

Endoscopische behandeling van Barrett's neoplasie

J. Haringsma

Afd. Maag-Darm-Leverziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Met een Barrett's oesophagus wordt een verworven aandoening van de distale slokdarm aangeduid, waarin het normale meerlagig plaveiselepitheel vervangen is door cilindrisch epitheel. Deze verandering wordt verondersteld het gevolg te zijn van chronische gastro-oesophageale reflux en geeft een sterk verhoogd risico op de ontwikkeling van een adenocarcinoom. Maligne degeneratie vindt plaats volgens een stapsgewijs proces via laaggradige dysplasie, hooggradige dysplasie en uiteindelijk in invasief carcinoom¹. De stapsgewijze maligne onttaarding wordt samengevat met de term neoplasie.

Histologisch worden drie typen metaplastisch cilindrisch epitheel onderscheiden: maag-fundus type, maag-cardia type en een intestinale type. Deze drie worden traditioneel allen aangeduid als Barrett's epitheel, maar alleen intestinaal type kan maligniteit ontaarden. Dit type metaplasie wordt histologisch gekarakteriseerd door zure mucine bevattende goblet cellen, die ook wel slijmbekercellen worden genoemd².

Bij patiënten met gastro-oesophageale refluxziekte wordt bij gastroscopie in 10-15% een Barrett's oesophagus aangetroffen. De prevalentie van Barrett's oesophagus in de algehele populatie wordt geschat tussen de 0,4 en 1%, echter in de meeste individuen blijft een Barrett's oesophagus onopgemerkt³.

Patiënten met een Barrett's oesophagus hebben een 50-100 maal verhoogde kans op het ontwikkelen van een adenocarcinoom. De prognose van een patiënt met een symptomatisch adenocarcinoom is slecht. Bij meer dan de helft van de patiënten is geen curatieve chirurgische resectie meer mogelijk vanwege doorgroei van de tumor, metastasen op afstand of vanwege slechte fysieke conditie. De patiënten die wel een chirurgische resectie ondergaan, hebben een vijfjaarsoverleving van slechts 25%^{3, 4}.

Surveillance en chirurgische behandeling van Barrett's neoplasie

De vijfjaarsoverleving van het slokdarmcarcinoom na chirurgische resectie met buismaagreconstructie hangt onder meer af van het stadium waarin de neoplasie ontdekt wordt. Bij carcinomen met ingroei welke beperkt blijft tot de mucosa (T1m) is de vijfjaarsoverleving 70%⁵. Endoscopische surveillance wordt derhalve aangeraden bij patiënten bij wie Barrett's oesophagus is gediagnosticeerd, zodat neoplastische transformatie op een zo vroeg mogelijk tijdstip wordt ontdekt.

Bij endoscopische surveillance dient de oesophagus zorgvuldig te worden geïnspecteerd met bipten van elke verdachte slijmvliesafwijking, en daarnaast per 2 centimeter Barrett's slijmvlies willekeurig genomen bipten in 4 richtingen (vierkwadrant bipten)⁶. Deze periodieke surveillance endoscopieën zijn belastend voor de patiënt en er zijn hoge kosten aan verbonden^{7, 8}. Door inadequaat uitgevoerde surveillance endoscopie, sampling error van de bipten en hoge intra- en interobserver variabiliteit bij histologische beoordeling van dysplasie is endoscopische surveillance niet altijd effectief⁹. Ondanks regelmatige controle ontwikkelt daarom 5% tot 60% van de patiënten gedurende 1-7 jaar een carcinoom^{10, 11}. Hoewel de impact van een bij surveillance ontdekte neoplasie op de overleving in individuele gevallen groot is 3, is het effect van surveillance op de overall survival van de groep beperkt¹².

De standaard behandeling van hooggradige dysplasie (HGD) in Barrett's is nog altijd een profylactische oesophagectomie met lymfklierdissectie en buismaag reconstructie. Deze chirurgische ingreep gaat gepaard met een substantiële mortaliteit (3-5% in gespecialiseerde

centra oplopend tot 20% in kleinere centra) en een majeure lange-termijn morbiditeit (26-75%). Een bijkomende factor is dat veel patiënten een sterk verhoogd operatie risico hebben door leeftijd of significante co-morbiditeit¹³. Bovendien ontwikkelen lang niet alle patiënten met HGD een adenocarcinoom (naar schatting 20-59%), hetgeen betekent dat veel patiënten onnodig een ingrijpende profylactische operatie ondergaan¹².

Endoscopische behandeling van Barrett's neoplasie

Met medicamenteuze behandelingen, voornamelijk met proton pomp inhibitors (PPI's), en chirurgische antireflux procedures, is getracht de pH in de distale oesophagus te normaliseren en zo de stimulus te verwijderen die leidt tot metaplastische verandering¹⁴. Hiermee is onvoldoende resultaat geboekt in de zin van regressie van metaplasie of beperking van het kanker risico. Meer recent richt de aandacht zich op selectie van hoogrisico Barrett patiënten^{15, 16}, verbetering van endoscopische surveillance met optische technieken¹⁷, verbetering van histologische beoordeling via verbeterde classificatie van vroeg-neoplastische slijmvliesafwijkingen (Vienna classificatie) en beoordeling doorexpert panels (Slokdarmpanel IKR, Barrett Advies Commissie IKA). Daarnaast worden er therapeutische technieken ontwikkeld voor vroeg-neoplastische afwijkingen, met als doel het metaplastische en dysplastische cilindrische epitheel endoscopisch te verwijderen^{13, 17-21}. Deze interventies zijn ontwikkeld als alternatief voor chirurgische resectie. Aangezien bij submucosale invasie van Barrett's carcinomen een 35% kans op lymfkliermetastases aanwezig is, komen alleen de vroeg-neoplastische afwijkingen voor deze endoscopische technieken in aanmerking. In een beperkt aantal centra in Europa, waaronder het Erasmus MC te Rotterdam, worden neoplasieën die zich beperken tot de mucosa aldus behandelt. Dat het mogelijk is om met deze minimaal invasieve techniek de neoplasie in remissie te brengen en het metaplastisch epitheel te converteren naar plaveisel epitheel met behoud van de functionele slokdarm, is voldoende aangetoond. Lange termijn resultaten zijn echter nog niet bekend en er zijn nog maar een gering aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd.

Het arsenaal aan endoscopische ablatieve therapieën bestaat uit endoscopische mucosale resectie (EMR), thermale coagulatie en fotodynamische therapie (PDT). Deze technieken vullen elkaar aan en met een gecombineerde therapeutische aanpak lijkt op dit moment het beste resultaat bereikt te worden^{17, 19}. Mucosale resectie speelt een centrale rol omdat diepte ingroei (het belangrijkste selectie criterium) hiermee histologisch kan worden bepaald²².

Resultaten van het Rotterdams cohort

Het Slokdarmpanel IKR is medio 2001 opgericht om aan medisch specialisten toegang te verschaffen tot gespecialiseerde histologische expertise en geavanceerde diagnostische methoden op gebied van vroege slokdarm neoplasie. Het panel reviseert de histologische beoordeling van elders genomen slokdarm bipten en voegt daar desgevraagd uitgebreidere diagnostiek aan toe. Op basis van de gecombineerde bevindingen geeft het panel bestaande uit 2 pathologen, 2 gastro-enterologen en 2 chirurgen binnen 4 weken een advies (*slokdarmpanel@erasmusMC*). Recente analyse van een cohort van 60 opeenvolgende patiënten door het panel beoordeeld over een periode van 2 jaar geeft een inzicht in de resultaten van behandeling van vroeg-neoplastische afwijkingen in een Nederlands Barrett's cohort. Van de 60 patiënten hadden er 49 na revisie tenminste hooggradige dysplasie in Barrett's epitheel (26 HGD, 14 T1m en 7 T1sm en 2 tenminste een T2 carcinoom).

Tien van de 49 patiënten werden primair voor chirurgische resectie verwezen. Van de overgebleven 39 patiënten werden er 7 op basis van de EMR alsnog voor primair chirurgische resectie verwezen. Volledige endoscopische ablatie met fotodynamische therapie (PDT) werd bij 25 patiënten verricht, één patiënt onderging alleen EMR. Van deze 26 patiënten hadden 21

patiënten een blijvend complete remissie van dysplasie. Endoscopische ablatie ging bij 1 patiënt gepaard met een stenose waarvoor endoscopische dilatatie noodzakelijk was. Na een mediane follow-up van 16 maanden zijn in totaal 20 van de 56 verwezen patiënten geopereerd. Bij 3 patiënten met een carcinoom was na EMR geen maligniteit in het resectie preparaat aanwezig. De postoperatieve mortaliteit bedroeg 1:20. Gedurende follow-up zijn nog 3 patiënten in deze groep overleden, waarvan 1 als gevolg van tumor recidief.

Conclusie

Endoscopische behandeling van vroege neoplasie in Barrett's is een aantrekkelijk alternatief voor chirurgische slokdarmresectie in een streng geselecteerde groep. Geringe invasiviteit, beperkte morbiditeit door de behandeling en het behoud van een functionele slokdarm wegen op tegen de noodzaak van levenslange surveillance van het behandelde slijmvlies segment. Endoscopische behandeling vereist specifieke expertise en leunt sterk op adequate stagiëring van de neoplasie. Endoscopisch mucosale resectie speelt bij die stagiëring een veel belangrijker rol dan beeldvormende technieken.

Literatuur

1. Rusch VW, Levine DS, Haggitt R, Reid BJ. The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. A multidisciplinary problem. *Cancer*. 1994;74:1225-9.
2. Guelrud M, Ehrlich EE. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;59:58-65.
3. Sandick JW, Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998;43:216-22.
4. Menke-Pluymers MB, Schoute NW, Mulder AH, Hop WC, Blankenstein Mv, Tilanus HW. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 1992;33:1454-8.
5. Farrow DC, Vaughan TL. Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:322-7.
6. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32.
7. Gross CP, Canto MI, Hixson J, Powe NR. Management of Barrett's esophagus: a national study of practice patterns and their cost implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3440-7.
8. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:86-91.
9. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Toledano AY, Shyr Y, Washington K. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol* 2001;32:368-78.
10. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.
11. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.
12. Burgh Avd, Dees J, Hop WC, Blankenstein Mv. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
13. Barr H. Ablative mucosectomy is the procedure of choice to prevent Barrett's cancer. *Gut* 2003;52:14-5.
14. Barbezat GO. New treatment for Barrett's oesophagus. *Biomed Pharmacother* 2000;54:362-7.
15. Falk GW. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: risk stratification and cancer risk. *Gastrointest Endosc* 1999;49:S29-34.
16. Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, Levine DS, Reid BJ. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3071-3083.

17. Haringsma J. Barrett's oesophagus: new diagnostic and therapeutic techniques. *Scand J Gastroenterol* 2002;S236:9-14.
18. Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996;348:584-5.
19. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, Muller H, Seitz G, Vieth M, Stolte M, Ell C. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1085-91.
20. Bergman JJ, Marsman WA, Krishnadath KK, Fockens P, Lanschot JJJ, Tytgat GN. Barrett's slokdarm: endoscopische behandeling van hooggradige dysplasie en vroegcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2275-81.
21. Wang KK, Kim JY. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:483-9, vii.
22. Kerkhof IM, Haringsma J, Dekken Hv, Blok P, Kuipers EJ. EMR improves staging of early neoplastic lesions in Barrett's Esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: (in press)

Notities

Notities

Diagnostiek bij het oesofaguscarcinoom

P. Fockens

Afdeling maag-, darm- en leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Inleiding

De prognose van patiënten met een symptomatisch oesofaguscarcinoom is slecht. Het is derhalve van groot belang dat de ziekte nauwkeurig wordt gestageerd alvorens een behandelplan wordt opgesteld. Alvorens echter wordt gestageerd dient de behandelend specialist zich er van te vergewissen dat patiënt in staat zal zijn een van de in opzet curatieve therapieën te ondergaan. Indien patiënt vanwege leeftijd en/of co-morbiditeit a priori niet een in opzet curatieve therapie zal kunnen ondergaan, dan dient er voor palliatieve zorg gekozen te worden. In het geval van dysfagie zal dat betekenen endoscopische plaatsing van een slokdarm endoprothese dan wel eenmalige intraluminele radiotherapie. De effecten van de eerste therapie zijn over het algemeen sneller, de effecten van de tweede therapie houden meestal langer aan zoals in een grote, prospectief gerandomiseerde Nederlandse studie recent werd aangetoond ¹.

TNM

De 6^{de} editie van de TNM classificatie verscheen in 2002 en was voor de stagering van het oesofaguscarcinoom in essentie ongewijzigd. In het T-stadium worden 4 stadia onderscheiden. In stadium T1 gaat het om een tumor in de mucosa (T1m) dan wel invasie net in de submucosa (T1sm). Dit stadium heeft verreweg de beste prognose maar wordt eigenlijk alleen bij surveillance dan wel bij toeval gevonden. Bij stadium T2 is er invasie in de muscularis propria, en bij stadium T3 invasie door de muscularis propria tot in de adventitia. Indien de tumor infiltreert in omliggende organen is er sprake van stadium T4. De N-stadierung kent twee stadia namelijk N0 en N1. Bij stadium N1 is er sprake van tumormetastasen in regionale lymfklieren, eigenlijk dus altijd in het mediastinum. Stadium M wordt onderverdeeld in M1a en M1b. Stadium M1a is gereserveerd voor lymfkliermetastasen in de nek bij een proximale oesofaguscarcinoom en voor lymfkliermetastasen bij de truncus coeliacus bij distale tumoren.

Stagering – Metastasen op afstand

Echografie, CT-scan, MRI en PET-scan

Uitwendige echografie was gedurende lange tijd de methode van keuze om metastasen op afstand op te sporen. Hierbij werd standaard een echografie van de bovenbuik gemaakt evenals een echografie van de hals. In de oorspronkelijke publicatie van van Overhagen in 1991, vond hij bij 22% van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom en 10% van de patiënten met een adenocarcinoom halskliermetastasen (M1b). In latere series is de opbrengst veelal lager geweest, mogelijk mede ten gevolge van het grotere percentage adenocarcinomen. Ook in een recente publicatie van van Overhagen was echografie weer iets gevoeliger dan CT-scan bij het onderzoeken van de nek ².

Voor het opsporen van levermetastasen zijn er 4 kandidaat technieken namelijk echografie (US), CT, MRI en PET. Een grote meta-analyse uit 2002 die keek naar levermetastasen bij tumoren van de tractus gastrointestinalis vond voor US een sensitiviteit van 55%, voor CT 72%, MR 76% en PET 90% ³. Met deze publicatie lijkt de rol van echografie eigenlijk als diagnosticum voor levermetastasen op het tweede plan geraakt. Wel is het een goed gebruik om metastasen ook cytologisch te bevestigen en niet op alleen de beeldvorming af te gaan omdat een specificiteit van 100% eigenlijk nooit gehaald wordt. In de eerder genoemde meta-analyse werd genoeg genomen met studies wanneer de specificiteit tenminste 85% was. Dit betekent echter dat er

tot maximaal 15% vals-positieven waren. Echografie lijkt de simpelste en beste techniek om leverlaesies aan te prikken. Hoewel PET is de meta-analyse de hoogste sensitiviteit had, is PET niet overal voor handen. Dit is waarschijnlijk de reden dat CT-scan van bovenbuik, thorax en hals anno 2004 meestal de eerste stap is in het aantonen van metastasen op afstand.

Locoregionale staging

Endoscopische Ultrasonografie

Endoscopische Ultrasonografie (EUS) of endosonografie is een techniek waarbij 2 beeldvormende methoden zijn gecombineerd in een instrument. In de tip van een flexibele endoscoop is behalve de videochip, ook een miniatuur echotransducer ingebouwd. Deze techniek werd in de zeventiger jaren ontwikkeld en is sinds 1980 niet meer weg te denken uit de diagnostische evaluatie van afwijkingen aan maag, darmen, pancreas en lever. De mogelijkheid om vlak bij een orgaan te komen en dan ook heel hoge frequenties te kunnen gebruiken met bijbehorende resolutie wordt op dit moment nog niet non-invasieve methoden verslagen. Toch zijn er wel veranderingen in instrumentarium en indicaties in de afgelopen 25 jaar opgetreden, soms onder druk van verbeteringen in de non-invasieve beeldvormende methoden. Klassiek wordt onderscheid gemaakt tussen diagnostische en interventionele EUS. Bij diagnostische EUS wordt slechts gekeken, bij interventionele EUS worden organen aangeprikt en soms worden er ook protheses ingebracht of geneesmiddelen ingespoten.

De betrouwbaarheid van EUS in het bepalen van het T- en N-stadium is in vele studies vergeleken met die van CT-scan. Tot nog toe is deze vergelijking zonder uitzondering in het voordeel van EUS uitgevallen. Een voorbeeld is een vrij recente studie uit Finland waarbij bleek dat EUS de hoogste betrouwbaarheid voor het N-stadium (75%) [4]. Dit was hoger dan voor CT (66%) en ook hoger dan PET (63%). De relatief lage betrouwbaarheid van PET werd waarschijnlijk veroorzaakt door het vaak niet apart kunnen onderscheiden van peri-tumorale lymfklieren, welke direct naast de tumor liggen. De meerwaarde van EUS ligt ook in het bepalen van het lokale tumorstadium vooral in het onderscheid tussen de resectabele T3 tumoren en de irresectabele T4 tumoren. Twee oudere studies toonden aan dat bij een EUS-stadium T4 de prognose slecht was ongeacht patiënt wel of niet geopereerd werd [5,6]. Tot slot ligt de meerwaarde van EUS in het bepalen lymfkliermetastasen bij de truncus coeliacus (M1a bij distale tumoren). Algemeen wordt geaccepteerd dat de prognose van patienten met een M1a stadium slechter is dan dat van patiënten met stadium M0. In vele klinieken wordt dan ook stadium M1a als niet curatief behandelbaar beschouwd en worden slechts klachten van patiënt gepallieerd. Het is echter van belang te vermelden dat bij tumoren van de cardia in aanwezigheid van lymfkliermetastasen bij de truncus spraken is van stadium N1 in plaats van M1a. Verder is het voor de endosonografist niet altijd eenvoudig om de exacte locatie van een klier te geven. Ook bij deze kliermetastasen geldt dat cytologisch bewijs een voorwaarde met zijn alvorens eventueel wordt afgezien van in opzet curatieve therapie. Interessant is de mogelijkheid om deze patiënten met neo-adjuvante therapie te behandelen en daarna te kijken of een respons is verkregen. Deze respons kan middels PET maar ook middels herhaling van de EUS-geleide punctie plaats vinden.

Conclusie

De evaluatie van een patiënt met een oesofaguscarcinoom is van eminent belang om een goede, stadium specifieke therapie te kiezen. Het is met behulp van EUS en CT goed mogelijk een idee over de prognose van de patiënt te krijgen. Helaas is er nog steeds niet een beeldvormende techniek waarmee alle stagerings criteria kunnen worden bepaald.

Literatuur

1. M.V.Homs et al, Lancet 2004 in press
2. H. van Overhagen, K. Brakel, M. W. Heijnenbroek, J. H. van Kasteren, C. N. van de Moosdijk, A. C. Roldaan, A. P. van Gils, and B. E. Hansen. Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US, and CT. *Radiology* 232 (1):75-80, 2004.
3. K. Kinkel, Y. Lu, M. Both, R. S. Warren, and R. F. Thoeni. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 224 (3):748-756, 2002.
4. J. V. Rasanen, E. I. Sihvo, M. J. Knuuti, H. R. Minn, M. E. Luostarinen, P. Laippala, T. Viljanen, and J. A. Salo. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann.Surg. Oncol.* 10 (8):954-960, 2003.
5. A. Chak, M. Canto, H. Gerdes, C. J. Lightdale, R. H. Hawes, M. J. Wiersema, G. Kallimanis, T. L. Tio, T. W. Rice, H. W. Boyce, and M. V. Sivak. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest.Endosc.* 42 (6):501-506, 1995.
6. P. Fockens, K. Kisman, M. P. Merkus, J. J. B. Van Lanschot, H. Obertop, and G. N. J. Tytgat. The prognosis of esophageal carcinoma staged irresectable (T4) by endosonography. *J.Am.Coll.Surg* 186 (1):17-23, 1998.

Notities

Wat is de plaats van chemotherapie bij het operabel locoregionaal uitgebreid slokdarmcarcinoom?

D. Schrijvers

Afdeling Interne Oncologie, ZNA Middelheim Antwerpen, België

Inleiding

De multidisciplinaire aanpak van een slokdarmcarcinoom moet gebeuren in een centrum met ervaring in de behandeling van deze tumoren. De 5-jaars overleving van patiënten met een slokdarmcarcinoom is echter slecht en afhankelijk van het stadium: 60-70% voor stadium I en 5-10% voor stadium III ¹. Daarom is er nood aan nieuwe behandelingsmethoden om de overleving van deze patiënten te verbeteren.

Chemotherapie is actief bij patiënten met een gemetastaseerd slokdarmcarcinoom en daarom wordt deze behandelingsmodaliteit onderzocht bij patiënten met een locoregionaal gevorderd slokdarmcarcinoom.

Preoperatieve chemotherapie heeft als doel de tumor te verkleinen of het stadium te verlagen om heekunde te vergemakkelijken. Het toont tevens de gevoeligheid van de tumor aan en kan micrometastasen op afstand behandelen. Mogelijke nadelen zijn het uitstel van een effectieve locale behandeling, de selectie van resistente tumorcellen en een verhoging van de toxiciteit van een volgende behandeling.

Postoperatieve chemotherapie start onmiddellijk na een lokale behandeling en heeft als doel micrometastasen te behandelen. Nadelen zijn de gestoorde lokale bloedvoorziening; de verzwakte algemene toestand van de patiënt na heekunde; de verminderde compliance van de patiënt en de mogelijke overbehandeling.

Bij een concomitante chemoradiotherapie worden 2 actieve anti-kankerbehandelingen gecombineerd waardoor hun effect versterkt wordt en er minder resistentie optreedt. Tevens kunnen metastasen op afstand worden behandeld bij een voldoende hoog gedoseerde chemotherapie. Nadelen zijn de toename van de toxiciteit waardoor de chemotherapie of de radiotherapie dient aangepast of onderbroken te worden.

Preoperatieve chemotherapie

Verschillende kleine gerandomiseerde studies onderzochten de rol van chemotherapie bij het plaatepitheelcelcarcinoom van de slokdarmcarcinoom en brachten geen duidelijkheid. Twee grote studies bij patiënten met een slokdarmcarcinoom met plaatepitheelcel- en adenocarcinoomhistologie gaven tegenstrijdige resultaten.

