief risico op recidief ten opzichte van kliernegatieve patiënten van 1,58 ( $P=0.47$ ). Helaas heeft men geen onderscheid gemaakt tussen geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen en is ook het gehanteerde pathologie protocol niet beschreven. Daarnaast kreeg maar liefst 96% van de patiënten een vorm van adjuvante systeemtherapie. Daarmee is een puur prognostische waarde van deze minimale tumorinvasie niet te bepalen.

### **Wel of geen adjuvante systeemtherapie**

In de laatste St. Gallen richtlijn worden - overigens conform de TNM classificatie - geïsoleerde tumorcellen beschouwd als N0 en micrometastasen als N1 voor de indicatiestelling tot adjuvante systeemtherapie.<sup>[2]</sup> In Nederland bestaat hierover geen consensus.

Momenteel wordt binnen Nederland de prognostische relevantie en de effectiviteit van adjuvante systeemtherapie bepaald in een grote, deels retrospectieve en deels prospectieve, cohort studie (de MIRROR studie), waarvan de resultaten over 2 jaar bekend zullen worden.

Volgens de tot op heden beschikbare literatuur, zoals boven kort samengevat, zijn er echter sterke aanwijzingen dat micrometastasen wél en geïsoleerde tumorcellen niet prognostisch van belang zijn. Het advies is dan ook om in geval van micrometastasen in de regionale lymfeklieren - conform de internationale richtlijn - wél adjuvante systeemtherapie aan te bieden en in geval van geïsoleerde tumorcellen geen adjuvante

systeemtherapie aan te bieden.

## Referenties

1. NABON/CBO richtlijn behandeling van patiënten met borstkanker; 2005. <http://www.oncoline.nl>
2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-1583.
3. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 84:138-142, 1999
4. Sobin LH, Wittekind C. International union against cancer. TNM classification of malignant tumors (ed 6). New York, NY, Wiley-Liss, 2002
5. Hermanec P, Hutter RVP, Sobin LH et al. Communication of the UICC International Union against Cancer: Classification of isolated tumour cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86: 2668-2673.
6. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, Klinkenbijn JH, Beex LVAM, Wobbes Th, Tjan-Heijnen VCG. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006, in press
7. Tjan-Heijnen VCG, Bult P, de Widt-Levert et al. Micrometastases in the sentinel lymph node: a classification and treatment dilemma in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001: 70:81-88.
8. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173:446-7.
9. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B et al the International Breast Cancer Study Group: Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999;354: 896-900.
10. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23:1379-1389.

## Notities



# Vervolg debat: Micrometastasen in lymfeklieren bij mammacarcinoom: systemisch behandelen ja of nee?

## Nee, niet standaard

*E.J.Th. Rutgers*

*Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam*

Stadiëring van de oksellymfeklieren verschaft belangrijke prognostische informatie bij mammacarcinoom. Bij okselkliermetastasering is er een indicatie voor adjuvante systemische therapie, gezien de minder gunstige prognose van de patiënte. De prognose zeggingskracht van lymfkliermetastasen wordt mede bepaald door de hoeveelheid tumor in de klieren. Er zijn verschillende studies verricht waarbij retrospectief oorspronkelijk als tumornegatieve klieren (met H7E kleuring en beperkte doorsnijding) opnieuw zijn bekeken met diepere doorsnijding op verschillende nivo's en met immunohistochemische kleuring. In de meeste studies blijkt de achteraf gevonden micrometastasering in de multivariate analyse geen onafhankelijke prognostische factor voor de overleving: deze valt weg tegen primaire tumorkenmerken als grootte en gradering. Voor micrometastan in de SN zijn nog geen studies met lange follow up beschikbaar. Het wachten is op de reultaten van de American College of Surgeons Oncology group studie Z-10, waar de sentinel nodes alleen met H7E kleuring zijn bekeken, en naar aanleiding daarvan behandeld. Achteraf worden de klieren verder opgesneden en met IHC bekeken. Deze informatie is niet aan de patiënte en arts meegedeeld. En natuurlijk is er de Nederlandse MIRROR studie. Tot zover is er geen overtuigende informatie dat micrometastasering alleen in alle onderzochte lymfklieren voldoende onafhankelijke zeggingskracht heeft om alleen op basis daarvan alle patiënten met micrometastasering adjuvant systemisch te behandelen.

Met de SN procedure zijn er twee andere problemen; het beter kijken naar de klieren, en het missen van de informatie van de andere lymfklieren. Om de kans op het missen van lymfekliermetastasering te verkleinen, wordt de schildwachtklier intensiever onderzocht, resulterend in het vinden van micrometastasen in 10-20% van de NO(sn) patiënten. Het blijkt dat de hoeveelheid tumor in de schildwachtklier correleert met de kans op het vinden van uitgebreidere metastasering in de oksel. Bij micrometastasering ( $>0,2\text{mm}$ ,  $\leq 2\text{mm}$ ) in de schildwachtklier is die kans gemiddeld 18%. Bij submicrometastasering ( $<0,2\text{mm}$ ) is die kans kleiner: 12%. Als intensief microscopisch onderzoek nagelaten wordt zou dat resulteren in een gering fout negatief percentage (1-2% van alle patiënten die een schildwachtklier procedure ondergaan) dat lager is dan het fout negatief percentage van de schildwachtklier procedure zelf (gemiddeld 3,2%). Het nut van intensieve bewerking van de schildwachtklier met sprongseries met geringe niveaoverschillen en de toepassing van immunohistochemische kleuringen wordt dan ook betwistfeld.

### Conclusie

Stadiëringsonderzoek van de schildwachtklier dient gericht te zijn op het ontdekken van macrometastasen ( $> 2\text{mm}$ ) aangezien micrometastasering ( $\leq 2\text{mm}$ ) in de lymfeklieren van de oksel geen ongunstige prognostische betekenis heeft ten aanzien van de overleving. Alléén micrometastasering is derhalve geen reden voor adjuvante systemische behandeling. Intensiever onderzoek (sprongseries en immunohistochemische kleuringen) levert meer metastasering op, maar uitsluitend micrometastasen zonder prognostische betekenis. Nalaten van dergelijk onderzoek resulteert bovendien in een fout negatief percentage dat lager is dan de – geaccepteerde – fout negativiteit van de schildwachtklier procedure. Vooralsnog is metastasering in de schildwachtklier een indicatie voor behandeling van de oksel, ook bij micrometastasering, als deze bij routine bewerking wordt gevonden. Bij gemiddeld 18% van de patiënten met micrometastasen in de schildwachtklier worden namelijk additionele metastasen in andere klieren gevonden. Of behandeling werkelijk nodig is en/of radiotherapie een alternatief voor chirurgie kan zijn, moeten prospectieve trials uitwijzen.

## Notities



**Samenvattingen voordrachten  
Vrijdag 13 oktober 2006**

## Notities

# Behandeling van overgangsklachten bij patiënten met een mammacarcinoom

A.N.M. Wymenga

Medisch Centrum Twente, Enschede

Van climacteriële klachten zijn opvliegers de bekendste. Een opvlieger is een plotselinge aanval van warmte, meestal gelokaliseerd op het hoofd en bovenste gedeelte van de romp. Deze subjectieve aanval van warmte gaat vaak gepaard met objectieve vasodilatatie, en soms met hartkloppingen, transpireren en angst, en kan gevolgd worden door rillingen. Nachtelijke opvliegers kunnen slaapstoornissen geven. De prevalentie van opvliegers bij gezonde postmenopausale vrouwen varieert nogal, van 24-93%, afhankelijk van de studiepopulatie, meetmethode, cultuur etc. In een grote epidemiologische studie in de Verenigde Staten waarin meer dan 16.000 vrouwen met een leeftijd van 40-55 jaar participeerden werd gekeken naar de relatie tussen menopausale klachten enerzijds en leefgewoontes en demografische gegevens anderzijds <sup>(1)</sup>. Afro-Amerikaanse vrouwen meldden meer opvliegers dan Kaukasisch-Amerikaanse vrouwen. Vrouwen met weinig scholing, financiële problemen, overgewicht, weinig lichaamsbeweging, en die rookten hadden meer klachten. Bij vrouwen die behandeld worden voor borstkanker is de prevalentie van opvliegers hoger dan bij gezonde vrouwen <sup>(2,3)</sup>. Deze vrouwen ervaren de opvliegers bovendien vaker als "ernstig" <sup>(2,4)</sup>. Tenslotte kunnen de klachten lang aanhouden; bij borstkankerpatiënten die 10 jaar postmenopausaal waren, werd nog een prevalentie van 54% gevonden terwijl dit bij gezonde vrouwen tussen de 4-35% ligt <sup>(4)</sup>.

## Adjuvante systemische behandeling.

Of *adjuvante chemotherapie* bij premenopausale vrouwen blijvende amenorroe induceert, hangt af van de leeftijd van de patiënte, de aard en dosering van de gebruikte cytostatica en het toepassen van endocriene therapie. In een overzichtsartikel beschreef Bines de kans op amenorroe na verschillende soorten chemotherapie <sup>(5)</sup>. Voor CMF chemotherapie was het percentage amenorroe 68, maar de spreiding was groot, van 20-100%. Voor AC kuren was dit percentage 34. Uit een cohortstudie waarin vrouwen met mammacarcinoom adjuvante behandeling kregen met chemotherapie (CMF of FEC), tamoxifen, een combinatie van chemotherapie en tamoxifen, of geen adjuvante therapie, bleek dat leeftijd en chemotherapie het meest bepalend waren voor de kans op amenorroe. Zo steeg de kans op amenorroe voor een 40-jarige vrouw die behandeld was met chemotherapie van minder dan 5% tot meer dan 40%, onafhankelijk van het gebruik van tamoxifen <sup>(6)</sup>.

Tijdens gebruik van *adjuvante hormonale therapie* met tamoxifen houdt ongeveer de helft van de premenopausale vrouwen een normale cyclus, terwijl tijdens behandeling met gosereline bij vrijwel iedereen de menstruatie verdwijnt. In een onderzoek naar de bijwerkingen van adjuvante hormonale therapie bij premenopausale vrouwen werden gosereline, gosereline met tamoxifen, tamoxifen en geen adjuvante therapie vergeleken <sup>(7)</sup>. Alle vrouwen met okselkliermetastasen kregen eerst chemotherapie (CMF). De vrouwen die met CMF waren behandeld hadden meer klachten dan zij die geen CMF hadden gekregen. In deze voorbehandelde groep had de soort adjuvante endocriene behandeling geen effect op het aantal opvliegers. Daarentegen had de soort adjuvante endocriene behandeling wel effect op het aantal opvliegers bij vrouwen die niet met CMF waren behandeld; de vrouwen met gosereline hadden de meeste klachten.

Ook bij postmenopausale patiënten komen opvliegers vaak voor tijdens hormonale therapie; in de ATAC trial is de prevalentie van opvliegers tijdens gebruik van anastrozol 34%, tijdens tamoxifen 40% <sup>(8)</sup>.

## Methodologische problemen

Onderzoek naar de effectiviteit van behandelingen van opvliegers wordt sterk bemoeilijkt door het ontbreken van een standaard meetmethode voor opvliegers. In oudere studies werd soms gebruik gemaakt van fysiologische parameters als lichaamstemperatuur, huidtemperatuur of weerstandsverandering van de huid. Studies waarin gebruik is gemaakt van vragenlijsten zijn vanwege de veelheid aan vragenlijsten onderling moeilijk te vergelijken. Tegenwoordig wordt meestal een dagboekje gebruikt waarin de patiënt zowel het aantal opvliegers als de ernst hiervan kan bijhouden <sup>(9)</sup>.

In de meeste onderzoeken naar de effectiviteit van behandelingen van opvliegers wordt een aanzienlijk placebo-effect geobserveerd. Bij 968 patiënten die in 7 verschillende onderzoeken participeerden, bleek dat

vermindering van opvliegers werd gemerkt door 20-30% van de patiënten, behandeld met een placebo. Tenslotte bedraagt in de meeste onderzoeken naar de effectiviteit van behandelingen van opvliegers de behandelduur slechts 8-12 weken, zodat conclusies ten aanzien van de effectiviteit en veiligheid op lange termijn niet mogelijk zijn.

## **Behandeling van opvliegers**

### *Niet medicamenteuze en/of alternatieve therapie*

Verschillende vormen van gedragstherapie bleken opvliegers te kunnen verminderen. Ook diverse alternatieve therapieën worden gebruikt zoals bijvoorbeeld spirituele therapie, acupunctuur en kruidentherapie.

