

# Oncologiedagen 2013 voor Nederland en Vlaanderen

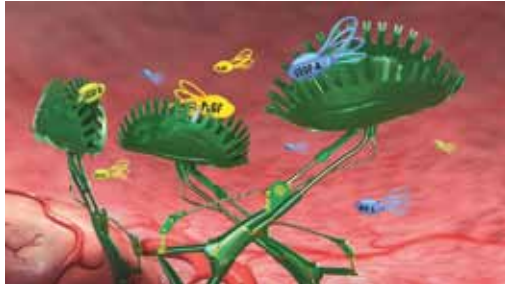
*Programma en Samenvattingen*



**21 en 22 november 2013**  
**Hotel en Congrescentrum**  
**Papendal, Arnhem**

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





Zaltrap. Blokkeert meer angiogene factoren om zo aan overleving te winnen

# ONZE KRACHT

Maatwerk bij mCRC



# HAAR TIJD

## Programmacommissie

Dr. P.C. de Jong, voorzitter  
Prof.dr. V.F.J. Cocquyt  
Prof.dr. J. De Grève  
Prof.dr. S.C. Linn  
Prof.dr. W.R. Gerritsen  
Prof.dr. J.A. Gietema  
Dr. J.E.A. Portielje  
Dr. E. Siemerink  
Dr. T.J. Smilde  
Dr. L.T. Vlasveld  
Prof.dr. H. Wildiers



[www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)



## Congressecretariaat

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





## De blauwdruk van het leven vertaald



Bij Amgen zijn wij ervan overtuigd dat antwoorden op de belangrijkste vraagstukken in geneesmiddelenontwikkeling te vinden zijn in DNA: de blauwdruk van het leven. Als pioniers in de biotechnologie gebruiken wij onze grondige kennis van DNA, voor innovatie van essentiële geneesmiddelen om ernstige ziektes te bestrijden en patiënten te helpen en daarmee hun levens ingrijpend te veranderen.

Wilt u meer weer weten over Amgen, onze baanbrekende wetenschap en over onze essentiële geneesmiddelen? Bezoek [www.amgen.nl](http://www.amgen.nl)

## Voorwoord

De Oncologiedagen zijn uitgegroeid tot de belangrijkste ontmoetingsplaats van medisch oncologen in Nederland en Vlaanderen. Het toenemend aantal belangstellenden en de positieve reacties onderstrepen het belang van deze bijeenkomst. Thema's die aansluiten bij de dagelijkse praktijk vormen de ruggengraat van de Oncologiedagen. Daarnaast is er ook dit jaar weer extra aandacht voor nieuw onderzoek vanuit de academische centra: drie centra uit Nederland en Vlaanderen brengen vooraanstaand nieuw onderzoek voor het voetlicht.

Vaste programmaonderdelen zijn tumoren van de tractus digestivus en het mammacarcinoom. Daarnaast wordt er dit jaar onder andere aandacht besteed aan de behandeling van zowel jonge als oudere patiënten met kanker. Op de donderdagnamiddag zal er een interactieve sessie zijn over personalised medicine. De supportive care sessie behandelt het effect van fysieke activiteit op de kankerbehandeling, het lymfoedeem en zal u verder informeren over advanced care planning.

Wegens succes geprolongerd: het parallel programma voor Nederlandse onderzoeksgroepen. Hierin zullen zij u informeren over de ontwikkelingen in hun lopend onderzoek. Dit programma staat gepland op donderdag 21 november.

Nieuwe ontwikkelingen komen ook aan bod bij de proefschriftprijzen en de uitreiking van de Pieter de Mulder prijs.

## Doelgroep

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

## Programma

### DONDERDAG 21 NOVEMBER 2013

9.55 Opening door de voorzitter  
Dr. Paul de Jong, voorzitter programmacommissie oncologiedagen

#### Athene zaal

##### Tractus digestivus

Prof. dr. Kees Punt, AMC, Amsterdam & Dr. Tom Vlasveld, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

10.00 State-of-the-art systeemtherapie bij gemetastaseerd coloncarcinoom  
Dr. Miriam Koopman, internist-oncoloog, UMC Utrecht

10.30 Preoperatieve chemoradiotherapie voor slokdarmcarcinoom  
Peter van Hagen, chirurg-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam

10.50 HER2, een goede target in gastrointestinale tumoren?  
Prof.dr. Hans Prenen, internist-oncoloog, UZ Leuven

11.10 Moleculaire biologie van erfelijke darmkanker  
Prof. Hans Morreau, patholoog, LUMC, Leiden

### 11.30 Koffie- en theepauze

### 12.00 - 13.00 Parallel sessies

#### Athene zaal

##### Capita selecta 1 – Jonge mensen en kanker

Dr. Tineke Smilde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch & Prof.dr. Hans Wildiers, UZ Leuven

12.00 Cancersurvivorship care: hoe overleeft de overlevende van kanker met/zonder nazorgplan?  
Dr. Janine Nuver, internist-oncoloog, UMC, Groningen

12.20 AYA community, a new kid in town  
Prof.dr. Winette van der Graaf, internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen

12.40 Fertiliteitspreservatie bij jonge vrouwen met kanker in Nederland: fact or fiction?  
Leoni Louwé, gynaecoloog, LUMC, Leiden

#### Zaal 6/7

##### Parallel sessie 1 – Nieuws uit de onderzoeksgroepen

Prof.dr.ir. Koos van der Hoeven, LUMC, Leiden & Prof.dr. Sabine Linn, NKI-AvL, Amsterdam

12.00 Nieuwe DCCG studies  
Prof.dr. Kees Punt, DCCG (Dutch Colorectal Cancer Group)

12.20 Nieuw en lopend onderzoek, een update  
Prof.dr. Ronald de Wit, DUOS (Dutch Uro-Oncology Studygroup)

12.40 Nieuw en lopend onderzoek, een update  
Dr. Carla van Herpen, WIN-O (Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie)

### 13.00 Lunchpauze

### 14.00 - 15.00 Parallel sessies

#### Athene zaal

##### Capita selecta 2 – Oude mensen en kanker

Prof.dr. Winald Gerritsen, Radboudumc, Nijmegen & Dr. Johanneke Portielje, HAGA Ziekenhuis, Den Haag

14.00 Geriatrische evaluatie bij ouderen: waarom? Hoe?  
Prof.dr. Hans Wildiers, internist-oncoloog, UZ Leuven

14.20 Behandeling van coloncarcinoom bij ouderen  
Dr. Johanneke Portielje, internist-oncoloog, HAGA Ziekenhuis, Den Haag

14.40 De behandeling van castraatresistent prostaatacarcinoom  
Prof.dr. Winald Gerritsen, internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen

#### Zaal 6/7

##### Parallel sessie 2 – Nieuws uit de onderzoeksgroepen

Prof.dr.ir. Koos van der Hoeven, LUMC, Leiden & Prof.dr. Sabine Linn, NKI-AvL, Amsterdam

14.00 Nieuw en lopend onderzoek, een update  
Dr. Agnes Jager, internist-oncoloog, BOOG (Borstkanker Onderzoek Groep)

14.20 Nieuw en lopend onderzoek  
Prof.dr. Hanneke van Laarhoven, DOCG (Dutch Oesophageal Cancer Group) &  
Dr. Annemieke Cats, DGCG (Dutch Gastric Cancer Group)

14.40 Nieuw en lopend onderzoek  
Dr. Anneke Westermann, DGOG (Dutch Gynaecological Oncology Group)

### 15.00 Koffie- en theepauze

##### Onderzoek van eigen bodem

Prof.dr. Hans Gelderblom, LUMC, Leiden & Prof.dr. Henk Verheul, VUmc, Amsterdam

Presentaties van top onderzoek van de volgende UMC's:

15.30 Moleculaire beeldvorming van tumor oestrogenreceptor: toepassingen bij het gemetastaseerd  
mammacarcinoom  
Michel van Kruchten, UMC Groningen

15.50 Vaccinatiestrategieën in vogelvlucht  
Kalijn Bol, Radboudumc, Nijmegen

16.10 Respons predictie in het mRCC behandeld met anti-VEGFR-TKIs  
Benoit Beuselinc, UZ Leuven

### 16.30 Koffie- en thee pauze

17.00 De rol van stamcellen bij het ontstaan van kanker  
Dr. Wim de Lau, senior onderzoeker, Hubrecht Instituut, Utrecht

##### Interactieve sessie

o.l.v. Inge Diepman en Prof.dr. Jacques De Grève, voorzitter BSMO

17.30 Personalised medicine: hebben we het over het genotype of fenotype?  
Genotype: Dr. Martijn Lolkema, internist-oncoloog, UMC, Utrecht  
Fenotype: Dr. Gerrit-Jan Liefers, chirurg-oncoloog, LUMC, Leiden

18.15 Borrel

## VRIJDAG 22 NOVEMBER 2013

07.30 - 09.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

### Beleid

*Prof.dr. Hans Gelderblom, LUMC, Leiden & Prof.dr. Jacques De Grève, UZ Brussel*

09.30 Welke patiënten profiteren van concentratie van oncologische zorg (overzicht Nederlandse data)  
*Dr. Valery Lemmens, Epidemioloog, IKZ, Eindhoven*

