

Programmacommissie

Prof. dr. D.T. Sleijfer, voorzitter

Dr. E.W. Muller, vice-voorzitter

Dr. L.V. Beerepoot

Drs. M.M.E.M. Bos

Prof. dr. V. Cocquyt

Prof. dr. J. De Grève

Dr. J.E.A. Portielje

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

Prof. dr. J.B. Vermorken

Dr. L.T. Vlasveld

Prof. dr. E.E. Voest

Dr. H. Wildiers



www.nvmo.org

De Oncologiedagen worden ondersteund door:

Belgische Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

A woman with dark hair, smiling broadly, wearing an orange long-sleeved top with ruffles and a mustard-colored skirt. She is standing against a plain white background.

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

DAN WEET JE WAT JE DOET

Arimidex[®]
anastrozol

Toelichting

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

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

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

Daarnaast zal de behandeling van het extra pulmonaal kleincellig carcinoom besproken worden, komt de behandeling van uitgemetastaseerd melanoom aan de orde en zal het beleid bij blaascarcinoom gepresenteerd worden. Ook zal in de Capita selecta sessie aandacht geschonken worden aan dilemma's bij de behandeling van angiogeneseremmers.

In de supportive care sessie worden onderwerpen omtrent de risico's van vaccinatie bij chemotherapie en gewichtsverlies bij kanker behandeld. Tevens wordt er aandacht besteed aan chirurgische mogelijkheden bij behandeling van botmetastasen in de wervelkolom. Bij nieuwe ontwikkelingen zullen als voorspeller van respons PET en circuleerde tumor- en endotheelcellen aan de orde komen.

Het debat voor het aperitief wordt dit jaar vervangen door een voordracht over de farmaco-economie van oncologische middelen .

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

Doelgroep

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

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 9 OKTOBER 2008

- 09.55 Opening
D.T. Sleijfer, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Tractus digestivus
Voorzitters: C.J.A. Punt, D.J. Richel
- 10.00 Adjuvante behandeling bij stadium 2 coloncarcinoom en rectumcarcinoom
M. Peeters, UZ Gent
- 10.30 Consequenties van CAIRO voor de praktijk
M. Koopman, UMC St. Radboud, Nijmegen
- 11.00 Behandeling van het uitsluitend naar de lever gemetastaseerd colorectaal carcinoom
E.E. Voest, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 11.30 **Pauze**
- Capita selecta
Voorzitters: E.W. Muller, E.E. Voest
- 12.00 Extrapulmonaal kleincellig carcinoom
A.M.E. Walenkamp, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 12.30 Is er een behandeling voor het gemetastaseerd melanoom?
A.J.M. van den Eertwegh, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- 13.00 **Lunch**
- 14.00 Neo-adjuvante versus adjuvante chemotherapie bij blaascarcinoom
S. Rottey, UZ Gent
- 14.30 Angiogeneseremmers, hoe lang doorgaan bij stabiele ziekte. Heeft doorgaan bij progressie zin?
J.H.M. Schellens, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- 15.00 **Pauze**
- 15.30 Voorzitter: V. Cocquyt
Casus voor de Professoren
- 17.00 **Pauze**
- 17.15 Voorzitter: V. Cocquyt
Farmaco-economie van Oncologische middelen
Geen Sinterklaas zonder Zwarte Piet
B.A. van Hout, Pharmerit Ltd., York, Engeland
- 17.45 **Aperitief**
- 19.00 **Diner**
- 22.00 **Borrel**

VRIJDAG 10 OKTOBER 2008

08.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

09.30 Koffie

Supportive care

Voorzitters: S. Van Belle, E. Boven

09.45 (Griep)vaccinatie: ook voor de oncologische patiënt?
A.M.T. van der Velden, Tergooiziekenhuizen, Hilversum

10.15 Het anorexie-cachexie syndroom en gewichtsverlies bij kanker
W. Distelmans, VUB Brussel

10.45 Chirurgische mogelijkheden bij behandeling van botmetastasen in wervelkolom en femora, humeri
P.D.S. Dijkstra, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

11.15 Pauze

Nieuwe ontwikkelingen

Voorzitter: J.J.M. van der Hoeven, J. De Grève

11.45 Uitreiking van de Pieter De Mulder Prijs

12.00 2 winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar

12.30 PET als voorspeller van respons en consequenties voor therapie
S. Stroobants, UZ Antwerpen

13.00 Circulerende tumor- en endotheelcellen; nieuwe surrogaatmarkers?
S. Sleijfer, Erasmus Medisch Centrum, Daniël den Hoed, Rotterdam

13.30 Lunch

Mammacarcinoom

Voorzitters: S. Rodenhuis, J.W.R. Nortier

14.30 Controle op postmenopausale status tijdens hormonale therapie: bij wie, hoe, hoe vaak, hoe lang
P. Neven, UZ Leuven

15.00 Borstkanker bij ouderen: anders behandelen?
H. Wildiers, UZ Leuven

15.30 Anthracyclines in de adjuvante behandeling: end of an era?
L.T. Vlasveld, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

16.00 Moet iedereen dan nu een taxaan hebben in adjuvante setting?
V.C.G. Tjan-Heijnen, academisch ziekenhuis Maastricht

16.30 Sluiting
J.J.M. van der Hoeven, Medisch Centrum Alkmaar



Inhibiting receptors from the inside gives hope for life outside

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



GlaxoSmithKline
Oncology

www.gsk.nl

MM GRENSVERLEGGEN



VELCADE biedt nu een extra behandeloptie in de eerste lijn

VELCADE is in combinatie met melfalan en prednison geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die niet in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie met een beenmergtransplantatie.

VELCADE
(bortezomib) GRENSVERLEGGEN

www.velcade.nl

Algemene informatie

Datum	Donderdag 9 en vrijdag 10 oktober 2008		
Locatie	Hotel en Congrescentrum Papendal Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg) 6816 VD Arnhem Tel. +31 (0)26 - 483 79 11		
Accreditatie	De Oncologiedagen 2008 zijn geaccrediteerd door de volgende verenigingen: - Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) met 12 punten - Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met 10 punten - Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) met 11 punten - de Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO) zal zorgdragen voor accreditatie in België		
Webcast	De Oncologiedagen 2008 worden integraal (beeld, geluid en slides) opgenomen en achteraf beschikbaar gesteld als e-learning op internet via www.nvmo.org . Voor deze e-learning is accreditatie aangevraagd.		
Inschrijving	Vanaf 15 augustus 2008 is alleen inschrijving mogelijk voor het hoge tarief.		
Kosten	Vanaf 15 augustus 2008		
	Medisch specialisten	EUR	280
	Aios/Anios	EUR	200
	Overige deelnemers	EUR	500
	I-dagsregistratie		
	Medisch specialisten/Aios/Anios		
	donderdag of vrijdag	EUR	165
	Overige deelnemers		
	donderdag of vrijdag	EUR	350
	Aios en Anios dienen een verklaring van hun opleider / werkgever mee te zenden.		
Annulering	Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór 15 augustus 2008 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.		

Bereikbaarheid

Openbaar vervoer: Vanuit station Arnhem: per Connexxion-bus nummer 107 richting Lelystad uitstappen bij halte “West-End”
Voor meer inlichtingen over openbaar in Nederland: telefoon 0900-9292

Papendaltaxi:

Indien u per openbaar vervoer reist kunt u vanaf station NS Arnhem naar Hotel en Congresscentrum Papendal gebruik maken van de speciale Papendaltaxi, à EUR 7,50 per persoon. De Papendaltaxi vindt u aan de Sonbeekzijde van het station. Indien u deze taxi wilt bestellen kunt u bellen naar 026-3640000 (vermeld hierbij dat het om in een Papendaltaxi gaat).

Bij aankomst dient u bij de receptie van Papendal een taxikaartje te kopen en dit aan de chauffeur te geven. Voor de terugreis kunt u de taxi bestellen en een kaartje kopen via de receptie.

Inlichtingen

Voor programma inhoudelijke informatie:

Prof. dr. D.T. Sleijfer

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Medische Oncologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Nederland

Tel: +31 (0)50 - 361 61 61

Voor alle overige informatie

Congress Care

Postbus 440

5201 AK 's-Hertogenbosch

Nederland

Tel +31 (0)73 - 690 14 15

Fax +31 (0)73 - 690 14 17

info@congresscare.com

www.congresscare.com



Hoofdsponsors

AMGEN[®]

Oncology

AstraZeneca

ONCOLOGY



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



GlaxoSmithKline
Oncology



MSD ONCOLOGY

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

◆
ORTHO BIOTECH
EEN DIVISIE VAN JANSSEN-CILAG B.V.



 **Schering-Plough**

Exposanten

Abbott
Agendia
Bristol-Myers Squibb
Cephalon
Lilly
Merck Serono
Mundipharma Pharmaceuticals
PharmaMar
Pierre Fabre Medicament
sanofi-aventis
Therabel Pharma
TopoTarget
Wyeth



YONDELIS®: Een stap voorwaarts in
de behandeling van weke delen sarcoom.



VERS

**nieuws over ons
commitment aan
oncologie vindt
u bij stand nr. 20.**

Pfizer Oncology heet u van harte welkom bij stand nr. 20. Hier kunt u zich op de hoogte stellen van onze laatste innovaties op oncologiegebied én een aantal interessante boeken over oncologie meenemen en/of aanvragen. Bovendien staat er een heerlijke versgeperste fruitmix voor u klaar. We werken graag met u samen aan een gezondere wereld.

Samen werken aan **een gezondere wereld**



Sprekers, voorzitters en commissieleden

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

Drs. M.M.E.M. Bos
Reinier de Graaf Gasthuis
Afd. Interne Geneeskunde
Reinier de Graafweg 3-11
2625 AD DELFT
Nederland

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

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

Prof. dr. J. De Grève
VUB Brussel
Afd. Medische Oncologie
Laarbeeklaan 101
B-1090 BRUSSEL
België

Dr. P.D.S. Dijkstra
Leids Universitair Medisch Centrum
Afd. Oncologische Orthopedie
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN
Nederland

Prof. dr. W. Distelmans
VUB Brussel
Afd. Palliatieve Zorg
Laarbeeklaan 101
B-1090 BRUSSEL
België

Dr. A.J.M. van den Eertwegh
VU Medisch Centrum
Afd. Geneeskundige Oncologie
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
Nederland

Dr. ir. J.J.M. van der Hoeven
Medisch Centrum Alkmaar
Afd. Interne Oncologie
Postbus 501
1800 AM ALKMAAR
Nederland

Prof. dr. B.A. van Hout
Pharmerit Ltd.
Suite 8, Tower House Business Center
Fishergate
YORK YO10 4UA
Engeland

Drs. M. Koopman
UMC St. Radboud
Afd. Medische Oncologie
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Nederland

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

Prof. dr. P. Neven
UZ Leuven
Afd. Medische Oncologie
Herestraat 49
B-3000 LEUVEN
België

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

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

Dr. J.E.A. Portielje
HagaZiekenhuis
Locatie Leyweg
Leyweg 275
2545 CH DEN HAAG
Nederland

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

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

Prof. dr. S. Rodenhuis
Nederlands Kanker Instituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Postbus 90203
1006 BE AMSTERDAM
Nederland

Dr. S. Rottey
UZ Gent
Afd. Medische Oncologie
De Pintelaan 185
B-9000 GENT
België

Prof. dr. J.H.M. Schellens
Nederlands Kanker Insituut /
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afd. Medische Oncologie
Postbus 90203
1006 BE AMSTERDAM
Nederland

Prof. dr. D.T. Sleijfer
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Medische Oncologie
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN
Nederland

Dr. S. Sleijfer
Erasmus MC lokatie Daniël den Hoed
Afd. Medische Oncologie
Postbus 5201
3008 AE ROTTERDAM
Nederland

Prof. dr. S. Stroobants
UZ Antwerpen
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Wilrijkstraat 10
B-2650 EDEGEM
België

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

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

Dr. A.M.T. van der Velden
Tergooiziekenhuizen
Afd. Interne Geneeskunde
Postbus 10016
1201 DA HILVERSUM
Nederland

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

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

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

Dr. A.M.E. Walenkamp
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Medische Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB GRONINGEN
Nederland

Dr. H. Wildiers
UZ Leuven
Afd. Medische Oncologie
Herestraat 49
B-3000 LEUVEN
België

Mammacarcinoom

- Zeer effectief¹
- Ook als rechallenge therapie^{2,3}
- Significant minder cardiotoxiciteit^{1,2,4,5,6}
- Alberts: “nauwelijks haaruitval, misselijkheid en braken”⁷

Maximaal effect, minimale bijwerkingen

 **CAELYX**TM
gepegyleerd doxorubicine

Celgene introduceert een nieuwe benadering van Multipel Myeloom

Risico Management Programma

Een Risico Management Programma maakt deel uit van de behandeling met Revlimid. Alvorens Revlimid te kunnen voorschrijven, dient de behandelaar te beschikken over dit programma. Meer informatie kunt u krijgen bij Celgene B.V., telefoon 030-2844500.

Revlimid in combinatie met dexamethason:*

- Significant verbeterde response (OR 60,6%; CR 15%)^{1,2,3,4+}▼
- Significante verlenging Time To Progression (48,3 wkn)^{1,2,3,4+}▼
- Significant verbeterde overleving (OS 29,6 mnd)¹⁺
- Beheersbaar bijwerkingenprofiel^{1,2,3,4,5}

Productinformatie elders in deze uitgave.

* Revlimid (lenalidomide) in combinatie met dexamethason is geregistreerd voor de behandeling van Multipel Myeloom bij patiënten die tenminste één andere behandeling hebben gehad.

+ Studies versus dexamethason.

▼ Gepoolde data.

Referenties:

1. Weber DM et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. N Eng J Med 2007; 357: 2133-42.
2. Dineen J et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Eng J Med 2007; 357: 2123-32.
3. Officiële Productinformatie Revlimid (lenalidomide), versie juni 2007.
4. The European Medicines Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products (CHMP) assessment report for Revlimid. Document referentie: EME/CHMP/69024/2007. Londen, 22 maart 2007.
5. Richardson PG, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. Blood 2002; 100: 3063-7.

De orale behandeling van Multipel Myeloom*


Revlimid®
(lenalidomide)

Het enige 100% humane monoklonaal antilichaam tegen EGFR
voor de behandeling van mCRC-patiënten met wild-type *KRAS**¹

AMGEN introduceert



Vectibix[®]
(panitumumab)

Vectibix[®] is opgenomen
op de lijst dure geneesmiddelen
(met terugwerkende kracht
vanaf 1 januari 2008)

* na falen fluoropyrimidine,
oxaliplatin en irinotecan bevattende
chemotherapie regimes.

AMGEN
Oncology



Contract Research Organization

SMS-oncology is a CRO that contributes to the overall success of oncology product development by assisting sponsors (innovative pharmaceutical & biotech) and investigators with the design and execution of early-phase clinical development programs and post-registration trials.

www.sms-oncology.com

Contact: h.tissing@sms-oncology.com and c.thuve@sms-oncology.com
Phone number: +31 20 4350580

Connecting Science and Practice

The background features two large, light blue hexagonal outlines. The top hexagon is positioned in the upper left quadrant, and the bottom hexagon is in the lower right quadrant. They are partially cut off by the edges of the page.

Samenvattingen voordrachten Donderdag 9 oktober 2008

Notities

Adjuvante behandeling bij stadium 2 coloncarcinoom en rectumcarcinoom

M. Peeters

Universitair Ziekenhuis Gent, België

Het colorectaal carcinoom is een belangrijk gezondheidsprobleem in onze westerse wereld. Wereldwijd overlijden jaarlijks ongeveer een half miljoen patiënten aan deze ziekte. De meerderheid presenteert met een gelokaliseerde tumor welke met curatieve intentie kan behandeld worden. Ondanks optimale chirurgie is de kans op recidief en/of metastasering reëel. Hierbij bepaalt het pathologische stadium in sterke mate de prognose van de patiënt. De globale, kanker-gerelateerde vijfjaars overleving zit rond 65%. Patiënten met pathologische klieren hebben een vijfjaars overleving tussen 83 (IIla) en 27% (IIlc).

Sinds het midden van de jaren '90 is men overtuigd dat adjuvante therapie voor patiënten met een stadium III (positieve klieren) coloncarcinoom een noodzaak is. In 1990 publiceerde Moertel (N Engl J Med 322:352-358) de INT 0035. Deze studie toonde aan dat 1 jaar 5-Fluorouracil (5-FU) in combinatie met Levamisole een absolute reductie in recidief gaf van 15% en een vermindering van 16% in mortaliteit. Hoewel de vooruitgang minder spectaculair is dan in de gemetastaseerde ziekte, zijn er over de jaren heen ook in de adjuvante behandeling belangrijke veranderingen geïntroduceerd. De duur van behandeling werd korter (6 ipv. 12 maand), de manier van toedienen evolueerde (van bolus over infusieel naar oraal), nieuwe combinaties werden standaard en risicogroepen werden beter afgelijnd. Dit alles heeft tot gevolg dat FOLFOX of orale fluoropyrimidines voor 6 maand de standaard werden. Vragen blijven echter bestaan over de ideale duur van behandelen, het controleren van (invaliderende) toxiciteit en het inpassen van de nieuwe biotherapeutica. Ook het gebrek aan prognostische merkers maakt het inschatten van de individuele winst zeer moeilijk.

Voor patiënten met een stadium II coloncarcinoom blijft de adjuverende therapie controversieel. Twijfels blijven bestaan omtrent de werkelijke overlevingswinst in deze groep. De beschikbare gegevens zijn retrospectief of het resultaat van sub- of meta-analysis (J Clin Oncol 2004;22:1797-1806). Ook de heterogeniteit van de populatie en het blijvend gebrek aan gevalideerde moleculaire merkers ter identificatie van hoog-risico patiënten blijft een probleem. Het geven van adjuverende therapie in deze groep blijft een individuele beslissing gebaseerd op (klinisch) risicoprofiel, co-morbiditeit en een gesprek met de patiënt waarbij de voor- en nadelen in alle openheid worden besproken.

Wat betreft het rectumcarcinoom werden recent richtlijnen gepubliceerd op basis van expert opinie (Ann Oncol 2008;19suppl.6:vii-8). Neo-adjuvante therapie wordt voorgesteld in patiënten met een T3,T4N0 tumor. Ook patiënten met een laag gelegen (0-5 cm van de anale marge) T2N0 tumor hebben vermoedelijk een voordeel van neo-adjuvante behandeling gezien de kans op een positieve CRM hoog is. Volgens deze aanbeveling is de indicatie voor post-operatieve chemotherapie gebaseerd op initiële staging. Patiënten met een klinisch stadium II of III rectumcarcinoom zijn kandidaten voor aanvullende chemotherapie. De chemotherapie wordt zes maanden gegeven en is infusieel 5-Fluorouracil/foliumzuur of capecitabine. In patiënten die enkel een radicale resectie ondergingen en een pathologisch stadium II of III hebben, geniet postoperatieve radiochemotherapie de voorkeur.