Wortextract van "Black Cohosh" (Cimifuga racemosa) bleek in een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek niet effectiever dan placebo <sup>(10)</sup>. Ook phytoöstrogeen (plantaardige stoffen met een oestrogeen-achtige werking) zijn geëvalueerd in twee onderzoeken bij borstkankerpatiënten, waarin geen verschil werd gevonden in vermindering van opvliegers tussen phytoöstrogeen en placebo <sup>(11,12)</sup>. Bovendien bestaan er geen valide gegevens over de veiligheid van dergelijke middelen, met name indien ook tamoxifen wordt gebruikt.

Vitamine E (800 IU/dag) bleek in een gerandomiseerd onderzoek slechts weinig effectiever dan placebo <sup>(13)</sup>.

### *Hormonale therapie*

Jarenlang is hormonale therapie in zwang geweest voor behandeling van opvliegers bij gezonde vrouwen, maar deze is recent in opspraak geraakt. Voor vrouwen met borstkanker werd hormonale therapie altijd als gecontraïndiceerd beschouwd, hoewel er weinig data voorhanden zijn over de werkelijke effectiviteit en veiligheid hiervan.

Megestrol-acetaat verminderde het aantal opvliegers bij borstkankerpatiënten in een dubbelblinde cross-over studie <sup>(14)</sup>. Het merendeel van de 97 patiënten gebruikte tamoxifen. Megestrol-acetaat gaf een vermindering van het aantal opvliegers van 74%, terwijl bij placebo een afname van 27% werd gezien. Hoewel de totale behandelduur in dit onderzoek slechts 8 weken was, bleek dat 3 jaar later 31% van de vrouwen nog steeds megestrol-acetaat gebruikte, meestal in een lagere dosering met behoud van het gewenste effect <sup>(15)</sup>.

Behandelingen met medroxyprogesteron-acetaat en tibolon zijn ook beide effectief gebleken.

Progesteragen zijn dus effectief in het verminderen van opvliegers, maar zijn vanwege hun mogelijke nadelige effect op de incidentie van borstkanker geen eerste keus van behandeling.

### *α-adrenerge middelen*

De effecten van methyl dopa op de frequentie en de ernst van opvliegers zijn in meerdere publicaties beschreven. De effectiviteit bleek echter beperkt, ten koste van soms aanzienlijke bijwerkingen. Ook veralipride, een synthetische dopamine agonist, is effectief, maar gegevens bij patiënten met een mammacarcinoom ontbreken. Clonidine in een dosering van 0.1 mg per dag bleek bij postmenopausale patiënten die behandeld werden met tamoxifen beter dan placebo <sup>(16)</sup>. Na 8 weken behandeling was de afname van het aantal opvliegers 38% in de groep die met clonidine behandeld werd en 24% in de placebogroep.

### *Selectieve serotonine re-uptake remmers (SSRI)*

Meerdere SSRI's bleken effectief in vermindering van aantal en ernst van opvliegers bij borstkankerpatiënten. Venlafaxine werd als eerste beschreven <sup>(17)</sup>, later volgden publicaties met fluoxetine <sup>(18)</sup> en paroxetine <sup>(19)</sup>.

In de eerste gerandomiseerde studie met venlafaxine werden borstkankerpatiënten behandeld met placebo, of venlafaxine in verschillende doseringen (37,5 mg; 75 mg of 150 mg). De dosering van 75 mg bleek de beste effectiviteit-toxiciteit ratio te hebben, met een afname van de opvliegers-score van 61%, terwijl de afname bij de met placebo behandelde groep 27% bedroeg. De bijwerkingen zijn met name een droge mond en misselijkheid. De onderzoeken met fluoxetine en paroxetine lieten eveneens superioriteit van de SSRI zien ten opzichte van placebo.

### *Gabapentin*

Gabapentin is een GABA-analoog dat o.a. gebruikt wordt bij de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. In een gerandomiseerde studie werden borstkankerpatiënten behandeld met placebo, 300 mg gabapentin per dag of 900 mg gabapentin per dag gedurende 8 weken (20). De afname van de opvliegers was in de

verschillende groepen respectievelijk 15%, 31% en 46%. De bijwerkingen vielen mee en waren met name slaperigheid en moeheid.

## Conclusie

Bij patiënten met borstkanker kunnen opvliegers erg hinderlijk zijn. Chemotherapie en ovariële ablatie kunnen een abrupte menopauze induceren, terwijl het gebruik van endocriene therapie ook opvliegers kan veroorzaken. Hormonale therapie wordt in het algemeen als gecontraïndiceerd beschouwd bij borstkankerpatiënten. Er zijn verscheidene middelen onderzocht voor symptoombestrijding, en hiervan hebben clonidine, SSRI's en gabapentin een plaats in de behandeling van opvliegers bij patiënten met een mammacarcinoom.

## Referenties

1. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152:463-473.
2. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998; 82:1682-1691.
3. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:2737-2744.
4. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:52-86.
5. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1718-1729.
6. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17:2365-2370.
7. Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE. Side effects of adjuvant endocrine treatment in postmenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1836-1844.
8. The ATAC trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
9. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, LaVasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001; 23:4280-4290.
10. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA et al. Phase III Double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of Black Cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CCI. *J Clin Oncol* 2006; 24:2836-2841.
11. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1068-1074.
12. Van Patten CL, Olivetto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop G, Templeton E et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:1449-1455.
13. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16:495-500.
14. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331:347-352.
15. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, Vaught NL, DeKrey WL, Fischer T et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998; 82:1784-1788.
16. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132:788-793.
17. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2059-2063.
18. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20:1578-1583.

19. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:6919-6930.
20. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 368: 818-825.



## Notities

## Notities

# Huidtoxiciteit van EGFR inhibitoren. Hoe aan te pakken?

S. Segaert

UZ Sint-Rafaël, Leuven, België

Sinds enkele jaren heeft een nieuwsoortige behandeling haar intrede gemaakt in de oncologie, gericht op het specifiek remmen van de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Deze EGFR inhibitoren bestaan zowel in de vorm van parenteraal toegediende monoclonale antistoffen (bv. cetuximab, panitumumab, matuzumab) als orale tyrosine kinase inhibitoren specifiek voor EGFR (bv. gefitinib, erlotinib). Hoewel EGFR inhibitoren niet de ernstige systemische neveneffecten van klassieke chemotherapie met zich meebrengen, veroorzaken ze bijna steeds een karakteristieke klasse-specifieke huidtoxiciteit. Dit is niet zo verwonderlijk, gezien de overvloedige expressie van EGFR in de huid en haar aanhangsels.

In de eerste plaats treedt er een soms jeukende acneïforme eruptie op, bestaande uit folliculaire papels en pustels zonder voorafgaandelijke meeëters in de huidgebieden die veel talgklieren bevatten met name het gezicht (neus, wangen, voorhoofd), de nek, de scalp, de schouders, de borst en de bovenrug. Deze uitslag ontstaat al enkele dagen na start van de behandeling, bereikt een maximum na drie weken en dooft dan zeer geleidelijk uit met soms mildere opstoten bij elk infuus. De uitslag is aanwezig bij meer dan 80% van de patiënten en neemt een ernstige vorm (graad III) aan bij ongeveer 10%. De letsels zijn in wezen steriel (geen infectie met bacteriën, schimmels of virussen) alhoewel surinfectie met *Staphylococcus aureus* een vaak voorkomende verwikkeling is.

Xerosis of droogte van de huid is een ander kenmerk van patiënten onder behandeling met EGFR inhibitoren. Vooral de ledematen en de huid die tevoren aangetast was door acneïforme uitslag, zijn hiervoor gevoelig. De xerosis kan niet alleen uitmonden in eczeem maar ook in pijnlijke huidkloven. Ook de slijmvliezen (mond, neus, vagina) voelen droog aan.

Ongeveer één op de tien patiënten ontwikkelt nagelwalontsteking na enkele maanden behandeling. In ernstige gevallen ontstaan hierbij pyogene granulomen met een klinisch beeld dat erg lijkt op een ingegroeide teennagel. Ook deze ontsteking is in wezen steriel maar vaak zal bacteriële surinfectie optreden.

Bij langdurige therapie merken we ook karakteristieke veranderingen van de haren: lange, gekrulde wimpers, stugge wenkbrauwen, ietwat haarverlies op de scalp, traag groeien van de baard.

Minder gekende effecten op de huid zijn hyperpigmentatie - vooral op zonblootgestelde en tevoren aangetaste huid - en teleangiëctasieën, gedilateerde bloedvaatjes van de huid die vooral samen met de acneïforme eruptie ontstaan.

Het onderliggende mechanisme van de huidveranderingen uitgelokt door EGFR-inhibitoren is slecht gekend maar lijkt mechanisme-gebaseerd en geassocieerd aan de inhibitie van EGFR. Alle geneesmiddelen die EGFR remmen veroorzaken immers gelijkaardige huidafwijkingen terwijl trastuzumab, dat de verwante HER-2 receptor maar niet EGFR als doelwit heeft, geen huidafwijkingen veroorzaakt. De huideffecten zijn bovendien dosisgebonden en de intensiteit ervan lijkt te correleren met het anti-tumor effect waardoor de ernst van de huiduitslag als een soort surrogaat farmacodynamische merker kan gaan fungeren. Ten slotte vertonen transgene muizen waarbij de EGFR in de huid wordt uitgeschakeld, gelijkaardige symptomen met name folliculitis, droogte van de huid en lange snorharen.

Ondanks het feit dat deze huidsymptomen niet levens- of gezondheidsbedreigend zijn, hebben ze toch vaak een ernstige impact op de levenskwaliteit van de patiënt en brengen alzo de compliantie met de oncologische behandeling in gevaar. Daarom is het van belang de patiënt vooraf in te lichten over deze huidafwijkingen, preventieve maatregelen te treffen en te behandelen waar nodig. Multidisciplinaire aanpak met een dermatoloog is aan te raden voor de meer ernstige gevallen. Tot op vandaag is de behandeling van de huidsymptomen gestoeld op empirische basis aangezien gecontroleerde studies vooralsnog ontbreken.

Als algemene maatregelen vermelden we het gebruik van hydraterende crèmes, persoonlijke hygiëne met badolie, overvette zeep en lauw water om uitdroging te voorkomen en zonprotectie. Milde gevallen van acneïforme uitslag kunnen behandeld worden met metronidazole crème of gel (normaliter een anti-rosacea behandeling). Topische anti-acne behandelingen zoals erythromycine, clindamycine en benzoylperoxide vormen een alternatief maar zijn agressiever en drogen de huid meer uit. Voor de jeuk kan de patiënt menthol crème aanbrengen of een antihistaminicum innemen (cetirizine, loratadine, hydroxyzine...). Vanaf graad II reacties bestaat de behandeling daarenboven uit orale tetracyclines (minocycline 100 mg/d, doxycycline 100

mg/d of lymecycline 300 mg/d) gedurende 3 maanden, gebaseerd op de anti-inflammatoire effecten van deze antibiotica. Voor graad III reacties kan de tetracycline dagdosis tijdelijk verdubbeld worden. Bij surinfectie kan topisch fusidinezuur of oraal flucloxaciline toegevoegd worden. Topische of systemische retinoïden of corticoïden zijn af te raden. De droge huid en het eczeem antwoorden relatief goed op respectievelijk emolliëntia en kortdurend topische corticoïden. De nagelwalontsteking is vrij therapie-resistent; brede schoenen, antiseptische badjes en een pasta bestaande uit antiseptica en corticoïden kunnen de last evenwel wat verzachten. Pyogene granulomen worden aangestipt met zilvernitraat. Partiële nagelbedexcisie is af te raden vanwege het zeer snel optreden van recidief nadien. Storende, lange wimpers kunnen bijgeknipt worden.

## Referenties

1. Segaert S, Van Cutsem E: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 16:1425-1433, 2005
2. Segaert S, Taberner J, Chosidow O, Dirschka T, Elsner J, Mancini L, Maughan T, Morere JF, Santoro A, Sobrero A, Van Cutsem E, Layton A: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:599-606, 2005
3. Perez-Soler R, Saltz L: Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 23:5235-5246, 2005.

## Notities

## Notities

# Optimale erythropoëtine behandeling: altijd met (iv) ijzer?

E.W. Muller

Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Anemie komt veel voor bij patiënten met kanker die met chemotherapie worden behandeld. De belangrijkste oorzaken zijn ACD (anemie der chronische ziekte) en myelosuppressie door chemotherapie. Anemie is één van de oorzaken van vermoeidheid, een op de voorgrond staande klacht in deze patiëntencategorie. De belangrijkste risicofactoren zijn: leeftijd, hemoglobinegehalte (Hb) bij start van de behandeling, voorbehandeling (chemotherapie, radiotherapie) en soort chemotherapie. De laatste 15 jaar zijn vele gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de waarde van behandeling met erythropoëse stimulerende producten (ESP) bij deze patiënten. Gebleken is: dat ESP bij veel (gemiddeld 70%) van deze patiënten het Hb verhogen of handhaven, daardoor minder bloedtransfusies (RR 0.64) hoeven te worden gegeven, bij patiënten met  $\geq 0.6$  mmol/l Hb-stijging een klinisch relevante toename van de kwaliteit van leven (KvL) optreedt en deze onafhankelijk is van het al dan niet responderen op de gegeven chemotherapie. Richtlijnen van EORTC, ASCO en NCCN adviseren te starten met ESP bij een Hb van  $\leq 6.2$ - $6.8$  mmol/l en/of anemische klachten. Behandeling met ESP wordt gestart met een uitgangsdosis, die evt. kan worden verdubbeld bij het uitblijven van gewenst effect na 4-6 weken, en daarna getitreerd wordt op streef-Hb (7-8 mmol/l).