In een Britse studie van de Medical Research Foundation werden 802 patiënten met een plaatepitheelcel – (31%) of adenocarcinoom (66%) van de slokdarm behandeld met 2 cycli preoperatieve chemotherapie met cisplatine en 5-fluorouracil (5-FU) gevolgd door heekunde of heekunde alleen. Microscopische complete resectie was hoger in de groep met preoperatieve chemotherapie (60% versus 54%; $p < 0.0001$) en de 2-jaars overleving verbeterde met 9%. De postoperatieve complicaties waren gelijk in beide groepen ².

Een Amerikaanse studie van het National Cancer Institute randomiseerde 440 patiënten (46% plaatepitheelcelcarcinoom, 54% adenocarcinoom) tot een behandeling met 3 cycli preoperatieve chemotherapie (cisplatine en 5-FU) gevolgd door heekunde en 2 cycli postoperatieve chemotherapie of heekunde alleen. Het aantal patiënten met een microscopisch positief resectievlak was lager in de chemotherapiegroep (4% versus 15%; $p < 0.001$). Er was geen verschil in overleving. De complicaties waren dezelfde in beide groepen ³.

De verschillen in de resultaten van deze 2 studies zijn te verklaren doordat in de Amerikaanse studie slechts 80% van de patiënten curatief geopereerd werden in vergelijking met 92% in de Britse studie.

Drie meta-analyses onderzochten de rol van preoperatieve chemotherapie bij het slokdarmcarcinoom. In een Cochrane analyse werden 11 studies met 2051 patiënten geanalyseerd en werd een significant verschil in overleving aangetoond na 5 jaren voor preoperatieve chemotherapie en heekunde vergeleken met heekunde alleen (RR = 1.44; 95% CI 1.05 to 1.97; $p = 0.02$) ⁴. Een andere meta-analyse kon geen verschil aantonen bij 1976 patiënten uit 11 studies na 1, 2 en 3 jaren ⁵. Een meer recente meta-analyse van 7 studies (1683 patiënten) vergeleek preoperatieve chemotherapie en heekunde met heekunde alleen en toonde een verbetering van de 2-jaars overleving van 4.4% voor de gecombineerde behandeling ⁶. Deze gegevens maken preoperatieve chemotherapie een valabele optie bij patiënten met een locoregionaal uitgebreid slokdarmcarcinoom.

Postoperatieve chemotherapie

Er zijn weinig gerandomiseerde studies over de rol van postoperatieve chemotherapie bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. Dit is waarschijnlijk een gevolg van de postoperatieve morbiditeit bij deze patiënten. In twee retrospectieve studies werd er een gunstig effect van postoperatieve chemotherapie gerapporteerd ^{7,8}.

In een Franse studie werden 120 patiënten met een plaatepitheelcelcarcinoom van de slokdarm na al dan niet complete resectie postoperatief behandeld met cisplatine en 5-FU. Er was geen verschil in overleving en 4 patiënten overleden tgv de chemotherapie ⁹.

In een gerandomiseerde Japanese studie waarbij 242 patiënten werden behandeld met heekunde in combinatie met 2 cycli postoperatieve chemotherapie of met heekunde alleen was er een verbetering van de 5-jaars ziekte-vrije overleving (55% versus 45%; $p < 0.037$) terwijl de overleving dezelfde was. Het effect was het meest uitgesproken in de subgroep met lymfekliermetastasen ¹⁰.

Concomitante chemoradiotherapie

Preoperatieve chemoradiotherapie

Vier grote gerandomiseerde studies en 1 meta-analyse onderzochten de waarde van preoperatieve chemoradiotherapie. Eén gerandomiseerde studie ¹¹ toonde een gunstig effect op de overleving terwijl de andere studies een trend naar verbeterde overleving zagen ¹²⁻¹⁴. De meta-analyse bij 1116 patiënten uit 9 gerandomiseerde studies gaf een overlevingsvoordeel voor preoperatieve chemoradiotherapie na 3 jaren ¹⁵.

Postoperatieve chemoradiotherapie

Eén studie randomiseerde 556 patiënten met een adenocarcinoom van de maag (20%) of gastro-oesofagale overgang in een groep met heekunde en een groep met heekunde gevolgd door concomitante chemoradiotherapie (5-FU + leucovorin) en 2 cycli chemotherapie. De patiënten die een postoperatieve behandeling kregen hadden een verbeterde overleving (mediane overleving 36 versus 27 maanden) ¹⁶.

Chemoradiotherapie zonder heekunde

Er zijn patiëntengroepen waar heekunde niet aangewezen is door medische tegenaanwijzingen voor heekunde; technische inoperabiliteit door aantasting van locale structuren; of bij een cervicale slokdarmtumor waarvoor een laryngo-oesofagectomie nodig is met levenslang risico op aspiratie.

Chemoradiotherapie is beter dan radiotherapie alleen bij deze patiënten: een gerandomiseerd onderzoek bij 123 patiënten met een locoregionaal gevorderde slokdarmkanker toonde een verbeterde 5-jaars overleving (27 versus 0%; $p < 0.0001$) en een verlengde mediane overleving (14.1 versus 9.3 maanden)¹⁷.

De rol van heekunde na chemoradiotherapie werd onderzocht in 2 studies waarbij operabele patiënten werden behandeld met chemoradiotherapie al dan niet gevolgd door heekunde. In een Duitse studie werden 177 patiënten behandeld met chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie. De mediane en de 3-jaars overleving waren dezelfde (16 versus 15 maanden en 28 versus 20%). De patiënten die geen respons vertoonden op chemotherapie en nadien een complete resectie ondergingen hadden een ietwat betere 3-jaars overleving (35%). Een Franse groep behandelde 455 patiënten met een operabele slokdarmkanker met een inductiec hemoradiotherapie. Bij respons ($n = 259$) werden de patiënten gerandomiseerd tot heekunde of voortzetting van de chemoradiotherapie. De overleving was dezelfde in beide groepen¹⁸.

Besluit

Heekunde is nog steeds de standaardbehandeling bij patiënten met een beperkt slokdarmcarcinoom (Tis-T1, N0M0, stadium I) en heekunde moet door een ervaren chirurg gebeuren zodat de peri-operatieve mortaliteit minder dan 5% bedraagt.

Bij patiënten met locoregionale gevorderde ziekte blijkt dat voor beide histologieën (plaatepitheel celcarcinoom en adenocarcinoom) de 5-jaars overleving onder 25% ligt en worden alternatieven gezocht (Figuur 1).

Bij patiënten met een inoperabele tumor zonder metastasen of met tegenaanwijzingen voor heekunde is chemoradiotherapie de keuzebehandeling.

Bij patiënten met een operabele slokdarmkanker is preoperatieve chemoradiotherapie te overwegen. Bij een respons na 46 Gray is verdere chemoradiotherapie geïndiceerd. Indien er geen respons is, moet de patiënt geopereerd worden. Bij patiënten met een respons na chemoradiotherapie kan heekunde achterwege gelaten worden.

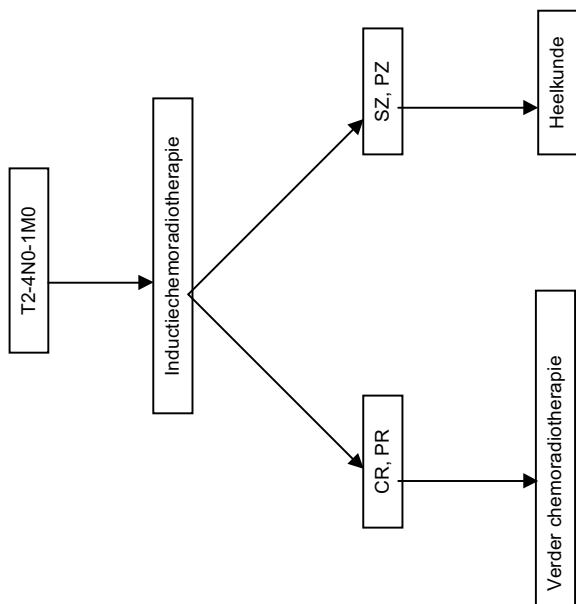
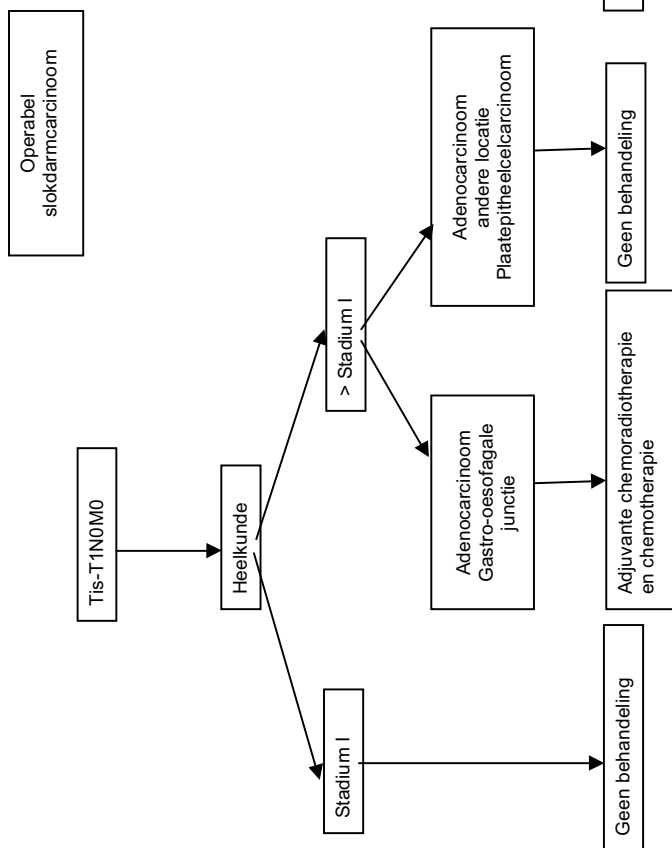
Indien na initiële heekunde bij patiënten met adenocarcinoom thv de gastro-oesofagale junctie er tekens zijn van metastasen (aantasting lymfeklieren) of uitgebreide lokale ziekte kan een adjuvante behandeling met chemoradiotherapie gevolgd door 2 cycli chemotherapie worden overwogen. Bij patiënten met een adenocarcinoom thv de proximale of mid-oesofagus of met een plaatepitheel celcarcinoomhistologie is een afwachtend beleid te verdedigen.

Literatuur

1. Schrumph DS, Altorki NK, Forastiere AA, Minsky BD. Cancer of the esophagus. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2001; 1051-91.
2. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
3. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-84.
4. Malthaner R and Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. The Cochrance Library, John Wiley & Sons, 2004.
5. Urschel JD, Vasan H, and Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 274-9.
6. Kakkamanos IG, Walker GR, Ferry K et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 754-61.

7. Jani AB, Connell PP, Vesich VJ, O'Brien KM, Chen LM. Analysis of the role of adjuvant chemotherapy for invasive carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 554-8.
8. Heror A, Fujita H, Sueyoshi S et al. Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: who benefits? A retrospective study. *Dig Surg* 2003; 20: 229-35.
9. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996; 223: 127-33.
10. Nobutoshi Ando, Toshifumi Iizuka, Hiroko Ide et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4592-6.
11. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-7.
12. Bossett JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-7.
13. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-13.
14. Burmeister B, Smithers M, Danham J et al. A randomized clinical trial comparing surgery alone with concurrent preoperative chemotherapy and radiation followed by surgery for localized resectable carcinoma of the esophagus. *Proceedings of ASCO* 2002; 22: #518.
15. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538-43.
16. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
17. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-84.
18. Stahl M, Wilke H, Walz MK et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery. *Proceedings of ASCO* 2003; 22: 250 (#1001).
19. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Randomized multi-center phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone. *Proceedings of ASCO* 2002; 21.

Figuur 1: flowdiagram



Notities

Wat is de plaats van de PET scan in de oncologie?

E.F.I Comans en O.S. Hoekstra

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.

Inleiding en principe

Positron emissie tomografie is de belangrijkste ontwikkeling van de afgelopen decade in de nucleaire geneeskunde. Positronemissie houdt in dat gebruik gemaakt wordt van radionucliden zoals ^{15}O , ^{18}F , ^{11}C en ^{13}N , die positief geladen deeltjes (positronen) uitzenden. In het lichaam versmelt een positron met het dichtstbijzijnde (negatieve) elektron, waarbij de deeltjes worden omgezet in 2 fotonen met een energie van elk 511 keV die onder een hoek van 180 graden het lichaam verlaten. Het gelijktijdig vrijkomen van 2 fotonen levert een enorme winst op in detectiegevoeligheid, omdat nu geen collimatoren nodig zijn voor de lokalisatie van de tracers in het lichaam, in tegenstelling tot bij de gammacamera. Daardoor is de gevoeligheid van het detectorsysteem vele malen groter dan van een gammacamera en is de resolutie ca. 5 mm (vs 1-1.5 cm bij een gammacamera). Om het genoemde principe te benutten, zijn in een PET-scanner de detectorblokken ringvormig gerangschikt. Bovendien worden fotonen alleen als informatief beschouwd (en geaccepteerd) wanneer er twee fotonen gelijktijdig ('coincident', dwz binnen 9 nanoseconden) worden geregistreerd in tegenover elkaar liggende detectoren.

In de jaren tachtig werden de PET-scanners voorzien van een ringdetector met een grotere diameter (80 cm i.p.v. 35 cm) en konden whole body studies worden gedaan. De techniek is kostbaar, zowel door het apparaat zelf als door de gebruikte radiofarmaca. Door de korte halfwaardetijd van het isotoop worden deze meestal in een cyclotron ter plaatse gegenereerd en vervolgens in een nabij gelegen radiochemisch laboratorium in een farmacon ingebouwd.

Toepassingen: research en diagnostiek

PET biedt unieke mogelijkheden voor in vivo bestudering van (patho)fysiologie. Met verschillende PET tracers kunnen vele fysiologische, biochemische of farmacokinetische processen, niet-invasief en kwantitatief, worden bestudeerd. De sensitiviteit van PET ligt daarbij in de orde grootte van picomolen.

Voor oncologische klinische toepassingen is het glucose-analoon deoxyglucose, gekoppeld aan het radioactieve Fluor-18 (afgekort ^{18}F -FDG of FDG) veruit de belangrijkste tracer. In de laatste jaren zijn vele honderden publicaties over dit onderwerp verschenen.

Uitvoering FDG PET scan

Bij een standaard FDG-PET-onderzoek worden patiënten ingespoten nadat zij tenminste 6 uur hebben gevast (om lage insulineconcentraties te bereiken: reduceert ook de myocardiale FDG opname). Na een periode van circa een uur (in rust: reduceert spieropname) kan vervolgens in circa 45 minuten het gehele lichaam worden gescand. Onder normale omstandigheden wordt FDG opname gezien in de hersenen, nieren/blaas, enigszins in de spieren (inclusief het myocard) en in het verloop van het colon.

Meerwaarde FDG PET scan vs conventionele diagnostiek

1. sensitiviteit

Of een tumorhaard zichtbaar wordt op PET hangt vooral af van de mate van FDG opname in de tumor ten opzichte van die in het omgevende weefsel. In gebieden met een lage achtergrondactiviteit detecteert PET laesies < 1 cm. Daarentegen zullen hersenmetastasen vaak gemist worden door de hoge glucose opname in normaal hersenweefsel. Hoewel een absolute ondergrens (detectielimiet) dus niet te geven is, kan men er vanuit gaan dat tumorlaesies kleiner

dan ca 5 mm niet vaak gevonden zullen worden.

De meeste tumoren nemen adequaat FDG op. Uitzonderingen zijn bv het gedifferentieerd prostaat carcinoom, een aantal broncho-alveolaire carcinomen, sommige neuroendocriene tumoren, gedifferentieerd schildklier carcinoom. Ook binnen 1 tumorsoort kan de FDG opname per gram tumorweefsel wat variëren. Er zijn claims dat bij een intense FDG opname het biologisch gedrag van de maligniteit slechter is^{1;2}.

Een andere factor die een rol speelt bij laesie detectie komt voort uit de PET acquisitie techniek: bij PET worden gedurende een aantal minuten (meestal 5) beelden geregistreerd per gezichtsveld van ca 15 cm. Dat impliceert dat het signaal dat uit een (bv door ademhaling) bewegende haard komt, enigszins versmeerd wordt. Daarom is bv. de detectielimiet voor perifere longletsels hoger dan voor mediastinale lymfklieren^{3;4}. De kans dat met PET longmetastasen worden gevonden na een state-of-the-art spiraal CT die accuraat negatief beoordeeld is, is dan ook bijzonder klein.

2. specificiteit

FDG opname in een met ander beeldvormend onderzoek gevonden massa suggereert maligniteit of een ontstekingsproces. De eerste literatuur uit de begin jaren negentig had dan ook vooral betrekking op voor maligniteit behandelde patiënten met een restmassa na bestraling, operatie of chemotherapie. Later zijn studies gepubliceerd die aantonen dat de betere specificiteit (in vgl. met CT/MRI) ook kan worden verzilverd bij initiële stadiering van bv longkanker patiënten (zowel bij typering van een perifere longhaard, mediastinale lymfklierstadiëring, als bij bv bijniervergroting). In de recidief setting heeft PET meerwaarde boven CT/MRI omdat de techniek niet gehinderd wordt door veranderde anatomie op basis van eerdere behandeling. In dat geval is het ontbreken van gedetailleerde anatomische informatie, zoals die wel geleverd wordt door de CT, geen nadeel. Een gedetailleerde revisie van PET en CT scan leidt in het algemeen tot het anatomische substraat. Er zijn overigens scanners in de maak, die bestaan uit een CT en een PET module, zodat beeldfusie eenvoudiger wordt.

3. het whole body aspect en revisie van bestaand onderzoek

een deel van de meerwaarde van PET blijkt te berusten op het herbeoordelen van reeds verricht radiologisch onderzoek op geleide van de PET-scan en het feit dat vrijwel de gehele patiënt wordt gescand. Hierdoor worden regelmatig tumordeposities op 'onverwachte' of ongebruikelijke plaatsen gevonden. Vaak is hier geen sprake van een betere sensitiviteit dan de bestaande methoden, maar was er geen indicatie tot het verrichten van bv een botscan bij een patiënt met longkanker. PET dicht dan de mazen van het diagnostisch vangnet.

Bij revisie van reeds verricht CT scan onderzoek is het probleem meestal niet terug te voeren op de kwaliteit van de radiologische beoordeling, maar op de complexiteit van deze onderzoeken gecombineerd met de soms aanzienlijke hoeveelheid afbeeldingen. Opnieuw kan het gebrek aan anatomische informatie met PET dan ook een voordeel zijn.

Klinische toepassingen

De meeste PET studies zijn klassieke accuracy studies, die dus niet het effect van diagnostische interventie op het beleid/patiënten uitkomst meten, maar geleidelijk komt daar verandering in ⁵.

Als we de resultaten van de accuracy studies vertalen in klinische problematiek, zijn er dus toepassingsmogelijkheden gedurende het gehele traject bij een patiënt met een maligne (of voor maligniteit verdachte) aandoening. In chronologische volgorde:

Primaire diagnostiek en stadiëren. Bij primaire diagnostiek kan worden gedacht aan een haardvormige afwijking en het zoeken naar de onbekende primaire tumor bij gemetastaseerde ziekte. Hoewel met PET in 1 keer het hele lichaam kan worden gescand, en dus in principe toepasbaar is voor stadiering, heeft de ervaring bij bv de stadiering van primaire melanomen

geleerd dat niet tot overhaaste invoering op basis van overspannen verwachtingen moet worden overgegaan ⁶⁻⁹. Er is behalve in modelstudies, nog geen patiëntgebonden bewijs dat PET geheel vooraan in het diagnostisch traject (kosten-)effectief is. Meestal is de toepassing dus 'add-on' (dwz toegevoegd aan de conventionele technieken). Op die plaats bleek PET in Nederland bij stadiering van niet-kleincellig longkanker kosteneffectief bij het voorkomen van overbodige operaties ^{10,11}. In Nederland is een gerandomiseerde (IKA-ST, IKN) studie onderweg naar de evt. rol van PET geheel vooraan in het diagnostisch algoritme van longkanker, waarbij ook substitutie aspecten een rol spelen. Ook bij preoperatieve stadiering van patiënten met oesofaguscarcinoom lijkt selectie met PET beter dan met standaard methoden ¹².

Re-stadiëren en het evalueren van therapie. Bij de aanwezigheid van restafwijkingen na therapie kan met FDG worden gedifferentieerd tussen post-therapieveranderingen (zoals fibrose) en vitaal tumorweefsel (zie eerder). Hoewel de informatie hieromtrent summier is, lijkt het rendement beter te zijn indien niet eerder dan tenminste 3 weken na chemotherapie wordt gescand. Na radiotherapie is een langere periode nodig om de ontstekingsreactie te laten uitdoven (bij larynxcarcinoom houdt men bv 4 maanden aan). Metabole informatie van PET blijkt soms eerder en beter prognostische subsets te selecteren dan de bestaande anatomische methoden ^{13,14}. De versnipperde expertise, gebrek aan homogene datasets en beperkte PET capaciteit remmen hier echter de ontwikkeling in internationaal verband. Binnen de EORTC-PET-groep wordt getracht hier verbetering in te brengen ^{15,16}.

Klinische verdenking op een tumorrecidief zonder evident substraat, zoals bij oplopende serum tumormarkers ^{17,18}. Bij negatieve beeldvormende diagnostiek kan FDG-PET een recidief vaak aantonen.

Routine of 'last resort'?

Hoewel de kwaliteit van veel PET literatuur bekritiseerd is, staat wel vast dat de techniek een waardevolle uitbreiding van het diagnostisch arsenaal is. Soms is de literatuur van dien aard dat een richtlijn kan worden geformuleerd voor routinematige toepassing, die ook kosteneffectief is. Recent is dat op landelijk niveau gedaan voor longkanker diagnostiek (landelijke richtlijn). Bij andere gevallen dient vooralsnog de clinicus in samenspraak met de PET specialist de afweging te maken of het te verwachten rendement voldoende is.

Om een zinvol gebruik van het instrument te bevorderen en om daarmee onnodige wachtlijsten te voorkomen, maakt het VU ziekenhuis gebruik van een telefonische aanmeldingsprocedure, waarin die afweging gemaakt wordt. Het gaat daarbij niet alleen om de kans op een nuttig scanresultaat, maar ook om de kans dat daarmee het beleid ook ten goede verandert. Meestal wordt dan gekozen voor een positie achteraan in het diagnostisch algoritme; bij bv een gestegen tumormarker eerst de normale routine, en pas een PET scan als die routine eventueel niet conclusief is. Onze ervaring is dat PET dan in veel gevallen inderdaad bijdraagt tot de besluitvorming.