Conclusie

Adjuverende behandeling verbetert de prognose van curatief geresecteerd colon en rectumcarcinoom. De betere identificatie van risicogroepen, de optimalisatie en de individualisering van therapie blijven uitdagingen voor de toekomst.

Consequenties van CAIRO voor de praktijk

M. Koopman

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Het colorectaal carcinoom (CRC) is één van de meest voorkomende vormen van kanker in de westerse wereld met ongeveer 9000 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Ongeveer de helft van de patiënten presenteert zich met metastasen op afstand op het moment van de diagnose of tijdens de follow-up. Een klein deel van deze patiënten bereikt een langdurige overleving na resectie van metastasen. Het overgrote deel wordt behandeld met palliatieve systemische therapie.

Sinds 2002 bestaat in Nederland vanuit de DCCG een succesvolle fase 3 onderzoekslijn voor patiënten met een gemetastaseerd CRC. De eerste CAIRO studie heeft plaats gevonden van januari 2003 t/m december 2004. Combinatie chemotherapie werd op dat moment als de standaard beschouwd, maar aangezien de tweedelijns behandeling geen prospectief onderdeel van eerdere studies was waarin het voordeel van combinatie chemotherapie werd aangetoond zijn de resultaten hier mogelijk door beïnvloed. Daarnaast was in deze periode de beschikbaarheid van oxaliplatin en irinotecan variabel. 2

De CAIRO studie is de eerste studie die prospectief de waarde van de sequentiële versus de gecombineerde toediening van capecitabine, irinotecan, en oxaliplatin heeft onderzocht. Tegelijkertijd vond in Engeland de FOCUS studie plaats, een vijfarmige studie met een soortgelijke vraagstelling waarin de studiemedicatie bestond uit 5FU, oxaliplatin en irinotecan. De conclusie van beide studies was dat combinatie chemotherapie vergeleken met sequentiële behandeling niet leidt tot een langere overleving. 3, 4

Wat zijn de consequenties voor de praktijk ten aanzien van het gebruik van chemotherapie? Voor patiënten waarin een reductie van de omvang van metastasen wordt beoogd, bijvoorbeeld op grond van klachten of wanneer een secundaire metastasectomie wordt nagestreefd, is een gecombineerde toediening de eerste keus van behandeling. Daarnaast kan bij patiënten met een slechte performance status (WHO 2) overwogen worden om eveneens combinatie behandeling te geven met als argument dat het ziektebeloop van deze patiënten mogelijk geen vervolghandelingen zal toelaten. Voor alle overige patiënten is er geen duidelijke meerwaarde van combinatie behandeling en kan dus even goed voor een sequentiële toediening van de individuele cytotoxische geneesmiddelen gekozen worden. Deze resultaten kunnen waarschijnlijk worden geëxtrapoleerd naar de huidige situatie waarin bevacizumab, een antilichaam tegen VEGF, wordt toegevoegd aan de eerstelijns behandeling met chemotherapie.

In het kader van targeted therapy werd in het vervolg op de CAIRO studie de CAIRO2 studie opgezet. Deze studie onderzocht de toegevoegde waarde van cetuximab, een antilichaam tegen EGFR, aan een schema met capecitabine, oxaliplatin, en bevacizumab. De conclusie van deze studie was dat de toevoeging van cetuximab in de experimentele arm vergeleken met de standaard behandelingsarm leidt tot een verminderde progressievrije overleving. Er was geen verschil in de totale overleving (REF: Punt et al, ASCO 2008; Tol et al, submitted). Een duidelijke oorzaak voor dit resultaat is niet gevonden, mogelijk is er sprake van een negatieve interactie tussen de antilichamen tegen VEGF en EGFR.

Een belangrijke vraag vanuit zowel de pathofysiologie van de ziekte en het oogpunt van de patiënt en budgettaire overwegingen is of een behandeling onderbroken kan worden. Deze openstaande vraag is het onderwerp van de CAIRO3 studie waarin wordt onderzocht of een continue behandeling met capecitabine en bevacizumab een betere progressievrije overleving geeft in vergelijking met een intermitterende behandeling. 5

Met deze CAIRO studies is binnen de DCCG een goed functionerend netwerk ontstaan met een indrukwekkende spin-off die internationale waardering heeft geoogst. Dankzij deze samenwerking van vele ziekenhuizen en afdelingen is het mogelijk dat er nu op verschillende plaatsen in Nederland uitgebreid translationeel onderzoek wordt verricht, o.a. naar predictieve en prognostische factoren voor de behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De ervaringen met de drie CAIRO studies hebben voorts

geleid tot een kwaliteitsonderzoek dat primair als doel heeft om tot aanbevelingen te komen die moeten leiden tot verbetering van de kwaliteit van oncologische zorg en tot verdere verhoging van de inclusie van patiënten in studieverband.

Referenties

1. Punt CJ. Irinotecan or oxaliplatin for first-line treatment of advanced colorectal cancer? *Ann Oncol* 2005;16:845-846.
2. Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1453-1459.
3. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van BA, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142.
4. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152.
5. Simkens L, Tol J, Koopman M, Mol L, Antonini N, van KH, Punt C. Current questions in the treatment of advanced colorectal cancer: the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:105-109.

Notities

Notities

Behandeling van het uitsluitend naar de lever gemetastaseerd colorectaal carcinoom

E.E. Voest

Universitair Medisch Centrum Utrecht

De prognose van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom is in het afgelopen decennium sterk verbeterd. Door de intrede van een aantal nieuwe geneesmiddelen zoals irinotecan, oxaliplatin, cetuximab en bevacizumab is de overleving toegenomen. Naast deze nieuwe systemische behandelingen zijn er ook nieuwe inzichten ten aanzien van de rol van chirurgie. Het operatief verwijderen van lever metastasen van het colorectaal carcinoom geeft bij de geselecteerde patiënten zelfs een 5 jaars overleving van 20-40%. Door recente studies is het duidelijk geworden dat “adjuvante” chemotherapie na een radicale resectie van levermetastasen de overleving verlengd. De discussie spitst zich nu toe op het toedienen van pre-operatieve, peri-operatieve of post-operatieve chemotherapie. De studie van Portier et al. (JCO 2006) toont een significante verlenging van de mediane overleving aan met een conventioneel 5FU schema dat nu als insufficiënt beschouwd zou worden gezien het ontbreken van oxaliplatin. De recente Nordlinger studie (Lancet 2008) laat een marginale overlevingswinst zien van peri-operatieve CAPOX chemotherapie. De voordelen van postoperatieve chemotherapie zijn: geen uitstel van een potentieel curatieve behandeling, histologische bevestiging van de tumor, en geen additionele morbiditeit van de chirurgie door chemotherapie geïnduceerde levertoxiciteit. Om deze reden is in Nederland de Hepatica studie gestart. In deze gerandomiseerde studie wordt de waarde van bevacizumab toegevoegd aan postoperatieve chemotherapie (CAPOX) als adjuvante behandeling na een R0 resectie van levermetastasen onderzocht.

Het succes van de chemotherapeutische behandeling van het colorectaal carcinoom heeft daarnaast aanleiding gegeven tot een herijking van de chirurgische indicaties. Tumoren uitsluitend beperkt tot de intraabdominale holte kunnen behandeld worden met radicale chirurgie volgens de HIPEC procedure terwijl uitsluitend naar de lever en primair niet operabele gemetastaseerde tumoren na een succesvolle behandeling met chemotherapie in toenemende mate behandeld worden met leverresecties al dan niet aangevuld met radiofrequente ablatie. Het is echter belangrijk om te realiseren dat de bewijsvoering van het combineren van verschillende modaliteiten niet zeer solide is. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de “standard of care” overtuigend hebben aangetoond. Desalniettemin is het verstandig om bij het colorectale carcinoom uitsluitend gemetastaseerd naar de lever de patiënt multidisciplinair te bespreken om in ieder geval de haalbaarheid van een chirurgische procedure te beoordelen.

Samenvattend zijn er zowel op chemotherapeutisch als op chirurgisch gebied ontwikkelingen die van voordeel zijn voor de patiënt met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom en dient een multidisciplinaire beoordeling plaats te vinden. Daarnaast is het belangrijk studies te initiëren die de aanvullende waarde van de therapeutische modaliteiten aan tonen.

Notities

Extrapulmonaal kleincellig carcinoom

A.M.E. Walenkamp
Universitair Medisch Centrum Groningen

Introductie

Kleincellige carcinomen (small cell carcinoma = SCC) ontstaan meestal in de long. Vanwege hun specifieke histologie en het agressieve klinisch beloop worden kleincellige longcarcinomen (SCLC) als aparte entiteit beschouwd met vaak al afstandmetastasen ten tijde van de diagnose. SCC kunnen op verschillende lokalisaties buiten de long ontstaan, met name in de oesophagus¹ en het colon², de tractus urogenitalis, met name in de blaas³ en cervix⁴ en de hoofd-hals regio, met name in de larynx⁵. Regelmatig blijft de oorsprong van SCC echter onbekend en wordt gesproken over SCUP (small cell carcinoma of unknown origin)⁶.

Onafhankelijk van hun oorsprong hebben kleincellige carcinomen overeenkomstige histologische kenmerken. Er is zowel epitheliale als neuroendocriene differentiatie. Er kunnen mengbeelden van kleincellig carcinoom, adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom gevonden worden. In dat geval wordt het natuurlijk beloop en daarmee de therapie bepaald door de kleincellige component.

De aanwezigheid van een kleincellige histologie kan niet worden vermoed op basis van de presenterende symptomen. Deze worden veroorzaakt door het lokale ruimte innemende proces en zijn vergelijkbaar met andere tumortypen die op dezelfde locatie ontstaan. Algemene symptomen zoals moeheid, gewichtsverlies, zweten, misselijkheid en braken kunnen eerste symptomen zijn. Net als bij SCLC komen paraneoplastische verschijnselen voor, zoals het syndroom van Cushing en het syndroom van inappropriate ADH secretie. De analyse van een patiënt met ESCC bevat tenminste een CT-scan van de thorax om een primaire tumor in de long aan te tonen. Verder worden de regionale lymfeklieren in kaart gebracht en wordt onderzoek verricht naar de aanwezigheid van afstandmetastasen. Een botscan is nuttig om eventuele botmetastasen op te sporen. Een MRI van de hersenen wordt aangeraden indien er neurologische uitval is. Beenmergonderzoek is alleen zinvol in geval van een afwijkend bloedbeeld zonder overige aanwijzingen voor afstandsmetastasen. Verdere beeldvorming, zoals PET-scans of gelabeld somatostatine analoog scans zijn nog niet bewezen zinvol. Patiënten met ESCC hebben een slechte prognose. De vijfjaarsoverleving bedraagt minder dan 15%, hoewel er uitzonderingen bekend zijn met lange termijn overleving of zelfs genezing^{1,7,8}. Zoals te verwachten hebben patiënten met alleen locoregionale tumoruitbreiding een betere prognose dan wanneer sprake is van metastasen op afstand, maar een slechtere prognose dan patiënten bij wie de ziekte beperkt is gebleven tot de primaire tumor. Daarnaast bestaan er verschillen in klinisch beloop en reactie op therapie tussen de verschillende lokalisaties van ESCC.

Door de zeldzaamheid van de ziekte en de veelheid van organen waarin ESCC voorkomt is er beperkte kennis over de optimale behandeling van deze tumoren. De beschikbare kennis is gebaseerd op case reports en kleine, retrospectieve series. Derhalve wordt vaak een parallel getrokken naar SCLC.

Behandeling van extrapulmonale kleincellige carcinomen

Extrapulmonale kleincellige carcinomen worden veelal behandeld naar analogie van kleincellige longcarcinomen. Er zijn echter verschillen in klinisch beloop, overleving en optreden van hersenmetastasen die een meer gedifferentieerde aanpak verdedigen.

Lokale behandelprincipes in geval van locoregionale tumoruitbreiding zijn afgeleid van de behandeling van andere tumortypen op dezelfde anatomische locatie. Ondanks agressieve lokale behandeling met chirurgie en/of (chemo-)radiotherapie komen recidieven en afstandmetastasen vaak voor. Adjuvante systeemtherapie wordt daarom bij vrijwel alle vormen van ESCC aangeraden met als mogelijke uitzondering het hoofd-hals gebied, hoewel ook hier systemische therapie effectief lijkt. Ook met adjuvante behandeling is de prognose van patiënten met ESCC slecht, met een mediane overleving van ongeveer een jaar. Ook hierin vormt het hoofd-hals gebied een uitzondering, met minder frequent optreden van afstandmetastasen.

Indien er sprake is van een op afstand gemetastaseerd ESCC wordt combinatie chemotherapie geadviseerd, waarbij veelvuldig een respons op therapie wordt gezien, die vaak helaas van korte duur is.

Zowel adjuvante als palliatieve chemotherapie schema's zijn gebaseerd op de ervaring bij SCLC en bestaan uit een combinatie van cisplatium en etoposide. Schema's met meer dan twee chemotherapeutica zijn beduidend meer toxisch en niet meer effectief. Onderhoudsbehandeling na initiële response is niet effectief gebleken. Bij

refractaire ziekte of relapse na aanvankelijke response is tweedelij n behandeling met topotecan, taxanen of gemcitabine te overwegen, liefst in studieverband. Alleen topotecan heeft een bewezen effect ten opzichte van best-supportive care alleen.

Profylactische schedelbestraling

Patiënten met een kleincellig longcarcinoom komen na behandeling met chemotherapie en eventueel radiotherapie op de thorax in aanmerking voor profylactische schedelbestraling (prophylactic cranial irradiation = PCI) indien een complete remissie is bereikt. Zonder PCI ontwikkelt 60% van deze patiënten binnen twee tot drie jaar na de primaire behandeling hersenmetastasen⁹. Het risico op hersenmetastasen kan met meer dan 50% worden gereduceerd door PCI (24Gy)⁹. Een meta-analyse van zeven gerandomiseerde studies bij patiënten met limited disease SCLC toonde toename in 3 jaarsoverleving van 15% naar 21%⁹. Een tweede meta-analyse naar het effect van PCI bij patiënten met extensive disease SCLC liet ook een afname in het risico op hersenmetastasen zien (risk ratio = 0.36)¹⁰. Het effect op de (ziektevrije) overleving was echter beperkt in de orde van drie tot zes weken.

De waarde van PCI bij ESCC is minder helder dan bij SCLC. Er zijn duidelijke verschillen in de incidentie van hersenmetastasen tussen ESCC en SCLC. Een retrospectieve analyse evalueerde het optreden van hersenmetastasen bij 65 patiënten met SCC, van wie 11 (17%) met ESCC en 54 (83%) met SCLC⁷. Geen van de patiënten met ESCC ontwikkelde hersenmetastasen ten opzichte van 11 (20%) van de patiënten met SCLC. In een andere studie ontwikkelde 14 van de 18 (78%) patiënten met limited disease ESCC afstandmetastasen van wie slechts één in het centraal zenuwstelsel¹¹.

De incidentie van hersenmetastasen is lager bij ESCC dan bij SCLC en profylactische schedelbestraling wordt niet geadviseerd. Patiënten met een kleincellig carcinoom in het hoofd-hals gebied vormen een uitzondering op deze regel vanwege de duidelijk hogere incidentie van hersenmetastasen.

Referenties

1. Haider K, Shahid RK, Finch D, et al. Extrapulmonary small cell cancer: a Canadian province's experience. *Cancer* 2006; 107: 2262-2269
2. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004; 90: 1720-1726
3. Shahab N. Extrapulmonary small cell carcinoma of the bladder. *Semin Oncol* 2007; 34: 15-21
4. Lee SS, Lee JL, Ryu MH, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: single center experience with 61 patients. *Acta Oncol* 2007; 46: 846-851
5. Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review. *Head Neck* 2008; 30: 518-524
6. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109: 364-371
7. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer* 2007; 110: 1068-1076
8. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1729-1736
9. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation*
10. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672
11. Soto DE, Eisbruch A. Limited-stage extrapulmonary small cell carcinoma: outcomes after modern chemotherapy and radiotherapy. *Cancer J* 2007; 13: 243-246

Notities

Is er een behandeling voor het gemetastaseerd melanoom?

A.J.M. van den Eertwegh
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

In Nederland krijgen per jaar ongeveer 150 per 1.000.000 inwoners een melanoom en neemt het melanoom momenteel de 10e plaats in van de meest voorkomende kwaadaardige gezwellen (bijna 3% van alle nieuwe gevallen van kanker). Omdat het melanoom in een steeds vroegere fase wordt gediagnosticeerd, wordt de prognose steeds gunstiger voor patiënten¹. De gemiddelde leeftijd bij het optreden van de ziekte is 45 jaar, wat relatief jong is voor een patiënt met kanker. Er worden ongeveer bij 500 nieuwe patiënten per jaar afstandsmetastasen geconstateerd.

De behandeling van het gemetastaseerd melanoom is helaas nog zeer teleurstellend. Indien er sprake is van enkele metastasen en een relatief lange periode na resectie van de primaire tumor, dan moet men altijd radicale chirurgie overwegen. Meerdere studies hebben laten zien dat er dan een 5-jaarsoverleving bereikt kan worden van 20-40%^{2,3}. In een grote studie waarin 496 patiënten na radicale metastasectomie werden gerandomiseerd voor vaccinatie of controle behandeling bleek de 5 jaarsoverleving van de gehele groep ongeveer 40% te zijn⁴. Dit goede resultaat laat duidelijk zien dat radicale chirurgische resectie een zeer belangrijke optie is voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom.

Wanneer operatie niet mogelijk is, dan is een systemische therapie nog de enige optie⁵. De resultaten van chemotherapie zijn over het algemeen tegenvallend. Behandeling met dacarbazine (DTIC) wordt goed verdragen en geeft een response-rate van 15-20%, waarvan 3-5% complete responsen, die over het algemeen kortdurend zijn (4-6 maanden)⁶. Een klein deel van de patiënten kan in een langdurige remissie gebracht worden en soms zelfs genezen. Het betreft dan vooral patiënten met metastasen in huid, lymfklieren of longen met een laag LDH.

Fase II studies met combinatie chemotherapie zoals Dartmouth (CDDP, BCNU, DTIC, Tamoxifen), CVD (CDDP, vinblastine, DTIC), BOLD (bleomycine, vincristine, lomustine, DTIC) laten hogere responsen (tot 50%) zien, maar in gerandomiseerde studies blijken de responsen lager, de toxiciteit aanzienlijk en de overleving is niet beter dan met DTIC. Temozolomide is een alkylender cytostaticum dat oraal gegeven wordt en vergelijkbare activiteit heeft als DTIC bij het melanoom, maar die wel de bloedhersenbarrière passeert⁷. Klinische studies hebben echter nog niet laten zien dat dit medicijn bij hersenmetastasen ook effectiever is dan dacarbazine.