Behandeling met ESP is, mits verstandig toegepast, veilig. Twee studies suggereren een overlevingsnadeel, maar op deze is het nodige aan te merken en een meta-analyse laat geen nadeel zien. Dezelfde meta-analyse laat wel een verhoogd risico op thrombose zien (RR 1.67). Dit lijkt echter vooral op te treden in studies met ongevoelig hoog streef-Hb, tot 9 mmol/l.

Er wordt gesuggereerd dat anemie bij kankerpatiënten wordt 'onderbehandeld'. Bezwaren tegen behandeling met ESP kunnen bestaan uit: twijfel over de bijdrage van anemie aan verminderde KvL van de patiënt, twijfel aan de klinische relevantie van gerapporteerde winst in KvL door ESP, gebrekkige voorspelbaarheid van het ontstaan van een relevante anemie, prijs, ongemak van injecties, traagheid van Hb-stijging na starten van de behandeling en het feit dat er een significant percentage non-responders is.

Verschiedende manieren om de behandeling met ESP effectiever te maken staan de laatste tijd in de belangstelling. Zo bestaat er een tendens de trigger voor ESP-behandeling te verhogen van  $<6.2$  naar  $<7.5$  ( $<10$  resp.  $<12$  g/dl). Ook kan de behandeling worden aangevangen met zeer hoge doses ('frontloading') om de hematologische respons te verhogen. Daarnaast bestaat er een tendens ten behoeve van het comfort van de behandeling de ESP-toediening van aanvankelijk drie keer per week te verschuiven naar wekelijks of zelfs eens per drie weken.

Een andere optie is het geven van ijzersuppletie, het eigenlijke onderwerp van deze bijdrage. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is reeds lang bekend dat, vrijwel onafhankelijk van de ijzerstatus, ijzersuppletie nodig is om (functioneel) ijzertekort tijdens ESP-behandeling te voorkomen, dat ijzersuppletie de respons op ESP verhoogt en daardoor ESP-gebruik reduceert. Ook is gebleken dat intraveneuze suppletie superieur is aan orale en is daarmee op dit moment standaardbehandeling. Bij oncologische patiënten tijdens chemotherapie bestaan er drie studies die het effect van ijzersuppletie bij ESP-behandeling hebben onderzocht. Auerbach et al. vergeleken bij 157 patiënten met een Hb  $<6.5$  ESP-behandeling zonder ijzersuppletie met oraal ijzer, herhaald intraveneus ijzer en zogenaamde total dose infusion. Stijging van het Hb met  $\geq 1.2$  mmol/l of het bereiken van een Hb van  $\geq 7.5$  deed zich voor bij resp. 25%, 36%, 68% en 68% van de patiënten. Savonije et al. vergeleken oraal ijzer met low-dose (100 mg/3wk) en high-dose (300 mg/3wk) intraveneus ijzer bij 48 patiënten met anemie ( $\leq 7.5$  mmol/l) bij chemotherapie. In tegenstelling tot Auerbach vonden zij oraal ijzer even effectief als high dose intraveneus ijzer en beide effectiever dan low dose intraveneus ijzer. Tenslotte behandelden Vandebroek et al. 196 patiënten met een Hb  $<6.8$  met ESP  $\pm$  intraveneus ijzer (200 mg/3wk). Zij vonden een toename van patiënten die het streef-Hb van  $\geq 6.8$  haalden en behielden vanaf week 5 van 66% tot 80% en een halvering van het percentage getransfundeerde patiënten van 25% naar 12%. Ook vonden zij dat het streef-Hb eerder werd bereikt, gemiddeld 9 dagen eerder.

Voorzover het mogelijk is uit deze studies conclusies te trekken lijkt het erop dat naast de toedieningsweg ook de dosering uitmaakt voor de effectiviteit en dat de toevoeging van ijzersuppletie, ongeacht de ijzerstatus, leidt tot snellere en meer Hb-stijging. De ervaring in de nefrologie ondersteunt dit. Met optimale ijzersuppletie kunnen wellicht de zeer hoge ESP-doseringen die in de oncologie gebruikelijk zijn worden verlaagd. Samen met

eerdere interventie, vanaf een Hb <7 tot 7.5, kan behandeling met ESP daardoor met meer succes worden ingezet ter verhoging van de kwaliteit van leven van kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan. Een praktisch bruikbaar algoritme om die patiënten die baat hebben bij ESP-behandeling te onderscheiden van degenen die het niet nodig hebben of die er geen baat bij zullen hebben zou een volgende stap kunnen zijn in het distilleren van optimale toepassing van ESP.

## Referenties

1. Bohlius et al.: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies, including 9353 patients. JNCI 98: p 708-14, 2005.
2. Auerbach et al.: Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. JCO 22: 1301-07, 2004.
3. Savonije et al. : Oral versus intravenous iron supplementation during epoetin alfa therapy for chemotherapy-associated anaemia. Proefschrift VUMC 2006.
4. Vandebroek et al. : A randomized open-label study of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without parenteral iron in anemic subjects with nonmyeloid malignancies receiving chemotherapy. JCO 24, 18S, abstract nr. 8612.



## Notities

## Notities

# Farmacogenetica: een belofte en een uitdaging

H.J. Guchelaar

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

## Inleiding

In het post-genoom tijdperk, waarin we ons nu bevinden, is farmacogenetica één van de snelst groeiende en belangrijkste terreinen van de genetica. Farmacogenetica, ofwel de erfelijkheid van geneesmiddelrespons, zou farmacotherapie op maat mogelijk maken. Aan de hand van het erfelijk profiel wordt voor de individuele patiënt de optimale medicamenteuze therapie geselecteerd, hetgeen zou leiden tot effectievere en veiliger farmacotherapie. Farmacogenetica en geïndividualiseerde farmacotherapie lijkt iets van de toekomst maar wordt inmiddels in toenemende mate toegepast, met name in de oncologie.

Onlangs het feit dat twee niet verwante personen een grote mate van overeenkomst (>99,7%) van de DNA sequentie hebben, kunnen variaties in genen zoals deleties, inserties, 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs), gen-multiPLICatie, en microsatellieten leiden tot een veranderde functionaliteit van het desbetreffende gen.

Wanneer het gen codeert voor bv. een metaboliserend enzym (bv. cytochroom P450 enzymen) kan dit leiden tot een veranderde farmacokinetiek van een geneesmiddel. In geval dat het gen codeert voor een eiwit waarop het geneesmiddel aangrijpt (bv. EGFR) of de desbetreffende signaaltransductie kan een DNA variant leiden tot een gewijzigde farmacodynamiek.

## Cytochroom P450 polymorfismen

Het P450 mono-oxygenase systeem in de lever omvat een superfamilie van verwante enzymen die zijn betrokken bij het metabolisme van tal van geneesmiddelen (zie: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>). Verschillende genen coderen voor de iso-enzymen (bv. CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A4) en zijn polymorf. Zo kent het CYP2D6 gen meer dan 75 genetische varianten; fenotypisch leidt dit tot inactief CYP2D6 of afwezige CYP2D6 activiteit ('poor metabolizer'), verminderde CYP2D6 activiteit ('intermediate metabolizer'), normale CYP2D6 activiteit ('extensive metabolizer') of verhoogde CYP2D6 activiteit ('ultra-rapid metabolizer').

Geneesmiddelen die in de oncologie worden toegepast en door CYP2D6 worden gemetaboliseerd of juist worden geactiveerd zijn sommige cytostatica (tamoxifen, cyclofosfamide), anti-emetica (ondansetron, tropisetron, metoclopramide) en analgetica (tramadol).

De Food and Drug Administration (FDA) in de V.S. heeft in december 2004 de Amplichip®, een DNA chip waarmee 33 CYP2D6 en 3 CYP2C19 varianten kunnen worden bepaald, toegelaten tot de markt. Naar verwachting zal de vraag naar screening van patiënten bv. door middel van de DNA chip ook in Nederland in de komende jaren gaan toenemen.

## UDP Glucuronosyltransferase (UGT1A1)

Irinotecan wordt door carboxylesterase omgezet tot de actieve metaboliet SN-38 die op zijn beurt onder invloed van UGT1A1 wordt geglucuronideerd. In de promotor van het gen dat codeert voor UGT1 komen TA tandem repeats voor van verschillende lengtes (TA5, TA6, TA7, TA8). In Caucasiërs komt het TA6/TA6 genotype bij ca. 35% voor, het TA6/TA7 ca. 53% en het TA7/TA7 ca. 12%. Het TA7 allel is geassocieerd met een verminderde expressie van het UGT1 gen wat leidt tot een verminderde glucuronidering van SN-38 en derhalve een verhoogde expositie aan deze actieve metaboliet. Patiënten met een TA7 allel (homozygoot of heterozygoot) die worden behandeld met irinotecan hebben daardoor een verhoogd risico op neutropenie. In april 2005 heeft de FDA in de V.S. de Invader® test waarmee het beschreven UGT1A1 \*28 polymorfisme kan worden bepaald, toegelaten tot de markt. Ook heeft de FDA de bijsluitertekst van Camptosar® laten wijzigen en hierin opgenomen dat de dosering irinotecan aangepast dient te worden bij patiënten met het TA7 genotype.

## Implementatie van farmacogenetica

Onlangs dat de mogelijkheden van farmacogenetica veelbelovend zijn en inmiddels testen worden toegelaten tot de markt, verloopt de implementatie in de klinische praktijk nog traag.

Er is behoefte aan meer originele onderzoeken naar genetische markers voor geneesmiddelrespons. Deze

onderzoeken dienen van voldoende omvang te zijn en te worden gevalideerd door middel van replicatie. Behalve associatiestudies zullen predictiemodellen moeten worden ontwikkeld waarin genetische- en niet genetische determinanten voor respons worden gecombineerd. Ook 'genome-wide' onderzoek bv. met behulp van expressie-arrays of SNP-arrays dient meer plaats te vinden. Tenslotte zal onderzoek moeten worden verricht naar de kosten en baten van farmacogenetische tests.

## Notities

## Notities

# Cardiotoxiciteit van trastuzumab: klinische entiteit of drogbeeld?

P.J. Perik  
Isala Klinieken, Zwolle

## Clinical entity and epidemiology.

Breast cancer is the most common cause of cancer death among women worldwide. Tumor overexpression or amplification of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2, also known as erbB-2) occurs in 20-30% of patients with breast cancer and adversely affects their prognosis.<sup>1</sup> The development of a monoclonal antibody against HER2 has led to a major breakthrough in the treatment of HER2-positive breast cancer patients. In the metastatic setting, the addition of trastuzumab to standard chemotherapy resulted in a markedly increased time to disease progression, higher objective response rates and longer overall survival.<sup>2,3</sup> Five randomized clinical trials have shown that the adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer can be dramatically improved by the addition of trastuzumab to standard treatment regimens.<sup>4-7</sup> In the pivotal phase III trial however, in which trastuzumab was added to standard chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, an increased incidence of heart failure was observed, particularly when trastuzumab was combined with anthracycline-based chemotherapy.<sup>2</sup> This was an unexpected side effect, since cardiotoxicity related to trastuzumab was not observed in the preceding phase I and II studies. Unfortunately, in the adjuvant setting, cardiotoxicity is an important issue as well. In the HERceptin Adjuvant (HERA) trial, the incidence of symptomatic cardiac dysfunction was 0.5 percent and a (a)symptomatic left ventricular ejection fractions (LVEF) decline was observed in 7.1%.<sup>5</sup> The combined North American trials, NSABP-B31 and NCCTG N9831 trials showed a symptomatic cardiotoxicity incidence of 4.1 percent, and trastuzumab was discontinued in 19% of the patients in the NSABP trial due to asymptomatic LVEF decline or symptomatic cardiotoxicity.<sup>8</sup> In the BCIRG 006 trial, patients were randomized between AC followed by docetaxel (AC-T), AC followed by paclitaxel and trastuzumab (AC-TH), or docetaxel-carboplatin followed by one year trastuzumab (TCH). The risk of cardiotoxicity in patients treated in the TCH arm was comparable to the chemotherapy alone arm (1.2%), whereas the incidence in the AC-TH arm was higher (2.3%).<sup>7</sup> The FinHER trial, in which anthracycline-based chemotherapy was applied after 3 cycles of docetaxel-vinorelbine with or without trastuzumab, no significant cardiotoxicity was observed.<sup>4</sup> The lack of cardiotoxicity could be attributed to avoidance of trastuzumab administration concomitantly with or shortly after anthracyclines.<sup>9</sup>

## Pathogenesis.

The mechanism of trastuzumab-induced cardiac toxicity is still unclear; however, a relation with anthracycline chemotherapy clearly exists. The ErbB-NRG system plays a critical role during embryogenesis. Mice deficient in erbB-2 or neuregulin, an erbB-2 activating growth factor, die early in embryonic development with severe cardiac abnormalities.<sup>10</sup> Furthermore, mice with an erbB-2 gene deletion restricted to the heart develop a severe dilated cardiomyopathy shortly after birth.<sup>11,12</sup> Trastuzumab cardiotoxicity may be induced by direct binding of trastuzumab to HER2 expressed in the myocardium. We have described previously the development of radiolabeled trastuzumab for clinical use and shown in a xenograft model that tumor HER2 expression can be visualized with <sup>111</sup>In-labeled trastuzumab scintigraphy.<sup>13</sup> Recently, we showed that <sup>111</sup>Indium-labeled trastuzumab single photon emission tomography (SPECT) imaging visualized myocardial <sup>111</sup>Indium-labeled trastuzumab uptake in one out of 15 patients, who received their last anthracycline administration at a median of 11 (range 5-59) months earlier.<sup>14</sup> In addition, we performed <sup>111</sup>Indium-labeled trastuzumab SPECT imaging in patients shortly after anthracycline treatment, and found myocardial HER2 expression in 5 out of 10 patients within 4 weeks after the last anthracycline dose.<sup>15</sup> These findings suggest that the time interval between anthracyclines and trastuzumab may be crucial for the development of trastuzumab-related cardiotoxicity.