09.50 Nieuws van de NVMO  
*Prof.dr. Hans Gelderblom, voorzitter NVMO*

10.10 Nieuws van de BSMO  
*Prof.dr. Jacques De Grève, voorzitter BSMO*

### Supportive care

*Prof.dr. Jacques De Grève, UZ Brussel & Dr. Ester Siemerink, ZGT, Hengelo*

10.30 Effecten van fysieke activiteit bij kanker  
*Dr. Anne May, epidemioloog, UMC, Utrecht*

10.50 Wat is de evidence-based behandeling van lymfoedeem (ontwikkeld na behandeling van kanker)?  
*Dr. Nele Devoogdt, UZ Leuven*

11.10 Advanced care planning  
*Prof.dr. Wim Distelmans, radiotherapeut, UZ Brussel*

### 11.30 Koffie- en theepauze

### Nieuwe ontwikkelingen

*Prof.dr. Hans Gelderblom, LUMC, Leiden & Prof.dr. Jourik Gietema, UMC, Groningen*

12.00 Pieter de Mulder prijs

12.10 Winnaars van het oncologieproefschrift van het jaar

Circulating tumor cells  
*Dr. Bianca Mostert, Erasmus MC, Rotterdam*

Monitoring immune responses in dendritic cell based vaccination  
*Dr. Erik Aarntzen, Radboudumc, Nijmegen*

12.40 Kanker en roken: erfelijke factoren, omgeving of pech  
*Wanda de Kanter, longarts, NKI-AvL, Amsterdam*

### 13.00 Lunchpauze

### Mammacarcinoom

*Prof.dr. Sabine Linn, internist-oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam & Prof.dr. Vivianne Tjan-Heijnen, MUMC+, Maastricht*

14.00 High-dose revisited  
*Prof.dr. Sabine Linn, internist-oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam*

14.20 HER2 behandeling bij gemetastaseerd mammacarcinoom  
*Dr. Caroline Schröder, internist-oncoloog, UMC, Groningen*

14.40 Wat is de plaats van de okselklierdissectie anno 2013?  
*Dr. Ann Smeets, oncoloog-chirurg, UZ Leuven*

15.10 De duur van adjuvante hormonale therapie bij mammacarcinoom  
*Dr. Agnes Jager, internist-oncoloog Erasmus MC, Rotterdam*

### 15.30 Sluiting

*Prof.dr. Hans Gelderblom, voorzitter NVMO*

# VOTRIENT® ▼ toont in de COMPARZ studie vergelijkbare effectiviteit versus sunitinib, bij de 1<sup>e</sup> lijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom<sup>1\*</sup>



## In de COMPARZ studie:\*\*

- zijn de gemiddelde veranderingen in kwaliteit-van-leven scores significant kleiner bij VOTRIENT® (in 11 van de 14 QoL domeinen)<sup>1</sup>
- verschilt VOTRIENT® in bijwerkingenprofiel van sunitinib<sup>1</sup>
- zijn de meest voorkomende bijwerkingen op VOTRIENT®: diarree, vermoeidheid en hypertensie<sup>1</sup>
- zijn de meest voorkomende lab afwijkingen op VOTRIENT®: verhoogd ASAT en ALAT<sup>1</sup>

\*het betreft een non-inferiority studie

\*\*onderstaande punten betreffen secundaire eindpunten

Voor de referentie en verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave. EXP okt 2015 NL/PTV00002/13(3)

## Hoofdsponsors



## Exposanten / sponsors

Agendia  
Amgen  
Astellas Pharma  
AstraZeneca  
Bayer  
Bristol-Myers Squibb  
Caris Life Sciences  
Celgene  
EISAI  
Genomic Health  
GlaxoSmithKline  
Janssen  
LEO Pharma  
Lilly  
Meda Pharma

Merck Serono  
Nordic Pharma  
Norgine  
Novartis  
Pfizer  
PharmaMar  
Pierre Fabre  
ProStrakan Pharma  
Quadia Web TV  
Roche  
Sanofi  
Takeda  
Teva  
Therabel Pharma  
Vifor Pharma

## Algemene informatie

**Datum** Donderdag 21 en vrijdag 22 november 2013

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

### Accreditatie

De Oncologiedagen zijn geaccrediteerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) – 11 punten
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) – 11 punten
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) – 11 punten

De Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO) zal zorgdragen voor accreditatie in België.

### Webcast

De Oncologiedagen 2013 worden integraal (beeld, geluid en slides) opgenomen en achteraf beschikbaar gesteld op internet (www.nvmo.org)

### Kosten (incl. programma- abstractboek, koffiepauzes en lunch)

	Vanaf 24 september 2013 en ter plekke
Medisch specialisten	EUR 290
Aio/Anio	EUR 210
Overige deelnemers	EUR 500
	I-dagsregistratie
Specialisten/Aio/Anio	EUR 170
Overige deelnemers	EUR 350

Aios en Anios dienen een verklaring van hun opleider/werkgever mee te zenden.

Kosten congresdiner, donderdagavond 21 november: EUR 55

### Annulering

Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór maandag 23 september 2013 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.

### Inlichtingen

Voor programma inhoudelijke informatie:  
Dr. P.C. (Paul) de Jong  
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein  
e-mail: p.jong@antoniuziekenhuis.nl

Voor alle overige informatie:

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



## Verenigingssponsors NVMO 2013





**FASLODEX**<sup>®</sup>  
fulvestrant

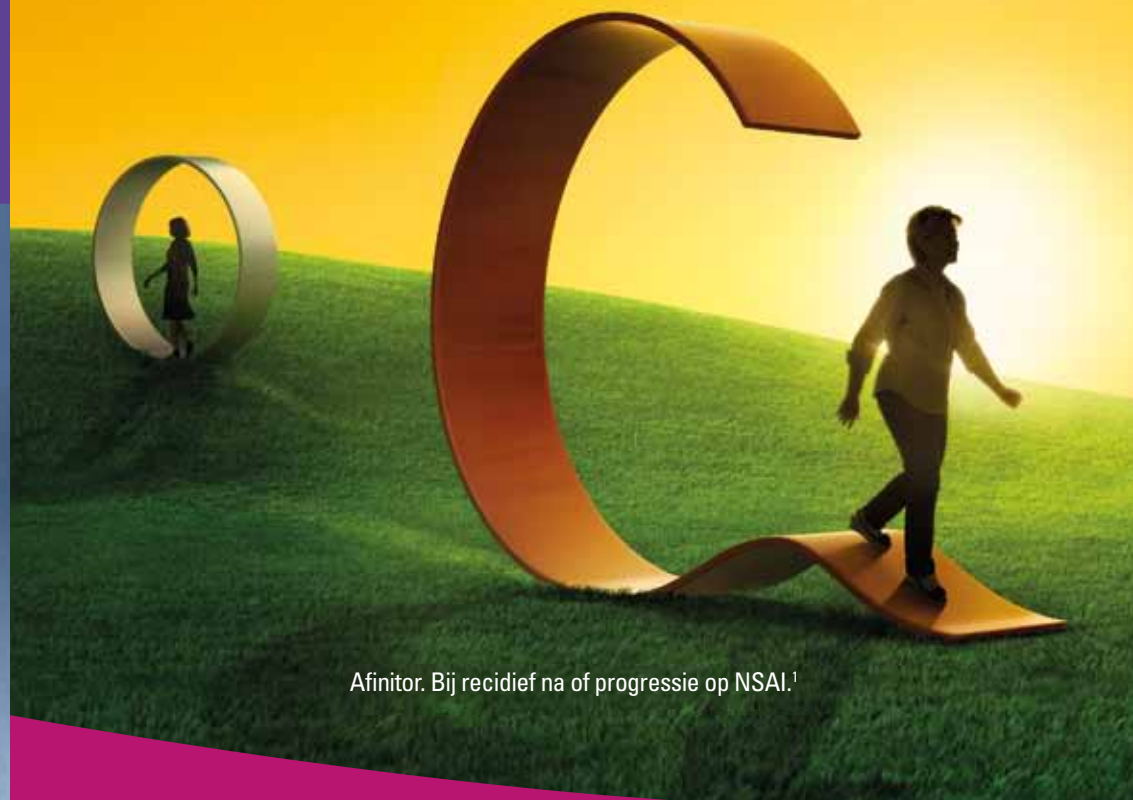
**500**mg

Productinformatie elders in deze uitgave.



**Sterk werk**  
Bij metastase na tamoxifen

Met Afinitor breekt een  
nieuwe tijd aan.



Afinitor. Bij recidief na of progressie op NSAI.<sup>1</sup>

Toevoeging van Afinitor aan exemestaan laat in onafhankelijke centrale beoordeling bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerde hormoongevoelige, HER2- borstkanker, een PFS zien van 11,0 t.o.v. 4,1 maanden<sup>1</sup> na recidief of progressie op een niet-steroïde aromatase-remmer.