Epiloog

PET is, en niet alleen in Nederland, nog steeds beperkt beschikbaar en dat zal gezien de hoge kosten vooralsnog ook wel zo blijven. Mede gezien de toenemende aandacht voor het kostenaspect in de geneeskunde zal er moeten worden gezocht naar een doelmatige inzet. De internationale ervaring met PET, maar ook bv met MRI, leert echter dat ongeleide introductie van dit soort technologie leidt tot ongebreidelde wildgroei.

Op een aantal terreinen is gebleken dat de diagnostische superioriteit zich ook vertaalt in betere patiënten uitkomsten (vooralsnog vooral in de zin van vermeden operaties). Gezondheidswinst voor de patiënt in termen van een langere overleving of een betere kwaliteit van leven zal moeten worden aangetoond tegen kosten die 'aanvaardbaar' zijn. Deze kosteneffectiviteit moet worden

afgeleid uit (in de follow-up terecht gebleken) veranderingen van het therapeutische beleid als gevolg van de uitslag van een PET-onderzoek. Hierbij kan worden gedacht aan het nalaten van geplande ingrepen of het in een vroeg stadium bijstellen van de ingezette therapie (intensivering of verandering van de behandeling).

In de komende jaren zal dan ook een stelsel van richtlijnen moeten worden ontworpen, om te zorgen dat vooral die indicaties van bewezen meerwaarde worden uitgevoerd. De verschillende klinische beroepsverenigingen zouden hier een belangrijke rol in moeten spelen, zoals reeds is gebeurd in de IKA regio met betrekking tot de preoperatieve diagnostiek van niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

Bijlage: scannertypen

Tot enkele jaren geleden kon alleen een FDG scan gemaakt worden met de bovengenoemde ring PET scanners. Onder druk van industrie en klinische vraag naar FDG diagnostiek zijn gamma camera's ontwikkeld die behalve botsintigrafie e.d., ook positron emitters als FDG aankunnen. De resolutie en gevoeligheid zijn duidelijk inferieur aan die van PET.

Er zijn dus momenteel 3 soorten scanners in gebruik voor FDG imaging
dedicated PET scanners

- volle ring (bv ECAT EXACT HR+: VUmc, AZG)

- partiele ring in 3D mode (bv ECAT- ART; Nijmegen)

dubbelkops gamma camera geschikt voor coïncidentie detectie (DHC of CoPET), dus zonder collimatoren (onder meer AMC Amsterdam, AZ Rotterdam, Zaandam, Heerlen)

dubbel- of driekops gamma camera met speciale collimatoren, dus zonder coïncidentie systeem.

De laatste 2 categorieën zijn duidelijk goedkoper dan de eerste en zijn bovendien ook geschikt voor conventioneel nucleair geneeskundige toepassingen.

Ad 3. gamma camera met collimatoren

In het begin van de jaren negentig is geëxperimenteerd met FDG diagnostiek met gamma camera's die voorzien waren van speciale verzwaarde collimatoren waarmee tomografische afbeeldingen van ^{18}F FDG kunnen worden gemaakt (de bij radioactief verval van ^{18}F vrijkomende fotonen hebben namelijk een 3x zo hoge energie als die van technetium-99m en slaan dwars door het lood van een standaard collimator heen).

Voor oncologische stadiëring is de techniek niet geschikt omdat de detectielimiet tenminste 2 centimeter bleek te zijn. De klinische toepassing beperkt zich tot de cardiologie (detectie van vitaliteit).

Ad 2. DHC of CoPET: coincidence imaging met dubbelkops gamma camera's.

Sinds enkele jaren zijn ook gamma camera's ontwikkeld die de elektronische coïncidentie mogelijkheid hebben ('tomografie met dual head gamma camera met coincidence imaging modaliteit', DHC). De resolutie en gevoeligheid zijn duidelijk inferieur aan die van PET. De literatuur suggereert dat een detectielimiet van gemiddeld ca 1.5 cm. Verwarrend is, dat de term PET de laatste tijd voor alle FDG modaliteiten wordt gebruikt. De plaats van deze techniek in de oncologische diagnostiek is nog onvoldoende duidelijk.

Literatuur

1. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro- 2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer. *J Clin.Oncol.* 1999;17:3201-06.
2. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluorof-18]-d- glucose. *Cancer* 1998;82:2227-34.
3. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron- emission tomography. *N.Engl.J Med.* 2000;343:254-61.
4. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
5. Kalff V, V, Hicks RJ, MacManus P, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE et al. Clinical Impact of (18)F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *J Clin.Oncol.* 2001;19:111-18.
6. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body f-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography - results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998;82:1664-71.
7. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, Saxman S, Hutchins G et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:1508-15.
8. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001;91:1530-42.
9. Mijnhout GS, Pijpers HJ, Hoekstra OS, Teule GJ, Borgstein PJ, Meijer S. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole body 18FDG PET (letter). *Cancer* 1999;85:1199-200.
10. van Tinteren H, Hoekstra, OS, Verboom P, Smit EF, and IKA-PLUS group. Randomized controlled trial (RCT) to evaluate the cost-effectiveness of PET added to conventional diagnosis in NSCLC. *Lung Cancer* 29(1), 241. 2000.
11. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Verboom P, Boers M. Toward less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trial to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. *Control Clin. Trials* 2001;22:89-98.
12. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin.Oncol.* 2000;18:3202-10.
13. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluoro deoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1689-95.
14. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenbergh P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non- Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin.Oncol.* 2001;19:414-19.
15. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D- glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:731-43.
16. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]- fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur.J.Cancer* 1999;35:1773-82.
17. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001;37:862-69.

18. Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M et al. Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86:3779-86.
19. Verboom P, Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, et al . Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1444-9.

Notities

Notities

Continue of intermitterende behandeling met chemotherapie van patienten met kanker ?

E.E. Voest

Afdeling Medische Oncologie, UMC Utrecht

Het stoppen van een chemotherapeutische behandeling bij ziekte progressie is algemeen geaccepteerd. Moeilijker wordt het om een beleid te formuleren bij stabiele ziekte of een partiele remissie door chemotherapie. In de dagelijkse praktijk wordt het advies gegeven om chemotherapie te continueren bij een voortgaande respons terwijl bij stabiele ziekte het continueren van chemotherapie afhankelijk gemaakt van de wijze waarop de patient de behandeling verdraagt en de wens van de patient om al dan niet door te gaan. Bij de onderbouwing van een dergelijke handelswijze is echter ruimte voor twijfel. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de diverse aspecten die een rol spelen bij het al dan niet continueren van chemotherapie na een inductie behandeling.

Tabel 1. Overwegingen bij het al dan niet continueren van chemotherapie

Vertrouwen in de behandeling	Kosten
Langere overleving	Resistentieontwikkeling
Kwaliteit van leven	Klinische studies
"Niets doen is geen optie"	Soort kanker
Duur en effect inductietherapie	Tumorbioologie
Soort chemotherapie	

Soort chemotherapie

De vraag of chemotherapie gecontinueerd dient te worden, wordt pas actueel wanneer er de mogelijkheid bestaat om chemotherapie inderdaad te continueren. Bij de meeste anthracycline bevattende schema's is de cumulatieve dosering en het daaraan gekoppelde risico op cardiotoxiciteit de beperkende factor. Voor platinum-derivaten, taxanen en vincaalkaloiden gelden weer andere beperkingen, zoals neurotoxiciteit. Interessant is het dat bij schema's waar de toxiciteit de beperkende factor is in het algemeen gekozen wordt voor een expectatief beleid na het stoppen van de behandeling en de behandeling met een nieuw schema te hervatten bij progressie. Zelden wordt ervoor gekozen om aansluitend met een minder toxisch schema te continueren.

Metronomisch doseren

Een nieuwe en potentieel interessante benadering is het metronomisch doseren van chemotherapie: continue behandeling met *lage* doseringen chemotherapie. De achterliggende gedachte van deze benadering is de aanname dat het vaatbed van een tumor ook prolifereert en daarmee gevoelig wordt voor chemotherapie. Aangezien deze endotheelcellen gevoelig zijn voor chemotherapie en in principe geen resistentiemechanismen kunnen oproepen, zou een continue behandeling met name werken door het afremmen van de vaatnieuwvorming en minder door een rechtstreeks effect op de kankercel. Er lopen momenteel klinische studies om de preklinische data te bevestigen. Voorbeelden van chemotherapeutica die momenteel in dit kader geëvalueerd worden zijn cyclophosphamide en taxanen.

Emotionele aspecten

Bij het ontbreken van goede klinische studies gaan andere argumenten een rol spelen. Veel patienten die de optie krijgen om te stoppen of door te gaan, kiezen voor continueren omdat de chemotherapie effectief is gebleken. Het niet hebben van een behandeling is voor patienten vaak moeilijk te verwerken en roept angst op. Aangezien de behandelend arts ook geen zekerheid kan geven dat stoppen net zo goed is als doorgaan is het moeilijk om een afwachtend beleid overtuigend te verdedigen. Uiteindelijk is de toxiciteit van de behandeling vaak de reden om te stoppen.

Helpen gegevens uit studies waarin adjuvante behandelingen worden geëvalueerd ?

Metaanalyses van adjuvante behandelingsmodaliteiten bij verschillende vormen van kanker laten wisselende patronen zien. Zo is 5 jaar tamoxifen beter dan 3 jaar bij het mammacarcinoom, terwijl 6 maanden 5-FU/LV net zo goed is als 12 maanden bij het coloncarcinoom. Het aangrijpingspunt van een behandeling is een belangrijke factor bij de afweging of een continue behandeling beter is dan een intermitterende. Voor het blokkeren van een belangrijke groeifactor (bijvoorbeeld oestrogenen door tamoxifen) lijkt een continue behandeling wenselijk. In de toekomst zal dit ook geëvalueerd dienen te worden voor geneesmiddelen die andere groeifactoren (zoals EGF en VEGF) blokkeren. Chemotherapie werkt in het algemeen op prolifererende cellen en de hoeveelheid tumor in de adjuvante setting is niet vergelijkbaar met de palliatieve situatie. Er bestaan essentiële verschillen in de tumor microcirculatie en daarmee de expositie van een tumorcel aan chemotherapie. Alleen al om deze reden is de vertaalslag van adjuvante resultaten naar de palliatieve behandeling niet mogelijk. Het antwoord dient derhalve te komen uit gerandomiseerde studies in de palliatieve setting.

Klinische trials

Hoewel het besluit om al dan niet door te gaan met chemotherapie een frequent terugkerende vraag is zijn er weinig klinische studies geweest die deze vraag trachten te beantwoorden. Een algemene evaluatie van deze studies bij solide tumoren wordt bemoeilijkt door de verschillen in opzet van de trials. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de resultaten van intermitterende versus continue behandeling bij patienten met solide tumoren.

Tabel 2. Intermitterende versus continue chemotherapie: gerandomiseerde studies

Study	Tumor	Chemo-therapy	Induction	Time to progression	Survi-val	QoL in favor of
Maughan et al, 2003	Colon	5FU/LV	6 cycles	NS	NS	IM
French Epirubicin Study, 2000	Breast	FEC75 11x FEC100 4x >FEC50 8x FEC 100 4x> FEC100	4 cycles	FEC100x4>FEC50x8 Better than other arms: p=0.012 and 0.001	NS	NA
Gregory et al, 1997	Breast	VAC/ VEC/ MMM	6 cycles	P<0.01	NS	IM
Muss et al, 1991	Breast	FAC> CMF	6 cycles	P=0.001	NS	IM
Harris et al, 1990	Breast	Mitoxantrone	4 cycles	NS	NS	ND
Buccheri et al, 1989	Lung	MACC	2-3 cycles	NS	NS	IM
Coates et al, 1987	Breast	AC/ CMFP	3 cycles	RR 1.8 (1.4-2.4)	NS	C

Afkortingen: NS niet significant, IM intermitterend, C continue, ND geen verschil, RR relatief risico

Uit deze studies komt naar voren dat er geen duidelijk voordeel gezien wordt voor gecontinueerde chemotherapie als het gaat om overleving. De studies zijn echter allemaal relatief klein en daardoor kan een effect op de overleving onopgemerkt zijn gebleven. De progressie vrije overleving lijkt tot op zekere hoogte wel beïnvloed te worden. Met name in de studies waar gebruik gemaakt wordt van een korte periode van inductiechemotherapie lijkt een kortere progressie vrije overleving te bestaan. Analyses van kwaliteit van leven zijn in de diverse studies verschillend gerapporteerd. In het algemeen wordt gesteld dat intermitterende chemotherapie beter verdragen wordt.

Conclusies

Er bestaat geen bewijs dat continueren met chemotherapie na adequate inductiechemotherapie leidt tot een langere overleving. Wel bestaan er aanwijzingen dat progressie vrije overleving onder bepaalde omstandigheden verlengd kan worden. Deze winst gaat voor een deel ten koste van het algemeen welbevinden van de patienten.

Richtlijn

Op basis van bovenstaande studies kan feitelijk geen richtlijn geformuleerd worden met voldoende betrouwbaarheid. Wel kan een leidraad gegeven worden:

Patienten worden behandeld met “optimale” chemotherapie en geevalueerd na 3 kuren; bij progressie zoeken naar alternatieven; bij stabiele ziekte of regressie continueren met nogmaals 3 kuren. Na 6 kuren stop chemotherapeutische behandeling en expectatief beleid.

Uitzonderingen op de regel:

Patienten met een voortgaande regressie na 6 kuren;

Patienten die “metronomisch” behandeld worden;

Patienten die groeifactor blokkerende medicijnen krijgen.

Literatuur

1. Maughan et al, Lancet 2003; 361:457-64
2. French Epirubicin Study group, J Clin Oncol 2000; 18: 3115-24
3. Gregory et al, Eur J Cancer 1997; 33: 2194-97
4. Eijlersen et al, Eur J Cancer 1993; 29A: 527-31
5. Bertelsen et al, Gynecol Oncol 1993; 49: 30-36
6. Hakes et al, Gynecol Oncol 1992; 45: 284-89
7. Muss et al, NEJM 1991; 325:1342-24
8. Harris et al, Lancet 1990; 335: 186-90
9. Buccheri et al, Cancer 1989; 63: 428-32
10. Coates et al, NEJM 1987;317: 1490-95

Notities

Recidief behandeling ovariumcarcinoom; Altijd combinatie chemotherapie?

W.W. ten Bokkel Huinink

Afdeling Interne Oncologie, AVL / NKI, Amsterdam

De behandeling van patiënten met een recidief ovariumcarcinoom vormt een van de grootste uitdagingen voor de medisch oncoloog, de behandelend gynaecoloog en de chirurg.

Meer dan ooit geldt dat hier teamwork aan de orde is, multidisciplinaire benadering. Ovariumcarcinoom blijft meestal, ook bij recidieven tot de buikholte beperkt, met alle gevolgen voor de darmfunctie. Het voornaamste probleem, wordt dan ook meestal gevormd door het optreden van darmobstructie, als gevolg van de zich voortzettende peritonitis carcinomatosa. De behandeling van (sub)ileusklachten is dan ook de uitdaging voor internist, maag-, darm-, leverarts, gynaecoloog, en chirurg. Bij de eerste tekenen van een (sub)ileus bij patiënten met een ovariumcarcinoom behandeling in de voorgeschiedenis, dient altijd het bestaan van een streng ileus te worden overwogen. Direct overleg tussen de internist, gynaecoloog en algemeen chirurg is bij het optreden van dergelijke klachten dan ook aangewezen en de beeldvorming, dient daarop te zijn gericht. Niet iedere ileus is daarom bij patiënten met een ovariumcarcinoom in de voorgeschiedenis, dan ook deel van een doemscenario. ¹

Tot nu toe is behandeling van het recidief ovariumcarcinoom palliatief. Er zijn geen gegevens bekend, dat hervatten van de behandeling, laat staan intensivering daarvan lange termijn overleving kan bewerkstelligen. Tweede en hogere lijnsbehandeling met chemotherapie dient dan ook alleen in palliatieve zin te worden toegepast.

Het is tot nu toe onduidelijk wat de waarde is van de tumormarker, CA125, bepalingen in de follow-up van patiënten eerder behandeld voor een ovariumcarcinoom, meestal stadium III en IV. Direct toepassen van opnieuw chemotherapie of wachten tot opnieuw klachten ontstaan of dreigen, herhaling van de beeldvorming en dergelijke bij een waargenomen stijging van het CA125 in de follow-up is nu toe onderdeel van een studie van de EORTC.

(deze studie is op zich buitengewoon interessant, maar is naar mijn mening nauwelijks toepasbaar.

Patiënten met een ovariumcarcinoom, goed voorgelicht, zijn zich maar al te goed bewust van het belang van de waarde van het CA125. Om na het bereiken van een klinische complete remissie in eerste instantie deze bepaling te blinderen, zoals het protocol voorschrijft, is mij dan ook niet gelukt. Tot mijn spijt, want de studie of direct behandelen op grond van een CA125 verhoging of wachten tot klachten dreigen of beeldvorming daartoe aanleiding geeft, is van grote interesse). Het succes van behandeling van ovariumcarcinoompatiënten met een recidief hangt, zoals bekend, af van het interval tussen de laatste behandeling met chemotherapie en het optreden van het recidief.

Dit recidief kan zonder meer worden gekenmerkt door het optreden van een stijging van het CA125, zo al verhoogd in het verleden.

“het CA125 gehalte van het serum is niet specifiek”. Dit moge waar zijn bij een patiënte met een hyperthyreoïdie en daarbij passende decompensatio cordis op basis van boezemfibrilleren en ascitesvorming. Bij patiënten met een ovariumcarcinoom in het verleden is een doorzettende verhoging van het CA125 toch vrijwel zeker het gevolg van een recidief ovariumcarcinoom.

Het vervolgen van het CA125 tijdens de follow-up na primaire behandeling met cytoreductieve chirurgie en chemotherapie, lijkt dan ook onafwendbaar. Het informeren van de patiëntes over de actuele waarde van het "getal" gaat dan ook een eigen leven lijden en vormt onderwerp van vele telefonische consulten. Zoals gezegd is het onduidelijk of een verhoging van het CA125 direct dient te leiden tot behandeling; psychologisch is echter afwachten vrijwel onmogelijk.

Wat zijn dan de mogelijkheden van behandeling, wanneer daar een indicatie voor wordt gesteld. Zoals altijd in de behandeling van kankerpatiënten dient het rijtje van de disciplinaire mogelijkheden te worden afgewerkt: kan er worden geopereerd, kan er worden bestraald, moet chemotherapie als palliatieve maatregel worden toegepast. Bij klachtengevende lokale recidieven, dient radiotherapie te worden overwogen, wanneer chirurgie niet (meer) mogelijk lijkt. Ook in het kader van pijnbestrijding van in het bekken ingroeïende metastasen is radiotherapie een krachtig hulpmiddel in de behandeling van het gerediveerde gemetastaseerde ovariumcarcinoom.

Datzelfde geldt voor de chirurgische benadering. Bij patiëntes met een laat recidief ovariumcarcinoom, kan chirurgische benadering te worden overwogen. Dit vooral wanneer er aanwijzingen lijken te bestaan, dat er sprake is van een enkelvoudige metastasering, bijvoorbeeld in de milthilus (vaak in een omentumrest, bij de cytoreductieve chirurgie niet volledig verwijderd). Ook wanneer bij de primaire behandeling de cytoreductie niet volledig is bereikt met chirurgie en er een recidief opgetreden is, lijkt chirurgische benadering om alsnog "optimale debulking" te bereiken het overwegen waard ².

In latere fase van de ziekte is chirurgische benadering nog steeds te overwegen. Kan een zogenaamde "overloop over operatie" zinvol zijn. Hierbij dient men te overwegen dat het postoperatieve beloop bij een uitgebreide peritonitis carcinomatosa van een aangetoonde stenose door middel van een "overloopje" vaak geprotraheerd is, met weinig tendens voor de darm om weer "op gang te komen". Hier is derhalve sprake van majeure chirurgie en niet een "overloopoperatie".

Toch moet de waarde van dergelijke palliatieve chirurgie niet worden onderschat en steeds overleg plaatsvinden tussen internist, algemeen chirurg en gynaecoloog.

Pas als andere palliatieve maatregelen zijn overwogen, dient hervatten van de behandeling met chemotherapie als mogelijke palliatie. Zoals boven reeds aangegeven is daarbij het interval tussen het einde van de primaire behandeling leidsnoer. Het interval is van eminent belang.

Vroeg recidief, refractaire ziekte, wordt gekenmerkt door een recidief binnen 3 maanden na afsluiten van de primaire behandeling, platina niet gevoelig, heet het ziektebeeld te zijn tussen 3 en 6 maanden na het afsluiten van de behandeling.

Treedt het recidief meer dan 6 maanden of later op dan kan nog gevoeligheid voor platinabevattende chemotherapie worden verondersteld, ofschoon de kans op een remissie toeneemt naar mate de termijn tussen het optreden van het recidief en het afsluiten van de primaire behandeling langer is.

Behandeling van het vroeg recidief, refractaire ziekte.

De kans dat door hervatten van de behandeling met de eerder toegepaste chemotherapie, meestal bestaande uit (Cis), (Carbo)platin, in combinatie met Paclitaxel opnieuw een langdurige remissie ontstaat, lijkt buitengewoon klein, ofschoon niet geheel uitgesloten. Algemeen wordt hervatten van de behandeling met dezelfde combinatie bij patiënten met een vroeg recidief c.q.

refractaire ziekte (binnen 3 maanden), afgeraden.

Ook de hierna te noemen behandelingsmogelijkheden met andere cytostatica lijken beperkt met een responskans in de orde van 10-15%.

(een uitzondering dient mogelijk te worden gemaakt voor de door mevrouw dr. M. van der Burg ontwikkelde behandeling met wekelijks Cisplatin, Carboplatin in combinatie met Etoposide en/of Paclitaxel). De door haar toegepaste behandeling met wekelijkse chemotherapie leidt tot een dosis intensificatie tot ongeveer een factor 2 die mogelijk de bestaande resistentie kan doorbreken.

Langdurige remissies worden door haar beschreven bij deze groep patiënten en het is terecht dat up front behandeling met deze actieve combinatie wordt onderzocht.