## Risk factors.

Up to date, risk factors for trastuzumab-related cardiotoxicity are poorly delineated and it is generally considered that the risk factors for trastuzumab-related cardiotoxicity are largely similar to those for anthracycline-induced heart failure. In the cardiac subanalysis of the NSABP-B31 trial, age at study entry and baseline LVEF were statistically significant associated with an increased risk of cardiotoxicity. Pre-existing

hypertension was marginally significant.<sup>8</sup> Radiation therapy to the chest wall has thus far not been linked to an increased risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. Recent data showed that radiotherapy applied concurrently with trastuzumab treatment did not result in an increased risk of cardiotoxicity.<sup>16</sup> Follow-up was however short and longer follow-up will be needed to determine whether cardiotoxicity of the combination emerges.

### **Clinical presentation and treatment.**

Trastuzumab-related cardiac dysfunction differs from anthracycline-related cardiotoxicity, in that it is not dose-related, does not appear to occur in all patients, is expressed in a broad range of severity when it occurs, is not related to identifiable structural cardiomyocyte changes, and importantly, appears to be reversible.<sup>17</sup> In a recent report, a recovery of the LVEF was observed after discontinuation of trastuzumab in 37 out of 38 patients who experienced a LVEF decline during trastuzumab treatment. The mean time to this recovery was 1.5 months. In addition, 25 of these 38 patients were retreated with trastuzumab and recurrent left ventricular dysfunction was observed in only 3.<sup>17</sup> Recent data, presented at ASCO 2006 confirm the fact that a trastuzumab-induced LVEF decrease is reversible.<sup>18,19</sup> In the mentioned studies however, the LVEF remained below baseline values. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are a standard therapy for heart failure because multiple, large, prospective, randomized trials have consistently demonstrated a significant reduction in mortality. In a placebo-controlled trial evaluating the effects of enalapril in patients with heart failure, an increase in LVEF from 25 ( $\pm 7\%$ ) before treatment to 29 ( $\pm 8\%$ ) one year after the start of treatment was observed in the enalapril-treated group ( $P < 0.001$ ).<sup>20</sup> Currently, no evidence is available with regard to the use of ACE inhibitors for the prevention or treatment of trastuzumab-related cardiotoxicity. In the clinical trials however, most patients with cardiac dysfunction responded to appropriate medical therapy for heart failure, which includes ACE inhibitors.  $\beta$ -Adrenoreceptor antagonists prevent intracellular calcium overload and free radical-mediated lipid peroxidation. Recently, the beneficial effects of  $\beta$ -blockers in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity have been attributed to their anti-oxidant activity.<sup>21</sup>

### **Monitoring.**

LVEF measurement performed by radionuclide angiography or cardiac ultrasound is currently the generally accepted diagnostic tool to detect cardiotoxicity of antineoplastic agents. The LVEF however, reflects the functional status of the left ventricle. This implies that, until functional impairment occurs, myocardial injury will not be detected by LVEF measurement. Thus, more sensitive diagnostic methods are needed. It has been suggested that diastolic dysfunction is an early sign of anthracycline-induced cardiotoxicity and measurement of diastolic function by Doppler echocardiography may be a sensitive method for early detection of toxicity.<sup>22</sup> Non-invasive nuclear imaging techniques are another appealing approach for the early detection of cardiotoxicity. Since HER2 is required in the normal heart, it can be hypothesized that trastuzumab-related cardiotoxicity is a direct effect of trastuzumab on the myocardium. To test this hypothesis, we developed a method to radiolabel trastuzumab to the gamma-emitting isotope <sup>111</sup>Indium,<sup>13</sup> and we showed that <sup>111</sup>Indium-DTPA-trastuzumab single photon emission computed tomography can detect HER2-positive tumor sites.<sup>14</sup> Despite the fact that Behr et al. suggested in a preliminary report that pre-treatment <sup>111</sup>In-DTPA-trastuzumab scanning could predict for cardiotoxicity,<sup>23</sup> we could not observe any predictive value for this technique with regard to trastuzumab cardiotoxicity in HER2-positive metastatic breast cancer patients.<sup>14</sup> Biochemical markers may also indicate myocardial injury, before the appearance of changes in LVEF. Cardiac troponin for instance is a component of the myocardial contractile apparatus, which is released after just one cycle of chemotherapy and is predictive of systolic dysfunction.<sup>24</sup> B-type natriuretic peptide (BNP) also shows promise regarding the early detection of cardiotoxicity. In anthracycline-pretreated breast cancer patients receiving paclitaxel and trastuzumab for metastatic breast cancer, we previously observed that plasma NT-BNP levels before the start of trastuzumab were higher in patients who did, compared to patients who did not develop heart failure during trastuzumab treatment.<sup>14</sup>

### **Prevention.**

Attempts to improve cardiac safety of potentially cardiotoxic anticancer agents include limiting the cumulative amount of anthracyclines and treatment of risk factors. After the pivotal phase III trial, concurrent use of anthracyclines with trastuzumab has been banned. Anthracyclines are however among the most effective



chemotherapeutic agents in patients with HER2-positive breast cancer. With the development of liposomal anthracycline derivatives the combination of an anthracycline with trastuzumab may be safe. In a recently published phase II study evaluating concomitant use of trastuzumab and pegylated liposomal doxorubicin, an asymptomatic LVEF decrease was observed in 3 of 30 patients, suggesting that this combination is well tolerated.<sup>25</sup> However, further evaluation of this combination is necessary, also with regard to antitumor efficacy. Future prospects for circumventing the problem of cardiotoxicity could be iron-chelating, free-radical scavenging agents such as dexrazoxane. The most important fear with the use of dexrazoxane is that it attenuates the efficacy of antitumor treatment. Another interesting approach is to administer an ACE inhibitor simultaneously with trastuzumab. We are currently planning a nation wide placebo-controlled randomized trial to evaluate the cardioprotective effects of concurrent ACE inhibitor treatment in patients who receive trastuzumab as part of their adjuvant breast cancer treatment.

In summary, cardiotoxicity is an important adverse effect of trastuzumab. Particularly in the adjuvant setting, a high risk of cardiotoxicity is unacceptable, since treatment in these patients is aimed at curation of their disease. Reassuring in this regard, is the fact that trastuzumab-related cardiotoxicity appears to be reversible and even retreatment was shown to be relatively safe. Furthermore, symptomatic left ventricular dysfunction due to trastuzumab responds well to ACE-inhibitors and  $\beta$ -blockers, which are considered the mainstay of treating cardiotoxicity. Although underlying mechanisms for are still not entirely clear, increasing evidence suggests that trastuzumab attenuates the survival-promoting effects of the HER2-neuregulin system on the heart, resulting in cardiac dysfunction. Since no comparative studies have been performed thus far, LVEF measurement remains the method of choice for monitoring trastuzumab-related cardiotoxicity. Although no proper guidelines are available at present, performing cardiac monitoring during trastuzumab treatment every 3 months appears to be adequate. Diastolic function testing with echocardiography and NT-proBNP are might be recommended as alternative detection methods. To determine long-term cardiac consequences, continuation of cardiac monitoring will be needed beyond trastuzumab treatment, for instance once yearly.

## References

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-182.
2. 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;344:783-792.
3. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23:4265-4274.
4. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:809-820.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2005;Abstract #1.
8. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23:7811-7819.
9. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 2006;354:789-790.
10. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature*. 1995;378:394-398.

11. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002;8:459-465.
12. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8880-8885.
13. Lub-De Hooge MN, Kosterink JG, Perik PJ, et al. Preclinical characterisation of <sup>111</sup>In-DTPA-trastuzumab. *Br J Pharmacol*. 2004;143:99-106.
14. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2276-2282.
15. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Jager PL, et al. Myocardial HER2 expression with <sup>111</sup>In-DTPA-trastuzumab scan in patients shortly after anthracycline treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006:Abs #3057.
16. Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, et al. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006: abs #523.
17. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-7826.
18. Slamon D. Karnofsky Memorial Award and Lecture. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006.
19. Geyer CE, Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) paclitaxel (T) vs. AC T with trastuzumab (H). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006: abs #581.
20. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992;86:431-438.
21. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;200:159-168.
22. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol*. 1994;33:645-649.
23. Behr TM, Behe M, Wormann B. Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:995-996.
24. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754.
25. Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:2773-2778.

## Notities

## Notities

# Waarom eigenlijk neo-adjuvante chemotherapie bij operabel mammacarcinoom?

V. Cocquyt  
UZ Gent, Gent, België

## Inleiding en rationale van neoadjuvante chemotherapie

Neoadjuvante chemotherapie (NCT) is een standaardbehandeling voor lokaal gevorderde inoperabele tumoren, waarbij men door een lokale behandeling alleen geen lokale controle kan bereiken. Meestal zijn dit patiënten met een slechte prognose, (stadium IIIA-B of T3-4), bevattende inflammatoir mammacarcinoom of patiënten met ipsilaterale supra- en infraclaviculaire lymfeklieren. Deze indicatie zal hier verder niet worden besproken.

Sinds de jaren 1980 wordt NCT echter ook gebruikt bij grote, operabele, tumoren, om borstsparende heekunde (BSH) mogelijk te maken. Bovendien werd aangenomen dat borstkanker van bij diagnose een systemische ziekte was, en zou NCT de reeds aanwezige micrometastasen vernietigen, en zo een gunstige invloed kunnen hebben op de ziekte-vrije en globale overleving. Bij NCT is responsevaluatie in vivo mogelijk, waarbij het gebruik van alternatieve chemotherapie mogelijk is in geval van non-respons. Daarnaast is het een ideaal model voor biologische of moleculaire studies, of voor studies met nieuwe geneesmiddelen. Weefselafname voor, tijdens en na de chemotherapie kan de identificatie van moleculaire merkers mogelijk maken, die gecorreleerd zouden kunnen zijn met therapieresistentie. Dit zou kunnen helpen om de behandeling van mammacarcinoom te individualiseren en inefficiënte behandelingen te vermijden.

## Voor wie is NCT een goed alternatief voor klassieke adjuvante chemotherapie?

Een aantal vergelijkende studies tussen NCT en postoperatieve chemotherapie (PoCT) tonen geen verschil in ziekte-vrije of globale overleving, maar wel een significante toename van de mogelijkheid voor succesvolle BSH na NCT (tabel 1). Absolute verschillen in BSH tussen patiënten behandeld met NCT of PoCT variëren tussen 6-36% (tabel 1).

Pathologisch complete respons wordt bekomen in 6-30% van de patiënten en is gecorreleerd met een hogere kans op BSH, een negatieve axillaire status en een betere prognose.

NCT is dus een valabel alternatief voor patiënten met operabel borstcarcinoom, waarbij een mammectomie is aangewezen, maar die de mogelijkheid van een BSH verkiezen. In zeldzame gevallen kan NCT toegediend worden wanneer primaire heekunde tegenaangewezen is, zoals bijvoorbeeld in het 2de-3de trimester van de zwangerschap.