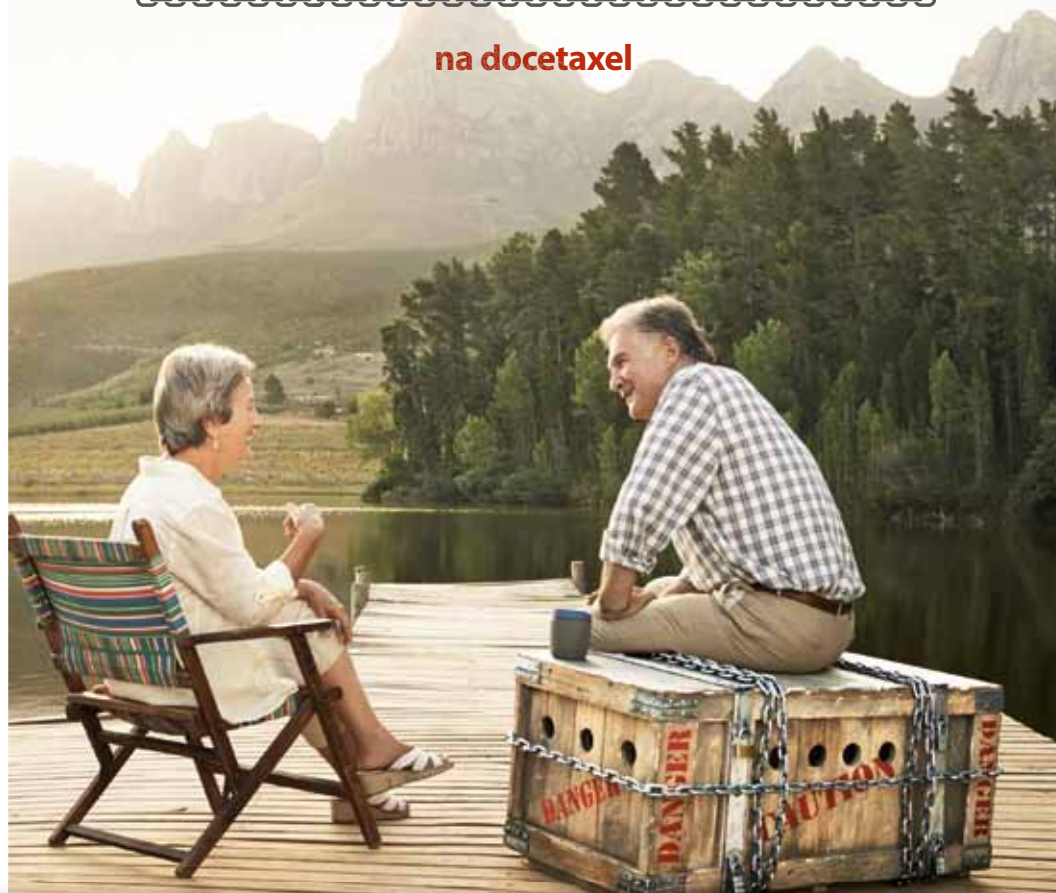
Samen werken aan een **gezondere wereld**

13-ONC-2134

# PROGRESSIE DE BAAS IN MCRIPC<sup>1</sup>



na docetaxel



## Xtandi™ (enzalutamide)

- 0 Bewezen overlevingswinst (4,8 maanden)<sup>1,2</sup>
- 0 Verbetering Quality of Life<sup>1,2</sup>
- 0 Gebruik van corticosteroiden is niet nodig<sup>2</sup>
- 0 Geen extra monitoring vereist<sup>2</sup>





# Janssen in oncologie

Wij zijn Janssen. Wij richten onze energie op vijf belangrijke therapeutische gebieden, waaronder oncologie. Onze focus ligt op borstkanker, longkanker, prostaatkanker, multipel myeloom en darmkanker.

Onze missie kent u mogelijk nog niet: het veranderen van kanker van een levensbedreigende, dodelijke ziekte, in een te voorkomen, chronische of zelfs te genezen ziekte, door het ontwikkelen van innovatieve, geïntegreerde gezondheidsoplossingen, die bijdragen aan de kwaliteit van leven van mensen wereldwijd.

Samen met u willen we het leven van patiënten verbeteren.

Nu en in de toekomst.

Wij zijn Janssen.

Zoekt u meer informatie, bezoekt u dan onze website: [www.janssennederland.nl](http://www.janssennederland.nl)



Art accreditation: Julius Caesar Bustamante, Pajaros.

Janssen is proud to feature artwork created by people affected by the illnesses and diseases we are committed to treating and preventing.

Janssen-Cilag B.V.



© Janssen-Cilag B.V. – PHNL/JAN/0913/0009



## mCRC behandeling in een nieuw licht

Had u voorheen soms het gevoel met lege handen te staan, STIVARGA® biedt nieuw perspectief voor uw patiënt met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.<sup>#1-2</sup>

### Langere overleving<sup>§</sup>

- ★ 23% afname van het risico op overlijden<sup>§\*1</sup>
- ★ 51% afname van het risico op ziekteprogressie<sup>§#1</sup>
- ★ Consistent voordeel in alle subgroepen<sup>†1</sup>

### Goede verdraagbaarheid

- ★ Goed hanteerbaar bijwerkingenprofiel<sup>†</sup>
- ★ Behoud kwaliteit van leven t.o.v. placebo<sup>†</sup>

### Eenvoudige orale dosering

- ★ Eenmaal daags 4 tabletten<sup>‡</sup>
- ★ Flexibele dosis aanpassingen<sup>‡</sup>

Nieuw perspectief voor mCRC patiënten <sup>#1-2</sup>

**Stivarga®**  
(regorafenib) tabletten

<sup>‡</sup> Volwassen patiënten met mCRC, die eerder zijn behandeld met, of niet in aanmerking komen voor beschikbare therapieën.

<sup>§</sup> Ten opzichte van placebo • Gebaseerd op een HR voor OS van 0.77 # Gebaseerd op een HR voor PFS van 0.49 † Inclusief KRAS-mutatiestatus

## State-of-the-art systeemtherapie bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (CRC)

Dr. Miriam Koopman, internist-oncoloog, UMC Utrecht

In de afgelopen jaren is de prognose van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom fors verbeterd. Dit heeft te maken met de toegenomen mogelijkheden op chirurgisch gebied, maar daarnaast ook met de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen. Hiermee is de mediane overleving van ongeveer 8 maanden (zonder behandeling) gestegen naar zo'n 24 maanden.

### 1. Monotherapie of combinatietherapie

Bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd CRC kan gekozen worden voor monotherapie, of de combinatie van 2 of meerdere middelen. Hierbij is het van belang de patiënten in 3 categorieën in te delen:

1. Primaire resectabele ziekte
2. Primaire irresectabele ziekte, maar potentieel resectabel na down-sizing
3. Definitief irresectabele ziekte

Patiënten in groep 1 wordt uiteraard geopereerd. Voor patiënten uit groep 2 is het doel een maximale respons om resectabele ziekte te verkrijgen. Hiervoor zijn verschillende schema's mogelijk waaronder een combinatie van 3 (chemo + bevacizumab OF chemo + anti-EGFR) of 4 middelen (chemo (FOLFOXIRI) + bevacizumab). Bij de keuze tussen de verschillende schema's kunnen de conditie, leeftijd en biomarkers mogelijk een rol spelen. Voor de patiënten in groep 3 is het doel verlenging van leven met behoud van kwaliteit van leven en is het afhankelijk van de conditie en klachten of gekozen wordt voor een schema met 1, 2 of 3 middelen.

### 2. Behandelduur

#### 2.1. Chemotherapie

De optimale behandelduur met systeemtherapie voor patiënten die in de bovenstaande groep 3 vallen is niet bekend. Wel weten we dat veel patiënten een voorkeur hebben voor pauzes van behandeling. De waarde van chemotherapie-vrije intervallen is getest in meerdere fase 3 studies zoals samengevat in tabel 1. Deze "stop-and-go" studies laten verschillende resultaten zien voor een pauze van behandeling met ofwel vergelijkbare of minder goede resultaten. Daarnaast blijkt dat oxaliplatin veilig kan worden gestaakt na 6 kuren FOLFOX.

#### 2.2. Targeted therapie

Tot recent waren er geen data beschikbaar voor de optimale duur van chemotherapie in combinatie met bevacizumab. Het resultaat van de NO16966 studie (Saltz et al. J Clin Oncol 2008) was mogelijk minder groot doordat patiënten niet werden doorbehandeld tot aan progressie. Dit blijkt uit een geplande subsetanalyse van patiënten die wel behandeld werden tot < 28 dagen na het optreden van progressie waarbij het verschil tussen beide behandelarmen groter was.