Bij recidieven die optreden tussen de 3 en 6 maanden en later, kan worden overwogen de behandeling met chemotherapie te hervatten met hetzij liposomaal geformuleerde Doxorubicine (Caelyx), hetzij Topotecan, Gemcitabine, Vinorelbine en andere nieuwere cytostatica als bijvoorbeeld Trabectin. Ook EGF receptor aangrijpende agentia zouden hier een rol kunnen spelen.

Bij latere recidieven, optredend meer dan 6 maanden na het afsluiten van de primaire behandeling is de behandeling met hervatten van de primaire chemotherapie onderwerp van een debat.

Late recidieven: > 6 of 12 maanden na afsluiten van de primaire behandeling.

Aan de ene zijde geldt daar dat Carboplatin, als enig cytostaticum toegediend, niet slechter scoort in progressievrije overleving dan de combinatie van Carboplatin en Paclitaxel. Dit natuurlijk ten koste van minder bijwerkingen (geen haaruitval, geen neurotoxiciteit, geen spierpijnen). Dit is in tegenstelling tot de grote studie (ICON4) die aangeeft dat juist de combinatie van Carboplatin en Paclitaxel een verbeterde overleving geeft bij behandeling daarmee bij patiënten met een laat recidief.³

Een ander argument kan worden gevonden voor het wel toepassen van medicijnen in combinatie bij patiënten met een laat recidief (meer dan 6 maanden na het afsluiten van de behandeling), door het onderzoek van de EORTC onder andere, naar de waarde van Carboplatin versus Carboplatin en Gemcitabine.⁴

Ook deze studie wijst in de richting van toegenomen waarden van de relapse free survival, in alle subgroepen van de combinatie Carboplatin en Gemcitabine, zij het met meer beenmergtoxiciteit en meer gebruik van beenmerggroefactoren.

Conclusie

Al met al is de behandeling van recidief ovariumcarcinoom patiënten, zoals boven aangegeven, een uitdaging voor medisch oncoloog, gynaecoloog en algemeen chirurg. Ook de radiotherapeut dient te worden betrokken in het behandelingssteam.

Steeds zullen de palliatieve maatregelen als hervatten van de chemotherapie, radiotherapie op (pijnlijke) lokale problemen veroorzakende laesies en chirurgie te worden overwogen.

De behandeling kan, meestal gemakkelijk, worden gemonitord door bepaling van het CA125, naast de bevindingen van het klinisch onderzoek en de beeldvorming door middel van CT en/of MRI.

Het is nog niet duidelijk of behandeling van late recidief patiënten meer gebaat is bij combinatie of door hervatten van de behandeling met single agent Carboplatin, maar een combinatie heeft voorlopig de voorkeur.

Literatuur

1. Management of bowel obstruction in patients with advanced cancer (Zoetmulder FA, Helmerhorst TJ, van Coevorden F, Wolfs PE, Hart AA.; Eur J. Cancer. 1994;30A(11):1625-8)
2. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma (Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM; Cancer. 2000 Jan 1;88(1):144-53).
3. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial (Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, et al.; Lancet. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106).
4. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. Carboplatin © in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. (J. Pfisterer, M. Plante, I. Vergrote, A. Du Bois, U. Wagner, H. Hirte, A.J. Lacave, A. Stähle, R. Kimmig, E. Eisenhauer; AGO OVAR, Kiel, Germany; NCIC CTG, Quebec City, PQ, Canada; EORTC GCG, Leuven, Belgium; AGO OVAR, Wiesbaden, Germany; AGO OVAR, Tübingen, Germany; NCIC CTG, Hamilton, ON, Canada; EORTC GCG, Oviedo, Spain; AGO OVAR, Karlsruhe, Germany; AGO OVAR, München, Germany; NCIC CTG, Kingston, ON, Canada; Gynecologic Cancer, proc. ASCO 2004, abstract 5005)

Notities

Notities

Behandeling van het hormoon prostaatcarcinoom

P.H.M. De Mulder

Afdeling Medische Oncologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Inleiding

In de Verenigde Staten is het prostaatcarcinoom met 189.000 nieuwe patiënten de meest gediagnostiseerd vorm van kanker in 2002. Hiervan overleden er 30.200 aan deze ziekte ¹. voor Nederland zijn deze gegevens in 2000, 6892 nieuwe patiënten en 2367 sterfgevallen. Het is een aandoening die met name voorkomt bij ouderen en wordt zelden gediagnostiseerd onder de leeftijd van 40 jaar. Microscopisch is prostaatcarcinoom aanwezig bij 80-100 % van de mannen boven de leeftijd van 80 jaar. Het gebruik van PSA als hulpmiddel voor de diagnostiek heeft bijgedragen aan de vroegere diagnose van deze ziekte en daarmee een verschuiving in de presentatie van deze ziekte. Er worden nu dan ook "andere" patiënten behandeld dan in de periode voordat PSA routine matig gebruikt werd. Hetzelfde patroon wordt gezien ingeval van recidief. Over het algemeen geldt dat 25-35 % een biochemische relapse (BCR) krijgen na een radicale prostatectomie. Onbehandeld duurt het 7-8 jaar voordat er symptomen optreden en vervolgens mediaan 5-6 jaar tot overlijden. In het pre PSA tijdperk waren het veelal de pijnlijke botmetastasen die de patiënt en arts alarmeerden en was er sprake van ver voortgeschreden ziekte. Nu worden asymptomatische patiënten gediagnostiseerd als hebbende prostaatkanker of progressie van ziekte alleen gebaseerd op zogenaamd biochemisch falen of te wel een stijging van het PSA ². In het laatste geval ziet men de druk op de arts toenemen om te behandelen terwijl genezing niet meer mogelijk is. Het spreekt voor zich dat in een dergelijke situatie een gewogen beslissing over de voor en nadelen alsook het tijdstip van behandeling van groot belang is.

Behandelmogelijkheden voor hormoon onafhankelijke prostaatcarcinoom (HRPC)

Het wordt algemeen geaccepteerd dat ieder prostaatcarcinoom bestaat uit een zogenaamde hormoonafhankelijke en hormoon onafhankelijke tumorcellen. Indien anti-androgene therapie wordt gegeven kan apoptose worden geïnduceerd van de hormoon gevoelige cellen. In de loop van de tijd zal er echter een groeivoordeel ontstaan voor de ongevoelige tumorcellen. Potentiële mogelijkheden zijn secundaire hormonale manipulaties, immunotherapie, chemotherapie, remming van de invasie en metastasen, rem van groeifactor receptoren en ook remming van de angiogenese. In dit overzicht zal ik me met name richten op de chemotherapie.

Een paar algemene opmerkingen zijn op zijn plaats alvorens de resultaten van chemotherapie te bespreken. We moeten ons realiseren dat de populatie van patiënten die in studieverband behandeld zijn prognostisch verschillend zijn. Bijvoorbeeld betreffende eerdere therapie en uitbreiding van de ziekte. Hoeveel lijnen van hormonale therapie zijn er gegeven? Hoeveel radiotherapie? Dit laatste is met name van belang voor de beenmergreserve. Is er sprake van een PSA relapse of van symptomatische ziekte. Daarnaast is het essentieel, dat indien er chemotherapie gegeven wordt, dat androgeendeprivatie wordt gecontinueerd. Deze informatie wordt niet altijd gegeven. Wat is de definitie hormoon resistente ziekte? Androgeen onafhankelijk is niet hetzelfde als hormoon onafhankelijk, bijvoorbeeld patiënten die progressief zijn na androgeen deprivatie kunnen reageren op ketoconazole ³, corticosteroiden ⁴, aminoglutethimide ⁵, anti-androgenen zoals flutamide ⁶, oestrogenen ⁷ estramustine fosfaat ⁸ en progestativa⁹. Daarnaast zijn er goed gedocumenteerde responsen na het stoppen van de anti-androgenen ¹⁰. Als dergelijke informatie niet verstrekt wordt is het moeilijk om gegevens van studies te interpreteren.

De minimale voorwaarden voor inclusie van patiënten in een vervolgstudie zijn: castraat niveau van testosteron, klinische en of biochemische progressie van ziekte; indien anti- androgenen zijn gebruikt dient 4-6 weken gewacht te worden. Eindpunten van klinische studies bij het prostaatcarcinoom zijn (1) objectieve response van meetbare ziekte, afname van het PSA gehalte, kwaliteit van leven parameters, vermindering van pijn en of verandering in de pijnmedicatie, tijd tot het starten van een nieuwe therapie maar het belangrijkste eindpunt is nog steeds de overleving.

Het is duidelijk dat deze grote variatie in eindpunten de resultaten van de verschillende studies niet altijd vergelijkbaar maakt. De meest voorkomende lokalisatie van het prostaatcarcinoom bevindt zich in de botten. Dit is moeilijk tot niet meetbaar. Andersom patiënten met meetbare ziekte, i.e. weke delen lokalisaties, zijn niet altijd representatief voor de patiënt met het prostaatcarcinoom.

Veranderingen in het PSA gehalte weerspiegelen niet altijd de activiteit van het prostaatcarcinoom in alle stadia. De relatie met overleving is niet zwart wit en niet alle prostaatcarcinoom cellen produceren PSA.

Er zijn gegevens die aangeven dat een afname van 50 % of meer significant gecorreleerd is met de overleving ^{11,12}. Op dit ogenblik worden de volgende richtlijnen voor klinische evaluatie gehanteerd: 1) progressie van meetbare ziekte; 2) progressie van botmetastasen; 3) klinisch stabiele ziekte maar een oplopend PSA; 4) oplopend PSA gehalte zonder dat er sprake is van klinisch waarneembare ziekte activiteit. Indien PSA als eindpunt wordt gebruikt dient het te worden aangegeven als > 50 % afname bevestigd met een 2^e meeting na 4 weken zonder dat er tekenen zijn van klinische progressie¹³.

Chemotherapie (tabel 1 and 2).

Tot recent was er met chemotherapie nimmer een overlevingsvoordeel gevonden in een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met een hormoon resistent prostaat carcinoom. Op basis van de gegevens van eerdere studies, met meetbare ziekte als eindpunt, werd chemotherapie als inactief beschouwd ^{14,15,16}.

In 2 gerandomiseerde studies met mitoxantrone plus corticosteroiden versus corticosteroiden ^{17,18} werd een symptomatisch voordeel gezien. In de studie van Tannock et al ¹⁷ werden 161 symptomatische patiënten gerandomiseerd tussen 12 mg/m² mitoxantrone plus 20 mg prednison versus prednison. Non responders op prednison konden in 2^e instantie met mitoxantrone behandeld worden. Ten aanzien van het primaire eindpunt pijn en het gebruik van analgetica was er een significant voordeel voor de combinatie (29% versus 12 %). Er was geen verschil in PSA response of survival. In de 2^e studie ¹⁸ met 242 patiënten werd evenmin een verschil in overleving gevonden. De mediane overleving was vergelijkbaar 12.3 versus 12.6 maanden ondanks het feit dat er een klein significant verschil was in de progressie vrie overleving (3.7 versus 2.3 maanden, p=0.025). Evenals in de eerste studie was er een verbetering in de kwaliteit van leven en was de toxiciteit beperkt. Een daling van het PSA van 50% en of 80% liep parallel met een verbeterde overleving van 20.5 versus 10.3 maanden. Dit suggereerde een mogelijke toepassing van PSA daling als surrogaat eindpunt voor overleving.

Een ander middel dat frequent gebruikt wordt alleen of in combinatie met chemotherapie is estramustine, een verbinding tussen stikstof mosterd en oestadiol. Indien gebruikt als monotherapie wordt slechts beperkte activiteit gezien (14% PSA response). Gecombineerd met vinblastine in 3 verschillende fase II studies werd bij 46-61% van de patiënten een > 50% daling gezien van het PSA en een meetbare afname in 24 % van de gevallen ^{19,20,21}. Er zijn 2 gerandomiseerde studies gepubliceerd. In 1 studie werd Vinblastine 4 mg/m² per week vergeleken met vinblastine plus estramustine 600 mg/m²/dag voor 6 weken ²². Er werden 201

patiënten gerandomiseerd er werd geen verschil gevonden in de overleving, 9.2 versus 11.9 maanden. Er was wel een gering verschil in progressie vrije overleving (3.7 vs. 2.2 maanden, $p < .001$). Alhoewel de gastrointestinale bijwerkingen meer uitgesproken waren in de arm met estramustine werd er significant minder granulocytopenie gezien in de combinatie arm. Een EORTC studie werd gestopt in verband met de ernstige toxiciteit en werd, voor zover de omvang van de studie dat toe liet, geen belangrijk verschil in effectiviteit gevonden ²³

Taxanen zijn middelen met tot nu toe de grootste activiteit in combinatie met estramustine in fase II studies. De combinatie met paclitaxel liet een PSA response van 65% zien en een meetbare response van 57 % ²⁴. De combinatie van estramustine, wekelijks paclitaxel, en maandelijks carboplatin liet een PSA response zien in 19 van de 26 patiënten (73%) met een mediane duur van 6+ maanden en een objectieve response van 64%) ²⁵.

In een fase I studie met docetaxel en estramustine werd bij 34 patiënten een PSA response van >50 % gezien bij 63% en een objectieve response bij 5/18. De aanbevolen dosering voor een fase II studie was 70 mg/m² iedere 3 weken in slechts beperkt voorbehandelde patiënten, en 60 mg/m² bij uitgebreid voorbehandelde patiënten, gecombineerd met estramustine 280 mg t.i.d. voor 5 dagen ²⁶.

Kreis et al. publiceerden een MTD voor docetaxel van 70 mg/m² iedere 3 weken in combinatie met estramustine 14 mg/kg/dag ²⁷. Bij 14 van de 17 patiënten werd een PSA response gezien. De dosis beperkende toxiciteit was graad IV leucopenie en graag III diarree en moeheid. De CALGB behandelde 47 patiënten met een HRPc in een fase II studie met docetaxel, estramustine, en een lage dosis hydrocortison. Zesennegentig % had een PSA response en 23 % had een objectieve response (n=40) ²⁸.

Globaal laten studies met estramustine en docetaxel een PSA response zien in de range van 39%-82%, een objectieve response in plus minus 25%, en een verbetering van de Karnofsky performance status of betere controle van de pijn in de range van 53%-88% ^{26,27,28,29}. Het bijwerkingprofiel van de combinatie is acceptabel. Overlevingsdata zijn niet van grote betekenis in een fase II studie en vereisen gerandomiseerd onderzoek.

Meer recent zijn er andere schema's geprobeerd door de dosis van estramustine te verlagen en de taxanen wekelijks in plaats van 3 wekelijks te geven ^{30,31,32,33}. In een ECOG studie werd aan 63 patiënten met HRPc Estramustine 280 mg BID geven op dag -1, 0 dag +1 gecombineerd met Taxol 90 mg/2 wekelijks op dag 0. Het schema was effectief en de toxiciteit scheen minder dan met andere combinaties ³³.

In een gerandomiseerd onderzoek met 166 patiënten behandeld met wekelijks paclitaxel en estramustine versus paclitaxel monotherapie was de response op de combinatie beter, 48% versus 25% ³⁴. Overlevingsdata zijn nog niet beschikbaar. Op de afgelopen ASCO werden 2 studies gepresenteerd die betrekking hadden op het HRPc. Petrylak D ³⁵ en Eisenberger M ³⁶. In de eerste SWOG 99-16 studie werd docetaxel (D) 60 mg/m² (met de mogelijkheid tot escaleren tot 70 mg/m²) met estramustine (E) (280 mg d 1-5) 1x per 3 weken vergeleken met mitoxantrone (M) en prednison (P). Er werden 770 patiënten met een androgeen onafhankelijk prostaat carcinoom gerandomiseerd in iets meer dan 2 jaar. De mediane overleving was 18 maanden voor DE en 16 maanden voor de controle arm ($p=0.01$). De tijd tot progressie van ziekte was 6 maanden versus 3 maanden ($p<0.0001$). De meetbare response was 17 % versus 11 % ($n = 103$ versus 93; $p=0.15$). De PSA response was 50 % versus 27 % ($p<0.0001$). Graad III of IV toxiciteit was 54 % versus 34 %. Met name gastrointestinaal en cardiovasculair. Het percentage toxische doden was vergelijkbaar 7,2 % versus 4,1 %. In de 2^e internationale studie werden 2 schema's docetaxel (75 mg/m² q 3w en 30 mg/m² wekelijks) gecombineerd met 2x daags 5 mg prednison vergeleken met de eerder genoemde MP combinatie. Er werden in 3 jaar tijd

1006 patiënten gerandomiseerd. De meerderheid van de patiënten had een goede performance status (> 85 % PS 80). De mediane overleving was 18,9 maanden versus 17,3 maanden versus 16,5 maanden. Voor de twee docetaxel armen samen was dit 18,3 versus 16,5 maanden ($p=0.04$). De graad III en IV toxiciteit was 45,8 % versus 43 % versus 34,6 %. De pijn response was eveneens significant beter in de docetaxel prednison behandelde groep (gecombineerd 33 % versus 22 %; $p=0.01$). De meetbare response rate was 22 %, 23 % en 13 % respectievelijk. De PSA response was in beide docetaxel arm, en samen 47 % versus 32 % ($p<0.0001$). In de discussie gaf Bruce Roth aan dat dit een eerste kleine stap voorwaarts was in de behandeling van het androgeen/hormoon ongevoelige prostaatacarcinoom. Docetaxel zou de nieuwe standaard moeten zijn waarop verder gebouwd zou moeten en kunnen worden. Er is geen reden om ED te prefereren boven docetaxel gecombineerd met prednison. De huidige resultaten weerspiegelen ook de verschuiving in de patiëntenpopulatie. In de oorspronkelijke studie van Tannock waren alle patiënten symptomatisch en was de mediane overleving met mitoxantrone prednison 10 maanden. Voor de Nederlandse situatie geldt eveneens dat indien chemotherapie voor deze patiëntengroep overwogen wordt docetaxel een mogelijke keuze is. Er is geen wezenlijk verschil gezien tussen het wekelijkse en 3 wekelijkse schema. Uit praktische overwegingen zou het 3 wekelijkse schema de voorkeur verdienen. Het mediane overlevingsvoordeel is helaas nog beperkt maar voldoet aan criteria die wij in Nederland als relevant beschouwen. Tot slot voor de beoordeling van de resultaten van de verschillende studies is het belang hoe de populatie is samengesteld. Bekende factoren zijn performance status, hemoglobine gehalte, gewichtsverlies, LDH en een meer dan 50 % daling van het PSA gehalte tijdens de behandeling ³⁷.

Groefactor remming

De groefactor receptor Her-2/neu komt tot expressie op normale epitheliale prostaatcellen en is verhoogd tot expressie gebracht in een subset van prostaatacarcinoom cellen ³⁸. In een recente studie werden patiënten gestratificeerd voor hormoon afhankelijkheid en onafhankelijkheid en de expressie van Her-2/neu³⁸. De behandeling bestond uit wekelijks trastuzumab in een dosis van 2mg/kg (na een 2mg/kg oplaad dosis) tot dat progressie optrad. Op dat moment werd gestart met wekelijks paclitaxel in een dosering van 100 mg/m². Er werden 130 patiënten gescreend voor Her-2 expressie en uiteindelijk 23 behandeld. Op trastuzumab monotherapie werd bij iedereen progressie gezien. Vijftien patiënten werden behandeld met de combinatie, bij 3 patiënten werd een PSA response van meer dan 50 % gezien. Her-2 expressie werd alleen gevonden in metastasen van androgeen onafhankelijke prostaatacarcinomen. Deze resultaten zijn nog niet erg bemoedigend.

Andere potentiële targets zijn de epidermale groefactor ³⁹ en de insuline like growth factor ⁴⁰

Andere benaderingen

Antisense therapie is een mogelijke strategie bij het prostaatacarcinoom. Bcl-2 heeft een rol bij de overgang van het androgeen afhankelijke naar het onafhankelijke carcinoom en speelt een rol in het voorkomen van de geprogrammeerde celdood. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat Bcl-2 een rol speelt bij multiple drug resistentie. Antisense therapie met Genasense™ (Bcl-2 antisense oligonucleotide therapie) bestaat uit gemodificeerde single-strand DNA dat complementair is aan mRNA regio's van het target gen. Genasense heeft activiteit in prostaatacarcinoom cellijnen en in xenograft modellen tevens is synergie gevonden met docetaxel in dit model. Genasense is reeds gegeven in combinatie met zowel mitoxantrone als met Taxotere in fase I/II studies ^{42,42,43}.

Conclusies

HRPC bestaat uit een heterogene patiënten populatie. In het verleden had het merendeel van de patiënten pijnklachten ten gevolge van botmetastasen en vaak een verminderde beenmergreserve en gecompromitteerde performance status. Vandaag de dag, met name tengevolge van het intensieve gebruik van PSA bij de diagnostiek en follow up, kunnen patiënten reeds hormoon onafhankelijk zijn zonder dat er sprake is van uitgebreide macroscopische ziekte. De wetenschap dat de tumor zich onttrokken heeft aan de hormoongevoeligheid is emotioneel belastend voor de patiënt. In de praktijk wordt vaak aangedrongen op verdere therapie terwijl we eigenlijk onvoldoende mogelijkheden hebben een relevante levensverlenging te bewerkstelligen. De combinatie mitoxantrone plus prednison heeft bewezen van palliatieve waarde te zijn echter geen effect op de overleving. Docetaxel geeft een significant maar bescheiden overlevingsvoordeel. Er zijn geen argumenten om de combinatie met estramustine te verkiezen. Bij het overwegen van therapie moet een zorgvuldige afweging gemaakt worden tussen toxiciteit en de klachten van de patiënt. Behandeling van asymptomatische patiënten dient met terughoudendheid te geschieden. Naast de op de tumor gerichte behandeling is de palliatieve, met name op de pijn gerichte behandeling, van groot belang en spelen ook bisfosfonaten een rol.