## Wat zijn de nadelen, problemen bij NCT? Bij wie dus liever geen NCT?

De NSABP-B18 studie rapporteerde geen verschil in kans op lokaal recidief bij patiënten behandeld met NCT of PoCT na een follow-up van 8 jaar. Risicofactoren voor lokaal recidief zijn jonge leeftijd < 40jaar, nipte of ingenomen tumormarges, multifocale tumoren. Bij lobulaire borstcarcinomen is de kans op pCR klein. Bij deze tumoren is dikwijls een "rescue"-mastectomie noodzakelijk ovw positieve snijranden, wat maakt dat patiënten met een lobulair carcinoom geen goede kandidaten zijn voor NCT.

Patiënten bij wie geen klinisch complete respons wordt bereikt hebben een iets hogere kans op lokaal recidief (5,6% versus 9,7%). In een subgroep van 69 patiënten uit de NSABP-B27 studie, die initieel kandidaten waren voor mastectomie, maar waarbij door downstaging toch een BSH kon worden uitgevoerd, werd een lokaal recidief in 14,5% gerapporteerd. In deze studie zijn evenwel geen data beschikbaar ivm tumorvrije snijranden, of residueel DCIS.

Op dit ogenblik is klinische palpatie van de tumor en de okselklieren de enige standaard voor responsbepaling voor heekunde. Mammografie en ultrasonografie zijn niet altijd adequaat voor een adequate responsbepaling, maar zijn wel noodzakelijk tijdens de initiële oppuntstelling. MRI en PET zijn veelbelovend voor het bepalen van een vroege respons, maar kunnen momenteel alleen gebruikt worden in de context van klinisch onderzoek. Pathologisch complete respons is de enige parameter die gecorreleerd is met een gunstige prognose, maar de definitie van pCR moet goed worden bepaald.

Localisatie van de tumor kan moeilijk zijn na NCT, in het bijzonder in geval van klinisch complete remissie. Daarenboven is niet steeds duidelijk welk gedeelte van de borst nu moet worden weggenomen: alleen de

residuele tumor of het oorspronkelijke tumorbed? Algemeen wordt aangenomen dat vrije marges van > 1 mm vereist zijn. In geval van “multifocale” resttumor kan een heringreep met mastectomie toch nog noodzakelijk zijn. De initiële axillaire status kan na NCT niet meer worden bepaald. Verschillende studies hebben echter aangetoond dat de okselstatus na NCT een belangrijke prognostische factor is. Er is geen zekerheid dat een sentinelklierprocedure na NCT betrouwbaar is. Deze procedure kan tot op heden alleen uitgevoerd worden in het kader van klinisch onderzoek.

### Welk schema?

Antracyclines en taxanen zijn uitgebreid bestudeerd in prospectieve, gerandomiseerde studies, zowel in combinatie, sequentieel of in dose-dense schema's. Het toevoegen van taxanen resulteert meestal in meer pathologisch complete remissies, en meer kans op BSH, echter zonder overtuigend voordeel voor langere overleving. (tabel 2)

De Aberdeen studie toont een duidelijke winst in overleving na het toevoegen van docetaxel aan antracycline-bevattende schema's, terwijl de NSABP-B27 alleen een verbetering toont van ziektevrije overleving.

### NCT bij HER-2 positieve tumoren

Het toevoegen van trastuzumab aan NCT bij HER-2 positieve tumoren is nog experimenteel. Verschillende studies tonen pCR aan van 18-65%. Vooral de combinatie carboplatinum-docetaxel-trastuzumab lijkt hier veelbelovend. Met dit schema kan de gevreesde cardiotoxiciteit met antracyclinen en trastuzumab worden vermeden.

### Radiotherapie na NCT

Radiotherapie thv de borst wordt uiteraard steeds toegediend na BSH, zelfs in geval van pCR. De indicatie voor radiotherapie thv de thoraxwand ( met of zonder regionale klierstations) wordt bepaald op basis van initiële tumor grootte. Een positieve okselstatus na NCT moet als een slechte prognostische parameter worden beschouwd, en kan een indicatie zijn voor axillaire radiotherapie. Er zijn echter geen data beschikbaar ivm de nodale status na NCT en de noodzaak voor axillaire radiotherapie

### Conclusie

NCT bij operabel mammacarcinoom is een goed alternatief voor klassieke postoperatieve chemotherapie. Voordelen zijn een hogere kans op BSH en een tumorevaluatie in vivo, waarbij pCR als een surrogaat parameter voor overleving kan worden beschouwd. Op dit ogenblik is er geen standaardschema voor NCT. Gezien de hogere kans op pCR en BSH kan een voorkeur bestaan voor de combinatie antracycline en taxanen, liefst sequentieel toegediend. Het toevoegen van trastuzumab aan NCT bij HER-2 positieve tumoren is nog experimenteel, maar veelbelovend. Bijzondere aandacht moet worden gegeven aan definitieve tumorvrije marges om lokaal recidief te vermijden na BSH. Zeer jonge patiënten, multifocale tumoren of lobulaire carcinomen zijn geen goede indicaties voor NCT.

**Tabel 1. Overzicht van gerandomiseerde studies: vergelijking primaire chemotherapie en adjuvante postoperatieve chemotherapie voor borstcarcinoom.**

Auteur groep	aantal ptn	TNM	tumor grootte (cm)	therapie	follow-up (mnden)	lokaal recidief	meta's op afstand	overleving	borstsparend (PST vs AST)
Fischer, NSABP	1,523	TI-3,N0-1,M0	alles	AC x 4	96	NS	NS	NS	67% vs 60% P = 0.002
Gianni, ECTO	892	TI-3,N0-1,M0	≥ 2	AT-CMF	23	NB	NB	NB	71% vs 35% P < 0.0001
Van der Hage, EORTC	698	TIc-4d,N0-1,M0	≥ 1	FEC x 4	56	NS	NS	NS	37% vs 21%
Jakesz, ABCSG	423	TI-3,N0-2,M0	alles	CMF x 3a	NA	NS	NS	NS	NS
Scholl, S6	390	T2-3,N0-2,M0	3-7	FAC x 4	66	NS	NS	NS	82% vs 77%

Afkortingen: PST: primaire systemische therapie; AST: adjuvante systemische therapie; NSABP: National Adjuvant Breast and Bowel Project; ECTO: European Cooperative Trial on Operable Breast Cancer, EORTC: European Organisation for Research

and Treatment of Cancer; ABCSG: Austrian Breast Cancer Study Group; S6: Study 6; NB: niet beschikbaar; AC: doxorubicin en cyclophosphamide; AT: doxorubicin en paclitaxel; CMF: cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; FEC: fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; EC: epirubicin en cyclophosphamide; FAC: fluorouracil, doxorubicin en cyclophosphamide.

NS: Geen statistisch verschil tussen studie-armen

a Additioneel 3 cycli CMF of EC postoperatief

**Tabel 2. Klinische studies in verband met gebruik van taxanen in NST**

Auteur/Studie	Aantal Patiënten	Therapie 1	Therapie 2	pCR (%)
Bear et al, (NSABP-B27)	2,411	AC	AC-D	13.7 v 26.1
von Minckwitz et al, (Geparduo)	913	AD	AC-D	7 v 14.3
Moliterni et al	811	AT	EV	4 v 8
Untch et al	475	ET	ET	10 v 18
Evans et al	363	AC x 6	AD x 6	16 v 12
Von Minckwitz et al (Gepartrio)	286	TAC x 6 TAC x 6	TAC-NX	NR: 7.3 v 3.1 R: 23
Von Minckwitz et al (Gepardo)	248	AD	AD + Tam	10.3 v 9.1
Dieras et al	200	AC x 4	AT x 4	10 v 16
Steger et al	292	3 x ED om de 21 d	6 x ED om de 21 d	7.7 v 18.6
Green et al	258	Paclitaxel om de 21 dagen	Paclitaxel wekelijks	13.7 v 28
Buzdar et al	174	FAC x 4	Paclitaxel x 4	16.4 v 8.1
Smith et al (Aberdeen)	104	CVAP	CVAP-D	15.4 v 30.8

Afkortingen: NST: neo-adjuvante systemische therapie; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; AC: doxorubicin en cyclophosphamide; AC-D: AC en docetaxel; AD: doxorubicin en docetaxel; AT: doxorubicin en paclitaxel; EV: epirubicin en vincristine; ET: epirubicin en paclitaxel; TAC: paclitaxel, doxorubicin en cyclophosphamide; NX: vinorelbine en capecitabine; Tam: tamoxifen; FAC: fluorouracil, doxorubicin en cyclophosphamide; CAVP-D: cyclophosphamide, doxorubicin, prednisonen en docetaxel; NR: niet responder; R: responder na 2 cycli; CMF: cyclophosphamide, methotrexate en fluorouracil.

**Tabel 3. Klinische studies met Trastuzumab in combinatie met chemotherapie in NST**

Auteur/Studie	patiënten aantal	Therapie	cRR (%)	pCR (%)
Burstein et al	40	PH	75	18
Coudert et al	33	DH	73/97	47/54
Harris et al	28	NH	93	NB
Hurley et al	36	DCaH	NB	26
Buzdar et al	42	CT/H	NB	26 v 65
Bines et al	33	DH w	70	12
Molucon et al	18	DH	95	28
Limentani et al	17	DNH dd	89	24
Steger et al	9	EDH	100	22

Afkortingen: NST: neoadjuvante systemische therapie; cRR: clinical remission rate; pCR: pathologisch complete respons; PH: paclitaxel en trastuzumab; DH: docetaxel en trastuzumab; NH: vinorelbine en trastuzumab; DCaH: docetaxel, carboplatin en trastuzumab; CT/H: chemotherapie met trastuzumab; DNH: docetaxel, vinorelbine en trastuzumab; dd: dosisdensiteit; EDH: epirubicin, docetaxel en trastuzumab; w: wekelijks; NB: niet beschikbaar.

## Referenties.

1. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-2608.
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997.

3. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96-102, 2001.
4. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response to docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002.
5. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165-4174, 2003.
6. Hurley J, Hurley, Doliny P, et al: Neoadjuvant herceptin/taxotere/cisplatin in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:50a, 2002 (abstr 196).
7. Cocquyt V, Blondeel P, Depypere H, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(4):361-7.
8. Kaufmann M, Hortobayi G, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an International expert panel on the use of primary systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-1949,



## Notities

## Notities

# Adjuvante chemotherapie bij postmenopauzale vrouwen met een oestrogenreceptor-positief (ER+) mammacarcinoom: zinvol?

M. Bontenbal  
Erasmus MC, Rotterdam

## Inleiding

Uit vele vergelijkende studies en enkele grote meta-analyses is gebleken dat behandeling met adjuvante chemotherapie en/of hormonale therapie een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van vrouwen met een vroeg stadium mammacarcinoom. De effecten van chemotherapie en hormonale therapie zijn deels onafhankelijk van elkaar. Patiënten met een hormoonreceptor-positieve (HR+) tumor kunnen daarom baat hebben van een behandeling met beide modaliteiten. Uit de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group blijkt echter dat bij de postmenopauzale patiënten het effect van chemotherapie op de (ziekte-vrije) overleving afneemt met het toenemen van de leeftijd. De relatieve daling van de sterfte door behandeling met chemotherapie bij patiënten jonger dan 50 jaar bedraagt omstreeks 30%, wat zich vertaalt in een absolute 15-jaars overlevingswinst van 10%. Voor patiënten van 50-59 en van 60-69 jaar is deze relatieve afname van de sterfte respectievelijk 15% en 9%, resulterend in een absolute 15-jaars overlevingswinst van 3% voor de gehele groep. Omdat anthracycline-bevattende chemotherapie effectiever is dan CMF chemotherapie zal de overlevingswinst voor postmenopauzale patiënten door behandeling met anthracycline-bevattende chemotherapie hoger zijn dan de bovengenoemde 3% winst door chemotherapie in het algemeen. Tabel I, afkomstig uit de meta-analyse van 2000, toont de extra winst in overleving door behandeling met anthracycline-bevattende chemotherapie bij patiënten met een ER+ tumor die tevens behandeld werden met tamoxifen. Voor de hoog-risico (kans op recidief 50%) patiënten van 50-69 jaar is de extra winst door anthracycline-bevattende chemotherapie ± 6%. Voor de 50-69 jarigen met een goede of intermediaire prognose (kans op recidief 12,5% – 25%) blijft de winst in overleving beperkt tot enkele procenten (1.7% – 3.3%).<sup>1</sup>

Onduidelijk is of deze kleinere winst bij de oudere patiënten inderdaad wordt bepaald door de leeftijd, insufficiënte behandeling op hogere leeftijd of gerelateerd is aan de mate van hormoongevoeligheid van de tumor. Voor postmenopauzale patiënten met een HR+ mammacarcinoom die voor adjuvante behandeling in aanmerking komen is hormonale therapie de hoeksteen van de behandeling. Er is controverse over de vraag of de toevoeging van chemotherapie voor alle subgroepen moet worden geadviseerd

Tabel I

Systemic adjuvant treatment and age at diagnosis (years)	Proportional effect on annual breast cancer mortality rate (treatment vs control)		15-year breast cancer mortality with treatment (risk [%] and absolute gain) versus corresponding risk without treatment (M)					
	Ratio of rates (R)	Proportional reduction	M=12.5 (eg. low-risk node-negative)		M=25 (eg. node-negative)		M=50 (eg. node-positive)	
			Risk	Gain	Risk	Gain	Risk	Gain
<b>Chemotherapy only in ER-poor or ER-positive disease*</b>								
None (any age)	1.0	..	12.5	..	25.0	..	50.0	..
Anthracycline (age <50 years)	0.62	38%	7.9	4.6	16.3	8.7	34.9	15.1
Anthracycline (50-69 years)	0.80	20%	10.1	2.4	20.6	4.4	42.6	7.4
Anthracycline (> 70 years)	?	?	?	?	?	?	?	?
<b>Endocrine, or chemoendocrine, therapy in ER-positive disease*</b>								
None (any age)	1.0	..	12.5	..	25.0	..	50.0	..
Tamoxifen (any age)	0.69	31%	8.8	3.7	18.0	7.0	38.0	12.0
Anthracycline+tamoxifen (age <50 year)	0.62x0.69	57%	5.6	6.9	11.6	13.4	25.7	24.3
Anthracycline+tamoxifen (50-69 years)	0.80x0.69	45%	7.1	5.4	14.7	10.3	31.8	18.2
Anthracycline+tamoxifen (> 70 years)	?x0.69	?	?	?	?	?	?	?