### CAIRO3 studie

In de CAIRO3 studie werden patiënten met een gemetastaseerd CRC met stabiele ziekte of beter na een behandeling met 6x CAPOX-B, gerandomiseerd tussen een pauze van behandeling (arm A) en een onderhoudsbehandeling met een lage dosering capecitabine in combinatie met bevacizumab (arm B). Bij progressie van ziekte (PFS1) werd in beide armen de initiële behandeling met CAPOX-B herstart. De progressie op de deze behandeling (PFS2) was het primaire eindpunt van de studie. Secundaire eindpunten waren: PFS1, responspercentage na herintroductie van de chemotherapie, toxiciteit, kwaliteit van leven en totale overleving. Alle eindpunten werden berekend vanaf het moment van randomisatie in de studie. Conform het protocol werd voor patiënten die geen reintroductie van CAPOX-B konden krijgen, ongeacht de reden, de PFS2 gelijk gesteld aan PFS1. De tijd tot aan de tweede progressie ongeacht de behandeling die de patiënten kregen toegediend werd gedefinieerd als TT2PD (time to second progression of disease). Totaal werden 558 patiënten gerandomiseerd met een mediane follow-up van 39 maanden ten tijde van de presentatie van de resultaten op ASCO. Deze tijd zal in het artikel met de definitieve data iets langer zijn. De mediane PFS1 in arm

## Samenvattingen voordrachten Donderdag 21 november 2013



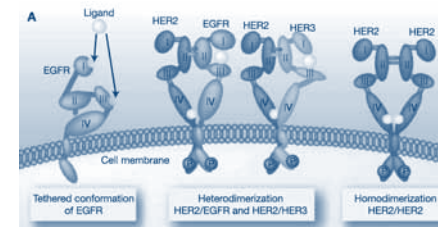
## Notities

## HER2, een goede target in gastrointestinale tumoren?

*Prof.dr. Hans Prenen, internist-oncoloog, UZ Gasthuisberg, Leuven*

### Inleiding

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, ook gekend als Neu, ErbB-2) behoort tot een familie van 4 nauw verwante tyrosine kinase receptoren (EGFR, HER2, HER3 en HER4). Kinase receptoren zijn transmembraanreceptoren en bestaan uit een extracellulair, intramembraan en een intracellulair domein, hetwelke kan interageren met een heel aantal signaal moleculen. Het extracellulaire domein van de HER receptoren bevat een ligandbindende locus waaraan een familie van 12 groeifactoren kunnen binden, hetgeen leidt tot homo- of heterodimerisatie met een van de 3 andere receptoren. Dimerisatie leidt vervolgens tot autophosphorylatie en doorgeven van signalen in de cel. Hoewel er geen ligand bindt aan HER2, kan deze toch geactiveerd worden door homodimerisatie (HER2/HER2) of heterodimerisatie (EGFR/HER2, HER3/HER2; HER4/HER2) (Figuur 1).



*Figuur 1: HER2 activatie (1)*

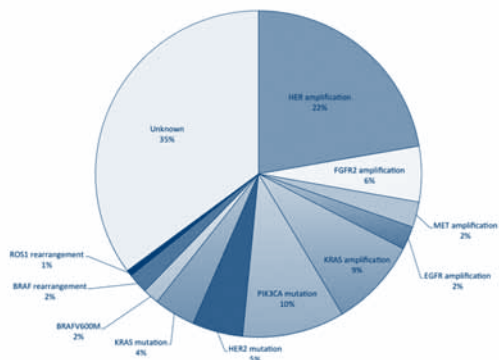
Ongecontroleerde tyrosine activiteit van HER receptoren kan leiden tot ongecontroleerde groei in verschillende tumor types zoals borst-, long-, hersen-, dikke darm- en maagtumoren. Deze ongecontroleerde activiteit kan veroorzaakt worden door overexpressie (meestal ten gevolge van gen amplificatie), puntmutaties, partiële deleties en autocriene ligand-receptor stimulatie (2). Overexpressie en/of mutaties kunnen leiden tot ligand onafhankelijke activatie van HER2 en op deze wijze stimulatie van tumoren. Blokkeren van de HER2 receptor door hetzij antistoffen hetzij tyrosine kinase inhibitoren is een succesvolle strategie gebleken zowel in de behandeling van borst- als maagtumoren. In dit overzicht willen we de rol bespreken van HER2 in gastrointestinale tumoren, meer bepaald maag- en dikke darmtumoren.

### HER2 en maag tumoren

Het maagcarcinoom is wereldwijd de tweede meest frequente oorzaak van kankersterfte na longkanker (3). In België worden per jaar ongeveer 1360 patiënten hiermee gediagnosticeerd waarvan meer dan de helft zal overlijden aan deze ziekte (Belgisch kankerregister). Hiermee is maagkanker in België de achtste meest frequente oorzaak van kankersterfte. Ongeveer 50% van patiënten met een curatief behandeld maagkanker ontwikkelt metastasen. Gerandomiseerde studies tonen in deze setting een positief effect van chemotherapie op overleving en levenskwaliteit aan (4). Er is geen universele standaardbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom, doch een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) in combinatie met een platinum gebaseerde chemotherapie wordt algemeen als standaardbehandeling aanvaard. Soms wordt een derde chemotherapeutikum (docetaxel) toegevoegd leidend tot een licht verhoogde activiteit, doch ten koste van een toename in toxiciteit.

Dankzij de moleculaire vooruitgang werden een aantal frequente en minder frequente mutaties / amplificaties beschreven in maagtumoren, mogelijk verantwoordelijk voor het ontstaan ervan (figuur 2) (5), dewelke dan ook interessante doelwitten kunnen zijn voor behandeling.





Figuur 2 Potentiële tumor activerende moleculaire afwijkingen bij maag tumoren (5).

Tot op heden is trastuzumab, een antistof gericht tegen de HER2 receptor, de enige doelgerichte behandeling in HER2 positieve maagkanker. Dit werd aangetoond in de Toga studie, een fase III, gerandomiseerde, open-label, internationale multicentrische studie (6) waarbij patiënten gescreend werden voor HER-2 positiviteit, gedefinieerd als IHC 3+ en/of FISH + en 22% bleek positief. Opmerkelijk is het feit dat HER-2 expressie hoger is in patiënten met het intestinale type in vergelijking met het diffuse type maagkanker (34 versus 6%). Bovendien blijkt de expressie ook hoger in gastro-oesofagale junctie tumoren in vergelijking met het maagcarcinoom. De HER2 positieve patiënten werden vervolgens gerandomiseerd naar enerzijds een arm met een behandeling met een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) plus cisplatinum en anderzijds een arm met dezelfde chemotherapeutica in combinatie met trastuzumab. De uitkomst op gebied van overleving bleek significant beter in de experimentele groep behandeld met trastuzumab waarbij de overleving steeg van 11,1 maanden in de controle arm, naar 13,8 maanden in de experimentele arm (Hazard Ratio 0.74; 95% CI 0.60, 0.91). De progressievrije overleving bleek ook significant gestegen in patiënten behandeld met trastuzumab (5.5 naar 6.8 maanden; HR 0.71; 95% CI 0.59, 0.85). De respons was 34% in de arm met enkel chemotherapie en 47% in de arm met trastuzumab. Een exploratieve analyse toonde aan dat patiënten met HER2 3+ (IHC) of HER2 2+ en FISH+ het meeste voordeel hadden van een behandeling met trastuzumab. De mediane overleving in deze groep was 16 maanden in de trastuzumab versus 11.8 maanden in de chemotherapie arm.

Gezien het succes van trastuzumab werden ook andere HER2 inhibitoren onderzocht als behandeling van HER2 positieve maagtumoren. Lapatinib, een tyrosine kinase remmer gericht tegen zowel EGFR als HER2 werd bestudeerd in combinatie met paclitaxel versus paclitaxel alleen in 261 HER2 geamplificeerde, voorbehandelde maagtumoren in de TyTAN studie (7). Deze studie toonde geen significant voordeel van toevoeging van lapatinib zowel wat betreft progressie-vrije overleving (PFS) (5,4 vs 4,4 maanden, HR 0.85) als algemene overleving (OS) (11,0 vs 9,8 maanden, HR 0.84). Echter in een subgroep met enkel de patiënten met IHC HER2 3+, was er wel een significant verschil in PFS (5,6 vs 4,4 maanden, HR 0.54) en OS (14 vs 7,6 maanden HR 0.59). 35% van de geamplificeerde tumoren in de TyTAN studie bleek echter IHC 0 of 1+. In tegenstelling tot de TOGA studie waar zowel HER2 FISH positieve als IHC positieve patiënten mochten geïnccludeerd worden, was de patiëntenpopulatie in de TyTAN studie beperkt tot deze met amplificatie. Dit toont aan dat er geen ideale HER2 diagnostische test is, doch dat een combinatie van IHC 2+/3+ met amplificatie aangetoond door FISH, vermoedelijk de beste manier is om patiënten te identificeren dewelke voordeel hebben van toevoegen van een HER2 doelgerichte behandeling. Lapatinib werd ook bestudeerd in eerste lijn in combinatie met capecitabine / oxaliplatin in HER2 geamplificeerde maagtumoren (LoGIC studie). De voorlopige resultaten (ASCO 2013) bleken negatief (OS 12,2 vs 10,5 maanden, HR 0.91) (8). Sommige subgroepen leken echter wel een voordeel van behandeling met lapatinib te vertonen (Aziatische patiënten en patiënten onder 60jaar). Andere HER2 doelgerichte therapieën dewelke momenteel onderzocht worden in de behandeling van HER2 positieve maagtumoren zijn de tyrosine kinase inhibitoren (TKI) afatinib en dacomitinib, beide inhibitoren

van zowel HER2 als EGFR. Pertuzumab, een monoclonaal antistof hetgeen bindt tegen een ander deel van HER2 dan trastuzumab en daarom dimerisatie verhindert, wordt momenteel ook in studies getest in combinatie met trastuzumab en chemotherapie. Tenslotte is er ook nog een lopende studie met T-DMI, een conjugaat van trastuzumab in combinatie met het cytotoxisch product DMI (anti-microtubuli agens). Een grote uitdaging is echter het bepalen van de definitie van HER2 positiviteit enerzijds ten gevolge van intratumorale heterogeniteit, anderzijds ten gevolge van verschillen tussen HER2 proteïne en DNA (9).