Tabel 1. Gerandomiseerde studies in HRPC

Auteur	Schema	N	Response	Invloed op PFS/OS	Ref
Tannock	Prednisone (10 mg/d) versus Mitoxantrone plus prednison	161	Significante symptomatische verbetering	-/-	17
Kantoff	Hydrocortisone (40 mg/d) versus Mitoxantrone plus hydrocortison	242	Significante symptomatische Verbetering	/-	18
Hudes	Vinblastine versus Vinblastine plus EMP (600 mg/m ²)	201	PSA response 3.2 % versus 25.2 %	/- (trend) PFS 2.2 versus 3.7 maanden p<0.001)	22
Berry	Paclitaxel versus Paclitaxel plus EMP (280 mg)	166	PSA response 25 versus 48 %	12 maanden PFS 8 versus 29 % (p=0.08)	34

Afkortingen: Progressie vrije overleving (PFS). Overall survival (OS). Estramustine fosfaat (EMP)

Tabel 2. Phase II combinatie studies in HRPC

Author	Drugs	N	PSA response	WHO response	ref
Hudes	Paclitaxel 96 hrs ci plus EMP	35	53 %	44 % (4/9)	24
Kelly	Paclitaxel/Carboplatin/EMP	26	73 %	64 % (9/14)	25
Petrylak	Docetaxel/EMP	34	63 %	28 % (5/18)	26
Savarese	Docetaxel/EMP/hydrocortison	46	68%	50 % (12/24)	28

Literatuur

1. American Cancer Society. Prostate Cancer 2002.
2. Jhaveri F, Kleine E, Kupelian P, et al. Declining rates of extra capsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol* 1999;17:3167-3172.
3. Trachtenberg J, Pont A. Ketocenazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet* 1984;2:433-435
4. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. treatment of metastatic prostate cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-597
5. Geller J, Albert J. Adrenal androgen blockade in relapsed prostate cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1127-1131
6. Fossa SD, Hosbach G, Paus E. Flutamide in hormone resistant prostatic cancer. *J Urol* 1990;144:1411-1414
7. Droz JP, Kattan J, Bonnay M, et al. High dose continuous infusion fosfestrol in hormone resistant prostate cancer. *Cancer* 1992;71: 1123-1128
8. Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15:13-19.
9. Sasagawa I, Satoni S. Effects of high dose medroxyprogesterone acetate on plasma hormone levels and pain relief in patients with advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1990;65:278-281
10. Scher HI, Kelly WK. The flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone refractory prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572
11. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate specific antigen as a measure of disease outcome in hormone refractory prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:607-615
12. Fossa SD, Paus E. Reduction of serum prostate-specific antigen during endocrine or cytotoxic treatment of hormone-resistant cancer of the prostate. A preliminary report. *Eur Urol* 1994;26(1):29-34].
13. Bubley G, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen independent prostate cancer : recommendations from the prostate specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-3467
14. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of non hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985;3:827-841.
15. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 3): 1098-1109
16. Sternberg CN. Systemic treatment and new developments in advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 2001 Oct;37 Suppl 7:S147-57
17. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764.
18. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitox-antrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513.
19. Hudes G. Estramustine based chemotherapy. *SeminUrol Oncol* 1997;15:13-19.
20. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin. Oncol.* 1992; 10: 1754-1761
21. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw D, Curley T. Estramustine and vinblastine: Use of prostate specific antigen as a clinical trial endpoint in hormone-refractory prostatic cancer. *J Urol.* 1992; 147: 931-934.
22. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estra-mustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999;17:3160-3166.
23. Albrecht W, Horenblas S, Marechal JM, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Cassetta G, Van Poppel H, Kalman S, Sylvester R. A randomized phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs. estramustine alone in patients with hormone escaped progressive metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33 S1: 47 (Abstract 187)].

24. Hudes G, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3156-3163.
25. Kelly K, Gaudin P, Slovin S, et al. Paclitaxel (T), estramustine (E) and carboplatin (C) in patients with advanced prostate cancer (PC). *J Urol* 1999;161:683 (abstract).
26. Petrylak D, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estarmustine in androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:958-967.
27. Kreis W, Budman DR, Fettes J, et al. Phase I trial of the combination of daily estra-mustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:33-38.
28. Savarese D, Halabi S, Hars V, et al. A phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001;19:2509-2515.
29. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Eisenberger MA, John Hopkins Univ BM. A phase II study evaluating docetaxel (D) and one day of estramustine phosphate (EMP) in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC): Updated preliminary analysis. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 19, 346a. 2000(Abstract).
30. Trivedi C, Redman B, Flaherty LE, Kucuk O, Du W, Heilbrun LK, Hussain M. Weekly 1-hour infusion of clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (2): 431-436.
31. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel (Taxotere) in hormone refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 19, 348a. 2000 (Abstract)
32. Leitner SP, Scoppetuelo M, Kanowitz JM, Lowry PA, Clyde J. Phase II trial of weekly one hour Paclitaxel (T) plus oral Estramustine (E) taken the day before, of, and after Paclitaxel in patients (Pts) with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 18, 345a. 1999 (Abstract)
33. Hudes GR, Manola J, Conroy J, Habermann T, Wilding G. Phase II Study of Weekly Paclitaxel (P) by 1-Hour Infusion Plus Reduced-Dose Oral Estramustine (EMP) in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Carcinoma (HRPC): a Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 20, 175a. 2001(Abstract).
34. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, Hathorn J, Asmar L. Phase II Randomized Trial of Weekly Paclitaxel (Taxol) with or without Estramustine Phosphate in Patients with Symptomatic, Hormone-Refractory, Metastatic Carcinoma of the Prostate (HRMCP). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 20, 175a. 2001 Abstract.
35. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Swogg 99-16: randomized phase III study of docetaxel/estarmustine versus mitoxantrone prednisone in men with androgen independent prostate cancer. *Proc ASCO* 2004;23:2 #3
36. Eisenberger M, de Wit R, Berry W et al. A multi center phase III comparison of docetaxel plus prednisone and mitoxantrone plus prednisone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc ASCO* 2004;23:2 # 4
37. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26:303-310.
38. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shack S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody againsts HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
39. Karashima T, Sweeney P, Slaton JW, et al. Inhibition of angiogenesis by the antiepidermal growth factor receptor antibody ImClone C225 in androgen-independent prostate cancer growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 2002;8:1253-64.
40. Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, et al. Expression of the Type 1 Insulin-like Growth Factor Receptor Is Up-Regulated in Primary Prostate Cancer and Commonly Persists in Metastatic Disease. *Cancer Res* 2002;62:2942-2950.
41. Morris, M. J., Tong, W. P., Cordon-Cardo, C et al. BCL-2 antisense (G3139) plus docetaxel for treatment of progressive androgen-independent prostate cancer. *Eur J Cancer* 2001;37 (Suppl. 6), S218.
42. Tolcher A.W. Preliminary Phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with Docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin.Oncol.* 2001;28 (4 Suppl 15):67-70
43. Chi KN, Gleave ME, Klasa R, et al. A phase I dose-finding study of combined treatment with an antisense Bcl-2 oligonucleotide (Genasense) and mitoxantrone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3920-7.

Notities

Farmacokinetiek van oncolytica bij de oudere patiënt: een aspect om rekening mee te houden?

J.H. Beijnen

Ziekenhuisapothek, Apotheek Slotervaartziekenhuis / AVL, Amsterdam

Mensen worden ouder en "de ouderdom komt met gebreken". Realiteit en volkswijsheid. De groep van ouderen in onze samenleving groeit gestaag. Het is de verwachting dat de komende dertig jaar de 65-plussers voor meer dan 20 % van de totale bevolking gaan vormen. Dit heeft ook belangrijke consequenties voor de statistieken van ouderdomsziekte nummer 1: kanker. Meer dan de helft van alle kankergevallen komt voor bij mensen ouder dan 65 jaar. Met de successen die de afgelopen jaren zijn geboekt met de medicamenteuze behandeling van kanker rijst de vraag in hoeverre de oudere kankerpatiënt hier ook van kan profiteren. Het gebruik van oncolytica bij de oudere patiënt is immers geen gemeengoed. Er bestaat een aarzeling ouderen bloot te stellen aan cytotoxische middelen. Dit komt deels door de relatief geringe ervaring die hiermee bestaat, deels door het gebrek aan klinische studies waaruit kan worden afgeleid dat het gebruik van oncolytica bij de oudere patiënt veilig en effectief is. De beschikbare studies tonen echter dat chemotherapie wel degelijk effectief kan zijn en doorgaans goed wordt verdragen door de oudere patiënt. Er is geen bewijs in de literatuur dat leeftijd *per se* de bepalende factor is die zowel de keuze als de dosis van het chemotherapeuticum bepaalt. Met het stijgen van de leeftijd nemen de fysiologische reserves en orgaanfuncties af en daarom is het belangrijk uit het oogpunt van veiligheid extra kritisch te zijn bij de toepassing van oncolytica bij ouderen. Geringe veranderingen in nier- en leverfunctie kunnen de farmacokinetiek sterk beïnvloeden. Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte zoals aminoglycosiden, lithium en digoxine kan het daarom noodzakelijk zijn dosisaanpassingen te verrichten. Wanneer fysiologische functies met de leeftijd afnemen is het ook denkbaar dat de farmacokinetiek en daarmee de farmacodynamiek van oncolytica veranderen.

Het farmacokinetische profiel van een geneesmiddel wordt bepaald door de vier basis processen: absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME). Orale toepassing van oncolytica staat volop in de belangstelling ook voor ouderen. De orale opname van medicamenten is doorgaans niet anders bij geriatrische patiënten. Voor het orale capecitabine zijn er geen aanwijzingen dat er dosisaanpassingen moeten plaatsvinden op basis van de leeftijd van de patient. Polyfarmacie die bij veel ouderen wordt waargenomen en waardoor geneesmiddeleninteracties kunnen optreden spelen waarschijnlijk een grotere rol dan fysiologische veranderingen in het maagdarmkanaal die ontstaan met het voortschrijden van de leeftijd. Het verdelingsvolume van een geneesmiddel wordt mede bepaald door de lichaamssamenstelling en eiwitbinding. Op hogere leeftijd neemt het lichaamsvet toe en lichaamswater af. Hierdoor zullen vetoplosbare stoffen (bijvoorbeeld paclitaxel) zich beter over de weefsels verdelen en wateroplosbare verbindingen (bijvoorbeeld cisplatine) in hogere concentraties in het centrale, (waterige) bloedcompartiment bevinden. Dit zijn theoretische beschouwingen. Eventuele klinische consequenties hiervan zijn niet bekend. Plasma albumine gehalten nemen af bij hogere leeftijd. Dit zou gevolgen kunnen hebben voor middelen met een hoge eiwitbinding wanneer hierdoor de vrije, niet eiwitgebonden, farmacologisch actieve fractie toeneemt.

Bij hogere leeftijd nemen de grootte, bloeddoorstroming en albumineproductie van de lever af. De literatuur is beperkt of niet eenduidig betreffende het functioneren van het cytochroom P450 enzymstelsel in de lever als functie van de leeftijd. Dit geldt ook voor geneesmiddeltransporterende eiwitten zoals P-glycoproteïne.

De glomerulaire filtratiesnelheid van de nieren neemt ongeveer met 1 mL/min per jaar af na het veertigste levensjaar. De creatinineklaring is op hoogbejaarde leeftijd gehalveerd. Voor middelen

zoals cisplatine die voornamelijk deze renale excretie route volgen zou de renale klaring met de leeftijd afnemen. Dit effect kon echter niet worden aangetoond in een recente studie van Minami et al. (2004). Zij onderzochten de farmacokinetiek van het niet-eiwitgebonden, vrije cisplatine in plasma-ultrafiltraat bij twee groepen patiënten (jonger *versus* ouder dan 75 jaar). De cisplatine farmacokinetiek was in beide groepen identiek. Een goede nierfunctie (creatinineklaring > 60 mL/min) werd vereist bij de inclusiecriteria en verklaart waarom geen leeftijdsgebonden farmacokinetisch effect werd gezien en onderstreept dat orgaanfunctie belangrijker is dan leeftijd. Dit blijkt ook uit een retrospectieve studie van Langer *et al.* (2002) bij patiënten met niet-kleincellig bronchuscarcinoom die eerstelijns werden behandeld met cisplatine + etoposide of cisplatine + paclitaxel. De patiënten met een leeftijd van 70 jaar of ouder vertoonden dezelfde responspercentages, toxiciteit en overleving dan hun jongere lotgenoten.

Ondanks dat er weinig aanwijzingen zijn dat er sprake is van een leeftijdsgebonden farmacokinetiek voor de meeste middelen kunnen er farmacodynamische verschillen (meer en ernstigere bijwerkingen) als functie van de leeftijd optreden. Dit kan samenhangen met bijvoorbeeld de verminderde beemmergreserve, co-medicatie, hart- en vaatcomplicaties, diabetes, en overige vaker voorkomende co-morbiditeit op de oudere leeftijd. Patiënten met ouderdomsdiabetes zijn doorgaans gevoeliger voor neurotoxische bijwerkingen van oncolytica zoals paclitaxel en vincristine. De kans op anthracycline-cardiotoxiciteit is bij ouderen verhoogd waarschijnlijk doordat er meer hartproblemen zijn bij deze groep.

Het kan worden geconcludeerd dat er niet of nauwelijks farmacokinetische redenen zijn waarom ouderen oncolytica zouden moeten worden onthouden. Bij de keuze en het vaststellen van de dosis van een oncolyticum dient de behandelaar zich te laten leiden door de algemene toestand ('performance status') van de patiënt en niet door diens leeftijd. Beemmergreserve, lever- en nierfuncties, co-medicatie, co-morbiditeit etc zijn daarbij van belang.

Literatuur

1. John V, Mashru S, Lichtman S. Pharmacological factors influencing anticancer drug selection in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:737-59.
2. Phister JE, Jue SG, Cusack BJ. Problems in the use of anticancer drugs in the elderly. *Drugs* 1989;37:551-65.
3. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokin* 2003;42:1213-42.
4. Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J, Bontenbal M, Mross K, van Zomeren DM, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:196-202.
5. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173-81.
6. Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J clin Oncol* 2004;22:2901-8.
7. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Brit J Clin Pharmacol* 2004;57:540-4.

Notities

Notities

Wordt de oudere patiënt met kanker over- of onderbehandeld?

H. Wildiers

Dienst Gezwelziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België

Inleiding

De zogenaamde geriatrische epidemie heeft ertoe geleid dat het absoluut aantal kankerpatiënten toeneemt, aangezien leeftijd de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen van kanker. Ongeveer 60-70% van de kankers treden op bij mensen boven de leeftijd van 70 j. Hulpverleners worden dus steeds frequenter geconfronteerd met oudere kankerpatiënten met meer co-morbiditeiten, functionele problemen, en specifieke psychosociale problematiek. Oudere kankerpatiënten worden vaak suboptimaal behandeld ¹, en vele redenen kunnen hiertoe bijdragen: frailty, comorbiditeit, beperkte toegang tot zorgverstrekking, beperkte middelen, slechte informatie, vooroordelen bij patiënten en zorgverleners,

O.w.v. bovenvermelde redenen wordt standaard antikankertherapie vaak ontzegd aan ouderen, en wordt de kanker dus 'onderbehandeld'. Heel wat 70+ kankerpatiënten zijn echter wel in staat om standaardtherapie te krijgen, en de chronologische leeftijd is absoluut geen goede parameter om in te schatten welke oudere patiënt nog standaardtherapie aankan.

Anderzijds worden sommige oudere kankerpatiënten 'overbehandeld', hoewel dit fenomeen minder frequent lijkt. Zo kan er soms therapeutische hardnekkigheid zijn door oudere patiënten met beperkte reserves (frailty) toch agressieve therapie toe te dienen.

Geriatrische oncologie houdt een delicaat balanceren in tussen over- en onderbehandeling. Hieronder volgen enkele praktische richtlijnen om de gulden middenweg te helpen zoeken.

Heelkunde

Heelkunde is de hoeksteen in de behandeling van de meeste kankerpatiënten zonder metastasen, doch wordt vaak ontzegd aan oudere kankerpatiënten o.w.v. verschillende redenen. Zo wordt de levensverwachting vaak onderschat bij ouderen, want de gemiddelde levensverwachting van een 75-jarige is nog 7j voor een man en zelfs 10j voor een vrouw. Bovendien wordt een operatieve ingreep vaak als te risicovol beschouwd, terwijl talrijke studies hebben aangetoond dat standaard heelkunde veilig kan toegepast worden bij ouderen. Er bestaan goede manieren om het operatief risico, dat vooral bepaald wordt door co-morbiditeit, in te schatten. Aan ouderen moet geen adequate heelkunde ontzegd worden enkel en alleen op basis van chronologische leeftijd.

Radiotherapie

Radiotherapie bij kankerbehandeling wordt minder vaak gebruikt bij ouderen dan bij jongeren hoewel er geen reden is om te denken dat het minder efficiënt zou zijn. Verschillende barrières voor radiotherapie zijn geïdentificeerd: zo is er soms twijfel over toegenomen toxiciteit bij ouderen, doch er is geen enkele evidentie dat acute of chronische toxiciteit door radiotherapie meer frequent of meer uitgesproken zou zijn bij ouderen. Er zijn ook mythes waarbij de oudere patiënten vaak denken dat het toch te laat is, zelfs wanneer de tumor vroeg gedetecteerd wordt. Of artsen denken dat oudere kankerpatiënten minder compliant zijn. Ook sociale factoren zoals transportproblemen kunnen een belangrijke rem zijn voor radiotherapie.

Chemotherapie

1. Voer een volledige geriatrische beoordeling uit.

Een volledige geriatrische beoordeling of 'comprehensive geriatric assessment' (CGA), die een evaluatie maakt van functionele status, co-morbiditeit, socio-economische situatie, voeding,

poly-co-medicatie, en de aan- of afwezigheid van geriatrische syndromen, is onontbeerlijk in de behandeling van oudere kankerpatiënten². CGA voorkomt opnames in instellingen, hospitaal heropnames, vallen, delirium, helpt de onafhankelijkheid van bejaarden bewaren, en ontdekt nieuw onvermoede problemen bij 76% van oudere patiënten die thuis wonen. Er is aangetoond dat een CGA de therapeutische uitkomst verbetert³, en een CGA wordt aanbevolen door het National Cancer Center Network (NCCN) bij elke kankerpatiënt 70j of ouder⁴.

2. Veranderingen in farmacokinetiek en –dynamiek van antikankermiddelen.

De leeftijd kan de meeste farmacokinetische parameters beïnvloeden, zoals orale absorptie, distributievolume en eiwitbinding, levermetabolisme, en renale en hepatische excretie. Bij klassieke antikankermiddelen met nauwe therapeutische index kunnen deze leeftijdsgebonden veranderingen soms belangrijke gevolgen hebben voor de totale medicatie blootstelling en bijgevolg toxiciteit. Ondanks deze belangrijke veranderingen is er weinig klinische evidentie beschikbaar i.v.m. dosisaanpassings strategieën in de oudere populatie. Verschillende redenen kunnen hiervoor gepostuleerd worden, zoals de frequente exclusie van oudere patiënten voor klinische studies, en de grote variabiliteit in fysiologische parameters bij ouderen, wat wellicht het gebrek aan enthousiasme uitlegt onder farmacologen en clinici om deze patiënten groep te bestuderen. Een overzicht van de beschikbare evidentie over dosisaanpassingen van chemotherapie bij ouderen werd elders uitgebreid gerapporteerd⁵. Op farmacodynamisch niveau wordt er toegenomen toxiciteit zoals beenmergonderdrukking gerapporteerd bij ouderen, o.a. ten gevolge van verminderde beenmergreserves.

Men dient te realiseren dat farmacologische gegevens over antikankermiddelen niet bekomen zijn bij patiënten met multiële co-morbiditeiten, die de meerderheid van de oudere populatie vormen. Deze gegevens kunnen dus niet zomaar naar de oudere populatie geëxtrapoleerd worden. In elk geval is individualisering van de therapie nodig bij ouderen. Nog meer dan bij jongere patiënten, kunnen er een zeer groot verschil bestaan tussen verschillende oudere patiënten onderling, bijvoorbeeld door het cumulatief effect van multiële ziekten en het daarmee toegenomen risico op medicamenteuze interacties. In het algemeen, en voor de meeste antikankermiddelen, is leeftijd op zich geen contra-indicatie voor chemotherapie aan 'volle' dosis. Doch bij heel wat oudere patiënten kunnen er redenen aanwezig zijn om toch een dosisaanpassing te doen.

3. Het doel van de behandeling kan de therapiekeuze beïnvloeden.

Eerst en vooral is het belangrijk om na te gaan of de patiënt wel in staat is om chemotherapie te verdragen. In fragiele patiënten of patiënten met belangrijke co-morbiditeit, kan een supportieve houding vaak de beste zijn, zelfs als de tumor potentieel curabel is⁶.

In de curatieve of adjuvante situatie is het belangrijk om dosisintensiteit te bewaren, omdat in beide situaties een duidelijke dosis respons relatie bestaat, waarbij een klein verschil in dosisintensiteit soms kan leiden tot een significante vermindering in respons en genezingspercentages^{7,8}.

Chemotherapie wordt echter het meest gebruikt in de palliatieve setting van ongeneeslijke gemetastaseerde ziekte. Hoewel het effect van dosis intensiteit op respons aangetoond is⁹, dient met toch voor ogen te houden dat het doel palliatie is, en dat het overlevingsvoordeel vaak beperkt is. Zeker bij palliatieve chemotherapie bij ouderen is het belangrijk om significante toxiciteit te vermijden, waarbij men kan gestuurd worden door de kennis van farmacologische veranderingen van antikankermiddelen bij ouderen (cfr supra).

	adjuvante situatie	gemetastaseerde situatie
doel	overleving op lange termijn verbeteren (doch dit moet steeds afgewogen worden t.o.v. de geschatte inherente levensverwachting)	levenskwaliteit op korte (en lange) termijn
toxiciteit	eventueel aanvaardbaar indien de geschatte voordelen (op lange termijn) groter zijn dan de nadelen (onmiddellijke en laattijdige toxiciteit)	niet echt aanvaardbaar, doch het voordeel (levenskwaliteit en levensduur) kan soms veel groter zijn dan de nadelen (toxiciteit)
dosis	dosisintensiteit = primordiaal om enig effect te hebben	dosisaanpassing overwegen

4. Denk aan supportieve of protectieve maatregelen.

Supportieve of protectieve medicaties zoals bijvoorbeeld hematologische groeifactoren kunnen een belangrijke rol spelen in het verminderen van toxiciteit bij ouderen. De richtlijnen van het National Cancer Center Network (NCCN)^{4;10;11} adviseren het gebruik van hematologische groeifactoren zoals granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in alle patiënten boven 70j die chemotherapie krijgen met een dosisintensiteit vergelijkbaar met CHOP. Dit is gebaseerd op verschillende observaties: het risico van levensbedreigende neutropenie is hoger dan 40% in alle studies van oudere patiënten met NHL, het risico op neutropene infecties is tussen 21% en 47%, en de mortaliteit is tussen 5% en 30%; 2 op de 3 toxische overlijdens, voornamelijk t.g.v. neutropene infecties, treden op na de 1^e cyclus bij ouderen zodat secundaire profylaxis vaak te laat komt; G-CSF reduceert het risico op neutropenie en neutropene infecties met 32% tot 83% in oudere patiënten met NHL; en de kosteneffectiviteit van G-CSF in primaire preventie is aangetoond in deze patiënten populatie^{11;12}. Met erythropoietin wordt aangeraden de hemoglobine spiegel boven 12 g/dl te houden, aangezien anemie het risico op chemotherapie gerelateerde toxiciteit kan vergroten. Bovendien worden met EPO ook anemie gerelateerde complicaties vermeden.