Ook de behandeling met diverse cytokinen (IL-2, IFN- α en IL-12) is uitgebreid onderzocht en de resultaten zijn helaas niet veel beter. De groep van Rosenberg onderzocht retrospectief de resultaten van IL-2 behandeling bij 374 patiënten en kwam slechts tot een response-rate van $\pm$ 15% (waarvan 5% een CR), vergelijkbaar met die van DTIC⁸. De behandeling gaat gepaard met veel toxiciteit zoals o.a. hypotensie, ARDS, diarree, myositis en verwardheid. Deze toxiciteit correleert niet met de effectiviteit van de behandeling. Interferon-alpha laat nog lagere responsen zien maar wel met wat minder toxiciteit⁹.

Ook de combinatie chemo-immunotherapie met bijvoorbeeld CDDP, DTIC, Tamoxifen, IL-2 en IFN- α bleek niet beter te zijn dan chemotherapie alleen^{10,11}. Een relatief grote EORTC studie onderzocht de combinatie DTIC, cisplatin en interferon met of zonder interleukine 2 en kon geen statistisch significant verschil aantonen in respons, en overleving¹². Een andere grote studie verricht in de Verenigde Staten kon ook geen verschil aantonen tussen chemotherapie (CVD) en biochemotherapie (CVD+IFN- α en IL-2)¹³. Dit is dan ook de reden dat de weinig toxische behandeling met DTIC nog steeds als standaard gezien kan worden.

Een andere en mogelijk veel interessantere benadering is de specifieke immunotherapie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bijvoorbeeld peptiden, eiwitten, allogene/autologe tumorcellen, dendritische cellen etc., om een specifieke immuniteit tegen het melanoom te induceren. Deze studies zijn tot nu toe vooral in fase I/II verband onderzocht en responsen zijn hiermee geïnduceerd¹⁴. Opgemerkt dient te worden dat uit diereperimenten is gebleken dat van immunotherapie de beste resultaten verwacht kan worden in die situaties waarbij de tumor load het laagst is en dus veel beter als adjuvante behandeling getest kan worden. Illustratief voor wat met specifieke immunotherapie bereikt kan worden is de studie van Nestlé¹⁵. In dit onderzoek werden patiënten met een gemetastaseerd melanoom behandeld met gekweekte dendritische cellen. Deze cellen werden beladen met tumorspecifieke peptiden of tumor lysaten en vervolgens in de lymfklieren van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom geïnjecteerd. Deze behandeling had nauwelijks enige bijwerkingen en

resulteerde in 3 CRs en 5 PRs bij 32 patiënten. Vervolgens zijn zij een gerandomiseerde studie gestart waarbij vaccinatie werd vergeleken met dacarbazine¹⁶. Deze studie is vroegtijdig gestaakt omdat uit een interim analyse bleek dat geen meerwaarde van deze vaccinatie therapie meer kon worden aangetoond. Op dit moment lopen vele fase I/II studies waarbij het doel vooral optimalisatie van vaccinatiestrategie is. Uiteindelijk zullen gerandomiseerde studies de echte meerwaarde van deze vorm van immunotherapie moeten aantonen. Een veel belovende benadering wordt momenteel onderzocht door de groep van Rosenberg¹⁷. In dit onderzoek worden tumor-specifieke T cellen geïsoleerd uit metastasen en vervolgens geëxpandeerd. Vervolgens worden ongeveer 50 miljard van deze cellen toegediend aan melanoompatiënten die geconditioneerd zijn met cyclofosfamide en fludarabine. Hierna krijgen ze gedurende 2-3 dagen interleukine 2 intraveneus. De resultaten zijn zeer spectaculair met respectievelijk 45% en 9% partiële en complete remissies. Het is een zeer kostbare en bewerkelijke methode geschikt voor een kleine groep patiënten, maar de studie laat wel heel duidelijk de kracht van immunotherapie zien. Wellicht dat door de genetische constructie van melanoomspecifiek T cellen deze behandeling in de toekomst beschikbaar komt voor een grotere groep patiënten.

Ipilimumab is een humaan monoclonaal antistof dat bindt aan het CTLA-4 molecule op T cellen dat een regulatorische functie heeft. Blokkering van dit molecule leidt tot een versterking van de T cel respons en mogelijk dus ook van de antitumor immuniteit. Meer dan duizend patiënten zijn inmiddels behandeld¹⁸. Ongeveer 20% responsen worden gezien die wel van lange duur zijn. Deze responsen kunnen soms pas na 3-4 maanden gezien worden, zelfs nadat patiënten in eerste instantie progressieve ziekte hadden. Ook hebben behandelde patiënten een relatief langere overleving vergeleken met historische controles. Deze behandeling kan gepaard gaan met auto-immuniteit zoals bijvoorbeeld colitis, dermatitis, hepatitis en hypophysitis, die over het algemeen goed te behandelen zijn met medicamenteuze therapie. Met name de patiënten met autoimmuniteit hadden een veel grotere kans op een tumorrespons. Op dit moment lopen er een aantal fase III studies die definitief moeten aantonen dat Ipilimumab een toegevoegde waarde heeft in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom.

Op de ASCO 2008 werden teleurstellende resultaten gepresenteerd van de studie met tremelimumab een humaan antistof, vergelijkbaar met Ipilimumab, gericht tegen CTLA-4 versus dacarbazine. In deze grote studie werd helaas geen verschil in overleving aangetoond¹⁹. Mogelijk is dit te wijten aan het toedieningschema (slechts eenmaal per 3 maanden) of moeten we toch nog voor een langere follow up afwachten, aangezien er aanwijzingen zijn dat patiënten na deze behandeling langer leven.

Ook bij het gemetastaseerd melanoom lopen momenteel veel klinische studies met de zogenaamde doelgerichte therapieën zoals (tyrosine)kinase-, mTOR-, en angiogenese remmers²⁰. De resultaten zijn nog te prematuur om een uitspraak te doen over hun potentiële waarde bij de behandeling van melanoompatiënten. Concluderend moeten we constateren dat op dit moment radicale chirurgie de beste behandeling is voor slechts een klein deel van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Voor het overgrote deel van de patiënten is behandeling met dacarbazine een bescheiden therapeutische optie en kan beter de voorkeur gegeven worden aan een behandeling in trialverband. Hierbij zijn immunotherapeutische strategieën veelbelovend.

Referenties

1. DeVita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 6th edition, 2001.
2. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol.* 2006;7:919-924.
3. Mosca PJ, Teicher E, Nair SP, Pockaj BA. Can surgeons improve survival in stage IV melanoma? *J Surg Oncol.* 2008;97:462-468.
4. Morton DL, Thompson JF, Kelly M et al. MMAIT-IV Clinical Trial Group. Multicenter double-blind phase 3 trial of Canvaxin vs placebo as post surgical adjuvant in metastatic melanoma. Society of Surgical Oncology 2006.
5. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer.* 2007;109:455-464.
6. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:665-680.
7. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomised phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158-166.

8. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3477-3482.
9. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1188-1194.
10. Sasse AD, Sasse EC, Clark LGO, Ulloa L, Clark OAC. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007Jan 24;(1):CD005413.
11. Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. On behalf of the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:145-156.
12. Keilholz U, Goey SH, Punt CJA, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma. A randomized trial of the EORTC. *J Clin. Oncol.* 2005;23:6747-6755.
13. Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Suppl):2353s-2358s
14. Lesterhuis WJ, Aarntzen EHJG, De Vries IJM, Schuurhuis DH, Figdor CG, Adema G.J., Punt CJA. Dendritic cell vaccines in melanoma: from promise to proof? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:118-134.
15. Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* 1998;4:328-332.
16. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol.* 2006;17:563-570.
17. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:299-308.
18. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist.* 2007;12:864-872.
19. Ribas, A, Hauschild, A, Kefford, R Punt, CJ, Haanen, JB M. Marmol, M et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. *Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA9011)
20. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature.* 2007;445:851-857.

Notities

Neo-adjuvante versus adjuvante chemotherapie bij blaascarcinoom

S. Rottey

Univerzitair Ziekenhuis Gent, België

Blaaskanker komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen (3:1 verhouding). Het is de vierde frequentste maligniteit bij mannen en komt hier ook qua mortaliteit op de vierde plaats. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65 jaar. 80% van de patiënten heeft een leeftijd van meer dan 80 jaar bij diagnose. Risicofactoren zijn onder andere roken, leeftijd, blootstelling aan chemicaliën (zoals rubber, aluminium, kleurstoffen), chronische ontsteking van de blaas, ras, geslacht en een dieet rijk aan verzadigde vetten. (*Jemal Ca Cancer J Clin* 2008)

Ondanks potentieel curatieve heekunde zullen vele patiënten die een cystectomie ondergingen voor een invasief overgangsepiethelioma van de blaas recidiveren en overlijden door hun ziekte. Dit door de aanwezigheid van occulte micrometastasen bij diagnose.

De 5 jaarsoverleving voor patiënten met T3 of T4 ziekte benadert de 40% terwijl de 5 jaarsoverleving voor patiënten met lymfeklier aantasting slechts 10% bedraagt.

Blaaskanker is zeer gevoelig aan cisplatinum-gebaseerde chemotherapie. De ORR (CR + PR) ligt tussen de 40 en 75 % en in 12-20% van de patiënten wordt een CR vastgesteld. Het MVAC schema (methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatinum) blijft het standaardschema. Gemcitabine + cisplatinum geeft vergelijkbare efficaciteit bij gemetastaseerde patiënten doch met een beter bijwerkingsprofiel. (*von der Maase J Clin Oncol* 2000)

Adjuvante chemotherapie laat toe om een correcte pathologische stadiëring vast te stellen vóór het starten van een systemische chemotherapie. Op deze manier wordt de toxiciteit van de chemotherapie beperkt tot die patiënten die er het meeste baat bij hebben.

Verschillende gerandomiseerde klinische studies werden uitgevoerd om de rol van adjuvante chemotherapie bij blaaskanker te verduidelijken (chemotherapie versus follow-up). Verschillende kritieken zijn echter op hun plaats bij het interpreteren van de resultaten van deze studies. Deze studies werden slechts bij een klein aantal patiënten uitgevoerd en hadden aldus niet de mogelijkheid om statistisch gezien een beperkt verschil in overleving aan te tonen. Verschillende studies werden vroegtijdig afgesloten omwille van trage patiënten inclusie of het vroegtijdig aantonen van een statistisch verschil tussen beide groepen. De chemotherapie-schema's waren in meerdere studies suboptimaal in vergelijking met de huidige actieve chemotherapie. (*Skinner J Urol* 1991, *Stockle J Urol* 1992, *Studer J Urol* 1994, *Cochrane Database Syst Rev* 2006, *Lehman BJU Int* 2006)

We kunnen stellen dat er vandaag de dag geen definitieve conclusies kunnen getrokken worden uit de adjuvante studies bij patiënten met geresecceerd, lokaal gevorderd transitioneel cel carcinoma van de blaas. Het is twijfelachtig of we ooit een duidelijk antwoord zullen verkrijgen op de vraag of adjuvante chemotherapie een winst in overleving kan bieden. Op ASCO 2008 werd andermaal een adjuvante klinische studie voorgesteld met een te klein aantal patiënten om op een correcte manier verschillen in overleving te kunnen aantonen (*ABSTR 5023 Cognetti*) en de adjuvante EORTC blaaskankerstudie die randomiseerde tussen observatie (delayed chemo) en onmiddellijke chemotherapie werd recent stopgezet wegens te moeizame patiënten-inclusie.

Een groot voordeel van **neoadjuvante chemotherapie** is de mogelijkheid om een antwoord van de primaire tumor te zien op de chemotherapie. Dit is gebleken van prognostisch belang te zijn. Een nadeel is de duidelijke discrepantie die er bestaat tussen een klinische en een pathologische staging van een blaastumor. Zo werd in een rapport melding gemaakt van een klinische CR (T0 bij TUR) na MVAC bij 57 % van de patiënten terwijl er slechts bij 30% een pathologische T0 werd vastgesteld na cystectomie (*Splinter J Urol* 1992).

Meerdere gerandomiseerde studies werden uitgevoerd om neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door cystectomie te vergelijken met cystectomie alleen. Op basis van 2 intergroup trials (INT 0080 US en MRC/EORTC Europa) en op basis van de 2003 meta-analyse stellen we een duidelijk voordeel vast van neo-adjuvante chemotherapie (*Grossman N Engl J Med* 2003, *MRC/EORTC Lancet* 1999, *Cochrane Database Syst Rev*

2005). De vermindering van mortaliteit bedraagt 13-24%, cijfers die niet verschillen van de winst van adjuvante chemotherapie bij borstkanker. Op basis van niveau I evidentie dienen we bij neo-adjuvante chemotherapie te kiezen voor MVAC. In de praktijk wordt dit regime echter vaak vervangen door cisplatinum-gemcitabine op basis van de resultaten van dit schema bij gemetastaseerd blaascarcinoma.

Geen enkele klinische studie vergelijkt rechtstreeks adjuvante met neo-adjuvante chemotherapie.

Na samenvatting van de literatuur wordt neoadjuvante chemotherapie aangeraden. Dit bij patiënten met lokaal gevorderd blaascarcinoma die kandidaat zijn voor cisplatinum gebaseerde chemotherapie en radicale cystectomie (vanaf T2Nx in de studies). De hierboven aangehaalde meta-analyse suggereert een 14 % verbetering in overleving bij toediening van een cisplatinum gebaseerde neo-adjuvante chemotherapie en dus niet enkel MVAC. Op basis hiervan is gebruik van cisplatinum-gemcitabine zeker verdedigbaar bij deze meestal oudere patiëntenpopulatie.

Daarnaast blijft optimale heekunde van groot belang op ogenblik van radicale cystectomie met een groot belang van zowel vrije marges als uitgebreide pelviene lymfeklierdissectie.

Bij patiënten die geen neo-adjuvante chemotherapie kregen toegediend wordt adjuvante chemotherapie aangeraden bij extravesicale uitbreiding (T3-T4) of klierpositieve (N+) ziekte.

Notities

Angiogeneseremmers, hoe lang doorgaan bij stabiele ziekte? Heeft doorgaan bij progressie zin?

J.H.M. Schellens

Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam & Beta faculteit Universiteit Utrecht

Angiogeneseremmers zijn beschikbaar gekomen voor de systemische behandeling van kanker door de registratie van bevacizumab voor colorectaal carcinoom door de EMEA in januari 2005 (www.emea.europa.eu/index/humandocs/Human/EPAR/avastin/avastin.htm). Bevacizumab wordt hierbij gegeven in combinatie met standaard chemotherapie voor de eerste lijnsbehandeling van gemetastaseerde ziekte. In de registratiestudie was dit irinotecan+5FU-leucovorin (Hurwitz et al., N Engl J Med 2004; 350: 2335-42). Daar tumoren bij progressie van micro- naar macrometastasen afhankelijk zijn van adequate bloedvoorziening is het bestaan van angiogenese voor de tumor en de productie van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) geïnduceerd door tumoren essentieel. Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoclonaal antilichaam (MoAb) dat vrij VEGF bindt. Dit is een aantrekkelijk concept en bij colorectaal carcinoom leidt in de registratiestudie toevoeging van bevacizumab tot een significant langere progressievrije en totale overleving ten opzichte van standaardbehandeling met chemotherapie alleen. Bevacizumab als enkelvoudig middel heeft onder vergelijkbare omstandigheden vrijwel geen activiteit bij deze ziekte.

Sinds de registratie van de eerste indicatie voor bevacizumab zijn op hoge snelheid de inzichten in de fysiologie en pathofysiologie van het proces van angiogenese toegenomen (voor overzicht: Kerbel RS. New Engl J Med 2008; 358: 2039-49). Door registratie van nieuwe middelen, zoals sunitinib en sorafenib, is het therapeutisch arsenaal van de angiogeneseremmers eveneens sterk vergroot. De nieuwe middelen zijn oraal toepasbare tyrosinekinaseremmers die naast antiangiogenetische eigenschappen diverse andere farmacologische aangrijpingspunten hebben.

Waarom het prototype onder de angiogeneseremmers bevacizumab in combinatie met chemotherapie werkzaam is bij colorectaal carcinoom en niet of nauwelijks als enkelvoudig middel is wellicht te verklaren doordat bevacizumab onder meer door afname van de interstitiele druk in de tumor de activiteit van de chemotherapie vergroot, wat ook wel omschreven wordt als "bloedvatnormalisatie" (Jain RK et al. Science 2005; 307: 58-62).

Er zijn inmiddels verschillende intrinsieke en verworven mechanismen van resistentie beschreven van de groep van de angiogeneseremmers.

De titel stelt twee vragen, welke zonder gedegen mechanistisch en klinisch onderzoek niet zijn te beantwoorden. Of doorgaan bij stabiele ziekte nuttig is voor de patient hangt met name af van de balans werkzaamheid/veiligheid, of het ziekteproces voor start van de angiogeneseremmer symptomatisch en evident progressief was en praktische aspecten waaronder de belasting van de behandeling voor de patient. Het continueren van de therapie na gedocumenteerde progressie is op grond van de huidige wetenschappelijke literatuur niet bewezen nuttig. "Persoonlijke ervaring van opinieleiders" is onvoldoende om de balans werkzaamheid/veiligheid op te maken over het doorgaan met angiogeneseremmers nadat progressie is vastgesteld. Voor beide situaties speelt ook in belangrijke mate mee of er zinvolle therapeutische alternatieven voorhanden zijn.

Momenteel wordt in het bijzonder de belangrijke vraag over het mogelijk nut van de onderhoudsbehandeling met bevacizumab in colorectaal carcinoom (zie: <http://clinicaltrials.gov> angiogenesis inhibitors and treatment beyond progression NCT00623805, NCT00335595, NCT00544700 en de Nederlandse Cairo3 studie NCT00442637) en met sunitinib in NSCLC (NCT00693992) in verschillende klinische trials onderzocht.

Farmaco-economie van Oncologische Middelen Geen Sinterklaas zonder Zwarte Piet

*B.A. van Hout
Pharmerit Ltd., York, England*

De kosten van de behandeling van kanker zijn de laatste jaren flink toegenomen. Dit wordt met name veroorzaakt door een aantal nieuwe, relatief dure medicijnen, met some spectaculaire en soms geringe effectiviteit.

De vraag kan worden gesteld of deze dure medicijnen het geld we altijd waard zijn. Onlangs is in Engeland besloten dat dit voor een aantal, met name bij de behandeling van nierkanker, niet het geval is. In Nederland zijn inmiddels ook initiatieven ontwikkeld waarbij naast de effectiviteit van dit type behandelingen ook de kosten in overweging worden genomen teneinde vergoeding te waarborgen.

Het type onderzoek dat dit soort evaluaties mogelijk maakt heet Technology Assessment, hetgeen inhoudt dat naast veiligheid en effectiviteit ook de kosten in ogenschouw worden genomen en eventueel de ethische en juridische aspecten. Dit type onderzoek is onderwerp van de lezing waarbij als casus de besluitvorming in het Verenigd Koninkrijk rond nieuwe geneesmiddelen voor Nierkanker als voorbeeld zal worden gebruikt. Allereerst komen de kosten aan bod: 1) de directe medische kosten van behandeling, 2) de indirecte medische kosten die ontstaan doordat mensen langer leven, 3) de directe niet medische kosten en 4) de indirecte niet medicsh kosten ten gevolge van werkverzuim etc.