### HER2 en dikke darm tumoren

De vooruitgang in de behandeling van uitgezaaide dikke darm tumoren heeft geleid tot een verbetering van de algemene overleving van gemiddeld 6 maanden tot heden meer dan 2 jaar. Een belangrijke evolutie in de moleculaire kennis van dikke darm tumoren zal hopelijk in de toekomst leiden tot een gepersonaliseerde behandeling (10). Een voorbeeld is de behandeling met de antistoffen gericht tegen de EGFR, cetuximab en panitumumab, waarbij gebleken is dat mutaties in het KRAS of NRAS gen, biomerkers zijn voor primaire resistentie (11). Een ander mechanisme van primaire en/of verworven resistentie is toegenomen signaaltransductie via HER2, hetzij via amplificatie hetzij via toegenomen hoeveelheden van de HER3/HER4 ligand heregulin (12). Hoewel in ongeselecteerde dikke darm tumoren de frequentie van HER2 amplificatie slechts 3% is, werd recent aangetoond in 85 wild-type cetuximab resistente tumoren dat amplificatie van HER2 in 36% aanwezig was en dus mogelijk een belangrijke rol speelt in anti-EGFR resistentie (13). Een gecombineerde behandeling van een anti-EGFR met een anti-HER2 inhibitor lijkt daarom een interessante optie in een selectie van patiënten (13).

### Referenties

1. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to trastuzumab in Breast cancer. Clin Cancer Res 2009;15:7479-7491.
2. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. Curr opin cell biol 2009;21:177-184.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. Ca Cancer J Clin 2011;61:69-90.
4. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8:163-168.
5. Lee J, Ou SH. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer – time to move beyond HER2 inhibition. Discov med 2013; 85:333-341.
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 open-label randomized controlled trial. Lancet 2010;376:687-697.
7. Bang, YJ et al. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study (abstract). J Clin Oncol 30:2012 (Suppl 34: abstr 11). Data presented at the 2013 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium San Francisco, January, 2013
8. Hecht JR, Bang YJ, QQin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: the TRIO-013/LOGIC trial (abstract). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA4001).
9. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol 2012; 25:637-650
10. Julie Bogaert, Hans Prenen. Molecular genetics of colorectal cancer. Annals of Gastroenterology 2014;27:1-6.
11. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2011;6:594-603.
12. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. Sci Transl Med 2011;3:99ra86.
13. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. Cancer Discovery 2011;1:508-523.





## Cancersurvivorship care: hoe overleeft de overlevende van kanker met/zonder nazorgplan?

*Dr. Janine Nuver, internist-oncoloog, UMC, Groningen*

Overlevenden van kanker vormen een groeiende groep mensen in de bevolking.<sup>1,2</sup> Dit komt onder andere door een toename van het aantal patiënten met kanker, door vergrijzing en vroege opsporing van kanker, en door betere en agressievere behandelingen. De effecten van kanker en de behandeling ervan kunnen een aanzienlijke negatieve invloed hebben op het leven van kankerpatiënten na genezing. In de afgelopen jaren is hier meer aandacht voor ontstaan. Het 'Institute of Medicine' (IOM) in de Verenigde Staten heeft in 2005 een rapport uitgebracht met aanbevelingen voor de zorg voor overlevenden van kanker: *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*.<sup>3</sup> De commissie achter dit rapport beschouwt het leven na behandeling voor kanker als een aparte fase binnen de zorg voor patiënten met kanker en pleit voor meer bewustwording van en onderzoek naar (late) gevolgen van behandeling. In 2011 rapporteerde de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding ook over de nazorg na kanker en adviseerde het opstellen van een individueel zorgplan met afspraken over de rol van de huisarts, de oncologisch specialist en de patiënt.<sup>1</sup>

Veel nadelige effecten van behandelingen van kanker treden pas laat op. Voorbeelden hiervan zijn cardiotoxiciteit, ontwikkeling van het metabool syndroom, het ontstaan van secundaire tumoren, en osteoporose. Deze late effecten kunnen mogelijk gunstig worden beïnvloed of voorkomen, mits tijdig opgespoord. Onderzoek naar late effecten van kanker behandeling binnen de volwassenen oncologie is tot op heden met name verricht bij overlevenden van mammacarcinoom, testiscarcinoom, en Hodgkinlymfoom na behandeling met chemotherapie en radiotherapie. Daarnaast is er vanuit de kinderoncologie al veel onderzoek geïnitieerd bij overlevenden van kanker op de kindereleeftijd. Onderbelicht zijn de late effecten waar overlevenden van onder meer prostaat- en colorectale carcinomen tegenaan lopen.<sup>4</sup> De kennis over late effecten van nieuwere middelen, waaronder de 'targeted agents', is nog zeer beperkt.

In de zorg voor overlevenden van kanker is een aantal tendensen zichtbaar. In de eerste plaats wordt aan de patiënt een actievere rol toegedicht tijdens follow-up. Patiënten die hun primaire behandeling hebben afgerond, zouden een uitgebreide samenvatting van deze behandeling en een nazorgplan moeten ontvangen.<sup>3</sup> Een dergelijk 'Survivorship Care Plan' geeft de overlevende overzicht over zijn nazorg en draagt bij aan 'patient empowerment'. In toenemende mate wordt hierbij gebruik gemaakt van E-health, oftewel de toepassing van informatie- en communicatietechnologie ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid en de gezondheidszorg. Een voorbeeld hiervan is de 'Survivor Care App', een applicatie voor de mobiele telefoon die niet alleen het individuele nazorgplan bevat, maar ook informatie over behandeling en mogelijke late effecten, een kalender met afspraken voor follow-up, en contactgegevens van behandelaars (figuur 1). Het gebruik van deze App wordt momenteel getest in een studie bij overlevenden van testiskanker. Tegelijkertijd wordt gesproken over het verplaatsen van de zorg voor overlevenden van kanker naar de eerste lijn.<sup>5</sup> Eén reden hiervoor is het beheersbaar houden van de stroom patiënten in de tweede lijn. Er zijn ook andere argumenten voor deze verplaatsing van zorg. Door de regie terug te geven aan de huisarts, kan het contact tussen de huisarts en de patiënt na een intensief behandeltraject worden hervat. Daarnaast is er óók na beëindiging van de follow-up van patiënten in het ziekenhuis kans op de ontwikkeling van late effecten, soms zelfs juist in de jaren daarna. Verder lijkt de huisarts het best toegerust voor de aanpak van de diverse late effecten gezien zijn of haar generalistische achtergrond. Bovendien zijn huisartsen gewend samen te werken met specialisten in het management van complexe ziekten, zoals bij diabetes en COPD.

Patiënt en huisarts dienen dus deelgenoot te worden van de zorg om potentiële late toxiciteit na kanker. Voor het slagen hiervan zijn wel betere richtlijnen nodig en is meer onderzoek vereist naar nut en frequentie van screening op de diverse late effecten. Voor het ontwikkelen van systolische dysfunctie jaren na behandeling met anthracyclines bijvoorbeeld bestaat geen goede marker waarmee dit in een vroeg stadium kan worden vastgesteld, terwijl vroege interventie wel belangrijk blijkt voor de kans op herstel van de linker ventrikel ejectiefractie.<sup>6</sup> Het is onduidelijk óf en wanneer overlevenden van testiskanker of hematologische maligniteiten met lage tot laagnormale testosteronwaardes moeten worden behandeld

met testosteronsuppletie. Het risico op osteoporose en de ontwikkeling van fracturen na een preventieve bilaterale salpingo-oophorectomie is grotendeels onduidelijk. Kennis hierover is nodig voor de ontwikkeling van duidelijke richtlijnen voor behandelaars en voor heldere adviezen naar patiënten.