Ook voldoende hydratering is belangrijk. Oudere patiënten hebben de neiging om minder te drinken, vooral wanneer ze zich ziek voelen, en verdragen bovendien minder goed dehydratie. Bovendien kan verminderde hydratatie leiden tot verminderde klaring en toegenomen toxiciteit, vooral bij stoffen die renaal geklaard worden. Er moet voldoende aandacht gegeven worden aan het stimuleren van vochtinname aan oudere kanker patiënten die chemotherapie krijgen.

5. De mogelijkheid van minder toxische therapie.

Hormonale therapie of nieuwe moleculaire benaderingen zoals signaal transductie inhibitie zijn veelbelovend bij ouderen, gezien de meestal geringe toxiciteit t.o.v. klassieke antikankermiddelen. Nochtans dient vermeld te worden dat oudere kankerpatiënten onder klassieke chemotherapie wel toxiciteit ervaren, doch dat deze meestal vrij goed verdragen wordt, met een beperkte invloed op onafhankelijkheid, comorbiditeit, en levenskwaliteit¹³.

6. Oppassen met medicamenteuze interacties!

Aangezien vele oudere patiënten verschillende medicaties innemen (29% meer dan 7 verschillende medicaties), kunnen deze soms in belangrijke mate de farmacokinetiek van antikankermiddelen beïnvloeden. Zo is bijvoorbeeld toegenomen toxiciteit waargenomen bij patiënten die hoge dosis methotrexaat krijgen en niet steroïdale antiflogistica gebruiken doordat de renale klaring van methotrexaat vermindert. Ook tijdens hepatische metabolisatie kunnen belangrijke medicamenteuze interacties optreden, die efficaciteit en toxiciteit kunnen beïnvloeden^{14,15}.

7. Controleer compliance.

Voor intraveneuze antikankermiddelen is dit geen probleem, aangezien deze producten intraveneus in het ziekenhuis toegediend worden. Maar voor het gebruik thuis van orale antikankermiddelen, antibraakmiddelen of subcutane hematologische groeifactoren, is controle wenselijk.

Als besluit kunnen we stellen dat elke patiënt beschouwd dient te worden als een individu, en dat de gekende relaties tussen fysiologische leeftijdsgebonden veranderingen, concomitante ziekte of medicatie, en de farmacokinetiek en –dynamiek van antikankermiddelen, dienen geïntegreerd te worden in een beslissing over een optimale chemotherapie dosis bij elke patiënt. Er moet afgestapt worden van de defaitistische houding, aanwezig bij vele patiënten en artsen, dat chemotherapie bij ouderen enkel nevenwerkingen en geen voordelen biedt.

Literatuur

1. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 1990;335:1020-2.
2. Extermann M, Aapro M. Assessment of the older cancer patient. *Hematol.Oncol Clin North Am* 2000;14:63-ix.
3. Extermann M. Assessment of the older cancer patient. *Proc Am Soc Clin Oncol* , 357. 1999.
4. Balducci L, Extermann M, Carreca I. Management of breast cancer in the older woman. *Cancer Control* 2001;8:431-41.
5. Wildiers H, Highley M, de Bruijn EA, van Oosterom AT. The pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(14): 1213-42.
6. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:221-7.
7. De Vita V, Jr., Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphomas: looking back, moving forward--the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res.* 1987;47:5810-24.
8. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Engl.J.Med.* 1981;304:10-5.
9. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J.Clin Oncol* 1984;2:1281-8.
10. Balducci L, Lyman GH. Patients aged > or = 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:1583-5.
11. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, Aapro M, Calabresi P, Balducci L. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev. Oncol Hematol.* 2003;45:123-8.
12. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr.Opin.Hematol.* 2002;9:207-14.
13. Chen H, Cantor A, Meyer J et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? *Cancer* 2003;97:1107-14.
14. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11:223-35.
15. Loadman PM, Bibby MC. Pharmacokinetic drug interactions with anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:486-500.

Notities

Notities

Het meten van kwetsbaarheid: waarom en hoe?

J.P.J. Slaets,

Afdeling Klinische Geriatrie, AZG, Groningen

Het begrip kwetsbaarheid of “frailty” neemt in de geriatrie een belangrijke plaats in. Het verwijst naar een verlies van reservecapaciteit, naar een slechter beloop of meer functionele achteruitgang ten gevolge van ziekte of behandelingen. Het is als het ware een timmermansoog waarmee een onderscheid wordt gemaakt tussen biologische en chronologische leeftijd, tussen kwetsbare en vitale ouderen.

Individuele voorspellingen op grond van leeftijd en diagnose over bijvoorbeeld het beloop van de gezondheidstoestand, bijwerkingen van behandelingen en de levensverwachting worden onbetrouwbaarder naarmate de leeftijd toeneemt. Een goede inschatting van dergelijke gegevens is echter van groot belang bij het nemen van beslissingen over de behandeling van ouderen met een maligne aandoening. Die individuele voorspellingen worden beter door kwetsbaarheidskenmerken mee te wegen.

In de literatuur over kanker bij ouderen wordt vaak gesproken over het nut van uitgebreid geriatrisch onderzoek (“CGA: comprehensive geriatric assessment”). Een eerste probleem hierbij is dat niemand weet hoe al die vragenlijsten geïntegreerd moeten worden in de medische besluitvorming. Een tweede probleem is dat dit niet voor de dagelijkse praktijk is weggelegd. Wij stellen een eenvoudig meetinstrument voor waarmee een indruk wordt verkregen van de kwetsbaarheid. Belangrijk hierbij is de negatieve predictieve waarde: de vitale ouderen scheiden van de kwetsbare ouderen, vitale ouderen geen optimale behandeling onthouden op grond van hun leeftijd. De geselecteerde patiënten met een hoge kwetsbaarheid vergen verdere analyse en soms een behandeling op maat. Voor deze laatste groep ontbreekt het ook in hoge mate aan empirische evidentie voor een aangepast oncologisch behandelbeleid.

Notities

Neutropene koorts: wie wel en wie niet behandelen?

S. Van Belle,

Afdeling Medische Oncologie, UZ Gent, België

Neutropene koorts is per definitie een situatie waarbij een patiënt met neutropenie ($<1000 \text{ N}/\mu\text{L}$) een verhoogde lichaamstemperatuur heeft ($> 38,3$ ($38,5?$) $^{\circ}\text{C}$ of $> 38,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ meer dan 1 uur lang of $> 38,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ meer dan 3 maal per 24 u), en moet beschouwd worden als een infectieuze complicatie bij een kankerpatiënt, al of niet onder (chemo)therapie.

De weerstandsmechanismen tegen infecties zijn bij de meeste kankerpatiënten gecompromitteerd zowel op cellulair als humoraal gebied, waarbij mucosa beschadigingen en soms een inefficiënte voedingstoestand de kans op infecties nog verhogen.

Neutropenie is echter één van de best omschreven situaties waarbij men sinds 35 jaar weet dat hoe dieper de neutropenie is hoe groter de kans op een levensbedreigende infectie.

Tot een vijf- à tiental jaar geleden werd elke patiënt met neutropene koorts met spoed opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met intraveneuze antibiotica cocktails en neutrofiel stimulerende groeifactoren. De laatste jaren is men zich echter over deze “paniek” houding vragen gaan stellen.

In deze bespreking zullen we ons limiteren tot volwassen patiënten met voorheen normale immuniteit (uitsluiten AIDS patiënten), waarbij de neutropene koorts (NK) het gevolg is van een normaal gedoseerde chemotherapie (uitsluiten van ablatieve hoge dosis chemotherapie), zonder verder in te gaan op de afebrile neutropenie en de vragen rond primaire of secundaire preventie van neutropenie.

Eén van de eerste vragen is of men deze ziekte-toestand al of niet moet behandelen. Behalve eventuele ethische bezwaren tegen het niet behandelen van een iatrogene toestand, is er in de literatuur van de laatste 20 jaar geen enkele gepubliceerde studie waarbij geen enkele behandeling werd gegeven, en dus een zuiver afwachterende houding is toegepast.

Vermits men er steeds van uit gegaan is dat NK een infectieuze complicatie is bij een patiënt met een verminderde weerstand tegen infecties, is de basisbehandeling gericht op de bestrijding van de mogelijke ziekteverwekkende kiem. Isolatie van kiemen uit de bloedbaan is mogelijk in 11 tot 27 % van de op dag 1 afgenomen culturen, later is dit minder dan 5%.

Om die reden is de anti-infectieuze therapie dan ook enerzijds zeer empirisch en anderzijds gebaseerd op de al of niet representatieve bacteriële culturen.

Het spectrum van geïsoleerde kiemen is dikwijls sterk afhankelijk van het behandelend centrum maar overal worden meer en meer resistente kiemen geïsoleerd. Ook de duur van de neutropenie speelt een rol. Zo vindt men tegenwoordig in het begin van de neutropenie periode in 2/3 gekende gevallen van positieve culturen gram-positieve bacteriën (*S. aureus* en *Streptococcus pneumoniae*), 1/4 gram-negatieve bacillen zoals *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* of *Pseudomonas aeruginosa*. De resterende 5 % zijn meer exotische kiemen. Fungi worden pas laat in het verloop van de neutropenie periode belangrijk, vooral wanneer de infectie resistent aan de ingestelde therapie lijkt te worden.

Gezien in de overgrote meerderheid der gevallen de oorzakelijke kiem niet geïsoleerd kan worden, is de initiële antibiotica behandeling empirisch gebaseerd. Talrijke studies hebben de effectiviteit van bepaalde groepen of combinaties van antibiotica aangetoond, in vergelijking met meer of

minder courant gebruikte schema's. Klassiek wordt een cefalosporine, al of niet in combinatie met een aminoglycoside, of een carbapenem voorgesteld, intraveneus gegeven en dus bij gehospitaliseerde patiënten. Een overlopen van de talrijke richtlijnen van de verschillende instituten of groepen laat echter zien dat ieder blijkbaar de literatuur op zijn eigen manier interpreteert. In praktijk heeft iedereen dus zijn eigen lokale regels, al of niet te verantwoorden door het spectrum van de lokaal te verwachten kiemen.

De laatste 10 jaar is men zich echter gaan afvragen of elke patiënt wel opgenomen moet worden voor intraveneuze toediening van antibiotica. Men is gaan inzien dat niet iedere patiënt een even hoog risico voor complicaties vertoond. Verschillende auteurs en groepen hebben dan ook gepoogd een laag risico groep te onderscheiden van een hoog risico groep (Talcott, MASCC...). De "MASCC prognostic score" is een gevalideerd model en houdt rekening met een aantal factoren (zie tabel 1):

Prognostische factor	Score
Gevolgen ziekte: geen-mild	5
Gevolgen ziekte: matig	3
Geen hypotensie	5
Geen chronisch obstructieve long ziekte	4
Vaste tumor of geen schimmelinfectie in verleden	4
Geen dehydratie	3
Ambulant bij optreden koorts	3
Leeftijd < 60 j	2

De laag risico groep (verwachting < 1 % mortaliteit en < 5 % majeure complicaties) heeft een score > of = 21.

Deze groep is kandidaat voor mogelijk een per orale antibiotica behandeling zonder opname in het ziekenhuis, of een zeer beperkt verblijf (24 u maximaal) voor initiële evaluatie van het verloop van de infectie. Belangrijk is echter dat ook een aantal randvoorwaarden vervuld zijn om een goed toezicht te verzekeren. Andere auteurs citeren ook nog andere risicoverhogende factoren zoals verminderde mentale status, pulmonaire infiltraten, verminderde nierfunctie, hypoxie, of een voorgeschiedenis van een multiresistente kiem.

Intussen zijn er reeds een kleine 20 studies die deze mogelijkheid op een gerandomiseerde manier hebben onderzocht en is er ook een verdere prospectieve toetsing van dit model gebeurd.

Een aantal andere vragen zijn iets minder duidelijk beantwoord: hoelang antibiotica, wanneer stoppen in functie van neutrofielen dosering, wat bij persisterende koorts, wanneer anti-schimmel of anti-virale medicatie...? Ook een aantal klassieke maatregelen zoals omgekeerde isolatie, welke culturen en welke onderzoeken nodig gedaan moeten worden staan meer en meer ter discussie.

Een andere vooral economisch belangrijke vraag is of groeifactoren in de behandeling van NK hun plaats hebben? Multiple studies hebben aangetoond dat de duur van de neutropenie en bij sommige patiënten ook de duur van de koorts en de geassocieerde opnameduur verkort worden, zonder echter impact op de mortaliteitsresultaten. In een aantal studies was dit door de hoge prijs van ziekenhuisopname zelfs kostenbesparend.

Zonder op het belang van secundaire preventie van NK in detail te willen ingaan is het misschien nog belangrijk om te beseffen dat een recente presentatie op ASCO 2004 het debat rond het profylactische gebruik van antibiotica weer heeft aangewakkerd. De incidentie van koorts, infecties en hospitalisatie verminderde met ongeveer een derde door preventief gebruik van een quinolone gedurende de gehele chemotherapieperiode (zowel bij lymfomen als vaste tumoren, met "klassieke" schema's behandeld). De plaats van de groeifactoren wordt in deze tekst niet behandeld: hiervoor wordt verwezen naar één van de courant gebruikte richtlijnen (bijv. ASCO guidelines).

Als besluit kunnen we toch stellen dat één van de belangrijkste veranderingen op gebied van de behandeling van NK de introductie is van laag en hoog risico patiënten en dat voor de laag risico patiënten de mogelijkheid bestaat op een eenvoudige manier deze vervelende periode van neutropene koorts door te komen door een perorale antibiotica behandeling zonder ziekenhuisopname.

Aanbevolen literatuur

1. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun 16 (Ahead of print).
2. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Klastersky J. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7.
3. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003039
4. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Berghmans T, Paesmans M, Laffitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy C, Burniat A, Steels E, Vallot F, Sculier JP. *Support Care Cancer.* 2002 Apr;10(3):181-8. Epub 2001 Nov 23.
5. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, Soares-Weiser K, Leibovici J. *Antimicrob Chemother.* 2004 Jul;54(1):29-37. Epub 2004 Jun 16.L.
6. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrouzian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17. Epub 2003 Sep 09.
7. Treatment costs and quality of life with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with antineoplastic therapy-related febrile neutropenia. Results of a randomised placebo-controlled trial. Uyl-de Groot CA, Vellenga E, de Vries EG, Lowenberg B, Stoter GJ, Rutten FF. *Pharmacoeconomics.* 1997 Sep;12(3):351-60.
8. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, Keizer HJ, Lowenberg B, ten Haaf MA, de Witte TJ, Verhagen CA, Stoter GJ, Rutten FF, Mulder NH, Smid WM, de Vries EG. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):619-27

Notities

Diagnostiek en behandeling van depressie bij kanker

M. Bannink

Afdeling Psychiatrie, Erasmus MC, locatie Danië, Rotterdam

Voorkomen depressie

In literatuur lopen de cijfers uiteen van 1,5%-50% afhankelijk van de bestudeerde populatie en het gebruikte onderzoeksinstrument. De 1,5% komt voort uit studie met psychiatrisch interview bij een groep van leukemie patiënten die een BMT zullen ondergaan en de 50% komt uit studies met vragenlijsten ^{1,2}. Uit review artikelen komt naar voren, dat zo'n 10-15 % van de kankerpatiënten depressief is, waarbij we een depressie iez bedoelen (major depression) vlgz DSM-IV ³. Onder de 'normale' bevolking komen zo'n 6% depressies voor.

Belang van herkennen depressie

Hoewel depressies dus niet zo verschrikkelijk vaak voorkomen is het wel van belang om ze tijdig te diagnosticeren en te behandelen. Depressie bekort de levensduur en beïnvloedt logischerwijs ook de kwaliteit van leven negatief. Niet zo zeer, omdat bewezen is, dat de depressie 'an sich' het beloop sterk kan beïnvloeden, maar vooral omdat bij een depressie de compliance van een depressieve patient beduidend slechter is dan van een niet-depressieve patient ⁴. Nogmaals een duidelijk verband tussen een depressie en het ontstaan van kanker dan wel een nadelige invloed op het beloop van kanker, ontbreekt. Overigens zijn er inmiddels wel duidelijke verbanden aangetoond tussen depressie en myocardinfarcten en beroertes, waarbij opvallend is dat beide elkaar negatief lijken te beïnvloeden. Hartinfarcten en beroertes geven een verhoogde kans op depressies en die depressies verslechteren de prognose van de onderliggende aandoeningen. Bij behandeling met antidepressiva lijkt het risico op een recidief hartinfarct te kunnen verminderd. Na een beroerte verbeterde de overleving bij patiënten, die kortdurend met antidepressiva werden behandeld overigens ook bij niet-depressieve patiënten ⁵.

Depressies binnen de oncologie

Binnen de oncologie is aangetoond, interferon behandeling tot depressieve beelden aanleiding kan geven ⁶. Dit lijkt verklaarbaar door de samenhang tussen depressie en neuro-endocriene ontregeling met verhoogde afgifte van interleukine-1 en-6 en beïnvloeding van de HPA-as ^{4,6}. Van corticosteroiden en hormonale behandelingen wordt ook vaak gezegd, dat dit tot grotere percentages depressie aanleiding geeft, maar dit is veel minder goed aangetoond.

Belangrijker lijken andere omstandigheden: zo stijgt het aantal depressie bij een ernstiger lichamelijk lijden en beperkingen. Ook lijken binnen de oncologische populatie jongeren meer kwetsbaar voor depressies. Verder hebben patiënten met chronisch (onderbehandelde) pijn meer kans op depressie net als patiënten met een minder goed sociaal netwerk of depressie in de voorgeschiedenis ⁷.

Herkenning en diagnose

Depressie worden slecht herkend door directe behandelaars en nog minder vaak adequaat behandeld ⁸. Enerzijds is dit verklaarbaar doordat de patiënten zelf niet altijd even makkelijk hun stemmingsprobleem ter sprake brengen bij hun medische behandelaar, anderzijds lijken veel artsen een sombere stemming als logisch te duiden en geen aanleiding voor verwijzing naar psycholoog/psychiater of eigen antidepressieve behandeling. Uit een recent Brits onderzoek bij ambulante oncologische patiënten bleek 8% een depressie te hebben (major depressive disorder volgens de DSM-IV). Slechts de helft van de depressieve patiënten had hun sombere stemming

ter sprake gebracht bij de behandelend arts of huisarts, slechts een derde had antidepressiva voorgeschreven gekregen, waarvan slechts de helft daarvan in een adequate dosering en maar 7% was verwezen naar de GGZ (psycholoog of psychiater) ⁹.

Ook binnen de psychiatrie is geen consensus in het vaststellen van een depressie bij somatisch zieke mensen en kankerpatiënten in het bijzonder. Bij de DSM-IV systematiek wordt gesteld dat de verschijnselen niet meetellen voor de diagnose als zij veroorzaakt lijken te zijn door een onderliggende somatische ziekte. Enerzijds logisch om niet elke patiënt met kanker, die slecht slaapt, moe is, slecht eet en afvalt als depressief te bestempelen, anderzijds maakt niet/nooit meetellen van dit soort symptomen de drempel voor het stellen van de diagnose depressie hoger. Het vaststellen van de diagnose depressie is dus nog niet zo eenvoudig.

Op gezette tijden navraag doen naar de stemming, dan wel screenen op depressie middels korte vragenlijsten is raadzaam om tot zinvolle doorverwijzing te komen. De Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is hiertoe een bruikbaar screeningsinstrument. Het is de vraag of dit door de behandelaar zelf kan worden ingepast binnen de organisatie van diens spreekuur of contact tijdens opname, of dat dit beter kan worden gedelegeerd naar (gespecialiseerde) verpleegkundigen. Een vaste behandelaar met regelmatig contact met de patiënt én aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg heeft een grotere kans om te zien dat een steeds stiller wordende patiënt wellicht een depressie aan het ontwikkelen is dan bij wisselende spreekuurcontacten gefocust op de somatisch-technische zorg. De tijd en de setting van het verpleegkundig contact tijdens opname of verpleegkundig spreekuur sluit veelal goed aan bij de behoeften van de patiënt.

Behandeling

Een depressie bij oncologische patiënten is goed behandelbaar ¹⁰. De behandeling van depressie behelst veelal een combinatie van medicatie en psychotherapeutische behandeling. Bij de behandeling met antidepressiva dient allereerst een keuze gemaakt te worden binnen het scala van de diverse antidepressiva. De 'ouderwetse' tricyclische antidepressiva worden bij oudere, somatisch zieke patiënten als relatief onveilig beschouwd met veel hinderlijke bijwerkingen. Voor de 'moderne' antidepressiva wordt inmiddels duidelijk, dat het van groot belang is rekening te houden met de kans op interacties van de diverse antidepressiva en andere medicatie via het cytochroom P-450-iso-enzymstelsel ¹¹. De diverse antidepressiva en met name de zogenaamde SSRI's verschillen in hun effecten op de diverse sub-enzymstelsels:

- Fluvoxamine (fevarin) remt vooral CYP1A2 en CYP2C19 sterk en in mindere mate CYP2C9.
- Paroxetine (seroxat) en fluoxetine (prozac) remmen vooral CYP2D6.
- Sertraline (zoloft), citalopram (cipramil), mirtazapine (remeron) en venlafaxine (efexor) geven veel minder kans op interactie problemen.
- Van St Janskruid is bekend, dat het een sterke inductor is van het CYP3A4 en mogelijk van meer CYP-enzymen.

Bij de medicamenteuze behandeling van een depressie dient een patiënt regelmatig te worden gezien, de eerste weken wekelijks, bij goed effect kan daarna de frequentie worden verminderd. Bij uitblijven van het gewenste effect, dient een andere behandeling te worden ingezet. Bij psychotherapeutische behandeling zijn veelal enige maanden wekelijkse sessies noodzakelijk. Gezien de benodigde deskundigheid en tijdsinvestering zal de behandeling van een depressie niet bij de oncoloog kunnen plaatsvinden.

Samenvattend

Depressie komt in 10-15% van de kankerpatiënten voor.