Vervolgens komen de effecten aan de orde, de winst in levensjaren, de winst in kwaliteit van leven en in combinatie de winst in voor kwaliteit gecorrigeerde gewonnen levensjaren of QALY's (Quality Adjusted Life Years). En vervolgens worden de zekerheden en onzekerheden aan de orde gesteld. De vraag wordt gesteld: wat is de waarde van een QALY. Is het maximaal € 80,000 zoals de raad voor de volksgezondheid heeft voorgesteld? Is het hoger naarmate de zorg "noodzakelijker" is en naarmate een type kanker vaker fataal afloopt. Is het hoger naarmate een ziekte minder vaak voorkomt, zoals bij weesgeneesmiddelen?

Vervolgens wordt een en ander in een wat breder verband geplaatst. Er wordt nogmaals verteld dat Sinterklaas niet bestaat en dat er in alle gevallen keuzes dienen te worden gemaakt. Keuzes tussen gezondheidszorg, scholing, veiligheid en vrij beschikbaar inkomen, keuzes tussen behandeling voor kanker, behandeling van hart en vaatziekten, behandeling van schizofrenie, behandeling van te vroeg geboren babys. Vragen komen aan de orde als: moeten jongeren prioriteit krijgen over ouderen? Moeten mensen met een slechte prognose prioriteit krijgen boven mensen met een goede prognose?

Het antwoord zal niet worden gegeven, maar een ordelijke en consistente manier om er over na te denken, kan worden geboden.

The page features two large, light blue hexagonal outlines. One hexagon is in the upper left, and another is in the lower right. The central text is positioned between them.

Samenvattingen voordrachten Vrijdag 10 oktober 2008

(Griep)vaccinatie: ook voor de oncologische patiënt

A.M.T. van der Velden,
Tergooiziekenhuizen, Hilversum

Influenza virus vaccin

Infectie met het influenza virus kan bij immuungecompromiteerde patiënten leiden tot ernstige complicaties, zoals virale pneumonie, secundaire bacteriële pneumonie of myocarditis. In Nederland worden mensen die tot de risicogroepen behoren jaarlijks via hun huisarts opgeroepen om gevaccineerd te worden met het influenza virus vaccin. Tot deze risicogroepen behoren volgens de richtlijn ook "mensen met weinig weerstand door een medische behandeling; bijvoorbeeld mensen met kanker die chemotherapie of bestraling ondergaan" (<http://www.rivm.nl/griep prik/>). Het doel van deze zogenaamde griep prik is het voorkomen van ernstige complicaties van een infectie met influenza virus.

Het influenza virus vaccin bestaat uit haemagglutinine (H) en neuraminidase (N) antigenen van influenza A en B en wordt jaarlijks aangepast aan de hand van circulerend influenza virus. Vaccinatie met influenza virus vaccin induceert zowel een humorale als cellulaire immuunrespons. De humorale respons op vaccinatie wordt veelal uitgedrukt in protection rate (percentage gevaccineerden met een antistoftiter boven de beschermende grens) en/of response rate (percentage gevaccineerden met een minimaal 4-voudige stijging van antistoftiters). Bij gezonde volwassenen is de protection rate na vaccinatie 70-90%. Een vaccin wordt als effectief beschouwd, als minstens 70% van de gevaccineerden jonger dan 60 jaar en minstens 60% van de gevaccineerden ouder dan 60 jaar een beschermende antistoftiter opbouwt.

Influenza vaccinatie bij hematologische maligniteiten

De effectiviteit van de griep prik bij oncologische patiënten is met name bestudeerd in patiënten met lymfomen en CLL. Deze patiënten hebben door de aard van de maligniteit al een slechtere afweer. Daarnaast wordt deze immuundeficiëntie versterkt door cytostatica, immuuntherapie, bestralingen en de vaak hoge leeftijd van deze patiënten.

De grootste studie over griepvaccinatie bij oncologische patiënten betreft een studie van Centkowski et al. Zij vaccineerden 163 patiënten met merendeels diffuus grootcellig non-Hodgkin lymfoom of CLL en vergeleken hun respons met gezonde controles. Ongeveer 50% van de patiënten had cytostatica gehad (≥ 2 maanden geleden). De protection rate was, afhankelijk van het virusbestanddeel, 89-98% in gezonde controles, 80-83% in onbehandelde patiënten en 69-73% in behandelde patiënten ($p < 0.05$ voor controles versus totale patiëntengroep). Het soort behandeling (onder andere chloorambucil, CHOP, met of zonder rituximab, fludarabine/cyclofosfamide) had geen effect op de respons. De conclusie van de auteurs is dat een enkele dosis met influenza virus vaccin in genoemde patiëntenpopulatie effectief is volgens de algemeen gestelde eisen ($>70\%$ van de gevaccineerden een beschermende antistoftiter).

Er zijn echter kleinere studies die een lagere respons laten zien bij patiënten met CLL en lymfomen. Door verschillende definities van respons, kleine aantallen patiënten en gevarieerde patiëntengroepen is het moeilijk deze studies te vergelijken. Vanwege deze wisselende resultaten, wordt op verschillende manieren getracht de respons op de griep prik te verbeteren. Wij hebben zelf een kleine groep patiënten met CLL twee maal gevaccineerd met de griep prik met een interval van 21 dagen. De protection rate voor influenza A steeg na de boostervaccinatie van 0% naar 10% en voor influenza B van 25 naar 30%. Het toedienen van een boostervaccinatie geeft dus maar een beperkte verbetering van de respons.

Influenzavaccinatie bij solide tumoren

Over de effectiviteit van vaccinaties bij solide tumoren is veel minder bekend. In tegenstelling tot hematologische maligniteiten, leiden solide tumoren in het algemeen niet tot immuundeficiënties. Hoewel cytostatica de immuunrespons negatief kunnen beïnvloeden, geeft conventionally-dosed chemotherapie geen belangrijke T-cel suppressie. Er is wel een verhoogd risico beschreven op bovenste luchtweginfecties ten gevolge van infectie met influenza virus. Het advies is derhalve deze patiënten wel te vaccineren met de griep prik.

Anderson et al vaccineerden 59 patiënten met longkanker met influenza virus vaccin en vonden een protection rate van 83%. 14 patiënten hadden de 4 weken voorafgaand aan de vaccinatie cytostatica gehad en 22 patiënten gebruikten tijdens de vaccinatie orale steroïden. Tumorhistologie, wel/geen cytostatica en gebruik van steroïden hadden geen effect op de respons. Ortals et al vaccineerden 42 patiënten met een maligniteit en vonden een response rate van 71%. Van de 21 patiënten met een solide maligniteit liet 76% een respons zien, versus 67% van de patiënten met een hematologische maligniteit. In deze oude, kleine studie lieten patiënten die op de dag van de chemotherapie werden gevaccineerd een respons van 50% zien, versus 93% van de patiënten die tussen de kuren door werden gevaccineerd. Brydak et al vaccineerden 9 patiënten met mammacarcinoom waarvan 6 patiënten cytostatica kregen (vaccinatie vond plaats tussen de kuren) en 19 gezonde volwassen vrouwen. De protection rate was, afhankelijk van het virusbestanddeel, 45-89% voor patiënten versus 63-95% voor controles.

Concluderend luidt het advies zowel patiënten met een hematologische als met een solide maligniteit jaarlijks te vaccineren met de griepvaccinatie. Vaccinatie tussen de chemokuren door, lijkt effectiever te zijn dan tijdens de chemotherapie. Alhoewel met name bij patiënten met CLL en lymfomen de respons matig kan zijn, komen bijwerkingen zelden en dan veelal slechts in een milde vorm voor. Wellicht geeft het recent ontwikkelde, intranasaal toe te dienen, verzwakt levend influenza virus vaccin een verbetering van de respons in bovengenoemde risicogroepen. Dit vaccin is veilig en effectief gebleken bij gezonde kleuters, maar was inferieur ten opzichte van het geïnactiveerde vaccin bij gezonde volwassenen. De waarde van dit vaccin voor patiënten met maligniteiten moet nog verder worden bestudeerd. Tenslotte leidt het vaccineren van personeel tot reductie van influenza-gerelateerde mortaliteit in verpleeghuizen, maar grote studies bij oncologische patiënten ontbreken.

Pneumokken en *Haemophilus influenzae* type b (Hib)

In Nederland is de incidentie van een pneumokokkenpneumonie ongeveer 30-40 per 100.000 inwoners per jaar. Van alle community-acquired pneumonia (CAP) wordt 30-40% veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*. Het risico om aan een pneumokokkenpneumonie te overlijden is ongeveer 5%, indien er ook sprake is van een pneumokokkenbacteriëmie stijgt dit percentage naar 20%. Pneumokokkenvaccins bestaan uit kapselpolysacchariden waartegen beschermende antistoffen worden gemaakt. In Nederland zijn op dit moment 2 vaccins beschikbaar: een ongeconjugerd, 23-valent pneumokokkenvaccin (zoals Pneumovax®) en een geconjugerd, 7-valent pneumokokken vaccin (zoals Prevenar®). Dit laatste vaccin is effectiever in onrijpere immuunsystemen, zoals bij jonge kinderen, maar induceert slechts antistoffen tegen 7 serotypes vergeleken met 23 serotypes bij het ongeconjugerde vaccin. In de algemene bevolking voorkomt het 23-valent pneumokokken vaccin 50-80% van de invasieve pneumokokkeninfecties (IPI).

Haemophilus influenzae is net als *Streptococcus pneumoniae* een gekapselde bacterie en was voorheen ook een belangrijke verwekker van infecties bij immuungecompromiteerde patiënten. Infecties met Hib worden echter niet vaak meer beschreven bij deze patiënten, wat deels te maken zal hebben met de invoering van Hib-vaccinatie in het rijksvaccinatieprogramma in 1993.

Pneumokokkenvaccinatie bij CLL

Bij CLL is er vaak sprake van immuundeficiëntie ten gevolge van hypogammaglobulinemie, deficiënte T-helper cel functie, verminderde activiteit van natural killer cellen en lage concentraties van complementfactoren. Het voorkomen van complementdeficiëntie is afhankelijk van ziektestadium: 40% bij Rai-0 en Rai-I tot 100% bij Rai-4. Deze immuundeficiëntie leidt tot een verhoogd infectierisico bij patiënten met CLL: 50-60% van de patiënten overlijdt aan infecties (pneumonie, urineweginfecties, weke delen infecties) waarvan *Streptococcus pneumoniae* een belangrijke verwekker is. Het advies luidt dan ook om patiënten met CLL te vaccineren met pneumokokkenvaccin. De respons is echter lager dan bij de algemene bevolking en varieert van 30 tot 50%, waarbij de respons beter is bij een vroeg ziektestadium, normaal gammaglobuline en geen of weinig chemotherapie vóór vaccinatie. Overigens lijkt net als bij kinderen, ook bij patiënten met CLL het geconjugerde pneumokokkenvaccin een betere respons te geven.

Pneumokokkenvaccinatie bij solide tumoren

Bij patiënten met solide maligniteiten is er in principe geen intrinsieke immuundeficiëntie en is het infectierisico voor een groot deel gerelateerd aan de ernst en duur van de door chemotherapie-geïnduceerde neutropenie.

Gemiddeld is de duur van neutropenie bij deze patiënten 3-5 dagen. De ernst van de neutropenie is sterk afhankelijk van het soort chemotherapie. Bow et al beschrijven een graad IV neutropenie van 73% in patiënten die hoge dosis chemotherapie kregen (doxorubicine >90mg/m², cisplatin > 100 mg/m², cyclofosfamide > 1000 mg/m², ifosfamide > 9000 mg/m², etoposide > 500 mg/m², cytarabine > 1000 mg/m²) versus 34% bij niet-hoge dosis chemotherapie. De incidentie van neutropene koorts bij bijvoorbeeld CHOP-kuren is ongeveer 46%, bij CAE-kuren voor kleincellig longcarcinoom 18-35%.

Er is weinig literatuur over pneumokokkenvaccinatie bij solide tumoren. Eén studie betreft 35 patiënten (27 patiënten met een solide maligniteit en 8 patiënten met een hematologische maligniteit) en 38 gezonde controles die eenmalig werden gevaccineerd met het 23-valent pneumokokkenvaccin. Hoewel de antistoftiters in het algemeen wel hoger waren in de controle groep vergeleken met de patiëntengroep, was de protection rate niet significant verschillend tussen beide groepen. Leeftijd, curatieve of palliatieve chemotherapie, duur van de chemotherapie en tumortype (solide versus hematologisch) hadden geen effect op de respons.

Concluderend is bij patiënten met CLL door de intrinsieke immuundeficiëntie het risico op infecties met onder andere *Streptococcus pneumoniae* verhoogd. Vaccinatie wordt daarom aanbevolen, hoewel er rekening gehouden moet worden met een verminderde respons. Het 23-valent pneumokokkenvaccin heeft het voordeel van opwekken van antistoffen tegen een grote hoeveelheid serotypes maar geeft mogelijk een lagere respons dan het 7-valent pneumokokkenvaccin. Er zou dan ook, conform het vaccinatieschema bij kinderen, gekozen kunnen worden voor één of meerdere malen 7-valent pneumokokkenvaccin gevolgd door een booster met het 23-valent vaccin. Bij voorkeur dient gevaccineerd te worden vóór aanvang van de chemotherapie. Pneumokokkenvaccinatie bij solide tumoren kan overwogen worden bij oudere patiënten met co-morbiditeit en bij patiënten die nog moeten starten met hoge dosis chemotherapie.

Literatuur

1. Centkowski P et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. JCI 2007;27(3):339-46.
2. Van der Velden AMT et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. Eur J Internal Medicine 2001;12(5):420-4.
3. Anderson H et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. Br J Cancer 1999;80:219-20.
4. Ortals DW et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. Annals Int Med 1977;87:552-7.
5. Brydak LB et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. Support Care Cancer 2000;9:65-8.
6. Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. Vaccine 1999;17:S85-S90.
7. Tsiodras S et al. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. Mayo Clin Proc 2000;75:1039-54.
8. Hartkamp A et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine 2001;19:1671-77.
9. Sinisalo M et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2001;114:107-10.
10. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J Antimicrobial Chemotherapy 1998;41:Suppl D, 1-5.
11. Nordoy T et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. Medical Oncology 2002;19(2):71-8.

Het anorexie-cachexie syndroom en gewichtsverlies bij kanker

*W. Distelmans
Vrije Universiteit Brussel, België*

Het stereotype beeld van een geavanceerde anorectische, cachectische kankerpatiënt werd vroeger toegeschreven aan het vernietigend karakter van de ziekte: de anorexie leidde tot onvoldoende opname van nutriënten en calorieën en tegelijk haalde de snelprolifererende tumor zijn energiebehoeften uit de vetreserves van de patiënt met extreme vermagering als resultaat.

Intussen heeft men duidelijker inzicht verworven in wat nu het anorexie-cachexie syndroom wordt genoemd. Een aantal observaties waren inderdaad strijdig met de redenering: 'niet eten doet vermageren'. Enerzijds waren er oncologische patiënten die ondanks eetlust toch gewicht verloren en anderzijds vertoonden veel niet-responsieve borstkankerpatiënten nooit een cachectisch aspect in tegenstelling tot de meeste pulmonaire kankerpatiënten.

Men onderscheidt het primaire en secundaire anorexie-cachexie syndroom. Aan beide wordt aandacht geschonken op gebied van etiologie, klinisch beeld en therapeutische opties.

Chirurgische mogelijkheden bij behandeling van botmetastasen in wervelkolom, femora en humeri

P.D.S. Dijkstra

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Botmetastasen zijn de meest voorkomende vorm van kwaadaardige tumoren in het skelet. Bij driekwart van deze patiënten is de primaire tumor een mamma-, bronchus-, prostaat- of niercarcinoom. De incidentie van botmetastasen neemt toe onder andere als gevolg van langere overleving door effectievere behandeling van de primaire tumor. Bij 5% ontstaat een dreigende of actuele pathologische fractuur. Hoewel patiënten met botmetastasen hier in het algemeen niet direct aan sterven, beïnvloeden deze wel sterk de kwaliteit van leven. Bij $\frac{3}{4}$ van deze patiënten is pijn het belangrijkste symptoom. Indien er sprake is van een dreigende pathologische fractuur geeft men de voorkeur aan een profylactische botfixatie. In vergelijking met een chirurgische stabilisatie van een actuele pathologische fractuur heeft profylactische fixatie het voordeel van: snelle pijnvermindering, eerdere mobilisatie, verkorte opname duur en minder complicaties. Aangezien het aantal mensen met kans op een pathologische fractuur en hun levensverwachting stijgt, evenals het aantal mensen met osteoporose, is een juiste indicatie stelling voor chirurgische stabilisatie van het grootste belang. Indien er een chirurgische stabilisatie bij een pathologische fractuur plaats vindt dient deze direct volledig belastbaar te zijn omdat botgenezing vaak beperkt en vertraagd ontstaat. Het doel van chirurgische stabilisatie van een pathologische fractuur ten gevolge van een botmetastase, dit geldt voor elke skelet lokalisatie (ook wervelkolom), is direct en volledige belastbaarheid bereikt met een zo minimaal mogelijke chirurgische toegang. Bij chirurgische stabilisatie van het proximale femur, de meest voorkomende plaats van pathologische fracturen in de lange pijpbeenderen, wordt bij voorkeur een mergpen met botcement (PolyMethylMethAcrylaat (PMMA)) gebruikt. Het botcement wordt gebruikt om het botdefect te vullen en zo de belastbaarheid te verbeteren, en om de verankering van het implantaat aan het vaak beschadigde bot te versterken. Complicaties treden in 10% op. Bij mergpen fixatie wordt de wond tot een minimum beperkt en het gehele femur kan in een keer gestut worden. Bij uitgebreide beschadiging van het proximale femur, of botbeschadiging tot dichtbij het heupgewricht, wordt een gecementeerde kophalsprothese (hemiarthroplastiek) geplaatst. Indien het bestraalde pijpbeen, zonder pathologische fractuur, pijnklachten blijft geven kan een percutane cementplastiek een optie zijn. De hier genoemde grove indeling van chirurgische behandeling is ook van toepassing op andere lange pijpbeenderen.

Ook in de chirurgische mogelijkheden van wervelmetastasen heeft een multidisciplinaire aanpak de voorkeur maar is in tegenstelling tot radiotherapie vaak onvoldoende duidelijk waar een zinvolle palliatieve, en slechts zeldzaam curatieve, rol is weggelegd voor chirurgie. Dit geldt zowel voor de minimaal invasieve chirurgische behandeling als het geheel verwijderen van de wervel (vertebrectomie). Er zijn verschillende spinale operaties ontwikkeld, alle met een eigen specifieke indicatie. Een andere belangrijke recente bevinding in de literatuur is dat bij solitaire wervelmetastasen en neurologische stoornissen, metastase in contact staan met het ruggenmerg, het de voorkeur verdient om eerst chirurgische behandeling gevolgd door radiotherapie uit te voeren.