Naast onvoldoende kennis over late effecten van behandeling van kanker zijn er andere obstakels voor goede nazorg. Het samenstellen van individuele nazorgplannen en de uitleg hierover aan patiënten kosten tijd en geld. Wereldwijd wordt gezocht naar betere manieren om de nazorgplannen te genereren en naar nieuwe zorgmodellen waarin verpleegkundig specialisten en nurse practitioners een belangrijke rol spelen. Zoals gezegd wordt ook van huisartsen een grote(re) rol verlangd in de zorg na kanker. Huisartsen geven echter aan zich hiervoor niet zonder meer competent te voelen en overlevenden van kanker zijn hiervoor niet per definitie gemotiveerd.<sup>7</sup> Continue educatie van huisartsen en patiënten en korte lijnen naar survivor expertise centra voor overleg en zo nodig terugverwijzing zijn daarom van cruciaal belang.

Kortom, nazorgplannen zijn belangrijk voor 'empowerment' van overlevenden van kanker en dragen potentieel bij aan het voorkómen van morbiditeit en mortaliteit door late effecten van behandeling. Voor de ontwikkeling van adequate nazorgplannen dient de kennis over het ontstaan en de behandeling van late effecten te worden uitgebreid. Daarnaast moeten nazorgplannen ingebed zijn in een netwerk, waarin overlevende, primaire behandelaar en huisarts hun specifieke rol daadwerkelijk kunnen spelen.

### Referenties

1. Knottnerus J, Wijffels J. Nazorg bij kanker: de rol van de eerste lijn. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. 2011.
2. Meulepas J, Kiemeny L. Kanker in Nederland tot 2020. Trends en prognoses. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. 2011.
3. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies. 2005.
4. Harrop JP, Dean JA, Paskett ED. Cancer survivorship research: a review of the literature and summary of current NCI-designated cancer center projects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2042-2047.
5. Nuver J, Boer H, Bunschoek S, Siesling S, Berendsen A, Gietema J. Late gevolgen van kankerbehandeling: gedeelde zorg. *Huisarts Wetenschap* 2013;7:342-345.
6. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
7. Potosky AL, Han PK, Rowland J, Klabunde CN, Smith T, Aziz N, et al. Differences between primary care physicians' and oncologists' knowledge, attitudes and practices regarding the care of cancer survivors. *J Gen Intern Med* 2011; 26:1403-1410.

Figuur 1: Survivor Care App



H. Boer, J.A. Gietema; UMCG

## AYA community, a new kid in town

Prof.dr. Winette van der Graaf, internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen

### Inleiding

Adolescenten en jongvolwassenen, Adolescents and Young Adults (AYA) in de internationale literatuur, met kanker vormen een groep binnen de oncologie die eigenlijk pas sinds recent hun eigen aandacht vraagt. Daar waar kinderen tot 18 jaar gediagnosticeerd en behandeld worden in gespecialiseerde kinderoncologische centra, is dit niet het geval voor de groep van 18- 35 jarigen.. Zij raken, eenmaal 18, verspreid in de grote organisaties van volwassen geneeskunde. Het verschil in benadering tussen kinderoncologie en volwassen oncologie is groot, deels historisch bepaald, deels vanwege de aantallen en de mogelijkheden, maar ook deels vanwege de "mindset". Daar waar bij de kinderoncologie de benadering met name familie-georiënteerd, is dat boven 18 jaar veranderd in de meer traditionele orgaan- en ziektespecifieke benadering. Met 2200 nieuwe patiënten per jaar in Nederland is deze AYA groep weliswaar 4x zo groot als het aantal nieuwe patiënten binnen de kinderoncologie, maar vormen ze slechts 2-3 % van alle nieuwe patiënten binnen de volwassen onco/hematologie.

Hoe zorgen wij nu dat deze patiënten die leeftijdsspecifieke problemen hebben elkaar toch kunnen vinden? De AYA-leeftijd kent los van de medisch technische aspecten van ziekte, zoals die bij alle maligne aandoeningen zich voor kunnen doen, leeftijdsspecifieke elementen. In de kracht van je leven geconfronteerd worden met een levensbedriegende ziekte betekent dat veel op zijn kop staat. Opleiding en werk, het aangaan van relaties, zorgen over fertiliteit, zelfbeeld en seksualiteit, het losmaken van het ouderlijk huis, problemen met het afsluiten van verzekeringen en hypotheek, etc.. Aangezien 75% van de patiënten uit deze leeftijdscategorie overleeft, is het belangrijk om te anticiperen op de AYA issues, in de hoop en verwachting dat dit bijdraagt aan een sneller herstel en terugkeer onder leeftijdsgenoten en in de maatschappij. Voor de 25% van de AYAs die niet zullen overleven is uiteraard ook zorg op maat gewenst. Om tegemoet te komen aan de wensen van de AYA patiënten, o.a. verenigd in de patiëntenvereniging Stichting Jongeren en Kanker, maar ook deels aanwezig in andere patiëntverenigingen is in het Radboud UMC het zogenaamde AYA platform opgericht..

Dit AYA platform kent inmiddels een aantal onderdelen. De AYA taskforce, waar in samenspraak tussen AYA patiënten en AYA zorgprofessionals in 4 maandelijkse vergaderingen de agenda gemaakt wordt van thema's waar de komende tijd verder aan gewerkt gaat worden, de AYA poli en de AYA community.

### De AYA poli

De AYA poli is opgericht in 2009. Hier kunnen patiënten terecht voor de niet medisch- technische leeftijdsspecifieke aspecten van hun ziekte. Deze poli wordt inmiddels bezocht door patiënten vanuit het hele UMC en ook daarbuiten en wordt in de dagelijkse praktijk gerund door een expert verpleegkundige AYA zorg. Patiënten worden met hun instemming besproken in een AYA MDO waar zowel de expert verpleegkundige als een medisch oncoloog, psycholoog en maatschappelijk werker standaard deel van uit maken. De eigen oncoloog blijft verantwoordelijk voor de controle en behandeling van de ziekte.

### De community AYA4 (All Information You've Asked For)

In het najaar van 2010 is in het UMC St Radboud de nieuwe online community gelanceerd onder de naam AYA4 (All information You've Asked For). AYA4 is een digitale plek waar AYAs elkaar ontmoeten om met elkaar informatie, maar vooral ook ervaringen uit te wisselen, en gevoels te delen. De community is samen met AYAs gemaakt. en is zo opgezet dat er behalve een algemeen informatiedeel is, ook een afgeschermd gedeelte is. Toegang hiertoe wordt verleend via de zogenaamde community manager. De community manager is een niet bij de behandeling betrokken zorgprofessional die als enige van alle zorgprofessionals toegang heeft tot het besloten gedeelte van de community. Zij post informatie, entameert discussies mochten die al niet vanuit de AYAs zelf tot stand komen, wijst hen op nieuwe landelijke activiteiten, en stelt vragen die o.a. vanuit de zorgprofessionals leven.

Deze community, die gestart is in het Radboud UMC, is sinds de oprichting van een landelijk AYA platform in 2013, nu ook toegankelijk voor AYAs uit de rest van het land. We hopen dat o.a. op deze manier ook een verbinding tussen de professionals, betrokken bij de zorg voor deze patiëntengroep, tot stand gaat komen.

Om dit nationale initiatief een duidelijk eerste gezicht te geven zal op 6 februari 2014 het eerste landelijke AYA symposium ([www.space4aya.nl](http://www.space4aya.nl)) gehouden worden. Een seminar waar AYA expertise en patiëntparticipatie hand in hand gaan.

**Literatuur:**

- Aben KK, van Gaal C, van Gils NA, van der Graaf WT, Zielhuis GA. Cancer in adolescents and young adults (15-29 years): A population-based study in the Netherlands 1989-2009. *Acta Oncol.* 2012; 51: 922-33.
- Adolescent and young adult oncology. Clinical practice guidelines in oncology. Coccia PF, Altman J, Bhatia S, et al. *J. Natl Comp. Cance. Netw* 2012; 10: 1112-50.
- Ferrari A, Thomas D, Franklin AR, Hayes-Lattin BM, Mascarin M, van der Graaf W, Albritton KH. Starting an Adolescent and Young Adult Program: Some Success Stories and Some Obstacles to Overcome. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4850-7
- Van Gaal JC, Bastiaannet E, Schaapveld M, Otter R, Kluin-Nelemans JC, de Bont ES, van der Graaf WT. Cancer in adolescents and young adults in North Netherlands (1989-2003): increased incidence, stable survival and high incidence of second primary tumours. *Ann Oncol.* 2009;20:365-73.

## Fertiliteitspreservatie bij jonge vrouwen met kanker in Nederland: fact or fiction?

*Leoni Louwé, gynaecoloog, LUMC, Leiden*

## Notities

## Geriatrische evaluatie bij ouderen: waarom? Hoe?

Prof.dr. Hans Wildiers, internist-oncoloog, UZ Leuven

De oncoloog heeft vaak goed zicht op de oncologische toestand en prognose van zijn/haar patiënten. Bij ouderen is er echter grote heterogeniteit van de algemene gezondheidstoestand, met grote impact op de levensverwachting. Een geriatrische evaluatie kan helpen om hier beter zicht op te krijgen.