Een depressie wordt moeilijk herkend.

Binnen de oncologische praktijk dient actief op gezette tijden naar stemmingsproblemen (en andere psychosociale items) te worden geïnformeerd .

Een depressie leidt tot een slechtere prognose cq verhoogde sterfte.

Een depressie kan goed worden behandeld, óók bij oncologisch patiënten.

De moderne antidepressiva verschillen in hun effecten op de diverse CYP 450 sub-enzymssystemen.

Depressiebehandeling vergt de nodige deskundigheid en tijdsinvestering.

Literatuur

1. Colon EA et al. Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leucemia. *Psychosomatics* 1991;320:420-425
2. Joffe RT et al. Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:241-245
3. Hotopf M et al. Depression in advanced cancer: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med* 2002;16:81-97
4. Schoevers RA et al. Verklaringen voor de relatie tussen depressie en verhoogde sterfte. *Ned Tijdsch Geneesk* 2004;23:1133-1137
5. Jorge RE et al. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003;160:1823-1829
6. Van Gool AR et al. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci* 2003;25:11-20
7. Jones RJ. Depression and anxiety in oncology: the oncologist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62:52-55
8. Maguire P. Improving the recognition of concerns and affective disorders in cancer patients. *Eur Soc Med Oncology* 2002;177-181
9. Sharpe M et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer* 2004;90:314-320
10. Gill D & Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4: CD001312
11. Schalekamp T et al. Interacties met psychofarmaca. Stichting Health Base, Houten 2002.

Notities

Wat kan men verwachten van Intensity modulated radiotherapy (IMRT) bij mammacarcinoom?

G. van Tienhoven

Afdeling Radiotherapie, AMC, Amsterdam

Radiotherapie is een belangrijk onderdeel van de locoregionale behandeling van het mammacarcinoom. Niet alleen is het een integraal onderdeel van de borstsparende behandeling van het vroege stadium mammacarcinoom en van de behandeling van het locoregionaal uitgebreide mammacarcinoom, ook na primaire gemodificeerd radicale mastectomie verkleint postoperatieve locoregionale radiotherapie de lokale recidiefkans met een factor drie bij tumoren groter dan 5 cm of meer dan 3 tumor positieve klieren. Zoals bleek uit de recente Oxford overview heeft dit ook een (bescheiden) verbetering van de lange termijn overleving tot gevolg ^{1,2}.

De technologische ontwikkelingen in de radiotherapie maken het in toenemende mate mogelijk het beoogde gebied tot de gewenste dosis te bestralen, en/of gezonde weefsels te sparen. Een van de ontwikkelingen is Intensity Modulated RadioTherapy (IMRT). In het onderstaande wordt beschreven wat IMRT is en wat de voordelen en nadelen zou kunnen zijn bij de bestraling van borstkanker. Dit alles met veel dank aan Carla Wárlám-Rodenhuis, Coen Hurkmans ³, John Cho ⁴ en Bram van Asselen ⁵ op wier werk ik bij het voorbereiden van deze voordracht zwaar heb gesteund.

In het algemeen is bij bestraling het streven een doelgebied (bijvoorbeeld de borstklier) te bestralen met een homogene dosis (bijvoorbeeld 50 Gy in 25 fracties) Bij voorkeur ontvangen de gezonde weefsels in de nabijheid van het doelgebied een zo laag mogelijke dosis. Vaak lukt het door meerdere bundelrichtingen te kiezen en de vorm van de bundels aan die van het doelgebied te conformeren een redelijk homogene dosisverdeling te krijgen in het doelgebied waarbij de dosis in omgevende organen in elk geval beneden een kritisch maximum is. Dit conformeren van de bestralingsvelden gebeurt met behulp van multileaf collimatoren, waarmee een min of meer willekeurige veldvorm kan worden gekozen en waarmee de meeste lineaire versnellers tegenwoordig standaard zijn uitgerust. Met conventionele radiotherapie is, afhankelijk van de vorm van het te bestralen gebied en anatomische variabelen (zoals luchtholtes en dergelijke) de dosis soms moeilijk homogeen te krijgen en is het niet altijd te vermijden dat een klein deel van een gezond orgaan toch tot en hoge dosis belast wordt. IMRT is een techniek waarbij behalve het aantal bundels en de bundelrichtingen ook de hoeveelheid straling binnen iedere bundel in intensiteit kan variëren. Als de optimale bundelconfiguratie leidt tot een dosisverdeling met gebiedjes binnen het doelgebied waar een wat hogere of een wat lagere dosis komt kan met delen van één of enkele van de bundels (segmenten) wat extra of juist wat minder straling worden toegediend. Deze extra vrijheidsgraad wordt mogelijk gemaakt door snellere computers en software die uit een schier oneindig aantal mogelijkheden de meest optimale kan berekenen. Hiernaast zou deze benadering onmogelijk zijn zonder de ook automatisch aanstuurbare multileaf collimatoren. Een typisch IMRT plan kan bestaan uit vijf velden, elk met 10-20 segmenten. Men kan zich voorstellen hoe lang het zou duren één bestralingszitting volgens zo'n plan uit te voeren als elk segment apart door de laboranten in de bestralingsruimte moet worden ingesteld. Automatisering van bediening van de multileaf collimator en de lineaire versneller maakt dergelijke sophisticated behandelingen mogelijk binnen 10-15 minuten. Stringente en in hoge mate geautomatiseerde verificatie, waarbij het hele proces van patiëntpositionering en dosisafgifte tijdens de bestralingssessie wordt afgebeeld en met het voorgenomen plan wordt vergeleken, is een andere voorwaarde waaraan moet zijn voldaan om IMRT verantwoord uit te kunnen voeren.

Electronic Portal Imaging Devices (EPIDs), waarmee de positie van het bestralingsveld in de patiënt tijdens de bestraling kan worden geverifieerd spelen hierbij een belangrijke rol. Van IMRT wordt veel verwacht bij behandeling van hoofd hals tumoren, waar het doelgebied adequaat kan worden bestraald met sparing van de parotis speekselklieren ⁶.

Er zijn twee belangrijke redenen waarom onderzoek wordt gedaan naar de mogelijkheden van IMRT bij de bestraling van de borst. Ten eerste laat bij sommige patiënten de dosishomogeniteit in de borst zelf te wensen over, ten tweede vanwege het risico op een te hoge dosis in gezonde organen, met name het hart. Met betrekking tot het eerste kan worden gezegd dat er berekeningsstudies zijn gedaan die tonen dat met behulp van IMRT technieken inderdaad de dosishomogeniteit in de borst verhoogd kan worden, met name bij bestraling van grote borsten ⁷. Theoretisch zou hierdoor het cosmetisch effect van de behandeling kunnen worden verbeterd, maar hiervoor is nog geen harde evidence.

In voornoemde Oxford overview ^{1,2} bleek dat het lange termijn overlevingsvoordeel van locoregionale radiotherapie deels teniet werd gedaan door een oversterfte aan andere oorzaken dan borstkanker, vermoedelijk met name ischemische hartziekten. In de grootste recentere trials (waarin momenteel gangbare bestralingstechnieken werden gebruikt) uit deze overviews is specifiek naar hartziekten en cardiale sterfte gekeken en werd met 12 jaar follow up geen verschil gezien ⁸. Dit is geruststellend, maar het is mogelijk dat een nadelig effect zich pas na nóg langere tijd openbaart, of dat bepaalde subgroepen patiënten at risk zijn. Hurkmans et al berekenden dat de Normal Tissue Complication Probability (NTCP) voor patiënten met linkszijdig mammacarcinoom die op de borst en parasternale klierketen bestraald worden evenredig is aan de hoeveelheid hart (linker ventrikel) in de schampvelden, uitgedrukt als maximum heart distance (MHD). Bij een MHD van >1.5 cm overstijgt het berekende risico 1% ⁹. Naar schatting heeft ongeveer 5-8% van de bestraalde patiënten met linkszijdig mammacarcinoom een MHD van meer dan 1.5 cm. Met behulp van IMRT technieken kan het hart wat beter worden gespaard. Indien de standaard schampende bundelrichtingen in acht worden genomen is dit effect beperkt. Indien de bundelrichtingen van de schampvelden verschillend zijn of bundels uit meerder richtingen worden toegevoegd is betere hartsparing mogelijk ¹⁰. Dit laatste heeft weer het nadeel dat het gebied dat een lage dosis ontvangt uitgebreider wordt.

Een derde reden om IMRT te willen toepassen bij borstkanker is als men *gelijktijdig* met de (homogene) 50 Gy gehele borst bestraling een boost bestraling wil geven, de zogenoemde 'concomitant boost' techniek. Hiervoor lijkt IMRT uitermate geschikt.

Het belangrijkste nadeel van IMRT bij borstkanker lijkt het groter worden van het tot een lage dosis bestraalde volume indien bundelrichtingen veranderd worden. Met name bestaat huiver voor bundelrichtingen die een deel van de long of de contralaterale borst mee bestralen. Het risico van een stralen geïnduceerd mammacarcinoom in de (tot lage dosis) bestraalde contralaterale borst is niet denkbeeldig. Beperking van de IMRT tot alleen de standaard schampveld bundelrichtingen kan de homogeniteit van de dosis binnen de borst verhogen, maar zal relatief weinig verbetering van de hartbestraling tweebrengen. Andere nadelen van IMRT zijn dat met name de voorbereidingen erg arbeidsintensief zijn. Aangezien bestraling ivm mammacarcinoom 25-35% van het werk uitmaakt op een gemiddelde radiotherapie afdeling zou dit grote logistieke consequenties hebben.

Samenvattend kan gezegd worden dat IMRT bij de behandeling van mammacarcinoom is geen gemeengoed. In Nederland wordt veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van IMRT bij mammacarcinoom, met name in Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Antoni van

Leeuwenhoek huis in Amsterdam. Mogelijk zal IMRT in de toekomst een rol kunnen spelen bij concomitant boost radiotherapie, bij patiënten met grote borsten ter verbetering van de dosis homogeniteit (en het cosmetisch resultaat?), en bij patiënten met linkszijdig mamma carcinoom bij wie een groot deel van het hart (MHD > 1.5cm) in de schampvelden niet te vermijden is. In deze groep patiënten zou relevante sparing van het hart kunnen worden verkregen.

Nogmaals mijn hartelijke dank aan Carla Wárlám-Rodenhuis, Coen Hurkmans, John Cho en Bram van Asselen op wier werk dit verhaal berust. Amsterdam, 6 september 2004, Geertjan van Tienhoven

Literatuur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1757-70
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003647
3. Hurkmans CW: Improvement of breast cancer irradiation techniques, Thesis, University of Amsterdam, December 12, 2001
4. van Asselen B: Intensity modulated radiotherapy for breast and head-and-neck cancer, Thesis, University of Utrecht, November 4, 2003
5. Cho BCJ, Improving radiotherapy for left sided breast cancer, Thesis, University of Amsterdam, February 11, 2004
6. van Asselen B, Dehnad H, Terhaard CH, Lagendijk JJ, Raaijmakers CP. Segmental IMRT for oropharyngeal cancer in a clinical setting. *Radiother Oncol*. 2003;69:259-66
7. Donovan EM, Johnson U, Shentall G, Evans PM, Neal AJ, Yarnold JR. Evaluation of compensation in breast radiotherapy: a planning study using multiple static fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:671-9
8. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 1999;354:1425-30.
9. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol*. 2002;62:163-71
10. Cho BC, Mijnheer BJ, Bartelink H. Determining optimal two-beam axial orientations for heart sparing in left-sided breast cancer patients. *Med Phys*. 2004;31:111-21

Notities

Wat is het beleid bij een positieve supraclaviculaire klier?

S. Rodenhuis

Afdeling Interne Oncologie, NKI / AVL, Amsterdam

Ipsilaterale supraclaviculaire kliermetastasen kunnen aanwezig zijn bij het stellen van de diagnose en kunnen optreden als uiting van een recidief van een eerder behandeld mammacarcinoom. In het eerste geval hebben we te maken met een vorm van een “Locally Advanced Breast Cancer” (LABC), en in het tweede geval van een locoregionaal recidief of van “Oligometastatic Breast Cancer”. In beide gevallen is de prognose ongunstig, maar blijft een in opzet curatieve behandeling noodzakelijk en zinvol.

Het begrip LABC wordt veel gebruikt, maar is niet goed gedefinieerd. Meestal wordt er een mammatumor mee bedoeld die niet operabel is volgens de klassieke Haagensen criteria, maar die nog niet heeft geleid tot hematogene metastasering. Sommigen gebruiken het begrip breder en sluiten ook primaire tumoren in die een grotere diameter hebben dan 5 cm (T3). Auteurs die de AJCC terminologie gebruiken beperken het begrip vaak tot de IIIB tumoren, waarbij het dan van de versie van de AJCC afhangt of tumoren met ipsilaterale supraclaviculaire kliermetastasen worden geïnccludeerd of niet. Het is algemeen aanvaard dat contralaterale of echte cervicale klieren niet meer onder het begrip LABC vallen. In zulke gevallen is er dus sprake van stadium IV ziekte.

Tot 1988 maakten ipsilaterale supraclaviculaire klieren volgens het AJCC systeem deel uit van het stadium III. Immers, de supraclaviculaire klieren maken deel uit van het periclaviculaire kliergebied, dat continu is met de axillaire klieren. Omdat de prognose van patiënten met een positieve okseltop (infraclavculaire klieren) al zo slecht was en die van supraclaviculaire klieren zo mogelijk nog slechter, werd ervan uitgegaan dat deze patiëntengroep systemisch en in opzet palliatief behandeld moest worden. Om deze reden was het logisch om over M1 of stadium IV ziekte te spreken en de AJCC stadiëring werd dan ook in die zin aangepast.

In de jaren '90 van de vorige eeuw was er vervolgens sprake van een spectaculaire verbetering van de adjuvante behandeling van borstkanker. Voor stadium I t/m IIIA ziekte bij patiënten tot 70 jaar werd duidelijk dat endocriene therapie ongeveer eenderde van de sterfte kan voorkomen en chemotherapie ongeveer een kwart ¹. Wanneer deze beide behandelingsmodaliteiten werden gecombineerd (en ook nog adjuvante radiotherapie werd gegeven), daalde de sterfte van borstkanker tot de helft. Medicamenteuze behandeling bleek microscopische ziekte in een deel van de gevallen te kunnen cureren. Steeds meer groepen probeerden bij LABC en ipsilaterale kliermetastasering weer een ambitieuzer beleid te gaan voeren. De grootste en meest overtuigende retrospectieve analyse is afkomstig uit het MD Anderson Cancer Center en werd door Brito gepubliceerd in 2001 ². Hij kon retrospectief laten zien dat de overleving van patiënten met supraclaviculaire metastasen vergelijkbaar was met die van stadium IIIB tumoren en beter dan die van patiënten met beperkt hematogeen gemetastaseerde ziekte. Mede op grond hiervan zijn de ipsilaterale supraclaviculaire klieren nu weer ingeloten in stadium III volgens de AJCC (stadium IIIC, N3c) ³.

De behandeling bestaat voor jongere patiënten uit primaire anthracycline-bevattende chemotherapie ⁴, gevolgd door chirurgie en/of radiotherapie en (bij één of meer positieve hormoonreceptoren) adjuvante endocriene therapie. Sommige auteurs menen dat de endocriene therapie de belangrijkste systemische behandelingscomponent is ⁵. De respons op de

chemotherapie wordt klinisch strikt gevolgd en bij kennelijke resistentie moet switchen naar een niet-kruisresistent regime worden overwogen (b.v. van FEC naar Docetaxel)⁶. Vier cycli Docetaxel na 4 cycli anthracycline-bevattende chemotherapie is nog geen standaard, maar leidt wel tot een groter aantal pathologische complete remissies dan anthracycline-gebaseerde chemotherapie alleen^{7,8}. Progressieve ziekte tijdens de chemotherapie is uitzonderlijk (5%). Kleine, maar deels gerandomiseerde studies wijzen erop dat voor HER-2/neu positieve tumoren een Trastuzumab-bevattende combinatie voordelen kan hebben (m.n. een hogere kans op een pathologisch complete remissie). Een extreem voorbeeld hiervan werd gepresenteerd op de laatste ASCO bijeenkomst⁹.

Voor oudere patiënten met sterk hormoonreceptor-positieve tumoren kan primaire endocriene therapie met een aromataseremmer gedurende 3-6 maanden worden overwogen¹⁰, waarna lokale behandeling moet plaatsvinden. Aromataseremmers zijn effectiever dan tamoxifen in deze situatie en in tegenstelling tot tamoxifen zijn ze ook werkzaam bij EGFR- of HER-2/neu overexpressie¹¹. Ook bij preoperatieve behandeling met hormonale middelen is de kans op tumorverkleining groot. Wel wordt minder vaak dan met chemotherapie een pathologisch complete remissie bereikt. Of dit voor overleving en ziektevrije overleving van betekenis is, is onbekend.

In sommige gevallen is een ipsilateraal supraclaviculair recidief na eerdere primaire behandeling de enige aantoonbare tumorlokalisatie. In dit geval is er in principe sprake van een locoregionaal recidief, dat als zodanig moet worden behandeld. Niet zelden wordt het behandelingsplan moeilijker doordat het recidief op de rand of in een eerder bestralingsveld ligt. Lokale behandeling is essentieel en bestaat gewoonlijk uit radiotherapie. Hiermee wordt bij een deel van de patiënten alsnog langdurig ziektevrije overleving bereikt¹². Er is geen consensus over het al dan niet geïndiceerd zijn van (opnieuw) medicamenteuze therapie als een soort “adjuvante therapie”. De gedachte is logisch en gewoonlijk wordt hier wel voor gekozen, maar empirische onderbouwing ontbreekt doordat studies naar deze vraag bij gebrek aan recruitment geen antwoord hebben opgeleverd. Ook hier hangt de redelijkheid van “adjuvante” therapie natuurlijk af van de factoren zoals leeftijd, eerdere systemische therapie, hormoonreceptoren, ziektevrij interval etc.

Voor jonge patiënten met agressieve tumoren kan het ipsilateraal supraclaviculair recidief ook als “oligometastatische ziekte” worden opgevat. Oligometastatische ziekte wordt gewoonlijk gedefinieerd als gemetastaseerd mammacarcinoom, waarbij alle metastasen resectabel of (curatief) bestraalbaar zijn¹³. Omdat chemotherapie en hormonale therapie in principe wel tot eradicatie van micrometastasen kunnen leiden en voor de macrometastasen chirurgie en/of radiotherapie beschikbaar zijn, zou het hier nog een potentieel curatief behandelbare situatie kunnen betreffen. Ongecontroleerde studies met onder meer intensieve chemotherapie lijken in deze situatie bij een deel van de patiënten langdurige overleving te kunnen bereiken. Gerandomiseerde studies ontbreken echter en het blijft te bewijzen dat dit effect niet ook met conventionele methoden zou kunnen worden bereikt¹⁴. Immers, oligometastatische patiënten hebben per definitie een lage tumorload en een goede performance status, factoren die vaker voorkomen bij patiënten die langdurig overleven.

Literatuur

1. EBCTCG 2000, <http://rum.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/>
2. Brito AR, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19: 628-33.

3. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
4. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983-94.
5. Bartelink H, Rubens RD, van der Schueren E, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 207-15.
6. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 521-30.
7. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
8. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
9. Buzdar AU, Kunt K, Smith T, Francis D, Ewer M, et al. Significant higher pathological complete remission rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and anthracycline-containing chemotherapy: Initial results of a randomized trial in operable breast cancer with HER/2 positive disease. *Proc Am Soc Oncol* 2004; 23: 7 (abstract 520).
10. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hochtin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2229-35.
11. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
12. Van der Sangen MJ, Coebergh JW, Roumen RM, Rutten HJ, Vreugdenhil G, Voogd AC. Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 11-7.
13. Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 707-18.
14. Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2197-2205.

Notities

Wat is de huidige plaats van SERM's bij de behandeling en preventie van mammacarcinoom?

L. V.A.M. Beex

Afdeling Medische Oncologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Tamoxifen is al meer dan 30 jaren in gebruik als anti-oestrogene therapie voor patiënten met mammacarcinoom. Bij postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom bleek tamoxifen even effectief als hoge doses oestrogenen. Gezien het veel gunstiger bijwerkingen profiel werd deze behandeling de eerste keuze voor deze groep patiënten. Behandeling met tamoxifen kan ook bij premenopauzale patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom tot remissies leiden. Daarbij moet wel worden aangetekend dat voor deze groep vrouwen een combinatie van tamoxifen met LH- RH analogen tot betere resultaten leidt ¹. Vanaf de tachtiger jaren wordt tamoxifen ook toegepast als adjuvante endocriene therapie, uiteindelijk alleen bij patiënten met een oestradiol en / of progesteron receptor (ER resp. PgR) positief mammacarcinoom. Daarbij wordt na 5 jaar behandeling gedurende 15 jaren observatie een relatieve reductie in de kans op recidief en sterfte van 40% en bijna 20% over een breed spectrum van patiënten en tumor categorieën waargenomen ². Uit de studies waaruit deze resultaten zijn gegenereerd bleek ook dat door behandeling met tamoxifen de kans op een 2^e primaire mammacarcinoom met 36% (relatief) verminderd werd. Dit leidde tot toepassing van tamoxifen als primaire preventie voor mammacarcinoom bij vrouwen met verhoogd risico op deze ziekte of na behandeling van een ductaal carcinoma in situ (DCIS). Fisher B. beschrijft een reductie in kans op invasief mammacarcinoom met evenzo 36%. Dit betreft met name Receptor positieve tumoren ³.

De bijwerkingen van kortdurende behandeling met tamoxifen, zoals bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, zeker in vergelijking met die van hoge doses oestrogenen, zijn mild. Naast (toename van) verschijnselen van oestrogene depletie (opvliegers, atrofie van de slijmvliezen van de vagina) vielen daarbij ook op een mogelijke toename van ziekteverschijnselen tijdens de eerste weken van behandeling en een daling van anti-thrombine spiegels met een toename van de kans op thrombo-emboliën, in feite dus oestrogeen (agonistische) effecten. Bij langdurige toepassing van tamoxifen, zoals in de adjuvante of preventieve situatie, werden ook een stimulering van het endometrium (tot zelfs carcinoom) en agonistische effecten op het skelet waargenomen. Het begrip Selective Estradiol Receptor Modulator (SERM) werd ingevoerd: stoffen welke, ook dosis afhankelijk, verschillen in antagonistisch en agonistisch gedrag vertonen in onderscheiden doelwitorganen voor oestrogenen. Bij resistentie ontwikkeling tegen tamoxifen kan zelfs sprake zijn van de overgang van antagonistisch tot agonistisch gedrag van tamoxifen. Vanzelfsprekend is dit begrip uitgangspunt voor ontrafeling van de moleculair biologische achtergronden van SERM gedrag met daarbij de hoop ideale SERM's te kunnen ontwikkelen voor verschillende klinische situaties (designer oestrogenen, ⁴). Voor patiënten met borstkanker zou zo een SERM antagonistisch voor borstklier- en endometrium weefsel en tumoren daaruit moeten zijn. Tevens antagonist voor stolling en agonist voor CZS, slijmvliezen, skelet en vetstofwisseling. Inmiddels zijn er meerdere anti-oestrogenen met verschillende SERM eigenschappen. In de tabel zijn daarbij tevens oestrogenen zelf, als SERM, ingebracht.