In het LUMC is een minimaal invasieve techniek ontwikkeld die met name bedoeld is voor patiënten met wervelkolommetastasen met uitgebreide botschors beschadiging, en persisterende pijn ondanks radiotherapie echter zonder neurologische stoornissen. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat pijn van de door metastase beschadigde wervellichaam ontstaat door wervelcollaps, micro fractuurtjes en tumordruk. In dagbehandeling wordt onder lokale verdoving op de CT kamer eerst Radio Frequency Ablation (RFA= thermocoagulatie) verricht. Door uiterst precieze CT plaatsing van deze speciale naalden kan met RFA een holte in de tumor worden gebrand, die daarna met botcement wordt gevuld. Het injecteren van botcement in de wervel wordt ook wel vertebroplastiek genoemd. Het gedeelte van het wervellichaam dat niet door de tumor is aangetast kan zonder voorafgaande RFA gevuld worden met botcement. Dit om verdere destructie te voorkomen. Indien het botschors intact is of beperkt beschadigd kan een vertebroplastiek zonder RFA onder doorlichting worden uitgevoerd. Een ander groot voordeel is dat in geval van een instabiele wervelfractuur met deze cementplastiek een stabiele situatie kan worden bereikt. Hierdoor is platte bedrust of het dragen van een vaak hinderlijk corset niet noodzakelijk. Deze techniek kan bij patiënten met een Karnofsky van 40-100% worden uitgevoerd. Complicaties treden in 5% op.

Bij patiënten met een matige levensverwachting met neurologische stoornissen verdient chirurgische behandeling middels laminectomie en open vertebroplastiek (zonder RFA) de voorkeur. Er wordt een decompressie van het ruggenmerg of cauda verricht, gevolgd door het stabiliseren middels botcement. Indien er in deze patientengroep sprake is van instabiliteit kan er niet volstaan worden met alleen een vertebroplastiek, aanvullend wordt er een extra posterieure wervelstabilisatie verricht. Sinds kort is er de mogelijkheid voor percutane schroeffixatie.

Bij voorbereiding buiten het wervellichaam van een solitaire botmetastase, met of zonder neurologische stoornissen dan is de voorkeursbehandeling intralesionale excisie van de aangetaste wervel. Indien er multiple metastasen aanwezig zijn dan volstaat meestal decompressie middels laminectomie en stabilisatie met vertebroplastiek en schroeffixatie. Is er sprake van een middellange levensverwachting bij een solitaire wervelmetastase, met of zonder neurologische stoornissen, dan is in een beperkte en duidelijk omschreven groep en-bloc vertebrectomie te overwegen. Dit zijn zeer uitgebreide operaties met veel (30%) complicaties.

In mijn voordracht zal ik de verschillende genoemde chirurgische technieken verder toelichten.

Circulerende tumoren- en endotheelcellen; nieuwe surrogaatmarkers?

S. Sleijfer

Erasmus Medisch Centrum, Daniël den Hoed, Rotterdam

Introductie

Er bestaan veel verschillende definities voor biomarkers, maar een veel gebruikte definitie is die van een parameter die de functionele status van een biologisch of pathologisch proces weergeeft. In de oncologie is er altijd veel belangstelling geweest voor biomarkers aangezien deze gebruikt kunnen worden voor diagnostiek, staging, bepalen van de prognose, selectie van therapie en als surrogaatmarker voor het vaststellen van de anti-tumor activiteit van een behandeling. De laatste jaren is er veel aandacht gekomen voor twee nieuwe biomarkers: circulerende endotheelcellen (CEC's) en circulerende tumorcellen (CTC's).

Circulerende endotheelcellen

Angiogenese speelt een cruciale rol in de pathogenese, groei en metastasering van maligniteiten. Tevens zijn er de laatste jaren vele geneesmiddelen beschikbaar gekomen die aangrijpen op de angiogenese. Er is dan ook meer behoefte gekomen aan een biomarker voor angiogenese en CEC's zouden dit mogelijk kunnen zijn. Er wordt aangenomen dat er twee soorten CECs zijn: endotheliale progenitor cellen (EPC's) en mature CEC's. EPC's zijn afkomstig uit beenmerg en worden gemobiliseerd door pro-angiogene factoren die door tumoren geproduceerd worden zoals vascular endothelial growth factor (VEGF). EPC's circuleren vervolgens in het bloed om daarna een onderdeel te vormen van het tumorendotheel. EPC detectie zou mogelijk gebruikt kunnen worden bij selectie van therapie, tumorevaluatie en het vervolgen van patiënten. In tegenstelling tot EPC's, zijn CEC's mature endotheelcellen, afkomstig van beschadigd endotheel. Ook deze cellen zouden gebruikt kunnen worden om tumoractiviteit te bepalen maar ook bijvoorbeeld vaatschade ten gevolge van chemotherapie¹.

Beide celpopulaties komen in het bloed met een zeer lage frequentie voor. De frequentie van CEC's bij gezonde vrijwilligers wordt geschat tussen 1 en 20 cellen per ml en EPC's zijn nog minder frequent. Dit vereist voor de detectie van deze celpopulaties zeer gevoelige technieken zoals PCR en flow-cytometrie. Verder is het gebruik van endotheel-specifieke markers van essentieel belang. Er is op dit moment echter geen consensus over de beste methode om CEC's en EPC's te detecteren en er zijn op dit moment vele verschillende methoden in gebruik¹. Helaas zijn veel van deze technieken niet adequaat gevalideerd. Zo heeft onze groep recent aangetoond dat een veel gebruikte CEC-bepaling geen CEC's meet maar vooral trombocyten². Studies waarbij adequaat gevalideerde bepalingen werden gebruikt lieten zien dat patiënten met gemetastaseerde maligniteiten hogere CEC aantallen hebben dan gezonde controles. Studies die de rol van CEC's en EPC's bepalingen onderzoeken in responsevaluatie zijn gaande. Het zal waarschijnlijk nog een tijd duren voordat CEC bepalingen eventueel een rol in de kliniek krijgen, en misschien zal dit wel eerder gebeuren bij patiënten met andere aandoeningen, zoals sikkelcelanemie, dan in de oncologie.

Circulerende tumorcellen

In vergelijking met CEC's is de relevantie van CTC's al veel duidelijker aangetoond. CTC's zijn tumorcellen die detecteerbaar zijn in het bloed en afkomstig zijn van de primaire tumor en/of van metastases. De geschatte frequentie van voorkomen in het bloed is laag, ongeveer 1 cel per 1×10^6 kernhoudende cellen bij patiënten met gemetastaseerde ziekte. Ook voor het detecteren van CTC's zijn vele verschillende assay's en markers in gebruik. Gebruikte methodes zijn gebaseerd op PCR of op cytometrie. De markers die toegepast worden zijn in twee groepen te verdelen: epitheliale markers, bijvoorbeeld EpCAM en cytokeratines, en meer tumor-specifieke markers zoals CEA voor colon- en HER2-neu voor mammacarcinomen³. Gezien de heterogeniteit van tumoren is het waarschijnlijk dat voor de verschillende tumorsoorten er verschillende testen ontwikkeld moeten worden. Bij verschillende tumorsoorten en stadia zijn er al veelbelovende resultaten bereikt. CTC's gedetecteerd middels een PCR-gebaseerde methode op CK-19, een epitheliale marker, bleken bij patiënten met een niet-gemetastaseerd mammacarcinoom voorspellend te zijn voor progressie-vrije en totale overleving⁴. Soortgelijke resultaten werden gezien bij patiënten met een niet-gemetastaseerd coloncarcinoom die met curatieve intentie geopereerd waren⁵.

Ook bij patiënten met gemetastaseerde ziekte zijn er interessante resultaten behaald, met name met de zogenaamde CellSearch™ methode. Met deze methode worden eerst cellen geselecteerd middels ferrofluids die beladen zijn met antilichamen gericht tegen EpCAM, een epitheliale marker, en een magneet. Deze EpCAM-positieve cellen worden vervolgens getest of ze een kern hebben en op voorkomen van cytokeratines en CD45, een leucocyten-marker. Die cellen die een kern hebben, positief zijn voor cytokeratines, maar negatief voor CD45 worden beschouwd als CTC's. Recent zijn grote studies verschenen naar de waarde van het bepalen van CTC's bij patiënten met gemetastaseerd mamma-, prostaat- en coloncarcinoom⁶⁻⁸. Patiënten met een verhoogd aantal CTC's bij aanvang van chemotherapie hadden een kortere progressie-vrije en totale overleving dan patiënten met een laag CTC getal. CTC's blijken dus bij deze tumorsoorten prognostische betekenis te hebben. Minstens zo belangrijk was de waarneming dat wanneer 3-5 weken na de eerste kuur chemotherapie de CTC's nog steeds verhoogd waren, deze patiënten een slechtere overleving hadden dan patiënten waarbij het CTC aantal duidelijk lager was na de eerste kuur. Het lijkt er dus op dat het CTC getal gebruikt kan worden als een parameter die een eventuele repons op medicamenteuze therapie vroeg aangeeft⁶⁻⁸. Er is recent een studie gestart waarbij patiënten met borstkanker die na de eerste chemotherapiekuur nog steeds een verhoogd aantal hebben, gerandomiseerd worden tussen het veranderen van therapie versus doorgaan met dezelfde therapie en pas veranderen van therapie bij radiologische progressie (de huidige standaard). Mocht deze studie aantonen dat het veranderen van therapie o.b.v. het CTC getal beter is dan o.b.v. radiologisch onderzoek, dan zullen CTC's waarschijnlijk een standaard rol krijgen in responsevaluatie.

Naast het tellen van CTC's, biedt het karakteriseren van CTC's ook vele potentiële voordelen. De laatste jaren zijn er vele prognostische en predictieve factoren geïdentificeerd in primaire tumoren. Echter studies bij het mammacarcinoom hebben aangetoond dat in zo'n 20% van de gevallen expressie van klinisch relevante factoren zoals ER, PR en HER2-neu verschilt tussen de primaire tumor en metastases⁹. Tevens kunnen tumormerken tijdens therapie veranderen. Recent bleek dat 27% van de HER2-neu negatieve mammacarcinomen tijdens therapie expressie van HER2-neu ging vertonen¹⁰. Omdat het herhaaldelijk biotyperen van metastases vaak niet mogelijk is en erg belastend is voor patiënten, zou karakterisatie van CTC's een mogelijk alternatief zijn. Er zijn al sporadische gevallen bekend van patiënten met borstkanker die duidelijk profijt hadden van trastuzumab terwijl de primaire tumor negatief, maar CTC's positief waren voor HER2-neu. Er zijn op dit moment veel studies gaande die de rol van CTC detectie en karakterisatie onderzoeken. Gezien de tot nu toe veelbelovende resultaten, ligt het in de lijn der verwachting dat CTC eerder vroeg dan laat een rol gaan krijgen in de standaardzorg van patiënten met bepaalde maligniteiten.

Conclusies

Afgelopen jaren zijn er verschillende testen voor het meten en isoleren van CEC's en CTC's beschikbaar gekomen. Hoewel onderzoek naar de klinische relevantie van CEC detectie nog in de kinderschoenen staat, is al aangetoond dat bij veelkomende tumorensoorten CTC's prognostische waarde hebben en gebruikt kunnen worden bij responsevaluatie. Verwacht kan worden dat de klinische relevantie van CTC detectie en karakterisatie de komende jaren duidelijk aangetoond zal worden en CTC-bepalingen een belangrijke rol gaan krijgen in de kliniek.

Referenties

1. Stribos MH, Gratama JW, Kraan J, Lamers CH, Den Bakker MA, Sleijfer S. Circulating endothelial cells in oncology: pitfalls and promises. *Br J Cancer* 2008; 98: 1731-1735.
2. Stribos MH, Kraan J, Den Bakker MA, Lambrecht BN, Sleijfer S, Gratama JW. Cells meeting our immunophenotypic criteria of endothelial cells are large platelets. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007; 72: 86-93.
3. Sleijfer S, Gratama JW, Sieuwerts AM, Kraan J, Martens JW, Foekens JA. Circulating tumour cell detection on its way to routine diagnostic implementation? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2645-2650.
4. Xenidis N, Perraki M, Kafousi et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3756-3762.
5. Allen-Mersch TG, McCullough TK, Patel H et al. Role of circulating tumour cells in predicting recurrence after excision of primary colorectal carcinoma. *Br J Surgery* 2007; 94: 96-105.
6. Christofanilli M, Budd T, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 351; 2004: 781-791.

7. Moreno J, DeBono JS, Shaffer D et al. Multi-center study evaluating circulating tumor cells (CTCs) as a surrogate for survival in men treated for castration refractory prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol 25: 2007 (May 20 suppl; abstr 5016).
8. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3213-3221.
9. Broglio K, Moulder M, Hsu L et al. Prognostic impact of discordance/concordance of triple-receptor expression between primary tumor and metastasis in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1001)
10. Munzone E, Nolè F, Zorzino L et al. Acquisition of HER2/neu over-expression on circulating tumor cells (CTCs) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) during chemotherapy. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 11017)

Controle op postmenopausale status tijdens hormonale therapie: bij wie, hoe, hoe vaak, hoe lang

P. Neven
Universitair Ziekenhuis Leuven, België

Background

Arthralgia is an adverse class effect of aromatase inhibitors (AIs) which limits compliance to the potentially curative adjuvant antihormonal treatment of hormone sensitive breast cancer. Recently, AI-associated joint symptoms was shown to be more prevalent and important than previously described in clinical trials. It predominantly affects the hands but its exact mechanism remains unclear.

Aim of study

Our aim was to investigate the changes in clinical rheumatologic features and MRI of hands and wrists in AI- and tamoxifen (tam)-users.

Patients and methods

This is a prospective single-centre study including consecutive postmenopausal patients with early breast cancer receiving either tam or an AI. At baseline and after 6 months, patients filled in a rheumatologic history questionnaire and a rheumatologic examination including a grip strength test was done. At the same time points, MRI of both hands and wrists was performed. The primary endpoint was tenosynovial changes from baseline on MRI. Secondary endpoints were changes from baseline for morning stiffness, grip strength, and intra-articular fluid on MRI. Wilcoxon signed ranks was used to test changes from baseline and the Spearman correlation coefficient to assess the association between rheumatologic and MRI changes from baseline.

Baseline demographic and medical characteristics

Of 36 patients accrued in this study, 3 patients were excluded from analysis due to inadequate data. Thirty three completed all the planned investigations and are included in this report (27 patients on AI and 5 on tam). Baseline demographic and medical characteristics are described in Table 1. Over half of the postmenopausal breast cancer patients scheduled to receive adjuvant endocrine therapy had some form of pre-existing musculoskeletal disorder.

Table 1. Baseline demographic and medical characteristics

Treatment	AI	Tam
No. of patients	27	6
Mean age (range)	64 years (58-74)	60 years (54-68)
Mean BMI (range)	25 (18-45)	24 (21-26)
Mean years past menopause (range)	13 (1-39)	12 (1-28)
Previous intake of HRT	14	3
Clinical tumor size		
<2 cm	11	2
≥2 to 5 cm	16	3
>5 cm	0	1
Pathologic nodal status		
Node negative	15	2
Node positive	12	4
Adjuvant chemotherapy		
FEC regimen	0	1
Sequential taxane and FEC	2	1

Rheumatologic findings		
*Osteoarthritis (n)	13	3
**Morning Stiffness (n)	9	1
***Grip strength (mean and range) kPa	45 (23.3-71.3)	41 (30.3-51.0)
MRI findings		
Intra-articular fluid (n)	9	2
Tenosynovial changes (n)	7	2

Change in grip strength and morning stiffness from baseline to 6 months anti-hormonal therapy

Table 2 shows that after 6 months of therapy, AI users had a statistically significant marked decrease in grip strength ($p=0.0033$). AI users were 1.56 times more likely to have a decrease in grip strength (21/27) than tam users (3/6) (relative risk (RR) = 1.56, 95% CI = 0.87 – 4.28). Six (22%) AI patients experienced increased morning stiffness from baseline which was also statistically significant ($p=0.0313$). No one had improvement for morning stiffness. It is noteworthy that none of the tam patients experienced increased or new onset morning stiffness. There were 2 patients who had early discontinuation of treatment prior to the 6 months re-evaluation due to severe arthralgia. One on an AI without prior adjuvant chemotherapy and the other was on tam with prior adjuvant chemotherapy.

Table 2. Change in grip strength from baseline to 6 months anti-hormonal therapy §

Therapy	Mean % change	Median % change	N with increase	N with decrease	Range
AI (n=27)	-14.06	-9.51	5	21	-73.4-24.7
Tam (n=6)	-3.58	-0.69	3	3	-23.9-6.1

AI:Aromatase inhibitor; Tam:Tamoxifen

*Wilcoxon signed rank test $p=0.0033$

§The total % change is computed as the percentage change in total strength at 6 months (strength left hand at 6 months + strength right hand at 6 months) relative to baseline (strength left hand at baseline + strength right hand at baseline)

Grip strength expressed in Kpa

MRI changes after 6 months of anti-hormonal therapy

Significant tenosynovial changes were evident as shown in Table 3 ($p=0.0001$). The risk of having score >0 (i.e. worsening) is 1.85 times higher for patients on AI (20/27) than for patients on tam (2/5) (relative risk (RR) = 1.85, 95% CI = 0.88-6.51). The increase in intra-articular fluid after 6 months in AI-patients was also statistically significant ($p=0.0001$), however, the risk of having a score score >0 (i.e. worsening) is not significantly different between tam and AI-users.

Tenosynovial changes in relation with grip strength

Table 4 demonstrates tenosynovial changes in relation with grip strength. It shows that worsening of tenosynovial changes on follow up is correlated with a higher decrease in grip strength ($p=0.05364$). Intra-articular fluid was not significantly associated with decreased grip strength ($p=0.3068$).

Table 3. MRI tenosynovial changes after 6 months of anti-hormonal therapy

Therapy	0	1	2
AI (n=27)	7	7	13
Tam (n=5)	3	0	2

AI:Aromatase inhibitor; Tam:Tamoxifen

Wilcoxon signed ranks test to test for AI users, $p=0.0001$
 0 (no change for both hands, or improvement for one hand and worsening for the other)
 +1 (worsening for one hand, no change for the other)
 +2 (worsening for both hands)

Table 4. Correlation between MRI tenosynovial changes and change in grip strength

Therapy	0	1	2
AI (n=27)	7	7	13
Tam (n=5)	3	0	2

Spearman correlation, $p=0.0536$
 0 (no change for both hands, or improvement for one hand and worsening for the other)
 +1 (worsening for one hand, no change for the other)
 +2 (worsening for both hands)

Conclusion

The functional impairment of the hands in the AI-associated arthralgia syndrome is characterized by tenosynovial changes on MRI correlating with a significant decrease in hand grip strength. The excellent correlation between clinical and MRI findings provides an objective substrate for the subjective complaints of the AI-associated arthralgia syndrome.

Borstkanker bij ouderen: anders behandelen?

H. Wildiers

Universitair Ziekenhuis Leuven, België

Introductie

De internationale vereniging van geriatrische oncologie (SIOG) heeft recent richtlijnen gepubliceerd in verband met de aanpak van borstkanker bij ouderen¹. Hieronder wordt een korte samenvatting weergegeven.