### Waarom geriatrische evaluatie?

1. Een geriatrische evaluatie detecteert frequent beperkingen in geriatrische domeinen. Evaluatie van alle domeinen is relevant aangezien geriatrische evaluatie in alle domeinen beperkingen detecteert. Geriatrische evaluatie detecteert ook verschillende beperkingen die niet routinematig geevalueerd worden/gekend zijn door de behandelende artsen.
2. Geriatrische parameters voorspellen overleving onafhankelijk in een waaier van oncologische aandoeningen en situaties. Bij frêle patiënten kan het zijn dat ze eerder sterven van ouderdom/ comorbiditeit dan van hun kanker, en dan is een (agressieve) oncologische behandeling weinig zinvol. Controle voor kanker-specifieke parameters was vaak beperkt in de beschikbare studies. Slechtere overleving bij ouderen met vastgestelde beperkingen in geriatrische domeinen kan door verschillende factoren bepaald worden zoals kortere levensverwachting oww algemene gezondheidstoestand. hogere kankersterfte door minder aggressieve behandeling, of sterfte tgv complicaties van kanker behandeling.
3. Geriatrische parameters, geevalueerd door geriatrische evaluatie, hebben predictieve waarde (onafhankelijk van klassieke oncologische predictors) voor het optreden van ernstige behandelings-gerelateerde toxiciteit in een waaier van tumoren en situaties. De optimale geriatrische parameters (evenals cut-off points) om ernstige toxiciteit te voorspellen of het behandelingsplan aan te passen zijn echter nog niet geïdentificeerd voor verschillende kankertypes en behandelingsopties.
4. Geriatrische evaluatie kan ook invloed hebben op therapiekeuze. Leeftijd op zich en klinische indruk leiden reeds tot aanpassing van behandeling in een significant deel van de oudere kankerpopulatie, maar of dit meestal terecht is dan wel onderbehandeling blijft moeilijk in te schatten. Geriatrische evaluatie kan bijkomend de behandelingskeuze beïnvloeden, en dit kan zowel toename als afname van behandelingsintensiteit omvatten. Geriatrische evaluatie kan informatie verstrekken over cruciale parameters in het therapeutisch beslissingsproces zodat de juiste behandeling aan de juiste patiënt kan gegeven worden. Hierdoor kan overbehandeling vermeden worden bij frêle patienten, en onderbehandeling bij fitte patienten. Oncologische teams moeten bevindingen van een geriatrische evaluatie integreren in hun therapeutisch beslissingsproces.
5. En last but not least kunnen er voor de ontdekte problemen geriatrische interventies gebeuren, waarvan in de geriatrische wereld duidelijk is aangetoond dat ze mortaliteit en institutionalisatie voorkomen, en die ook tolerantie van behandeling ten goede kunnen komen.

### Hoe geriatrische evaluatie?

In principe zou je bij alle ouderen een geriatrische evaluatie kunnen uitvoeren, maar dit is vrij tijdrovend en niet evident voor de drukbezette praktiserende oncoloog. Een 2-stappen benadering wordt voorgesteld waarbij eerst een korte geriatrische screening test gebruikt wordt, en pas als deze afwijkend is (wat toch bij 70-75% het geval is), wordt een volledige evaluatie uitgevoerd. Er zijn verschillende screening instrumenten beschikbaar waarvan enkele (bv de G8) vrij goede sensitiviteit hebben voor het ontdekken van een geriatrisch profiel, maar nog belangrijker, op zich ook functionele achteruitgang en sterfte voorspellen bij kankerpatiënten.

Geriatrische evaluatie dient de volgende domeinen te omvatten aangezien in al deze domeinen regelmatig problemen worden gezien bij kankerpatiënten: Sociale status/ondersteuning, functionele status, vermoeidheid, comorbiditeit, cognitie, mentale toestand, geriatrische syndromen (dementie, delirium, vallen, incontinentie, osteoporosis of spontane fracturen, polyfarmacie, doorligwonden, sarcopenie). Er zijn verschillende instrumenten beschikbaar om deze parameters te evalueren, en de keuze van de instrumenten kan afhangen van de lokale situatie en samenwerkingen.

Heel belangrijk is dat deze geriatrische evaluatie ook gevolgd wordt door 'geriatrische' interventies voor de ontdekte problemen; inschakeling van sociaal assistent, dietiste, ergotherapeut, doorverwijzing naar geheugen- of valkliniek, ... dienen zodig te gebeuren, bij voorkeur ingebed in de bestaande geriatrische zorgpaden. Een grote uitdaging is om geriatrische evaluatie en interventies in te bouwen in je dagelijkse praktijk en de oncologische gezondheidszorg. Verschillende modellen zijn beschreven in de literatuur. In België wordt vooral gewerkt met (ambulante) geriatrische supportteams die 'buiten de geriatrische omgeving, maar binnen de oncologie omgeving' geriatrische evaluatie doen bij de oudere kankerpatienten, en de behandelende oncologen advies verstrekken. Sommige landen werken ook met gespecialiseerd geriatrische oncologie eenheden, met als voordeel dat de geriatrische expertise geconcentreerd is, maar met het nadeel dat maar een klein deel patienten bereikt kunnen worden. Er zijn geen vergelijkende data beschikbaar naar uitkomst tussen de verschillende modellen van geriatrische evaluatie in de oncologie. In elk geval wordt interactie met multidisciplinaire geriatrische teams (voor geselecteerde patienten) sterk aanbevolen.

### Conclusie

Artsen zich (meer) bewust moeten zijn van ouderdomsgerelateerde/geriatrische aspecten in de oncologie. Geriatrische evaluatie detecteert vele problemen, voorspelt overleving en toxiciteit, en beïnvloedt therapiekeuze. Implementatie van geriatrische evaluatie en geriatrische interventies is een uitdaging, maar het uiteindelijke doel is dat de zorg voor oudere kankerpatienten verbetert!

### Referentie

H. Wildiers, P. Heeren, M. Puts, E. Topinkova, M. Janssen-Heijnen, M. Extermann, C. Falandry, A. Artz, E. Brain, G. Colloca, J. Flamaing, T. Karnakis, C. Kenis, R. Audisio, S. Mohile, L. Repetto, B. Van Leeuwen, K. Milisen, A. Hurria. SIOG consensus on Geriatric Assessment in older cancer patients. J Clin Oncol (on invitation, will be published early 2014 in a special edition of J Clin Oncol on cancer and ageing).

## Behandeling van coloncarcinoom bij ouderen

*Dr. Johanneke Portielje, internist-oncoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag*

Op dit moment is bijna 40% van de patienten met coloncarcinoom ouder dan 75 jaar. Omdat het percentage 75-plussers in Nederland door de vergrijzing in 30 jaar naar verwachting zal verdubbelen, zal het aantal ouderen met coloncarcinoom toenemen.

Behandelaars staan voor de uitdaging om voor oudere patienten met comorbiditeit en verminderde fysiologische reserves een optimaal geïndividualiseerd behandelplan te maken. De gerandomiseerde klinische studies die de basis vormen voor de huidige richtlijnen voor de behandeling van coloncarcinoom dragen slechts beperkt bij aan de kennis over effectiviteit en bijwerkingen in de algemene oudere populatie. In de studies heeft een op vitaliteit geselecteerde populatie ouderen deelgenomen en bovendien is uit de gepubliceerde resultaten vaak niet te extrapoleren wat effectiviteit en toxiciteit voor de deelnemende ouderen waren. In Nederland vormt de kankerregistratie een belangrijke bron van informatie over de uitkomsten en de behandeling van coloncarcinoom bij ouderen in de algemene populatie. Gegevens uit de kankerregistraties laten zien dat de overleving na coloncarcinoom in de loop van de tijd duidelijk verbeterd is, maar afneemt met het stijgen van de leeftijd. Boven 75 jaar is de overleving sinds de 90-er jaren slechts beperkt verbeterd. Enerzijds kan onderbehandeling van vitale ouderen een rol spelen voor het achterblijven van overlevingswinst. Anderzijds zou er overbehandeling van kwetsbare ouderen kunnen zijn met oversterfte door concurrerende doodsoorzaken. Tenslotte heeft een deel van de ouderen grote andere gezondheidsproblemen, die zozeer op de voorgrond staan dat het beloop van het coloncarcinoom geen wezenlijke impact heeft op de overleving. In de loop van de tijd nam het aantal ouderen met coloncarcinoom en geregistreerde comorbiditeit toe van ongeveer 60 tot 80%. Vooral cardiovasculaire ziekten en hypertensie stegen fors. Hoewel dit samen kan hangen met verbeterde registratie kunnen veroudering en Life style veranderingen ook een rol spelen.

Bij oudere patienten met coloncarcinoom is een zeer hoge 1-jaars mortaliteit gezien na curatieve resectie: maar liefst 21% van de patienten van 75 jaar en ouder overleed in het eerste jaar na operatie. Hogere ASA score, toename van comorbiditeit en het ondergaan van een spoedoperatie waren geassocieerd met hogere sterfte en het optreden van complicaties.