EBCTCG Lancet 2005

## **Adjuvante chemo-hormonale therapie bij postmenopauzale HR + patiënten met een klierpositief (N+) mammacarcinoom**

In de IBCSG VII studie werden postmenopauzale patiënten met een N+ en ER+ tumor, gerandomiseerd voor behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar in combinatie met "early, or delayed" CMF.<sup>2</sup> De toevoeging van CMF aan tamoxifen resulteerde in een significant betere 5-jaars ziektevrije overleving voor de hele groep.

Voor de patiënten met een sterk ER+ tumor (ER  $\geq$  50 fmol/mg) was het verschil echter kleiner en niet meer significant

Meerdere studies hebben het effect van de combinatie van tamoxifen met een anthracycline-bevattend chemotherapieschema onderzocht bij postmenopauzale HR + patiënten. De SWOG vergeleek 6 kuren CAF plus tamoxifen (concurrent of sequentieel) met tamoxifen monotherapie bij N+/HR+ postmenopauzale patiënten.<sup>3</sup> De toevoeging van CAF resulteerde in een significant betere 10-jaars (ziekte-vrije) overleving voor de gehele groep. Echter een recent uitgevoerde subgroep analyse toont dat patiënten met een tumor met een hoog ER-gehalte, en N + patiënten met 1-3 positieve klieren en een HER2-neu negatieve tumor geen baat hadden van de toevoeging van CAF.

In een retrospectieve analyse van 3 CALGB studies – studie 8541 waarin drie verschillende CAF regimes werden vergeleken, studie 9344 waarin het effect van paclitaxel na AC werd onderzocht en studie 9741 waarin dose-dense chemotherapie werd vergeleken met een standaard schema –, bleek het superieure effect van deze effectievere regimes veel groter bij patiënten met een ER – mammacarcinoom in vergelijking met patiënten met een ER + tumor.<sup>4</sup>

Twee Europese studies onderzochten het effect van toediening van epirubicine monotherapie aan tamoxifen bij postmenopauzale N+ patiënten. Zes kuren epirubicine plus tamoxifen resulteerde in de ICGC studie in een 5-jaars ziektevrije overleving van 74% in vergelijking met 62% in de tamoxifen monotherapie groep.<sup>5</sup> Er was geen significante winst in overleving door de combinatiebehandeling. In deze studie was slechts bij 50% van de patiënten sprake van een ER + tumor terwijl een derde van de patiënten ER – was.

In de FASG 08 studie werden N + patiënten van 65 jaar en ouder behandeld met tamoxifen of tamoxifen in combinatie met wekelijks low-dose epirubicine gedurende 24 weken. Er was geen significant verschil tussen beide armen voor de 6-jaars (ziektevrije-) overleving. In de multivariaat analyse was het relatieve risico op een recidief hoger (1.93) voor tamoxifen als monotherapie. In deze studie was bij ongeveer 10% van de patiënten de ER en PgR negatief.<sup>6</sup>

In de FASG 02 en 07 studies werden postmenopauzale ER + patiënten met een N+ tumor behandeld met tamoxifen gedurende 3 jaar of de combinatie van 6 kuren FE(50)C plus concomitant tamoxifen.<sup>7</sup> Uit deze twee studies werden de data van de patiënten met 1-3 positieve klieren gepoold. De 9-jaars ziektevrije overleving is voor de genoemde patiënten categorie significant beter door de combinatiebehandeling (84% vs 72%). De overleving verschilde niet significant in beide armen, wel was er een trend voor een betere overleving voor de tamoxifen plus FEC arm, 86% vs 78%.

Na een mediane follow-up van bijna 5 jaar bleek docetaxel gecombineerd met AC (TAC) effectiever dan FAC zowel bij patiënten met een ER + als ER – mammacarcinoom.<sup>8</sup>

## **Adjuvante chemo-hormonale therapie bij postmenopauzale HR + patiënten met een kliernegatief (N0) mammacarcinoom**

Drie kuren CMF (klassiek) gevolgd door 5 jaar tamoxifen bleek in de IBCSG IX studie niet effectiever dan tamoxifen alleen bij kliernegatieve postmenopauzale patiënten met een ER + tumor.<sup>9</sup> Twee andere studies vonden vergelijkbare resultaten bij deze patiëntencategorie. In de NCIC trial resulteerde de toevoeging van 8 kuren CMF aan 2 jaar behandeling met tamoxifen niet in een verbetering van de overleving<sup>10</sup> en ook in de Ludwig III studie bleek de combinatie van prednison/CMF/tamoxifen gedurende 1 jaar niet effectiever dan prednison/tamoxifen alleen.<sup>11,12</sup>

Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de NSABP B-20 studie voor vrouwen ouder dan 60 jaar met een hormoongevoelige tumor die behandeld waren met 6 kuren CMF (klassiek) in combinatie met tamoxifen.<sup>13</sup> In een update van deze studie na een follow-up van 12 jaar bleek de winst door de toevoeging van CMF aan tamoxifen omgekeerd evenredig met de ER-concentratie van de tumor.<sup>14</sup>

## Conclusie

Retrospectief onderzoek van studies met een lange follow-up toont dat postmenopauzale N0 patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom weinig tot geen baat hebben van de toevoeging van chemotherapie aan de standaard behandeling van desstijds met tamoxifen. Ook voor postmenopauzale N+ patiënten met beperkte kliermetastasering lijkt de extra winst door de toevoeging van chemotherapie beperkt, vooral bij de patiënten met een hoge expressie van de ER. Onduidelijk is vooral nog welk gehalte van ER-expressie het weglaten van chemotherapie rechtvaardigt en welke andere prognostische factoren meegewogen dienen te worden in deze beslissing. Ook zijn er nog geen gegevens over het nut van toevoeging van chemotherapie voorafgaand aan behandeling met aromataseremmers, welke categorie geneesmiddelen efficiënter is dan tamoxifen. De St Gallen Consensus 2005 stelt de hormoongevoeligheid van de tumor centraal bij de therapiekeuze en beschrijft criteria voor de weging van endocrien responsief of onzeker endocrien responsief (Tabel II).<sup>15</sup> In de nieuwe Nederlandse consensus "Behandeling mammacarcinoom" van 2007 zullen we deze nieuwe gegevens moeten meewegen. Moleculaire markers zoals genexpressie-arrays kunnen behulpzaam zijn zodra de reproduceerbaarheid van de assay hoog is.

Tabel II

Features indicative of uncertainty of endocrine responsiveness:
• Low levels of steroid hormone receptor immunoreactivity (usually considered as <10% of cells positive)
• Lack of progesterone receptors (PgR) [irrespective of the expression of estrogen receptors (ER)]
• Features suggesting potential resistance to particular endocrine therapies (e.g. HER2/neu overexpression and tamoxifen)
• A high number of involved lymph nodes
• High tumor levels of urokinase-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor type I (uPA/PAI-I)
• Increased proliferation markers

## Referenties

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTGC). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717
2. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1385-94.
3. K. Albain, W. Barlow and F. O'Malley et al., Concurrent CAFT versus sequential CAF-T chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc SABCS 88* (2004), p. 1 [Abstract 37].
4. D.A. Berry, C. Cirrincione, I.C. Henderson et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *Jama*, 2006;295:1658-67.
5. J.A. Wils, J.M. Bliss and M. Marty et al., Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node positive postmenopausal patients with breast cancer: a randomized trial of International Collaborative Cancer group, *J Clin Oncol* 1999; 17: 1988-1998.
6. P. Fargeot, J. Bonnetterre, H. Roché et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus Tamoxifen versus Tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:4622-30.
7. M. Namer, P. Fargeot, H. Roché et al. Improved disease-free survival with epirubicin-based chemoendocrine adjuvant therapy compared with tamoxifen alone in one to three node-positive, estrogen-receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients: results of French Adjuvant Study Group 02 and 07 trials. *Ann Oncol* 2006; 17:65-73.
8. M. Martin, T. Pienkowski, J. Mackey et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *NEJM* 2005; 352:2302-13.

9. M. Colleoni, S. Li, R. Gelber et al. Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer : role of endocrine responsiveness of the tumor. *Ann Oncol* 2005; 16:716-25.
10. Kl Pritchard, AH Paterson, S.Fine, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2302–11.
11. Ludwig Breast Cancer Study Group. Randomised trial of chemo-endocrine therapy, endocrine therapy, and mastectomy alone in postmenopausal patients with operable breast cancer and axillary node metastasis. *Lancet* 1984; 1:1256–60.
12. A. Goldhirsch, M. Castiglione and R.D. Gelber, Adjuvant chemo-endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer and axillary-node metastases [letter]. *Lancet* 1990; 335: 1099–1100.
13. B. Fisher, J. Dignam and N. Womark et al., Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer, *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1673–82
14. B. Fisher, J. Jeong, J. Bryant, S. Anderson, J. Dignam, E. Fisher, N. Wolmark Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364:858-68.
15. A. Goldhirsch, J.H. Glick, R.D. Gelber et al., Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16:1569-83.

## Notities

## Notities



# Ovariële uitschakeling bij pre-menopauzale vrouwen, hoe en waarom?

E. Boven

VU medisch centrum, Amsterdam

Hoe nuttig is het uitschakelen van functionele ovaria bij vrouwen met hormoonreceptorpositief mammacarcinoom, in geval van gemetastaseerde ziekte of in de adjuvante setting? Of met andere woorden, levert een postmenopauzale status winst op in de zin van een verbeterde progressie-/ziektvrije en zelfs verbeterde overleving?

De huidige richtlijnen (versie 3.0) voor hormonale therapie bij premenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom luiden: 'Patiënten met een gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. Dit geldt ook indien de receptorstatus onbekend is. Bij snelle progressie, met name bij viscerale metastasen, verdient chemotherapie de voorkeur. In de eerste lijn wordt indicatie van de postmenopauzale status geadviseerd in combinatie met tamoxifen, in de tweede lijn (postmenopauze is geïnduceerd) een aromataseremmer. De responskans op eerstelijns hormonale therapie varieert van  $\pm 30\%$  bij ER+/PgR- tumoren tot  $\pm 70\%$  bij ER+/PgR+ tumoren. De mediane duur van de respons is 12-18 maanden.'

In geval van adjuvante systemische hormonale therapie bij premenopauzale vrouwen luiden de huidige richtlijnen: 'Adjuvante hormonale therapie voor premenopauzale hormoongevoelige patiënten bestaat uit (al dan niet door chemotherapie) geïnduceerde uitval van de ovariële functie, tamoxifen of beide. Er zijn onvoldoende gegevens voor superioriteit van één van deze modaliteiten, noch over de optimale duur van de ovariële uitval of tamoxifen behandeling. Geadviseerd wordt om te streven naar minimaal 5 jaar therapie. Dit betekent dat bij door chemotherapie of door LH-RH geïnduceerde uitval van de ovariële functie regelmatig controle van FSH en oestradiolspiegels op handhaving van het effect moet plaatsvinden. Er zijn nog geen studies die het effect van uitschakeling van de ovariële functie door een LH-RH analoog met sequentiële behandeling met tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer hebben onderzocht. Ook ontbreken nog gegevens over de combinatie van een LH-RH analoog met een aromataseremmer bij premenopauzale patiënten.'