Borstkanker is de meest frequent gediagnosticeerde tumor bij vrouwen, en meer dan 1/3 treedt op boven de leeftijd van 65j. Over het algemeen gaat borstkanker op oudere leeftijd gepaard met een gunstiger biologisch profiel (vaker hormoongevoelig, lagere differentiatiegraad, ...), maar oudere patiënten presenteren wel vaker met meer gevorderde tumoren. Oudere patiënten worden ook minder vaak volgens standaard richtlijnen behandeld², en onderbehandeling kan een belangrijke impact hebben op overleving³. Comorbiditeit en functionele status kunnen belangrijke invloed hebben op prognose en therapiekeuze⁴, en een aanzienlijke proportie van geopereerde borstkankerpatiënten sterft van niet kanker gerelateerde aandoeningen⁵. Een globale geriatrische evaluatie is erg belangrijk om ongekende leeftijdsgebonden problemen te detecteren, de functionele toestand te verbeteren, en mogelijks de overleving te verbeteren⁶. Hieronder worden de belangrijkste therapiemodaliteiten en leeftijd specifieke aspecten van vroegtijdige borstkanker verder belicht.

1. Heelkunde

In elk geval is borstkankerchirurgie gerelateerde mortaliteit zeer laag, gaande van 0 tot 0.3%⁷. Zelfs chirurgie onder lokale verdoving lijkt mogelijk te zijn⁸.

Vroeger werd nogal eens verondersteld dat hormonale therapie alleen (zonder chirurgie) voldoende behandeling kan zijn voor oudere patiënten omwille van de beperkte levensverwachting en het feit dat borsttumoren bij ouderen globaal minder agressief zijn. Er zijn meerdere studies en recent ook een Cochrane meta-analyse die tonen dat primaire hormonale therapie in plaats van tamoxifen inferieur is aan chirurgie (met of zonder hormoontherapie) wat betreft lokale controle en progressie vrije overleving, maar niet wat betreft globale overleving (OS)⁹. Algemeen kan men stellen dat heelkunde niet mag onthouden worden aan oudere patiënten enkel en alleen omwille van de leeftijd. Bij erg frêle patiënten of patiënten met ernstige comorbiditeit en korte levensverwachting kan hormonale therapie alleen wel een optie zijn, maar met verhoogd risico op (lokaal) herval en problemen nadien.

Oudere borstkankerpatiënten krijgen minder vaak borstsparende chirurgie voorgesteld¹⁰, maar studies tonen dat tumorectomie in plaats van mastectomie geassocieerd is met betere levenskwaliteit en verkozen wordt door de meerderheid van oudere patiënten^{11,12}. Ook heelkundige procedures moeten in principe dus niet verschillen van deze aangeboden aan jongere patiënten, tenzij op vraag van patiënt.

Axillaire lymfeklieruitruiming wordt best toegepast bij klinisch vermoeden van lymfeklier aantasting of bij hoog risico tumoren aangezien adjuvante therapie kan afhangen van de resultaten van de okseluitruiming.

Bij afwezigheid van klinische evidentie van okselklier aantasting, werd voor het tijdperk van de sentinelprocedure een okselklieruitruiming soms achterwege gelaten. Verschillende studies toonden geen verschil in overleving in deze setting. Een sentinelprocedure wordt echter tegenwoordig als een weinig invaliderende en veilige stadieringmethode beschouwd, en wordt aangeraden voor (oudere) patiënten bij wie er klinisch geen evidentie is voor okselklier aantasting en bij wie de tumorgrootte niet meer is dan 2 tot 3 cm.

2. Radiotherapie

Na borstsparende chirurgie: oudere borstkankerpatiënten krijgen minder vaak bestraling dan jongere patiënten¹³.

De absolute incidentie van herval zowel als het absolute voordeel van radiotherapie was voor oudere patiënten vrij laag in de meeste studies^{14,15}, en er was geen winst in globale overleving (OS) tenzij in 1 studie¹⁶. In de Early Breast Cancer Trialists' Group Overview was het 5-jaar risico op lokaal herval na borstsparende chirurgie hoger bij vrouwen <50j (33%) ten opzichte van vrouwen >70j (13%)¹⁷. Ook het absoluut effect van bestraling op lokaal herval was groter bij vrouwen <50 j ten opzichte van oudere vrouwen (5-jaar risico reductie van respectievelijk 22% versus 11%), hoewel de risicoreductie bij ouderen ook significant was. Radiotherapie na borstsparende chirurgie en adjuvante systeemtherapie verminderen dus het risico op lokaal herval en moeten bij alle oudere borstkankerpatiënten overwogen worden. De absolute winst van bestraling kan wel soms klein

zijn, vooral bij laag risico tumoren. Het is weinig waarschijnlijk dat radiotherapie de absolute overleving merkkelijk zal verbeteren bij oudere kankerpatiënten aangezien deze meer bepaald is door comorbiditeit/hoge leeftijd en door metastasen op afstand. Bij een beslissing tot radiotherapie dient men meerdere factoren te integreren zoals de algemene gezondheidstoestand, risico op sterfte ten gevolge van comorbiditeit en leeftijd, en risico op lokaal herval.

Postmastectomie radiotherapie: in tegenstelling tot radiotherapie na borstsparende chirurgie, is het absolute effect van postmastectomie bestraling op lokaal herval onafhankelijk van de leeftijd¹⁷. In de bovenvermelde meta-analyse was de reductie in herval globaal 18% in alle leeftijdsgroepen. In principe is postmastectomie bestraling van de thoraxwand aangewezen bij patiënten met ≥ 4 aangetaste okselklieren of een T3/4 tumor. Bij patiënten met een levensverwachting minder dan 5j dient de beslissing tot adjuvante bestraling gebaseerd te zijn op de noodzaak tot locoregionale controle aangezien er de eerste 5j geen winst op overleving is aangetoond. Voor de groep met 1 tot 3 aangetaste okselklieren is er beperkte evidentie over het nut van thoraxwandbestraling.

3. Adjuvante hormoon therapie

De metanalyse van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) toonde dat adjuvant tamoxifen gedurende 5j voor hormoongevoelig borstkanker de jaarlijkse kans op borstkankersterfte vermindert met 31%, onafhankelijk van de leeftijd¹⁸. Aromatase inhibitoren zijn superieur ten opzichte van tamoxifen op het gebied van progressie vrije overleving, maar er is slechts weinig winst betreffende globale overleving. Er werden geen leeftijdsgebonden verschillen geobserveerd. Oudere borstkankerpatiënten hebben dus voordeel van adjuvante hormoontherapie. Er is geen evidentie voor leeftijdsgebonden verschillen in de efficiëntie van tamoxifen en aromatase inhibitoren. Aromatase inhibitoren zijn iets efficiënter dan tamoxifen, maar verschillen in potentiële nevenwerkingen kunnen bij oudere patiënten met comorbiditeit de keuze tussen beide producten beïnvloeden.

4. Adjuvant chemotherapy

De Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) analyse toont duidelijke en significante winst bij het gebruik van adjuvante chemotherapie bij postmenopauzale vrouwen in alle leeftijdscategorieën¹⁸. De winst voor deze categorie (meestal >50j) was wel kleiner dan voor vrouwen <50j, maar nog steeds significant. De winst voor patiënten ouder dan 70j was in dezelfde grootte orde als voor vrouwen tussen 50j en 70j, maar niet significant omwille van kleine aantallen. Patiënten boven 70j met hormoonongevoelige tumoren lijken een duidelijk voordeel te hebben van adjuvante chemotherapie^{19,20}. Voor hormoongevoelige tumoren is de winst van adjuvante chemotherapie voor deze leeftijdscategorie veel beperkter. Er is slechts I fase III studie specifiek voor ouderen (≥ 65 j) gepubliceerd²¹. In deze studie verbeterde het toevoegen van wekelijks epirubicin aan tamoxifen de ziektevrije overleving ten opzichte van tamoxifen alleen, maar er was geen overlevingsvoordeel. Er is nog grote onduidelijkheid over welke subgroepen van oudere patiënten echt voordeel hebben van adjuvante chemotherapie. In elk geval mag de beslissing tot adjuvante chemotherapie niet enkel een leeftijdsgebonden beslissing zijn, maar dienen verschillende factoren in rekening gebracht te worden zoals de verwachte absolute winst, de levensverwachting, te verwachten toxiciteit, en voorkeur van patiënt. Oudere patiënten met hormoonongevoelige tumoren met klier aantasting hebben het grootste voordeel van adjuvante chemotherapie.

Betreft de keuze van chemotherapie, kunnen voor oudere patiënten in goede gezondheid in principe dezelfde schema's gebruikt worden als jongere patiënten, maar voorzichtigheid is geboden omdat oudere patiënten meer toxiciteit ervaren (zelfs 1,5% toxische sterfte in een retrospectieve analyse van CALGB studies²²). Voor oudere patiënten kunnen er dus specifieke overwegingen gemaakt worden. Er is aangetoond dat anthracyclines superieur zijn aan CMF, en dit effect was niet leeftijdsgebonden²³. Hoewel het schema docetaxel en cyclophosphamide (TC) niet specifiek ontwikkeld was voor ouderen, is er wel aangetoond dat dit schema superieur is aan 4xAC²⁴, en dat het effect ook aanwezig was bij patiënten >65j. In de afwezigheid van cardiale contraindicaties wordt een anthracycline houdend schema dus meestal verkozen boven CMF bij oudere borstkankerpatiënten. Taxanes kunnen bijgevoegd worden aan anthracyclines bij hoog risico patiënten in goede algemene toestand. 4xTC kan een alternatief zijn, zeker bij cardiale risico patiënten.

Adjuvant trastuzumab is in principe aangewezen bij HER-2 positieve patiënten. Er waren in de grote studies echter weinig patiënten boven 70j geïncludeerd, en leeftijd (>50j) was een onafhankelijke risicofactor voor ontwikkelen van trastuzumab geassocieerd hartfalen²⁵. In afwezigheid van cardiale contra-indicaties kan adjuvant trastuzumab aangewezen zijn bij oudere patiënten met HER-2 positief borstkanker, maar cardiale monitoring is essentieel.

Referenties

- Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastors G, Bernard-Marty C, Hurria A, Extermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M: Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncology* 2007, 8:1101-1115.
- Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, Nayfield SG, Kessler LG: Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *Journal of the National Cancer Institute* 1996, 88:716-726.
- Bouchardy C, Rapioti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G: Under-treatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21:3580-3587.
- Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Voogd AC, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW: Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: A population-based study. *European Journal of Cancer* 2005, 41:779-785.
- Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2001, 285:885-892.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei RB, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E: Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2005, 55:241-252.
- Audisio RA: The surgical risk of elderly patients with cancer. *Surg.Oncol.* 2004, 13:169-173.
- Najarian MM, Johnson JM, Landercasper J, Havlik P, Lambert PJ, McCarthy D: Paravertebral block: An alternative to general anesthesia in breast cancer surgery. *American Surgeon* 2003, 69:213-218.
- Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW: Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
- Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML: Breast cancer treatment guidelines in older women. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23:783-791.
- De Haes JCJM, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS: Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *European Journal of Cancer* 2003, 39:945-951.
- Sandison AJP, Gold DM, Wright P, Jones PA: Breast conservation or mastectomy: Treatment choice of women aged 70 years and older. *British Journal of Surgery* 1996, 83:994-996.
- Litvak DA, Arora R: Treatment of elderly, breast cancer patients in a community hospital setting. *Archives of Surgery* 2006, 141:985-990.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2004, 351:971-977.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Annals of Oncology* 2001, 12:997-1003.
- Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivetto NA: Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *American Journal of Surgery* 2006, 191:749-755.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y: Effects of radiotherapy and of differences in

- the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 366:2087-2106.
18. 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.
 19. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS: Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:2750-2756.
 20. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS: Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol* 2006, 24:2757-2764.
 21. Fargeot P, Bonnetterre J, Roche H, Lortholary A, Campone M, Van P, I, Monnier A, Namer M, Schraub S, Barats JC, Guastalla JP, Goudier MJ, Chapelle-Marcillac I: 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, 22:4622-4630.
 22. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, Wood WC, Henderson IC, Hudis C, Winer E, Cohen H, Wheeler J, Norton L: Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2005, 293:1073-1081.
 23. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H, Albain KS, Bergh J, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Costa A, Cuzick J, Davidson N, Forbes JF, Gelber RD, Goss P, Harris J, Glick JH, Goldhirsch A, Howell A, Ingle JN, Jakesz R, Jassem J, Kaufmann M, Martin M, Mauriac L, Morrow M, Mouridsen HT, Namer M, Piccart-Gebhart MJ, Possinger K, Pritchard K, Rutgers EJT, Thurlimann B, Viale G, Wallgren A, Wood WC: Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005, 16:1569-1583.
 24. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006, 24:5381-5387.
 25. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr., Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J: 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.

Anthracyclines in de adjuvante behandeling: end of an era?

L.T. Vlasveld

Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

Inleiding

De anthracyclines behoren tot de meest effectieve en gebruikte cytostatica bij het mammacarcinoom, in het kader van zowel adjuvante als palliatieve behandeling. De manier waarop anthracyclines DNA schade en celdood induceren vindt onder andere plaats door remming van het enzym topoisomerase IIa (TOP2A)¹. Gesimplificeerd induceert TOP2A tijdens de celdeling een reversibele breuk in het dubbelstrengs DNA, waardoor herschikkingsprocessen kunnen plaats vinden. Nadat deze processen voltooid zijn herstelt TOP2A de continuïteit van het DNA. Anthracyclines binden aan TOP2A waardoor met name het herstel van het DNA wordt geblokkeerd.

Anthracyclines versus CMF

De meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group over de waarde van adjuvante behandeling laten een absoluut overlevingsvoordeel zien van anthracycline bevattende polychemotherapie (meestal FEC of CAF) boven het klassieke CMF schema van 3% en 4% na respectievelijk 5 en 10 jaar². Ook in de recent geactualiseerde Nederlandse richtlijn mammacarcinoom vormt de anthracycline bevattende chemotherapie de basis van de adjuvante behandeling. Langs indirecte bewijsvoering wordt voor de Her2neu negatieve tumoren gekozen voor een hoge dosis epidoxorubicine. Echter, uit diverse andere meta-analyses en retrospectieve studies blijkt de superioriteit van (hoge dosis) anthracyclines boven CMF niet geldt voor alle patiënten die met adjuvante chemotherapie behandeld worden.

De rol van Her2neu

Onder het grote aantal genetische en moleculaire tumor eigenschappen neemt de expressie van het Her2neu een belangrijke plaats in. Overexpressie van Her2neu leidt tot een slechtere prognose, heeft mogelijk een negatieve invloed op de effectiviteit van de systemische behandeling, maar is wel een doelwit van gerichte therapie in de vorm van onder andere trastuzumab³. In aansluiting op de studie van Kathleen Pritchard in 2006 werden in 2008 twee vrijwel identieke meta-analyses gepubliceerd waarbij de rol van de Her2neu expressie op het effect van de adjuvante behandeling werd onderzocht⁴⁻⁶. De 2 meta-analyses betroffen 8 studies van in totaal van in totaal 6564 patiënten (vrijwel allen met lymfklieren metastasen), waarvan bij 5354 patiënten de Her2neu retrospectief was bepaald. In totaal was bij 1536 patiënten de tumor Her2neu positief en bij 3818 patiënten de tumor Her2neu negatief. In al deze studies werd een anthracycline bevattend schema vergeleken met een niet-anthracycline bevattend schema (in zeven studies was dit CMF). Niemand werd behandeld met taxanen of trastuzumab. Ook in deze meta-analyses was in de gehele groep anthracycline bevattende chemotherapie effectiever dan de niet-anthracycline bevattende schema's. De hazard ratio (HR) was 0,90 voor ziekte vrije overleving (DFS) en 0,91 voor de totale overleving (OS). Echter bij de Her2neu negatieve patiënten was anthracycline bevattende adjuvante chemotherapie even effectief als niet-anthracycline bevattende schema's zowel voor wat betreft de DFS (HR 1,00) als de OS (HR 1,03). Bij de Her2neu positieve patiënten was anthracycline bevattende chemotherapie zowel voor de DFS (HR 0,71) als OS (HR 0,73) wel superieur. In drie studies was het mogelijk om het effect van de dosis anthracycline te onderzoeken. Ook bij deze analyse had de dosis van de anthracycline geen invloed op de DFS bij de Her2neu negatieve patiënten (HR 0,98) maar wel bij de Her2neu positieve patiënten (HR 0,54).

De rol van TOP2A

Het Her2neu gen ligt in nabijheid van het TOP2A gen op de lange arm van chromosoom 17. Bij ongeveer een derde van de patiënten gaat Her2neu overexpressie gepaard met overexpressie van TOP2A⁷. In een aantal studies is gepoogd de rol van de TOP2A expressie met betrekking tot de effectiviteit van adjuvante behandeling met anthracyclines al dan niet in vergelijking met niet-anthracycline bevattende schema's te bepalen⁸⁻¹⁴. In vrijwel alle studies is alleen de TOP2A expressie bepaald in de Her2neu positieve patiënten. De interpretatie van de resultaten in deze studies wordt beperkt door de vaak zeer kleine aantal patienten en door het feit dat de bepaling van de overexpressie van het TPO2A gen dan wel de overexpressie van

het eiwit niet gestandaardiseerd en gevalideerd is. Niettemin zijn er sterke aanwijzingen dat patiënten met een mamma carcinoom met overexpressie van TOP2A een betere DFS en OS hebben wanneer zij adjuvant worden behandeld met (hoge dosis) anthracyclines in vergelijking met CMF. Het mechanisme wat aan de TOP2A expressie in relatie tot Her2neu expressie en de reactie op chemotherapie ten grondslag ligt is nog onduidelijk^{7,15}.

Anthracyclines versus taxanen

Er zijn slechts enkele studies die anthracycline (bevattende) chemotherapie met taxanen (bevattende) chemotherapie (zonder anthracyclines) als (neo)adjuvante behandeling met elkaar vergelijken.

In een neoadjuvante studie bij 209 patiënten met een klier-positief mamma carcinoom bleek 4 cycli docetaxel (75 mg/m²) + capecitabine (2 x 1000 mg/m² dag 1-14) zowel voor wat betreft de pathologisch CR (21% vs. 10%), de klinische respons (84% vs. 65%) en de OS significant beter dan 4 cycli doxorubicine (60 mg/m²) en cyclofosfamide (600 mg/m²)¹⁶. Bij 156 klier-positieve patiënten was neoadjuvante behandeling met 4 cycli epidoxorubicine (75 mg/m²) + cyclofosfamide (600 mg/m²) even effectief zowel voor klinische respons (65%) als pathologische remissie (18,5% vs. 12,5% (ns) als 12 wekelijkse toediening van paclitaxel (80 mg/m²)¹⁷. In de US Oncology Adjuvant Trial 9735 vergeleek Steve Jones bij 1016 vrouwen tussen 27 en 77 jaar met stadium I-III mamma carcinoom 4 cycli doxorubicine (60 mg/m²) + cyclofosfamide (600 mg/m²) (AC) met 4 cycli docetaxel (75 mg/m²) + cyclofosfamide (600 mg/m²) (TC) waardoor een directe vergelijking tussen doxorubicine en docetaxel mogelijk werd¹⁸. In beide groepen was bijna 70 % de tumor ER en/of PR positief en bijna 50% klier negatief. Alle patiënten met een hormoon receptor positieve tumor kregen tamoxifen. Na 7 jaar follow-up was TC superieur aan AC zowel wat betreft DFS (81% vs. 75 %, HR 0,74) als OS (87% vs. 82% HR 0,69) onafhankelijk van de leeftijd. In de groep behandeld met TC trad meer febrile neutropenie op vooral bij de ouderen (8% vs. 4%)¹⁹.