Tabel 1. bekende oestrogeen agonistische (+) en antagonistische (-) activiteiten van SERM's

	Oestrogenen*	Tamoxifen	Raloxifen	fulvestrant
Mamma (ca)	+	-	-	-
Endometrium (ca)	+	+	=	-
Skelet	+	+	+	-
CZS	+	-	-	-
slijmvliezen	+	-	-	-
stolling	+	+	+	?
Vetstofwisseling	+	+	+	?

* Hoge doses kan tot regressie van hormoongevoelig mammacarcinoom leiden, met proliferatie van normaal endometrium en borstklierweefsel!

Bij postmenopauzale vrouwen met receptor positieve tumoren blijken moderne aromataseremmers, toegediend als palliatieve of adjuvante behandeling meestal effectiever dan tamoxifen. De verschillen zijn echter klein en er zijn goede aanwijzingen dat deze vooral betrekking hebben op subgroepen van patiënten. Uit studies waarin tamoxifen of aromataseremmers als neo-adjuvante behandeling werden toegediend, bleek dat aromataseremmers vooral effectiever waren indien de tumor HER-2 overexpressie toonde ⁵. Uit de Arimidex vs Tamoxifen vs Arimidex plus Tamoxifen (ATAC) studie blijkt dat aromataseremmers vooral effectiever zijn bij patiënten met ER +/PgR- tumoren ⁶. Aromataseremmers missen oestrogeen agonistische kenmerken, hetgeen een voordeel is voor het endometrium en stolling, maar een nadeel voor de botstofwisseling. De inmiddels geaccepteerde inzet van aromataseremmers als eerste lijn palliatieve behandeling bij alle postmenopauzale patiënten met een receptor positief gemetastaseerd mammacarcinoom is gerechtvaardigd zolang de verschillen in effectiviteit bij subgroepen van patiënten, nog niet (evidence based) zijn uitgekristalliseerd. In ieder geval komt voor deze patiëntengroep, wellicht met uitzondering van haar met HER-2 positieve tumoren, tweede lijn behandeling met tamoxifen in aanmerking.

Voor adjuvante endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met receptor positieve tumoren zijn er voor volledige omschakeling van de standaard behandeling met tamoxifen naar een aromataseremmer nog te veel vragen: zie tabel 2.

Tabel 2. Restricties bij vervanging van tamoxifen door aromataseremmers als adjuvante therapie bij postmenopauzale patiënten met een receptor positief mammacarcinoom.

1. Waarschijnlijk is voordeel geconcentreerd in subgroepen van patiënten (HER-2 positief; ER+/PgR-; nog te ontdekken predictieve factoren).
2. Geen info over effect van sequentiële behandeling tamoxifen en aromataseremmer (priming?) ten opzichte van alleen aromataseremmer
3. Optimale duur van behandeling met aromataseremmers in feite onbekend
4. Met name lange termijn toxiciteit nog niet volledig bekend
5. Hoge financiële kosten

Andere SERM's

Raloxifen is geregistreerd voor behandeling van postmenopauzale osteoporose. Er zijn goede aanwijzingen dat deze stof ook preventie biedt tegen mammacarcinoom. Effecten op het baarmoederslijmvlies zijn gering. Fulvestrant is een volledige ER antagonist. Behandeling leidt tot

degradatie van ER. Het middel is een extra mogelijkheid voor endocriene therapie bij patiënten met een receptor positief gemetastaseerd mammacarcinoom die resistent zijn voor tamoxifen en aromataseremmers ⁷. De rol van fulvestrant als (neo-) adjuvante therapie of bij primaire preventie moet nog worden vastgesteld.

De, door het beschikbaar komen van moderne aromataseremmers en de resultaten van behandeling daarvan, tanende belangstelling voor SERM's verdient nuancering. Zeker indien de beschikbaarheid van verfijnde predictieve factoren voor effect van behandeling van onderscheiden therapieën toeneemt, de mogelijkheden met fulvestrant in kaart zijn gebracht en de speurtocht naar ideale SERM's succes heeft, zal het gehele behandel spectrum van borstkanker opnieuw grondig veranderen.

Literatuur

1. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, Van Zijl JA, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomised study. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 903-11.
2. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group, report 2000.
3. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P (2003). Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 361, 296-300
4. Jordan VC. Designer estrogens. *Sci Am* 1998, 279: 60-7
5. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and / or ErbB-2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer : Evidence of a phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3808-16.
6. Dowsett M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res and Treat.* 2003, 82 (suppl 1), v, abstract 4.
7. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermanova A et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer, progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002, 20: 3396-403.

Notities

Wat is de plaats van taxanen in de (neo-)adjuvante behandeling van het mammacarcinoom?

M. Bontenbal

Afdeling Medische Oncologie, Erasmus MC, locatie Daniël, Rotterdam.

Uit vele grote gerandomiseerde studies en enkele belangrijke meta-analyses is gebleken dat adjuvante chemotherapie een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van vrouwen met een vroeg stadium mammacarcinoom.¹⁻³ Uit de meta-analyses van 1995 en 2000 bleek tevens dat anthracycline-bevattende chemotherapie effectiever is dan chemotherapie met CMF (C: cyclofosfamide, M: methotrexaat, F: fluorouracil).

In de 90-er jaren kwamen de taxanen ter beschikking. Docetaxel en paclitaxel bleken als monotherapie en in combinatie met andere cytostatica effectieve middelen bij de behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom. Verschillende combinaties van een taxaan en een anthracycline resulteerden bij de behandeling van de gemetastaseerde ziekte in hogere remissiepercentages in vergelijking met de standaard behandeling.⁴ Gezien de hoge responspercentages die behaald werden met taxanen-bevattende chemotherapie bij de gemetastaseerde ziekte lag het in de rede om het effect van deze middelen te onderzoeken in de (neo-)adjuvante setting.

Neo-adjuvante chemotherapie met taxanen

Inmiddels zijn de (vroeg) resultaten van 5 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin neo-adjuvante chemotherapie met een taxaan-bevattend schema werd vergeleken met neo-adjuvante behandeling met een 'standaard' chemotherapie schema.⁵⁻¹³ De chemotherapie combinaties en de schema's die in deze 5 studies zijn gebruikt zijn zeer heterogeen en alleen de NSABP B-27 studie is groot genoeg om bij voldoende follow-up een eventueel overlevingsverschil te kunnen aantonen. Tot op heden zijn van deze studies alleen de respons gegevens gepubliceerd.

In de NSABP B-27 studie werden 2353 patiënten na randomisatie preoperatief behandeld met: 4 cycli AC (A: doxorubicine), 4 cycli AC gevolgd door 4 cycli docetaxel, of 4 cycli AC preoperatief en 4 cycli docetaxel postoperatief.⁸ Bij 14% van de patiënten die preoperatief behandeld waren met 4 AC alleen en bij 26% van de patiënten preoperatief behandeld met 4 AC plus 4 docetaxel werd in het mammapreparaat geen invasieve tumor meer gevonden ($p < 0.001$). Ook het percentage patiënten met pathologische oksellymfeklieren ten tijde van de operatie was significant lager in de groep patiënten die preoperatief behandeld waren met 4 AC plus 4 docetaxel (40% vs. 48%). Wanneer echter voor de definitie van de pathologisch complete respons (pCR) ook rest DCIS werd uitgesloten, bleek het verschil tussen de 2 groepen niet meer significant. Harde conclusies kunnen echter niet worden getrokken uit deze studie omdat het aantal kuren pre-operatieve chemotherapie, 8 vs. 4, niet gelijk is in beide armen.

De 4 andere studies zijn klein, in totaal 438 patiënten. In de Aberdeen studie werden de patiënten die respondeerden op 4 kuren CVAPr (V: vincristine, Pr: prednisolon) gerandomiseerd tussen nog eens 4 kuren CVAPr of 4 kuren docetaxel preoperatief, en in de Braziliaanse studie werd gerandomiseerd tussen 4 kuren FAC of 4 kuren doxorubicine plus docetaxel preoperatief.^{9,10} In de MDACC studie werden de patiënten in de experimentele arm preoperatief behandeld met 4 kuren paclitaxel monotherapie, gevolgd door 4 kuren FAC postoperatief en in de Griekse studie werden de patiënten behandeld met 3 kuren paclitaxel plus epirubicine preoperatief, gevolgd door 3 kuren paclitaxel plus epirubicine postoperatief.^{11,12} De controle armen in deze laatste twee studies waren resp. 4 + 4 kuren FAC en 3 + 3 kuren FEC.

In de Aberdeen en de Braziliaanse studie werden meer responsen geobserveerd in de docetaxel bevattende arm van de studie. Het verschil was alleen significant in de Aberdeen studie. Er was

geen verschil in het aantal klinische responsen dat bereikt werd onder paclitaxel monotherapie vs. FAC in de MDACC studie, echter de percentages pCr waren resp. 1% en 12%. Epirubicine plus paclitaxel resulteerde in de kleine Griekse studie (n = 30) in een hoger aantal (complete) responsen.

In alle studies was het aantal klinische responsen 1% – 37% hoger in de taxaan-bevattende arm in vergelijking met de controle arm. Dit verschil was alleen in de NSABP studie significant. De toename in het percentage pCR bedroeg in 4 van de 5 studies 9% – 25% voor de taxaan-bevattende arm van de studie, maar was niet significant als de aanwezigheid van rest DCIS werd uitgesloten voor de definitie pCR.

Uit deze studies blijkt dat taxaan-bevattende neo-adjuvante chemotherapie minimaal even effectief is als de huidige standaard anthracycline-bevattende schema's als het gaat om het induceren van een respons. Er zijn nog geen gegevens over recidieven en over de overleving. Het is nog te vroeg om te concluderen dat taxaan-bevattende chemotherapie de standaard neo-adjuvante chemotherapie behandeling moet worden.

Adjuvante chemotherapie met taxanen

In 3 studies is het effect van anthracycline-bevattende chemotherapie vergeleken met anthracycline-bevattende chemotherapie gevolgd door, of voorafgegaan door paclitaxel.¹³⁻²⁰ In de twee grote studies werd het effect van de toevoeging van 4 kuren paclitaxel aan 4 kuren AC onderzocht. In de CALGB 9344 studie werd na 5 jaar follow-up een significante absolute winst in ziektevrije- en totale overleving gevonden van resp. 5% en 3 % voor de sequentiële behandeling 4 AC gevolgd door 4 paclitaxel.¹⁵ In de NSABP B-28 studie, waarin een hogere dosis paclitaxel werd toegediend, bleek er na 5 jaar mediane follow-up een significant absoluut verschil van 4 % te bestaan in ziektevrije overleving ten gunste van de sequentie arm met paclitaxel, maar geen verschil in overleving.¹⁶ De interpretatie van de gegevens uit beide studies wordt echter bemoeilijkt door het feit dat er een verschil in duur van de behandeling bestaat tussen de twee armen (8 vs. 4 kuren) en door de bevinding dat er geen significant verschil in overleving wordt gevonden bij patiënten met een hormoonreceptor positieve (HR +) tumor in de CALGB 9344 studie. In deze studie werd echter de tamoxifen gelijktijdig gegeven met de chemotherapie aan patiënten met een HR + tumor hetgeen het effect van de chemotherapie kan hebben gecompromitteerd. Een kleinere studie vanuit het M.D. Anderson Cancer Center vergeleek 4 kuren paclitaxel gevolgd door 4 kuren FAC met 8 kuren FAC. Na 5 jaar mediane follow-up is er geen significant verschil in ziektevrije overleving.¹⁷

Van docetaxel in de adjuvante setting zijn de (preliminaire) resultaten van 2 studies gepubliceerd.^{18,19} In de TAC (T: docetaxel,) versus FAC studie werd het effect van 6 kuren TAC vergeleken met 6 kuren FAC met doxorubicine 50 mg/m² in beide armen.¹⁸ Na een follow-up van 5 jaar was er een significante absolute reductie van 7% op het risico op een recidief en een 6% winst in overleving in de TAC arm van de studie. De statistisch significante verschillen tussen de beide armen werden met name gevonden in de subgroep met 1-3 positieve klieren, terwijl er in de subgroep met > 4 positieve klieren een trend ten gunste van de TAC arm was. Behandeling met TAC resulteerde bij de subgroep patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie, na een follow-up van 55 maanden, in een significante winst in ziektevrije overleving van 14%. De twee schema's verschilden echter duidelijk in bijwerkingen. Neutropene koorts trad op bij 24% van de patiënten in de TAC arm en bij 2,4% van de patiënten in de FAC arm. De tweede studie vergeleek het effect van 4 kuren AC met 4 kuren docetaxel plus cyclofosfamide (TC).¹⁹ Na een mediane follow-up van 27 maanden bleek de combinatie veilig maar waren er nog te weinig recidieven om een analyse naar de effectiviteit te kunnen uitvoeren. TC leek echter niet inferieur aan AC.

Adjuvante chemotherapie met een taxaan-bevattend schema is effectieve behandeling voor patiënten met een N+ mammacarcinoom. De beste resultaten lijken behaald te worden met 6 kuren TAC, met name bij de patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie. Het optreden van neutropene koorts is de belangrijkste bijwerking. Primaire profylaxe met hematopoïetische groeifactoren (G-CSF) kan het optreden van neutropene koorts onder TAC wellicht reduceren zoals blijkt uit een interim analyse van de GEICAM 98-05 studie.²⁰ In deze studie trad neutropene koorts op bij 23,9% van de patiënten die geen G-CSF profylaxe ontvingen en bij 3,5% van de patiënten die wel profylactisch met G-CSF werden behandeld tijdens TAC chemotherapie. Voor jonge fitte patiënten met een hoog-risico mammacarcinoom, door de aanwezigheid van HER2-neu overexpressie en positieve lymfklieren, is het TAC schema een te verdedigen standaard.

Literatuur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
2. Peto R. Fifth Main Meeting of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Oxford, UK, September 2000.
3. Cardoso F, Piccart M. The best use of chemotherapy in the adjuvant setting. *Breast* 2003; 12: 522-8.
4. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Use and abuse of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1978-89.
5. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler, Ghersi D. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:372-80.
6. Estevez LG, Gradishar JV. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:3249-61.
7. Gogas H, Fountzilas G. The role of taxanes as a component of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol.* 2003; 14:667-74.
8. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-74.
9. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.
10. Vinholes J, Bouzid K, Salas F, Mickiewicz S, Valdivia V, Ostapenko N. Preliminary results of a multicentre phase III trial of taxotere and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and Cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: abstr 101.
11. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3412-17.
12. Malamos NK, Kosmas C, Antonopoulos MJ. Prospective randomized study of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/epirubicin versus fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide in operable stage II-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9 (suppl):22.
13. Piccart M. The role of taxanes in the adjuvant treatment of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 79 (suppl 1):25-34.
14. Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and Paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *The oncologist* 2004; 9 (suppl 2):24-32.
15. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-83.
16. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: abstr 12.

17. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahm Z et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res. 2002 : 8: 1073-9.
18. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Paulicki M, Guastalla JP, Weaver CH. TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients, BRIRG001. In San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 3-6, 2003; San Antonio, TX: abstr 43.
19. Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide. Proc Am Soc Clin Oncol 2003, 22: abstr 59.
20. Martin M. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant Docetaxel, doxorubicin, and Cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC). An interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. ASCO Virtual Site 2004.

Notities

Notities

Screenen op borstkanker: hoe en waarom doen wij dit?

C. Boetes

Afdeling radiodiagnostiek, UMC St. Radboud, Nijmegen

Tegenwoordig worden drie beeldvormende technieken gebruikt om de mammae te evalueren. De meest gebruikte techniek is de mammografie. De sensitiviteit van de mammografie is afhankelijk van de densiteit van het klierweefsel.

Is het klierweefsel erg dens, wat vaak het geval is bij jonge vrouwen of bij gebruik van hormonal replacement therapie, dan kan de sensitiviteit dalen tot 60% ¹.

Echografie is een aanvullend onderzoek op de mammografie en wordt gebruikt voor de differentiatie van solide en cysteuze lesies ². Ook worden biopsieën van mammalesies vaak echogeleid genomen. Op dit moment is echografie nog geen screeningmodaliteit.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is een relatief nieuwe onderzoekstechniek om de mammae te evalueren.

De sensitiviteit van deze modaliteit is hoog, mits in de juiste fase van de cyclus uitgevoerd.

Helaas is de specificiteit wat lager ³.

Waarom wordt screenen gedaan? Het einddoel van screenen is het verkrijgen van een mortaliteitsreductie, dus het opsporen van maligniteiten in een zo vroeg mogelijk stadium ⁴. Echter detectie in een vroeg stadium garandeert niet altijd een mortaliteitsreductie. Ook is het zo dat in de screening gedetecteerde maligniteiten, die reeds gemetastaseerd zijn of niet lethale maligniteiten geen winst opleveren in een screeningssituatie.

Als eerste wil ik in het kort de meest bekende vorm van screening bespreken, namelijk het landelijk bevolkingsonderzoek op borstkanker. Deze vorm van screening is gestart in 1990. Eenmaal per twee jaar worden vrouwen in de leeftijdscategorie van 50 tot 75 jaar uitgenodigd om hieraan te participeren. Gemiddeld worden 12 vrouwen per 1000 participanten doorverwezen voor nadere analyse en bij 5 van deze 12 vrouwen wordt een maligniteit geconstateerd.

De waarde van deze vorm van screening wordt in de literatuur wisselend beschreven.

Door Gotzsche en Olsen is in 2000 beschreven, dat de reguliere screening zoals onder anderen uitgevoerd in Zweden een verhoogde mortaliteit geeft ⁵.

Echter de door groep van Rijnsburger wordt beschreven dat het Canadese screeningsprogramma een mortaliteitsreductie oplevert van 13% tot 34% ⁶.

Ook tonen de Resultaten van de Nederlandse screening een mortaliteitsreductie ⁷. Voor de introductie van de screening was er een mortaliteitsstijging van 0,3% per jaar, thans is er een reductie van 1,7% per jaar. Dit zou natuurlijk ook mede door andere factoren verklaard kunnen worden, zoals een betere behandeling.

Men dient zich bij deze vorm van screenen wel te realiseren dat ook andere aspecten meegenomen moeten worden zoals het feit dat een vroege detectie vaak een betere overleving geeft, echter het geeft voor de vrouw een langdurigere periode van ziek zijn.

Ook brengen de fout positieve resultaten veel kosten, maar ook psychisch ongemak voor de vrouw mee en zelfs eventueel mortaliteit ⁸.

Er zijn echter ook andere vormen van screening op borstkanker.

De klinische mammografie is op te splitsen in twee delen.

Ten eerste het diagnostische mammogram, wat vervaardigd wordt als de patient klachten heeft, zoals een palpabele afwijking of bij voorbeeld een huidintrekking.

In de klinische setting vindt ook veel screening plaats, bij voorbeeld bij vrouwen die een verhoogd risico hebben op het krijgen van een mamma- wegens familiale belasting of vanwege een persoonlijk verhoogd risico. Dit is onder anderen het geval bij een voorgeschiedenis van een invasief lobulair carcinoom (30% kans meta- of synchroon) of b.v. een ductaal carcinoom in situ (20% kans meta- of synchroon) ⁹.

Een derde vorm van screening is de screening van vrouwen , die BRCA1 of BRCA2 positief zijn, of die vrouwen die een verhoogde kans hebben op het krijgen van mamma- door een familiale predispositie.

In Nederland is voor deze groep vrouwen een multicenter studie verricht (MRISK), waarbij de waarde van mammografie en MRI geëvalueerd zijn (¹⁰).

Aan deze studie hebben 1909 vrouwen geparticipeerd. De deelnemende vrouwen zijn in drie groepen verdeeld, namelijk

- a) vrouwen met een life time risk (LTR) op het krijgen van borstkanker van 50% tot 85% (358),
- b) vrouwen met een LTR van 30% tot 49% (1052),
- c) vrouwen met een LTR van 15% tot 29% (499)

Deze groep vrouwen kreeg twee keer per jaar een klinisch onderzoek door een ervaren arts , en een keer per jaar een mammografie tezamen met een MRI.

In de groep mutatie dragers zijn totaal 19 maligniteiten ontdekt door de screening en er waren in deze groep vier intervalcarcinomen.

In de tweede categorie zijn 15 maligniteiten in de screening ontdekt en er was 1 intervalcarcinoom.

In de derde categorie zijn 11 maligniteiten ontdekt in de screening en er waren geen intervalcarcinomen.

De sensitiviteit van het klinisch onderzoek bedroeg in deze studie 18%, van de mammografie 33% en van de MRI 79,5%.

Ook waren de gevonden maligniteiten significant kleiner dan in een controle groep en de lymfeklierstatus was eveneens gunstiger dan bij een controle groep.

Concluderend kan gesteld worden, dat zowel de screening middels mammografie als middels MRI maligniteiten detecteert in een vroeger stadium. Echter iedere vorm van screening heeft ook zeker nadelen.

Literatuur

1. D.B.Kopans MD. The Radiologic clinics of North America; Breast imaging - Double reading. 2000.
2. Jackson VP. The role of US in breast imaging. Radiology 1990;177(2):305-11.
3. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population, AJR Am.J.Roentgenol. 2003;181(3):619-26.
4. Liberman L. Breast cancer screening with MRI--what are the data for patients at high risk? N.Engl.J.Med. 2004;351(5):497-500.
5. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet 2000;355(9198):129-34.
6. Rijsburger AJ, van Oortmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. Int.J.Cancer 2004;110(5):756-62.
7. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003;361(9367):1411-7.
8. De Koning HJ. Why improvement in survival of screen-detected cases is not necessarily equivalent to benefit? Breast 2003;12(5):299-301.

9. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982;91(2):234-40.
10. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition *N.Engl.J.Med.* 2004;351(5):427-37.