Verschillende internationale trials zullen op termijn een antwoord geven op de te verwachten winst van ovariële functiesuppressie in de adjuvante setting. De SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) onderzoekt de vraag of ovariële functiesuppressie (triptoreline, chirurgische ablatie of ovariële bestraling – hiervoor wordt gestratificeerd) toegevoegd aan tamoxifen of in combinatie met exemestane winst oplevert na al dan niet adjuvante chemotherapie ten opzichte van tamoxifen alleen bij vrouwen met nog intacte ovariële functie. De TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) includeert eenzelfde populatie vrouwen, waarbij ovariële functiesuppressie (triptoreline) plus tamoxifen wordt vergeleek met ovariële functiesuppressie plus exemestane. De PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial) onderzoekt het verschil in effectiviteit tussen ovariële functiesuppressie (triptoreline, chirurgische ablatie of ovariële bestraling – hiervoor wordt gestratificeerd) plus tamoxifen of plus exemestane al of niet voorafgegaan door adjuvante chemotherapie (stratificatie voor schema zonder anthracycline of taxaan vs schema met anthracycline of taxaan). De PROMISE trial (PRemenopausal Optimal Management IX Endocrine therapy) onderzoekt of optimale endocriene therapie bestaande uit ovariële functiesuppressie plus anastrozol gelijkwaardig is aan chemotherapie gevolgd door optimale endocriene therapie. Bij alle trials wordt uitgegaan van 5 jaar adjuvante hormonale therapie.

Aangezien ovariële uitschakeling op dit moment nog niet tot de standaard adjuvante behandeling van receptorpositief mammacarcinoom behoort, wordt deelname aan een klinische trial aanbevolen. In de adjuvante setting bij hormoongevoelig mammacarcinoom is er winst te behalen van ovariële uitschakeling, maar bij welke patiëntengroepen? En als ovariële uitschakeling is geïndiceerd, op welke manier gaan we dit doen? Welke aanwijzingen zijn er dat ovariële functiesuppressie zinvol is:

- 1) Chemotherapie geïnduceerde amenorrhoe lijkt verantwoordelijk te zijn voor een belangrijk aandeel in de winst in overleving bij hormoonreceptor positief mammacarcinoom.
- 2) Met de huidige inzichten in de moleculaire biologie van hormoonreceptor positief mammacarcinoom blijken subtypes te bestaan, die worden geassocieerd met een verschillende prognose. Zo zijn er aanwijzingen voor tamoxifenresistentie bij tumoren met gelijktijdige overexpressie van HER2/neu, maar

ook bij ER+/PgR- tumoren. Zulke vrouwen zouden beter gebaat zijn bij ovariële functiesuppressie in combinatie met een aromataseremmer, dan bij tamoxifen. Bij postmenopauzale vrouwen wordt al aangegeven dat een aromataseremmer de voorkeur heeft als adjuvante hormonale behandeling bij hormoonreceptorpositief HER2/neu positief mammacarcinoom.

### **Hormoonreceptorpositief mammacarcinoom en premenopauzaal: bijdrage van ovariële functiesuppressie?**

In de ZEBRA trial werd CMF (6 cycli) vergeleken met Zoladex (2 jaar) als adjuvante behandeling bij pre-/perimenopauzale vrouwen met lymfeklierpositief hormoongevoelig mammacarcinoom. Er was geen verschil in ziektevrije overleving, noch in overleving<sup>(1,2)</sup>. Meerdere studies hebben deze bevindingen bevestigd. De Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5 bestudeerde CMF (6 cycli) vs Zoladex (3 jaar) plus tamoxifen 5 jaar bij stadium I en II mammacarcinoom<sup>(3)</sup>. In deze studie was er een verbeterde ziektevrije en lokale 'recurrence'vrije survival voor de hormonale arm. In een meta-analyse van vier studies bij gemetastaseerd mammacarcinoom van de combinatie Zoladex plus tamoxifen vs Zoladex alleen (totaal 506 vrouwen) was er een voordeel in progressievrije overleving en totale overleving voor de combinatie<sup>(4)</sup>. De IBCSG behandelde 1063 vrouwen met lymfekliernegatief mammacarcinoom met adjuvant CMF (6 cycli), CMF plus 18 maanden Zoladex of Zoladex alleen gedurende 24 maanden, waarbij de sequentiële behandeling bij receptorpositief mammacarcinoom een niet-significante verbetering in de ziektevrije overleving opleverde<sup>(5)</sup>. Dit verschil werd met name veroorzaakt door de subgroep vrouwen ≤39 jaar (hazard ratio 0,34; betrouwbaarheidsinterval 0,14-0,97, P=0,02). De recent gepubliceerde adjuvante studie INT 0101 (E5188) bij 1503 lymfeklierpositieve vrouwen behandeld met CAF (6 cycli), CAF (6 cycli) gevolgd door 5 jaar Zoladex elke 4 weken (CAF-Z) of CAF (6 cycli) gevolgd door Zoladex en 5 jaar tamoxifen (CAF-ZT) liet zien dat de toevoeging van tamoxifen aan CAF-Z de tijd tot terugkeer van ziekte en de ziektevrije overleving verbeterde, maar niet de overleving<sup>(6)</sup>. Retrospectieve subgroep analyse gaf aan dat vooral vrouwen <40 jaar baat hadden bij de toevoeging van Zoladex.

De winst van ovariële functiesuppressie bij jonge vrouwen moet worden geplaatst in het kader van het voordeel van chemotherapie-geïnduceerde persisterende amenorrhoe bij de oudere premenopauzale vrouw<sup>(7)</sup>. In de NCI CTG MA.5 trial werd na standaard CMF (6 cycli) minder amenorrhoe waargenomen dan na intensief CEF als adjuvante behandeling van vrouwen met lymfeklierpositief mammacarcinoom, maar 12 maanden na de staken lagen de percentages in beide groepen rond 70%<sup>(8)</sup>. Bij de vrouwen met een receptorpositief mammacarcinoom was amenorrhoe bij 12 maanden vanaf de start van de chemotherapie significant gerelateerd aan een betere ziektevrije (hazard ratio 0,51; betrouwbaarheidsinterval 0,31-0,82, P=0,005) en overleving (hazard ratio 0,40; betrouwbaarheidsinterval 0,22-0,72, P=0,002)<sup>(8)</sup>. De IBCSG rapporteerde onlangs dat in de studie bij lymfeklierpositief ER+ mammacarcinoom amenorrhoe door adjuvante chemotherapie een significant verbeterde ziektevrije overleving opleverde ongeacht het gebruik van tamoxifen (hazard ratio voor amenorrhoe vs geen amenorrhoe 0,61; betrouwbaarheidsinterval 0,44-0,86, P=0,004)<sup>(9)</sup>. Genoemde studies geven aan, dat ovariële functiesuppressie een plaats heeft bij receptorpositief mammacarcinoom, zowel in de gemetastaseerde als in de adjuvante setting. Bij vrouwen met een grote kans op recidief moet naast adjuvante chemotherapie en tamoxifen en persisterende menses derhalve worden overwogen om een postmenopauzale status te induceren.

### **Mammacarcinoom met HER2/neu overexpressie of met ER+/PgR-**

Bij een gering aantal patiënten met hormoongevoelig mammacarcinoom wordt HER2/neu overexpressie aangetroffen. Het is met name bij deze tumoren dat tamoxifen als een agonist kan optreden en dat dit de reden is voor de slechte response<sup>(10-12)</sup>. De klassieke signaleringsroute van oestrogeenbinding aan de receptor leidt tot activatie van genen met oestrogeen 'response elements' in de promotor. Co-activatoren doen de transcriptie toenemen, terwijl co-repressoren de transcriptie doen afnemen. Tamoxifen is een selectieve oestrogeen receptor modulator; het kan op verschillende manieren de activiteit van oestrogeen beïnvloeden. Remming van de klassieke signaleringsroute in mammacarcinoomcellen leidt tot groeiremming, terwijl bijv. in de uterus agonistische activiteit wordt bewerkstelligd. Dat bij HER2/neu overexpressie tamoxifen als een agonist kan optreden, heeft vooral zijn oorzaak in een veranderde actie tussen de co-regulatorische moleculen en de aanwezigheid van andere actieve groeisignaleringsroutes. Inmiddels is in verschillende studies gebleken dat patiënten met HER2/neu overexpressie en hormoongevoelig mammacarcinoom een betere respons hebben op een aromataseremmer dan op tamoxifen (Tabel 1).

**Tabel 1. Tumorrespons op neoadjuvante behandeling met een aromataseremmer of met tamoxifen bij HER2/neu overexpressie**

Studie	Respons percentage			
	Aromataseremmer		Tamoxifen	
	Aantal ptn	%	Aantal ptn	%
Ellis en anderen (13)				
ER+ èn HER2/neu +	15/17	88	apr-19	21
ER+ èn HER2/neu -	55/101	59	42/100	42
Smith en anderen (14)				
ER+ èn HER2/neu +	07-dec	58	jun-22	27
ER+ èn HER2/neu -	28/68	41	64/137	47
Zhu en anderen (15)				
ER+ èn HER2/neu +	dec-16	75	ND	ND
ER+ èn HER2/neu -	jul-20	35	ND	ND

Patiënten met een ER+/PgR- mammacarcinoom hebben een slechtere respons op tamoxifen dan ER+/PgR+ tumoren. In het verleden werd de voorspellende waarde van PgR op een respons toegeschreven aan de afhankelijkheid van PgR expressie van ER activiteit en dat afwezigheid van PgR een niet-functionele ER signaleringsroute weergeeft en dus hormoonresistentie. Huidig moleculair-biologisch inzicht in ER+/PgR-tumoren suggereert echter, dat andere groeifactoren PgR spiegels kunnen onderdrukken (16). Hiertoe behoort niet alleen de HER2/neu signaleringsroute, maar ook het epidermale groeifactor receptor (EGFR) complex. Een retrospectieve subgroep analyse van de ATAC trial laat zien dat recidief optrad bij 7,6% vrouwen met een ER+/PgR+ mammacarcinoom na 47 maanden follow-up, terwijl dit 14,8% was bij vrouwen met een ER+/PgR- mammacarcinoom (verschil overigens niet significant). De slechtere uitkomst bij ER+/PgR- patiënten trad vooral op bij de groep vrouwen die tamoxifen kregen in vergelijking met de anastrozol behandelde groep (16). Bovenstaande informatie over de mogelijkheid van tamoxifenresistentie bij HER2/neu overexpressie kan kennelijk dus ook optreden bij ER+/PgR- mammacarcinoom zonder HER2/neu overexpressie. Genexpressie profielen lijken al verschillen te kunnen aangeven bij receptorpositief mammacarcinoom, welke vrouwen het meeste baat hebben bij chemotherapie, welke met name baat hebben bij hormonale therapie en welke vorm hierbij moet worden ingezet (7).

### **Premenopauze en indicatie voor uitschakelen van ovariële functie: hoe?**

Bij vrouwen met hormoonreceptorpositief mammacarcinoom en HER2/neu overexpressie en wellicht ook bij ER+/PgR- mammacarcinoom (16) is een aromataseremmer eerste keus, waarom ovariële functiesuppressie nodig is. Bij jonge vrouwen met een ER+/PgR+ mammacarcinoom en een hoog risico op terugkeer van ziekte na adjuvante chemotherapie, kan bij persisterende menses worden overwogen om naast tamoxifen ook Zoladex voor te schrijven. Uitschakelen van ovariële functie is geïndiceerd bij het gemetastaseerde mammacarcinoom, daar er aanwijzingen zijn voor een verbeterde overleving in combinatie met tamoxifen (4). Verschillende manieren kunnen leiden tot ovariële uitschakeling: ovariële ablatie (verwijdering, bestraling) of ovariële suppressie (LH-RH analoog) (17). Ovariëctomie, meestal laparoscopisch mogelijk, leidt tot 100% afname van oestrogeenspiegels tot postmenopauzale waarden. Met name bij gemetastaseerd mammacarcinoom heeft deze ingreep de voorkeur boven een LH-RH analoog, aangezien deze het meest kosteneffectief is. Bestraling van beide adnexeën wordt vrijwel niet meer uitgevoerd. De effectiviteit is dosis- en leeftijdsafhankelijk. Vooral bij jonge vrouwen kan falen van de behandeling oplopen tot 35%. Chemische suppressie door toediening van een LH-RH analoog, Zoladex is geregistreerd voor gemetastaseerd mammacarcinoom, heeft de voorkeur wanneer tijdelijke ovariële functiesuppressie wordt nagestreefd. Circulerende oestrogenen zullen na 2 à 3 weken dalen. Hoewel bij het staken van Zoladex de menstruaties kunnen terugkeren lijkt de kans op fertiliteit verminderd (17,18). Overigens bleek bij 100 premenopauzale vrouwen (gemiddeld 43 jaar, range 27-50 jaar), die gelijktijdig met chemotherapie (CMF of anthracycline-bevattende therapie) een LH-RH analoog kregen toegediend, dat bij alle vrouwen <40 jaar de menstruaties terugkeerden en bij 56% van de vrouwen ≥40 jaar (19). Op deze wijze zou de ovariële functie kunnen worden beschermd tegen de nadelige effecten van chemotherapie bij vrouwen met kinderwens. Belangrijk om rekening mee te houden is dat staken van ovariële functiesuppressie kan leiden tot stijgende oestrogeenspiegels, die theoretisch latente hormoongevoelige tumorcellen stimuleren tot groei.