In 2006 presenteerde Dennis Slamon in San Antonio zijn drie-armige BCIRG 006 studie bij 3222 vrouwen met een Her2neu positief mammacarcinoom. De drie groepen waren goed in balans voor risicofactoren. In alle drie groepen hadden 29% van de vrouwen negatieve klieren en had 54% een ER en/of PR positieve tumor. De chemotherapie bestond uit 4 cycli AC (60/600 mg/m²) gevolgd door 4 x docetaxel (100 mg/m²) a drie weken (AC-T), of 4 cycli AC (60/600 mg/m²) gevolgd door 4 x docetaxel (100 mg/m²) a drie weken gevolgd door 1 jaar trastuzumab (AC-TH) of 6 cycli docetaxel (75 mg/m²) + carboplatin (AUC 6) a drie weken gevolgd door 1 jaar trastuzumab (TCH). Na 4 jaar follow-up was de DFS voor AC-TH (83%) en TCH (82%) equivalent maar significant beter dan voor AC-T (77%) (HR 0,61 resp. 0,67) en de OS voor AC-TH (92%) en TCH (91%) equivalent maar significant beter dan voor AC-T (86%) (HR 0,56 resp. 0,66). In 35% van de tumoren was er co-amplificatie van het TOP2A. De DFS na 4 jaar was in de groep met TOP2A co-amplificatie (84%) significant beter dan zonder co-amplificatie (78%) (HR 0,69, p < 0,001). In de groep zonder co-amplificatie was de 4 jaar DFS in de AC-TH (85%) equivalent aan TCH (83%) maar significant beter dan in de AC-T (71%). Echter in de groep met co-amplificatie voor TOP2A was de DFS in alle drie groepen equivalent (83%, 85% en 83%). In de TCH groep trad minder neurotoxiciteit op dan in de andere groep. De hematologische toxiciteit (anemie en trombopenie) was groter in de TCH groep. De cardiale toxiciteit was in de AC-TH groep significant groter dan in de beide andere groepen.²⁰

Conclusies

Bij meta-analyse van retrospectieve subgroepsanalyses heeft anthracycline bevattende chemotherapie bij hoog risico (klier-positieve) patiënten met een Her2neu negatieve tumor geen bewezen voordeel boven CMF. Bij patiënten met een Her2neu positieve tumor hebben anthracyclines wel een voordeel boven CMF, waarbij de rol van trastuzumab niet onderzocht is en de rol van TOP2A overexpressie nog verder onderzocht moet worden. Ten opzichte van taxanen hebben in de ter beschikking staande gerandomiseerde prospectieve (neo)adjuvante studies anthracyclines geen voordeel. Bovendien veroorzaakt anthracycline bevattende chemotherapie significante lange termijn toxiciteit. Na anthracycline bevattende chemotherapie ontwikkelt 1 op de 200 patiënten een myelodysplasie c.q. acute myeloïde leukemie en na een cumulatieve dosis van 600 mg/m² epidoxorubicine ontwikkelt 2% van de patiënten klinisch hartfalen^{21,22}. De vraag dient beantwoord te worden of de bovengenoemde gegevens op dit moment al voldoende valide zijn om de huidige centrale rol van de anthracyclines bij de adjuvante behandeling van het mammacarcinoom te heroverwegen.

Referenties

1. Burden et al. Biochim Biophys Acta 1998; 1400: 139-54.
2. EBCTCG. Lancet 2005; 365: 1687-717.
3. Wolff et al. J Clin oncol 2007 ; 25 : 118-45.
4. Gennari et al. J Natl Cancer Inst 2008 ; 100: 14-20.
5. Pritchard et al. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 736-44.
6. Pritchard et al. N Eng J Med 2006 ; 354: 2103-11.
7. Buzdar et al. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2409-11.
8. Tanner et al. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2428-36.
9. Knoop et al. J Clin Oncol 2005; 23: 7483-90.
10. Ariola et al. Breast Cancer Res Treat 2007 ; 106: 181-9.
11. Hannemann et al. Br J Cancer 2006; 95: 1134-41.
12. Di Leo et al. Clin Cancer Res 2002 ; 8 : 1107-16.
13. O'Malley et. ASCO 2006 abst 533.
14. Park et al. Breast Cancer Res Treat 2006 ; 98 : 337-42.
15. Paik et al. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 2-4.
16. Lee et al. Breast Cancer Res Treat 2008; 109: 481-9.
17. Myhashita et al. ASCO 2008 abst 568.
18. Jones et al. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 5381-7.
19. Jones et al. Breast Cancer Res Treat 2007 ; 106 : abst 12.
20. Slamon et al. San Antonio 2006 abst 52.
21. Campone et al. Ann Oncol 2005 ; 16 : 1343-51.
22. Bonnetterre et al. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3070-79.

Moet iedereen dan nu een taxaan hebben in adjuvante setting?

V.C.G. Tjan-Heijnen

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Naast de anthracyclines zijn de taxanen zeer effectief gebleken bij de behandeling van mammacarcinoom. Beide middelen tonen klinisch geen kruisresistentie met de anthracyclines. In verschillende gerandomiseerde studies is de meerwaarde van het toevoegen van een taxaan aan anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie onderzocht.

Zes gerandomiseerde studies onderzochten het effect van de sequentiële toediening van een taxaan aan anthracycline-bevattende chemotherapie. Dit betrof bijna allemaal studies bij lymfklierpositief mammacarcinoom, waarbij een taxaan voorafgaand aan of volgend op vier AC of drie à vier FAC of FEC kuren werden gegeven. In 4 van de 6 studies werd, na een follow-up van gemiddeld 5 jaar, een statistisch significante verbetering van de ziektevrije overleving geobserveerd in de taxaan-bevattende arm, met een absolute winst van 4 - 6%. Twee studies toonden ook een significante verbetering van de overleving aan.

In drie gerandomiseerde studies werd het effect van concomitante behandeling met een anthracycline en een taxaan onderzocht. De BCIRG 001 studie vergeleek het effect van 6 FAC kuren met 6 TAC kuren bij lymfklierpositief mammacarcinoom: ziektevrije- en totale overleving waren significant hoger in de TAC groep. In de ECTO studie werd het effect van 4 kuren doxorubicine monotherapie vergeleken met 4 kuren doxorubicine/paclitaxel, in beide armen gevolgd door 4 kuren CMF, resulterend in een hazard ratio voor de progressievrije overleving van 0,65 in de paclitaxel-bevattende arm. In de E 2197 studie bleken 4 kuren AT even effectief als 4 kuren standaard AC.

Ook tijdens het laatste ASCO symposium (44^{ste}, Chicago, juni 2008) werd de meerwaarde van taxanen in de adjuvante setting verder bevestigd. De Intergroup EC-Doc trial liet voordeel zien van 4 cycli docetaxel na 4 EC kuren ten opzichte van 6 CMF of 6 FEC kuren. Vergelijkbare resultaten werden in een Griekse studie gezien.

Een van de belangrijkste discussiepunten op dit moment is of taxanen ook moeten worden toegepast bij lymfkliernegatief mammacarcinoom. In de genoemde studies zijn namelijk vooral patiënten met een N+ mammacarcinoom ingesloten.

Bij patiënten met een HER2 positieve tumor met indicatie voor trastuzumab wordt wel al standaard taxanen gebruikt, omdat alle grote studies met adjuvant trastuzumab zijn uitgevoerd in combinatie met adjuvant taxanen. In een studie van de GEICAM groep in lymfkliernegatief mammacarcinoom (toen nog ongeacht HER2 status) werd tijdens ASCO 2008 een significant betere ziektevrije overleving met TAC vs FAC gerapporteerd (91% vs 86% na 5 jr). De overlevingsdata waren nog te immatuur, maar toonden een trend ten faveure van TAC.

Zeer recent is met betrekking tot de meerwaarde van adjuvant taxanen een meta-analyse verricht (De Laurentiis M et al; JCO 2008, 44-53). Deze groep toonde aan (evenals sir R. Peto tijdens San Antonio Breast Cancer Conference in december 2007) dat het relatieve voordeel van toevoeging van taxanen in de adjuvante setting bij lymfkliernegatief mammacarcinoom vergelijkbaar is met de winst bij lymfklierpositief mammacarcinoom. Het voordeel was ook onafhankelijk van de hormoonreceptor status, de leeftijd en het gebruikte schema.

Misschien minstens zo belangrijk als het al dan niet toepassen van taxanen is de vraag of alle patiënten nog wel met een anthracycline moeten worden behandeld c.q. of taxanen de anthracyclines kunnen vervangen. Een grote gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van taxaan-bevattende chemotherapie met die van anthracycline-bevattende chemotherapie (Jones 2006). In die studie werden 1016 patiënten (N+ en N0) gerandomiseerd tussen behandeling met 4 kuren AC of 4 kuren TC (docetaxel/cyclofosfamide). Na een mediane follow-up van 5,5 jaar was er een significant langere ziektevrije overleving voor TC (Hazard Ratio 0,67). Pas als o.a. de resultaten van de lopende internationale studie waarin TAC direct met TC wordt vergeleken bekend zijn, kan er een uitspraak gedaan worden of voor het gros van de patiënten anthracyclines achterwege kan blijven.

Met de snel toenemende kennis op het gebied van intracellulaire paden is het verder de verwachting dat selectie op basis van lymfeklierstatus een achterhaald dilemma gaat worden. Waarschijnlijk zullen biologische kenmerken in toenemende mate ons beleid gaan bepalen.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE ARIMIDEX® (18 JUL 2007)

Farmaceutische vorm en samenstelling: Arimidex® filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol per tablet. **Farmacotherapeutische groep:** anti-neoplastische en immunomodulerende agentia, hormoon-antagonisten, enzymremmers. **Indicatie:** De adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met een niet-gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom. De behandeling van inoperabel of gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen. Dosering: Eénmaal daags één tablet. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Niet bestemd voor toepassing bij kinderen of premenopauzale vrouwen. Arimidex® is niet onderzocht bij patiënten met ernstig gestoorde nier- en/of leverfunctie. Middelen die oestrogeenspiegels verminderen, zoals Arimidex®, kunnen een vermindering van de botdichtheid veroorzaken. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Arimidex® is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. **Interacties:** tamoxifen en/of oestrogenen dienen niet in combinatie met Arimidex® te worden toegepast omdat deze de farmacologische werking van anastrozol verminderen. **Bijwerkingen:** zeer vaak ($\geq 10\%$): opvliegers; vaak ($1\% - 10\%$): hoofdpijn, misselijkheid, diarree, diffuse haaruitval, rash, gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid, droge vagina, vaginale bloedingen, krachteloosheid (vermoeidheid), stemmingsstoornissen; soms ($0,1\% - 1\%$): anorexia, hypercholesterolemie, slaperigheid, braken; zeer zelden ($< 0,01\%$): allergische reacties zoals anafylaxie, angioedeem, urticaria en Steven-Johnson syndroom; veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (diep veneuze trombose, longembolie), erythema multiforme. Veranderingen in de leverfunctie (verhoogde spiegel van gamma-GT of, minder frequent, alkalische fosfatase) zijn soms waargenomen bij patiënten, van wie velen lever en/of botmetastasen hadden. **Afleverstatus:** U.R., volledige vergoeding. **Uitgebreide productinformatie:** voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. (SPC tekst Arimidex goedgekeurd 15 juni 2007). Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

DAN WEET JE WAT JE DOET

Arimidex®
anastrozol



Referentie: 1. Samenvatting van de productkenmerken Vectibix®, december 2007, Amgen B.V.

Vectibix verkorte productinformatie. Samenstelling: Elke ml concentraat bevat 20 mg panitumumab. **Indicaties:** Monotherapie voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR expressie die niet KRAS-gemuteerd (wild-type) is, na falen van fluoropyrimidine, oxaliplatin- en irinotecan- bevattende chemotherapieregimes. **Dosering en wijze van toediening:** 6 mg/kg lichaamsgewicht, eens per twee weken toegediend als IV infusie via een infuuspomp met een laag eiwitbindend 0,2 of 0,22 micrometer in-line filter, via een perifere lijn of een verblifskatheter. Voorafgaand aan infusie verdunnen in 0,9% natriumchloride. Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van Vectibix aan te bevelen bij personen < 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met interstitiële

pneumonitis of pulmonale fibrose. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Dermatologische reacties:** Wanneer graad 3 (NCI-CTC/CTCAE) of hoger zich ontwikkelt of ondraaglijk worden ervaren, tijdelijk gebruik van Vectibix staken. Wanneer geen verbetering na dosis aanpassing, toediening Vectibix permanent staken. Bij verergering van reacties een inflammatoire of infectieuze sequelae passende behandeling toedienen. Pulmonale complicaties: Aangezien interstitiële longziekte (ILD) is waargenomen met EGFR-remmers, dient in geval van acuut ontstaan of verergering van pulmonale symptomen, behandeling te worden onderbroken en dienen de symptomen onmiddellijk te worden onderzocht. Bij waarneming pneumonitis of longinfiltraten, toediening beëindigen en patiënt adequaat behandelen. **Hypomagnesiëmie:** Elke 2 weken gedurende de behandeling en 8 weken daarna controleren op hypomagnesiëmie en op begeleidende hypocalciëmie. **Natrium:** Bevat 0,150 mmol natrium (= 3,45 mg natrium) per ml concentraat. Patiënten op een gecontroleerd natriumdiet dienen hiermee rekening te houden. **Vectibix in combinatie met IFL** dient te worden vermeden omdat patiënten die Vectibix gebruikten in combinatie met IFL-regimes (bolus 5-fluorouracil (500 mg/m²), leucovorin (20 mg/m²) en irinotecan (125 mg/m²) een hoge incidentie van ernstige diarree ervoeren. **Vectibix in combinatie met bevacizumab bevattende chemotherapieregimes** dient te worden vermeden omdat bij deze patiënten in 1^{ste} lijns behandeling in klinische studies een verkorte progressie-vrije overlevingstijd en een verhoogd aantal overlijdensgevallen werd waargenomen. Er werd ook een grotere frequentie pulmonale embolieën, infecties (voornamelijk dermatologisch), diarree en dehydratie gezien. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. **Zwangerschap en borstvoeding:** **Zwangerschap:** Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Wanneer gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens gebruik dient zij op het potentiële risico voor het verlies van de foetus of op het potentiële gevaar voor de foetus te worden gewezen. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of panitumumab wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Het wordt afgeraden dat vrouwen borstvoeding geven gedurende behandeling tot 3 maanden na de laatste dosis. **Vruchtbaarheid:** Panitumumab kan invloed hebben op het vermogen van een vrouw om zwanger te worden. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde vaak voorkomende bijwerkingen zijn dermatologische reacties die optreden bij ongeveer 90% van de patiënten. Deze reacties zijn gerelateerd aan de farmacologische effecten van Vectibix en zijn meestal mild tot matig van aard en voor ongeveer 10% ernstig (graad 3 of hoger, NCI-CTC). Zeer vaak (≥ 1/10) gerapporteerde zijn: huiduitslag, erytheem, huidafschilfering, pruritus, droge huid, huidkloven, paronychia, diarree en vermoeidheid. Vaak (≥ 1/10 tot < 1/10) gerapporteerde zijn: infusiereacties (koorts, koude rillingen), hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, dehydratie, misselijkheid, braken, dyspneu, hoesten, hoofdpijn, conjunctivitis, groei van de oogwimpers, verhoogde tranascheiding, oculaire hyperemie, droge ogen, oogpruritus, stomatitis, slijmvliesontsteking, onycholyse, overmatige haargroei, alopecia, droogte van de neus en droge mond. Het veiligheidsprofiel van panitumumab bij patiënten met een tumor die KRAS wild-type tot expressie brengt (n=123), was over het algemeen consistent met het algemene profiel van mCRC monotherapie zoals hierboven beschreven. De enige verschillen waren dat misselijkheid, braken, dyspneu en hoesten als zeer vaak (≥ 1/10) in de KRAS wild-type arm gerapporteerd werden terwijl deze bijwerkingen bij de totale mCRC monotherapie populatie als vaak (≥ 1/10 tot < 1/10) werden gerapporteerd. **Verpakking:** Een flacon voor eenmalig gebruik bevat: 100 mg panitumumab in 5 ml of 400 mg panitumumab in 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie. **EU-registratienummer:** EU/1/07/423/001,003. **Aflevering en vergoeding:** U.R. Voor prijzen zie Z-index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Amgen B.V. te Breda, tel. 076-5732500. December 2007

2008366

Amgen B.V., Postbus 3345, 4800 DH Breda

AMGEN
Oncology

Referenties:

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

Caelyx – verkorte productinformatie

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Caelyx 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Eén ml Caelyx bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegeleerde liposomale formulering. **PHARMACEUTISCHE VORM:** Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie. De suspensie is steriel, doorzichtig en rood. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapiepeutische indicaties:**

- Caelyx is geïndiceerd:
- Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie er een verhoogd risico op hartaandoeningen is.
- Voor de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom bij vrouwen bij wie een eerste lijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft.
- In combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte.

Contra-indicaties:

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Caelyx mag niet worden gebruikt voor de behandeling van AIDS-KS dat doeltreffend behandeld kan worden met lokale therapie of systemische alfa-interferontherapie.

Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Routinematig hartfunctie monitoren vóór en tijdens de behandeling. Voor voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen Caelyx uitsluitend toedienen als de voordelen opwegen tegen de risico's. Patiënten die reeds andere anthracyclinepreparaten toegediend kregen, moeten met de nodige voorzichtigheid gevolgd worden. Wegens het potentieel gevaar voor beenmergsuppressie moeten periodieke bloedellingen herhaaldelijk uitgevoerd worden gedurende en in ieder geval vóór iedere Caelyx-toediening. Bij diabetische patiënten: denk eraan dat een injectieflacon Caelyx sucrose bevat en dat Caelyx intraveneus wordt toegediend in een 5% glucose-oplossing.

Bijwerkingen: Dit is een overzicht met de meest voorkomende bijwerkingen. Voor een gedetailleerd overzicht van debijwerkingen per indicatie verwijzen wij u naar de volledige productinformatie. Zeer vaak (≥ 1/10); Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, Zenuwstelselaandoeningen: perifere sensorische neuropathie, neuralgie, hoofdpijn. Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, stomatitis, braken, constipatie, diarree. Huid- en onderhuidsaandoeningen: uitslag, alopecia. Bij patiënten met mammacarcinoom werd alopecia minder vaak gemeld bij Caelyx dan bij doxorubicine. Verder: palmar-plantair erythrodysesthesie (PPE), PPE blijkt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan het doseringsschema en kan beperkt worden door het dosisinterval met 1-2 weken te verlengen. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** asthenie, vermoedheid, mucositis NOS, slijmviesafwijking, koorts. Vaak (≥ 1/100, < 1/10): **Infecties en parasitaire aandoeningen:** faryngitis, folliculitis, schimmelinfectie, kotslijp (geen herpes), infectie van de bovenste luchtwegen, infectie, orale candidiasis, herpes zoster, urineweginfectie, herpes simplex, pneumonie, nasofaryngitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** febrile neutropenie, lymfopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** allergische reactie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** dehydratie, cachexie, verminderde eetlust, dehydratie, hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie. **Psychische stoornissen:** angst, depressie, slapeloosheid. **Zenuwstelselaandoeningen:** paresthesie, (perifeer) neuropathie, slaperigheid, duizeligheid, hypertensie, polyneuropathie, dyspneu, lethargie, hypo-esthesie, syncope, dysesthesie. **Oogaandoeningen:** tranende ogen, troebel zicht, conjunctivitis, retinitis. **Hartaandoeningen:** ventriculaire aritmie, cardiovasculaire storm. **Bloedvat-aandoeningen:** vasodilatatie, hypotensie, orthostatische hypotensie, flush, hypertensie, flebitis. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** epistaxis, dyspnoe, meer hoesten, hoest, inspanningsdyspnoe. **Maagdarmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, dyspepsie, ulceratie van de mond, orale pijn, oesofagitis, gastritis, dysfagie, droge mond, fuitulentie, gingivitis, smaakverandering, glossitis, pijn in de bovenbuik, stomatitis aphthosa. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** droge huid, huidverkleuring, afwijkende pigmentatie, erythem, erglo bullosa, dermatitis, erythematuze uitslag, nagelafwijking, schillerende huid, vesiculo-papuleuze uitslag, pruritus, exfoliatieve dermatitis, huidafwijking, maculo-papuleuze uitslag, transpireren, acne, huidicus, papulaire uitslag, allergische dermatitis, hyperpigmentatie van de huid, pectchie, geneesmiddelen-eruptie. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** kramp in de benen, pijn in de botten, pijn van het skeletspierstelsel, rugpijn, myalgie, pijn in de ledematen, artralgie, spierkrampen, spierzwakte, musculoskeletale pijn op de borst. **Nier- en urineweg-aandoeningen:** dysurie. **Voortplantingsstelsel- en voortplantings-aandoeningen:** pijn in de borst, vaginitis, scrotaal erythem. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zwakte, pijn, oedeem, oedeem in de benen, pijn, rillingen, pijn op de borst, malaise, perifeer oedeem, aan infusie gerelateerde acute reacties, griepachtige ziekte, hyperthermie. **Onderzoeken:** gewichtsverlies, verhoogd aspartaataminotransferase, verminderde ejectionele functie, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd alanineaminotransferase. Soms (≥ 1/1.000, < 1/100): **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** hypochrome anemie. **Psychische stoornissen:** verwardheid. **PHARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** cytotoxische stoffen (anthracyclines en verwante stoffen). ATC-code: L01DB. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/96/01/001 **AFLIVERINGSWIJZE:** Receptplichtig. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 14 december 2007. Voor volledige productinformatie verwijzen wij naar de 1B-tekst van 14 december 2007

 Schering-Plough

 CAELYX

samenstelling Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (als mannitol boronaat ester). Na bereiding bevat 1 ml oplossing voor injectie 1 mg bortezomib.

indicaties VELCADE is in combinatie met melfalan en prednison geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom, die niet in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie met een beenmergtransplantatie. VELCADE is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten, die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie ondergaan hebben of die hiervoor niet in aanmerking komen.

dosering en toediening *Monotherapie:* de aanbevolen startdosering van bortezomib is 1,3 mg/m² lichaamsoppervlakte twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelingscyclus. Tussen opeenvolgende doses van Velcade moet minstens 72 uur zitten. De bereide oplossing wordt toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met 0,9% NaCl. Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens behandeling en hervatting van de behandeling: zie uitgebreide toelichting in de SPC.

combinatiebehandeling: toediening als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) in combinatie met oraal melfalan en oraal prednison in negen behandelingscycli van telkens zes weken. Zie de SPC voor aanbevolen doseringsschema en dosismwijzigingen in opvolgende cycli.

contra-indicaties Overgevoeligheid voor bortezomib, borium of een van de hulpstoffen. Ernstige leverbeschadiging. Acute diffuse infiltratieve pulmonale en pericardiale aandoening.

waarschuwingen (zie de uitgebreide informatie in de SPC) Tijdens de behandeling met Velcade dient regelmatig een complete bloedtelling, inclusief plaatjestelling, plaats te vinden. Gastro-intestinale toxiciteit, waaronder misselijkheid, diarree, braken en obstipatie, komen zeer vaak voor tijdens behandeling met Velcade. De behandeling gaat zeer vaak gepaard met hematologische toxiciteit (trombocytopenie, neutropenie, anemie). De behandeling met Velcade is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie, die hoofdzakelijk sensorisch is, hoewel zeldzame gevallen van gemengde sensorisch-motorische neuropathie zijn gerapporteerd. Epileptische aanvallen werden soms gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van zulke aanvallen of van epilepsie. De behandeling is vaak in verband gebracht met orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie. Het ontstaan of verergeren van congestief hartfalen is gemeld tijdens de behandeling met bortezomib. Er werden geïsoleerde gevallen van QT-verlenging waargenomen. Renale complicaties komen vaak voor bij patiënten met multipel myeloom. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd. Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met uiterste voorzichtigheid te worden behandeld en verlaging van de dosering moet overwogen worden. Omdat bortezomib een cytotoxisch middel is en snel maligne plasmacellen kan doden, kunnen complicaties door het tumorlysisyndroom optreden. De invloed van proteasoomremming door bortezomib op stoornissen die verbonden zijn met eiwitstapeling, zoals amyloidose, is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten. Een normale leverfunctie moet bevestigd worden en de nodige voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale antidiabetica toegediend krijgen.

interacties Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir), CYP2C19-remmers (fluoxetine) of CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moeten zorgvuldig gevolgd worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer bortezomib wordt gecombineerd met CYP3A4- of CYP2C19-substraten. Uit in-vitrostudies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochroom-P450(CYP)-isozymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Studies wijzen er tevens op dat bortezomib geen inductor is van CYP1A2 en 3A4. Tijdens klinische onderzoeken zijn hypoglykemie en hyperglykemie gemeld bij diabetische patiënten die orale antidiabetica kregen. Bij patiënten op orale antidiabetica die met VELCADE worden behandeld, moet de bloedglucosespiegel nauwgezet worden gecontroleerd en de dosering van de antidiabetische medicatie eventueel worden aangepast.

bijwerkingen zie hiervoor de SPC. Hier worden de bijwerkingen opgesomd die onder 'zeer vaak' en 'vaak' staan gegroepeerd: herpes zoster, longontsteking, bronchitis, sinusitis, nasofaryngitis, herpes simplex; trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie; verminderde eetlust, dehydratie, hyperglykemie, hypokaliëmie; slapeloosheid, angst, verwardheid, depressie; perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid (exclusief vertigo), smaakstoornis, verergerde perifere neuropathie, polyneuropathie, gevoelsstoornis, hypo-esthesie, tremor; wazig zien, pijn aan de ogen; vertigo; orthostatische en posturale hypotensie, hypotensie, aderensteking, hematoom, hypertensie; dyspnoe, neusbloeding, inspanningsgerelateerde dyspnoe, rhinorroe, hoesten; misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn, dyspepsie, niet gevormde ontlasting, pijn in de bovenbuik, flatulentie, opgezet buik, hik, mondulcera, faryngolaryngeale pijn, stomatitis, droge mond; huiduitslag, jeuk, erythem, periorbitaal oedeem, urticaria, jeukende huiduitslag, verhoogde zweetproductie, droge huid, eczeem; myalgie, pijn in de ledematen, spierkrampen, artralgie, botpijn, perifere zwelling, spierzwakte, rugpijn, skeletspierpijn; nierfunctievermindering, dysurie; moeheid, temperatuursverhoging, zwakte, rigor, malaise, griepachtige verschijnselen, perifere oedeem, pijn, lethargie, oedeem, pijn op de borst, asthenie; gewichtsvermindering, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase; Het veiligheidsprofiel van patiënten behandeld met VELCADE in monotherapie was in het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten behandeld met VELCADE in combinatie met melfalan en prednison.

uitgebreide productinformatie op verzoek beschikbaar. **datum** september 2008.

Nexavar 200 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Werkzame bestanddeel: 200 mg sorafenib (als tosylaat) Hulpstoffen: croscarmellose, microkristallijne cellulose, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol (3350), titaandioxide (E 171), rood ijzeroxide (E 172) Indicatie: 1. Behandeling van levercelcarcinoom. 2. Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie.

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

1. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008; 359:378-90.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletten

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

De orale behandeling van Multipel Myeloom



Verkorte Productinformatie Revlimid

Revlimid 5 mg, Revlimid 10 mg, Revlimid 15 mg, harde capsules **Samenstelling:** Elke capsule bevat 5, 10, 15 of 25 mg lenalidomide. Hulpstof: waterrijke lactose. **Therapeutische indicatie:** Revlimid in combinatie met dexamethason is geadviseerd voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die eerder minimaal één andere behandeling hebben gehad. **Contra-indicaties:** Zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij wordt voldaan aan alle voorwaarden van het programma ter voorkoming van zwangerschap, overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Revlimid capsules dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt, bij voorkeur met water. De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1-21 van herhalende cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1-4, 9-12, en 17-20 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de eerste 4 behandelcycli en vervolgens eenmaal per dag 40 mg op dag 1-4 van elke cyclus van 28 dagen. Op basis van de klinische bevindingen en de laboratoriumuitslagen wordt de dosering voortgezet of aangepast (zie rubriek 4.4 van de volledige officiële productinformatie). De behandeling van lenalidomide mag niet worden gestart als het absolute aantal neutrofielen < 1,0x10⁹/l en/of het aantal trombocyten < 75x10⁹/l of – afhankelijk van de infiltratie van beenmerg door plasma cellen – het aantal trombocyten < 30x10⁹/l is. Voor verdere informatie over de aanbevolen dosisaanpassingen tijdens behandeling en opnieuw starten van de behandeling, over de behandeling van oudere patiënten en de toepassing van lenalidomide bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt verwezen naar de informatie in rubriek 4.2 van de volledige officiële productinformatie. Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Daarom dient lenalidomide niet te worden toegepast bij kinderen van 0 -17 jaar. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Waarschuwingen met betrekking tot zwangerschap. Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende bij de mens teratogene werkzame stof die ernstige levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Als lenalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, kan een teratogeen effect van lenalidomide niet worden uitgesloten. Alle patiënten moeten voldoen aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap, tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of lenalidomide wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Daarom dient het geven van borstvoeding te worden gestopt tijdens de behandeling met lenalidomide. **Mannen:** Het is niet bekend of lenalidomide aanwezig is in sperma. Daarom moeten alle mannelijke patiënten tijdens de hele behandelingsduur, tijdens onderbreking van de dosering en gedurende 1 week na het einde van de behandeling een condoom gebruiken als hun partner zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast. **Bijwerkingen:** De meest frequent waargenomen bijwerkingen die significant vaker voorkwamen in de lenalidomide/dexamethason-groep vergeleken met de placebo/dexamethason groep waren neutropenie, vermoeidheid, asthenie, constipatie, spierkramp, trombocytopenie, anemie, diarree en huiduitslag. Verder werden de volgende bijwerkingen vaak (> 1/100, < 1/10) en significant meer gemeld in de met lenalidomide/dexamethason behandelde groep: leukopenie, lymfopenie, tranor, hypo-esthesie, dyspnoe, pruritus, dijs van veneuze trombose, hypertensie. **Alvasterstatus:** Uitsluitend recept. **Vergoedingsstatus:** Volledig vergoed binnen het GVS. **Volledige productinformatie en meer gedetailleerde informatie over het programma ter voorkoming van zwangerschap, alsmede het gehele Risico Management Programma, is op verzoek verkrijgbaar bij Celgene BV Postbus 2507, 3500 GM Utrecht. Telefoon: 030 - 2 844 500. E-mail: info.nl@celgene.com.**

Datum: juni 2007



Celgene B.V., Postbus 2507, 3500 GM Utrecht, telefoon 030-2844500

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE

EMEND 80 en 125 mg harde capsules

Samenstelling

80 of 125 mg aprepitant.

Indicaties

Preventie van misselijkheid en braken in de acute en latere fase na hoog emetogene chemotherapie met cisplatine bij de behandeling van kanker.
Preventie van misselijkheid en braken na matig-emetogene chemotherapie bij de behandeling van kanker.
EMEND wordt toegediend als onderdeel van combinatietherapie.

Dosering

EMEND wordt 3 dagen gegeven als onderdeel van een combinatietherapie met een corticosteroïd en een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosering van EMEND is 125 mg oraal dag 1 en 80 mg eenmaal daags de dagen 2 en 3.
In klinisch onderzoek werden de volgende behandelingschema's toegepast:

Hoogemetogene chemotherapie

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg	geen
Dexamethason	12 mg oraal	8 mg oraal	8 mg oraal	8 mg oraal
Ondansetron	32 mg IV	geen	geen	geen

Matig-emetogene chemotherapie

	Day 1	Day 2	Day 3
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg
Dexamethason	12 mg oraal	geen	geen
Ondansetron	2x8 mg oraal	geen	geen

EMEND werd op dag 1, 1 uur vóór chemotherapie oraal toegediend, op de dagen 2 en 3 in de ochtend.
EMEND wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 16 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.
EMEND mag niet gelijktijdig worden toegediend met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride.

Waarschuwingen/voorzorgen

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet aprepitant met voorzichtigheid worden toegepast.
EMEND moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen krijgen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Patiënten met de zeldzame aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Interacties

Aprepitant is een substraat, een matige remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Als matige remmer van CYP3A4 kan aprepitant de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verhogen. De AUC van oraal toegediende CYP3A4-substraten kan met ongeveer een factor 3 toenemen.
Als inductor van CYP3A4 kan aprepitant de plasmaconcentratie van intraveneus, binnen 2 weken na instelling van EMEND, toegediende CYP3A4-substraten verlagen.

Aprepitant blijkt inductie te geven van het metabolisme van S(-) warfarine en tolbutamide, die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van EMEND met deze geneesmiddelen of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze door CYP2C9 worden gemetaboliseerd, zoals fenytoïne, kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen; voorzichtigheid wordt daarom geadviseerd. Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld, moet de protrombintijd (INR) gedurende 2 weken na instelling van elke 3-daagse kuur met EMEND zorgvuldig worden gecontroleerd.
Dexamethason: De gebruikelijke orale doses dexamethason moeten bij gelijktijdige toediening met EMEND met ongeveer 50 % worden verminderd.

Methyldopa: Bij gelijktijdige toediening met EMEND moet de gebruikelijke intraveneuze toedienende dosis methyldopa met ongeveer 25 % worden verminderd, en de gebruikelijke orale dosis methyldopa met ongeveer 50 %.

Orale anticonceptiva: De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten alternatieve of extra methodes van anticonceptie worden toegepast.

Bij gelijktijdige toediening van EMEND met geneesmiddelen die een remming van de CYP3A4-activiteit geven (zoals ritonavir, ketocanazol, claritromycine, telitromycine) moet voorzichtigheid worden toegepast.

worden gegaan omdat de combinatie de plasmaconcentraties van aprepitant verhoogt.

Gelijktijdige toediening van EMEND met geneesmiddelen die een sterke inductie van de CYP3A4-activiteit geven (zoals rifampicine, fenyltoïne, carbamazepine, fenobarbital) moet worden vermeden omdat de combinatie de plasmaconcentratie van aprepitant verlaagt. Gelijktijdige toediening van EMEND met sint-janskruid wordt niet aanbevolen.

Klinische onderzoeken naar interacties had aprepitant geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van ondansetron of granisetron.

Chemotherapie: In farmacokinetisch onderzoek had EMEND geen invloed op de farmacokinetiek van docetaxel intraveneus toegediend op dag 1 of vinorelbine intraveneus toegediend op dag 1 of dag 8. Omdat het effect van EMEND op de farmacokinetiek van oraal toegediende CYP3A4-substraten groter is dan het effect van EMEND op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten, kan een interactie met oraal toegediende chemotherapeutica die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd en aanullende controle kan nodig zijn bij patiënten die deze middelen oraal toegediend krijgen.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die bij de met aprepitant behandelde patiënten met een hogere incidentie werden gemeld dan bij de standaardtherapie bij patiënten die hoogemetogene chemotherapie kregen, waren: hix (4,6 %), asthenie/vermoeidheid (2,9 %), verhoogd ALT (2,8 %), constipatie (2,2 %), hoofdpijn (2,2 %), en anorexia (2,0 %). Bij patiënten die matig-emetogene chemotherapie kregen, was dit vermoeidheid (2,5 %).

Verpakkingen: verpakking van 2 tabletten van 80 mg, verpakking met 5 tabletten van 125 mg en in combinatieverpakking met 1 tablet 125 mg en 2 tabletten 80 mg.
Voor prijzen zie 2-index.

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) voor meer informatie over EMEND.

Merck Sharp & Dohme BV
Postbus 581
2003 PC HAARLEM
Tel: 023-5153153
www.msd.nl



Februari 2007



open

Optimale samenwerking via open dialoog

De patiënt vormt het middelpunt van ons werk.

U als arts bent daarbij ons primaire aanspreekpunt.

Bij een optimale samenwerking hoort een open dialoog.

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

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



www.novartisoncology.nl

wyeth

Leading the way to a healthier world

Wyeth is wereldwijd toonaangevend op het gebied van receptgeneesmiddelen, vaccins, vrij verkrijgbare geneesmiddelen en veterinaire preparaten. Middelen die de gezondheid en daarmee de kwaliteit van leven voor miljoenen patiënten over de hele wereld verbeteren.



Wyeth brengt veel bekende medicijnen op de markt zoals Enbrel® (o.a. tegen reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew en psoriasis), Efexor®XR (tegen depressie en angsten), Refacto® (hemofilie A) en Benefix® (hemofilie B), Rapamune® (transplantatie), Lovette® (anti-conceptie), Tygacil® en Tazocin® (antibiotica), Torisel® (oncologie) en vaccins zoals Prevenar® en Meningitec® (beide tegen hersenvliesontsteking). Hoge investeringen in Research & Development zorgen ervoor dat Wyeth ook in de toekomst vele innovatieve medicijnen en vaccins zal introduceren, waaronder een aantal producten tegen de ziekte van Alzheimer. Voor meer informatie kijk op www.wyeth.nl.