## Is een door chemotherapie geïnduceerde ovariële functiesuppressie adequate therapie?

Veel vrouwen met receptorpositief mammacarcinoom zullen na adjuvante chemotherapie amenorrhoe ontwikkelen. De kans op amenorrhoe is gemiddeld 68% na CMF (33%-81% na 6 cycli) en 43% na standaard AC (4 cycli), maar lijkt weer toe te nemen tot 75% met toevoeging van paclitaxel (4 cycli)<sup>(17)</sup>. Vooral bij jongere vrouwen (<40 jaar) is de kans groot dat de ovariële functie terugkeert. Bij 595 vrouwen in de leeftijd van 20-45 jaar was de kans op terugkeer van menstruaties het grootst binnen het eerste jaar na afsluiten van chemotherapie<sup>(20)</sup>. In een recent onderzoek bij 45 vrouwen  $\geq 40$  jaar die amenorrhoe ontwikkelden door chemotherapie en vervolgens een aromataseremmer kregen bleek bij 12 vrouwen (mediane leeftijd 44 jaar) de ovariële functie terug te keren<sup>(21)</sup>. Aangezien aromataseremmers ook worden gebruikt om ovulatie te induceren bij premenopauzale vrouwen<sup>(22)</sup>, zou dit mogelijk het herstel van functie kunnen bevorderen. Oestradiol, LH en FSH moeten regelmatig worden gemeten om een beeld te krijgen van de ovariële status, daar eenmalige waarden de functie in de tijd niet weergeven. Een advies gegeven door Smith en anderen<sup>(21)</sup> luidt: a) geef vrouwen jonger dan 40 jaar geen aromataseremmer alleen, b) als bij vrouwen ouder dan 40 jaar niet regelmatig oestradiolspiegels gemeten kunnen worden en oestrogeendepletie is gewenst: zorg dan voor adequate ovariële functiesuppressie, c) als bij vrouwen ouder dan 40 jaar normale FSH en LH spiegels aanwezig zijn en estradiol is  $>20$  pmol/l dient ovariële functiesuppressie te worden toegepast in geval van een aromataseremmer; d) als bij vrouwen ouder dan 40 jaar hoge LH en FSH en lage estradiol waarden ( $<20$  pmol/l) worden gemeten, dient in geval van een aromataseremmer het estradiol frequent te worden bepaald (gedurende minstens 6 maanden) om zeker te zijn van waarden  $<10$  pmol/l en dus van een persistente postmenopauzale status. Ook dienen vrouwen in de laatste categorie hun arts in te lichten, wanneer opvliegers verdwijnen of er ontstaat een menstruatie.

## Conclusies

Wanneer premenopauzale vrouwen met mammacarcinoom in aanmerking komen voor een aromataseremmer gaat de voorkeur uit naar chirurgische ablatie in de gemetastaseerde setting. In de adjuvante setting is de waarde van ovariële functiesuppressie niet uitgekristalliseerd; met name is nog niet duidelijk welke subgroepen patiënten hiervoor in aanmerking komen. Deelname aan een trial is derhalve gewenst. Bij hoog risico vrouwen die na adjuvante chemotherapie nog functionele ovaria houden, kan uitschakeling worden overwogen in combinatie met tamoxifen bij ER+/PgR+ mammacarcinoom en in combinatie met een aromataseremmer bij HER2/neu overexpressie of ER+/PgR- mammacarcinoom. Vooralsnog wordt geadviseerd om adjuvante hormonale therapie, en dus ook ovariële uitschakeling, gedurende 5 jaar voort te zetten, maar hiervoor is geen bewijs. Rekening moet worden gehouden met de lange termijn bijwerkingen van ovariële uitschakeling. De meest genoemde bijwerkingen zijn hypertensie, diabetes, botverlies en gewichtstoename; al deze bijwerkingen moeten in beschouwing worden genomen wanneer volgens u een vrouw kandidaat is voor ovariële functiesuppressie in het kader van de adjuvante behandeling van hormoongevoelig mammacarcinoom.

## Referenties

1. Jonat W, Kaufmann W, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-4635
2. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analysis from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-1717
3. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-4627
4. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353
5. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2003;95:1833-1846

6. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982
7. Krop IE and Winer EP. Ovarian suppression for breast cancer: an effective treatment in search of a home. *J Clin Oncol* 2005;23:5869-5872
8. Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhoe during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study – NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol* 2005;23:6002-6008
9. International Breast Cancer Study Group. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph-node positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24:1332-1341
10. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005;23:1616-1622
11. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocrine-related cancer* 2004; 11:643-658
12. Jordan VC. Is tamoxifen the Rosetta stone for breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:338-340
13. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3808-3816
14. Smith I, Dowsett M. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:S6, abstract
15. Zhu L, Chow LW, Loo WT, et al. Her2/neu expression predicts the response to anti-aromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant trial. *Clin Cancer Res* 2004;10:4639-4644
16. Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7721-7735
17. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *The Oncologist* 2004; 9:507-517
18. Anderson RA, Themmen APN, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reproduction* 2006; in press.
19. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone-analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast cancer. *Cancer* 2006;106:514-523
20. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-1051
21. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoe: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24:2444-2447
22. Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:760-771

## Notities

## Notities

# Gemzar, sterk in de combinatie



**Verkorte productinformatie GEMZAR® Samenstelling:** 1 flacon bevat gemcitabinehydrochloride overeenkomend met of 200 mg of 1 g gemcitabine. **Farmaceutische vorm:** poeder voor infusievloeistof. **Therapeutische indicaties en dosering:** Voor de eerste lijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. 1a) *Monotherapie:* De aanbevolen dosis is 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine, d.m.v. intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, éénmaal per week gedurende 3 weken, gevolgd door één week rust. Deze cyclus wordt dan herhaald. 1b) *Combinatietherapie:* Gemcitabine kan worden gecombineerd met cisplatine in een drie- of in een vierwekelijks schema. Bij het driewekeleijks schema is de aanbevolen dosis 1250 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine, d.m.v. intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, op dag 1 en 8 gedurende een cyclus van 21 dagen. Bij het vierwekeleijks schema is de aanbevolen dosis 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine, d.m.v. intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, op dag 1, 8 en 15 gedurende een cyclus van 28 dagen. Voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas: De aanbevolen dosis is 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine, d.m.v. intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, éénmaal per week gedurende maximaal 7 weken, gevolgd door één week rust. Opvolgende cycli: éénmaal per week gedurende drie weken, gevolgd door één week rust. Voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd blaascarcinoom: Op dag 1 wordt gegeven: gemcitabine in een aanbevolen dosering van 1000 mg/m<sup>2</sup>, toegediend door middel van een langzaam intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door cisplatine in een aanbevolen dosering van 70 mg/m<sup>2</sup>. De cisplatine dosering van dag 1 kan worden verschoven naar dag 2. Op dag 8 en 15 wordt toediening van gemcitabine in een aanbevolen dosering van 1000 mg/m<sup>2</sup> herhaald. De cyclus duurt 28 dagen. Een klinisch onderzoek liet zien dat met een dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatine meer myelosuppressie optreedt in combinatie met paclitaxel, voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal terugkerend of gemetastaseerd mammacarcinoom, die na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie recidiveren. Eerdere chemotherapie moet een anthracycline hebben bevat, tenzij dit klinisch gecontraïndiceerd was in combinatie met carboplatin, voor de behandeling van patiënten met terugkerend carcinoom van het ovariumepitheel, die na meer dan 6 maanden na platina bevattende therapie recidiveren: gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van iedere cyclus van 21 dagen. Na gemcitabine wordt op dag 1 carboplatin gegeven behorend bij een streefwaarde van de AUC van 4,0 mg/ml•min. Verlaging van de dosering kan worden toegepast voorafgaand aan of gedurende elke cyclus op geleide van de mate van toxiciteit die de patiënt tijdens de behandeling ervaart. De arts kan de dosering op basis van de toxiciteit verlagen. Voor iedere toediening moeten trombocyten, leukocyten en granulocyten worden bepaald. Tevens periodiek de lever- en nierfunctie bepalen, inclusief lichamenlijk onderzoek. Kan op een poliklinische/dagbehandeling basis worden toegediend. **Oudere patiënten:** goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Geen aanwijzing voor dosisaanpassing. **Afgenomen lever- en nierfunctie:** Voorzichtig bij gebruik door patiënten met leverinsufficiëntie of met een verminderde nierfunctie. **Kindren:** niet onderzocht. **Contra-indicaties:** bekende overgevoeligheid, en tijdens de zwangerschap en lactatie. **Waarschuwingen:** Verlenging van infusieduur en toegenomen doseringsfrequentie kunnen de toxiciteit verhogen. Gemcitabine kan beenmergsuppressie (leukopenie, trombocytopenie en anemie) veroorzaken. **VOORZORGSMATREGELLEN:** *Algemeen* – Patiënten intensief controleren en laboratoriumfaciliteiten moeten aanwezig zijn. *Zwangerschap* - Zowel bij gebruik door de man als door de vrouw dienen tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen te worden genomen. *Laboratoriumtests* - De therapie dient voorzichtig te worden gestart bij patiënten met een gecompromitteerde beenmergfunctie. Evenals bij andere cytostatica, bestaat de mogelijkheid van cumulatieve beenmergsuppressie in geval van combinatie, of sequentieel toepassen, van cytostatica. Voor iedere toediening het aantal bloedcellen bepalen. Uitstel of aanpassing van de therapie overwegen indien geneesmiddel-geïnduceerde beenmergsuppressie optreedt. **Interacties:** Gemcitabine heeft radiosensibiliserende activiteit. In studies is toxiciteit waargenomen in de vorm van ernstige en potentieel levensbedreigende mucositis, oesofagitis en pneumonitis. **Bijwerkingen:** HEMATOLOGISCHE: Anemie, leukopenie en trombocytopenie (meestal mild tot matig). Trombocytosis is ook vaak gemeld. GASTROINTESTINALE: Afwijking in levertransaminasen, over het algemeen mild en voorbijgaand. Misselijkheid en misselijkheid met braken. RENALE: Milde proteinurie en hematurie, zelden klinisch significant, en in het algemeen niet geassocieerd met een verandering van het serumcreatinine of de serumureum spiegel. Enkele gevallen van nierfalen. Hemolytisch uremisch syndroom is zelden gemeld. ALLERGISCHE: Huiduitslag soms gepaard met pruritus. Zeldzaam schilfering, blaasjesvorming en ulceratie. Een anafylactische melding ontvangen. RESPIRATOIR: Bronchospasme en dyspnoe. Zelden zijn gemeld pulmonaal oedeem, interstitiële pneumonitis of adult respiratoir distress syndroom. ANDERE EFFECTEN: Influenza-achtig beeld, koorts, hoofdpijn, rugpijn, rillingen, myalgie, asthenie en anorexie zijn de meest gemelde symptomen. Hoesten, rhinitis, malaise, transpireren, slaperigheid zijn ook gemeld. Koorts en asthenie ook als geïsoleerd symptoom. Alopecia (meestal gering), slaperigheid, diarree, orale bijwerkingen (voornamelijk pijn en erythema) en obstipatie. CARDIOVASCULAIR: Oedeem/perifeer oedeem bij ongeveer 30% gemeld waarvan enkele gevallen in het gelaat en in de longen. Een klein aantal gevallen van hypotensie en een aantal gevallen van myocardinfarct is gemeld. Hartfalen is zeer zelden gemeld. Aritmieën (voornamelijk supraventriculair) zijn gemeld. **Registratiehouder:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, tel. (030) 602 58 00. Voor meer informatie verwijzen wij naar de geregistreerde IB-tekst. Raadpleeg voor gebruik de bijsluiter. **Datum versienummer:** 17 augustus 2004. **Prijs:** zie Z-index. **Afleverstatus:** U.R. **RVG-nummer:** RVG 17854. **Referenties:** 1) Albain et al. ASCO 2004, #510

260110/01/0985

Lilly Oncology

Lilly