Adjuvante behandelingen zijn in de loop van de tijd geleidelijk toe genomen: Terwijl in 1995 slechts 6% van de patienten van 75 tot 80 jaar en stadium III coloncarcinoom behandeld werd met adjuvante chemotherapie, was dat in 2010 bij bijna 50% het geval. Recent is er echter weer een geringe daling ingezet.

### Hoe kan de behandeling van coloncarcinoom bij ouderen verder verbeteren?

Om postoperatieve sterfte terug te dringen wordt algemeen ingezet op verdere verbetering van peroperatief proces en begeleiding. Een geriatrische evaluatie kan bijdragen aan het herkennen van bijkomende gezondheidsproblemen waarvoor interventie nodig is. Daarnaast kan een geriatrische evaluatie helpen om patienten te onderscheiden die ofwel nog een korte resterende levensduur hebben, ofwel een zeer hoog risico op ernstige operatieve complicaties, zodat een aangepaste behandeling of uitsluitend een palliatieve behandeling overwogen moet worden. Indien er een indicatie voor adjuvante behandeling is moet de besluitvorming omtrent deze behandeling niet op grond van leeftijd alleen plaats vinden. Op 75 jarige leeftijd is de gemiddelde levensverwachting nog 10 jaar, maar een kwart van de 75 jarigen leeft zelfs nog ongeveer 15 jaar. Het is dus van belang niet alleen de belastbaarheid en het risico op bijwerkingen voor een individuele patient te beoordelen maar daarnaast een inschatting te maken of de patient lang genoeg zal leven om risico op een ziekte recidief te lopen en dus van de behandeling kan profiteren.



## De rol van stamcellen bij het ontstaan van kanker

*Dr. Wim de Lau, senior onderzoeker, Hubrecht Instituut, Utrecht*

Om het ontstaan van darmkanker te kunnen begrijpen is het nodig eerst een idee te krijgen van de opbouw van het darmepitheel, de dynamiek van de voortdurende zelfvernieuwing en de daaraan ten grondslag liggende krachten. Precies diezelfde stuwende motor namelijk, is verantwoordelijk voor het proces van darmkanker.

De darmbekleding, ofwel darmepitheel, vormt een eenlagige afscheiding tussen de chemisch gezien ongunstige omstandigheden in het lumen van de darm en het omliggende weefsel. Het wordt iedere vijf dagen compleet vernieuwd. Daarmee is het in het lichaam de kampioen van de celdeling. Het is opgebouwd uit zichzelf eindeloos herhalende units die bestaan uit darmvlokken (Villi) en zgn crypten van Lieberkühn (Figuur 1). De villi bevatten de gedifferentieerde cellen, enterocyten, die in staat zijn voedsel te verwerken en nutriënten op te nemen. De villus vorm zorgt er voor dat het totale oppervlak waaraan deze processen plaats vinden enorm is. Het villus epitheel bevat enkele typen accessoire cellen, zoals Goblet cellen die een slijmlaag in de darm verzorgen, en entero-endocriene cellen die een aantal hormonen uitscheiden die dit proces helpen regelen. In de crypten vindt de celdeling plaats die voor vernieuwing van het gehele weefsel zorgt. Aan de basis van dit proces, en van de crypt zelf, bevinden zich stamcellen. Deze smalle onopvallende cellen zijn voor het eerst gezien door Leblond zo'n 35 jaar geleden. De belangstelling voor hen vervaagde daarna maar maakte onlangs een revival. Ze worden meestal **Crypt Base Columnar** cellen genoemd, en ik zal verder ook zo naar ze verwijzen. Ze worden omgeven door Paneth cellen. Alhoewel deze langlevende cellen een afweerfunctie uitvoeren, blijken ze ook een "niche" functie te hebben voor de CBC cellen. Deling van deze stamcellen genereert zgn TA (Transit Amplifying) cellen die zeer snel delen en daarmee het grootste deel van de zelfvernieuwende activiteit voor hun rekening nemen.

Het proces van regeneratie van het darmepitheel, gedraagt zich als het ware als een transportband. Nieuw gevormde cellen in de crypten verhuizen/migreren geleidelijk omhoog richting Villus. Op de grens van dat gebied aangekomen ondergaan ze differentiatie; meestal richting enterocyt dus, meer sporadisch richting Goblet cel, Enteroendocriene cel, of Paneth cel. Deze cellen vervolgen hun weg naar de top van de villus waar ze uiteindelijk sterven. De trip vanaf CBC naar de top van de villus duurt dus zo'n vijf dagen, waarvan een kleine vier dagen besteed wordt aan het vervullen van de darmfunctie.

Het in stand houden, en delen van de CBC cellen, wordt geregeld door de Wnt signaleringsroute (Figuur 2). Het is een evolutionair gezien zeer oud mechanisme. Zelfs de meest eenvoudige dieren, zoals zakpijpjes op de bodem van de zee maken er al gebruik van. De vroeg embryologische stadia van alle dieren worden er door geregeld. Het proces van signaleren begint met het uitscheiden van het Wnt eiwit door de Paneth cellen. De naastliggende CBC cellen vangen dit eiwit op via een zgn Frizzled receptor en LRP5/6 hulpreceptor. Deze herkenning die plaats vindt aan de plasmamembraan, de buitengrens van de cel, heeft grote gevolgen voor de gen activiteit in de kern van dezelfde signaal ontvangende CBC cel. De verwerking van het Wnt-Frizzled/LRP signaal richting kern is complex, maar beoogt de concentratie van het  $\beta$ -catenine eiwit te regelen. Gek genoeg wordt dit eiwit door de CBC cel continu aangemaakt, maar bij het uitblijven van Wnt binding aan de buitenzijde van de cel ook onmiddellijk weer afgebroken. Voor het afbreken van  $\beta$ -catenine heeft de CBC cel een apart complex, het zgn destructie complex. Dit bevat enkele hoofdcomponenten; APC en het enzym GSK3- $\beta$ . Vers gemaakt  $\beta$ -catenine wordt bewerkt door het GSK3- $\beta$ . Deze bewerking, een fosforylering, zorgt er voor dat  $\beta$ -catenine wordt afgevoerd en afgebroken. In een cel die geen Wnt signalering ondergaat wordt daarom geen  $\beta$ -catenine gezien. Het cruciale moment van Wnt signalering is dat bij Wnt binding aan de buitenzijde van de cel, het destructiecomplex onmiddellijk wordt stil gelegd. Het gevolg is dat vers gemaakt  $\beta$ -catenine niet meer wordt afgebroken. De concentratie in de cel loopt daarom sterk op en het treedt de kern van de cel binnen. Chromosomale genactiviteit wordt geregeld door allerlei eiwitten die aan regelsequenties voor die genen binden. TCF eiwitten doen dit in de kern van Wnt actieve cellen. De TCF eiwitten kunnen dit echter enkel in samenwerking met  $\beta$ -catenine. Dat bleek nu een van de grote geheimen van Wnt signalering. Samengevat houdt het in dat Wnt binding aan Frizzled/LRP positieve stamcellen leidt to oplopen van de concentratie van  $\beta$ -catenine in de cel. In de kern leidt binding ervan aan de TCF transcriptiefactor voor het in beweging zetten van een programma van zo'n 80 Wnt genen. Een aantal hiervan is betrokken bij celdeling, zoals het beroemde c-myc gen.



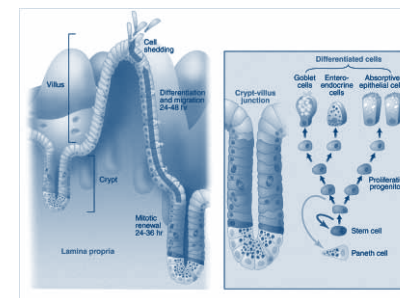
Darmkanker ontstaat, als gevolg van fouten in dit regelsysteem. Veruit de meest voorkomende fout is een mutatie in het zgn APC gen. Bij ongeveer 80% van darmkanker ontstaat door toeval een genetisch foutje in een van de APC allelen en gaat het tweede allel verloren om uiteenlopende redenen (LOH, Loss Of Heterozygosity). Het destructiecomplex voor  $\beta$ -catenine kan niet werken zonder een goed werkend APC eiwit. Ook bij afwezigheid van Wnt binding aan de buitenkant van de cel zal de  $\beta$ -catenine concentratie nu oplopen en het programma van 80 Wnt target genen blijvend activeren. Een tweede belangrijke reden voor het ontwikkelen van darmkanker zijn mutaties in het gen voor  $\beta$ -catenine zelf, specifiek op plaatsen waar het gemodificeerd moet worden door GSK3- $\beta$ . Ook nu blijft  $\beta$ -catenine afbraak uit met dezelfde gevolgen als gezien voor APC mutaties. Hetzelfde proces dat normaal gesproken dus de CBC cellen activeert, is betrokken bij darmkanker. Precies die genen zijn actief in darmkankercellen die in het normale weefsel expressie vertonen in de crypt cellen. Het verschil is nu dat het 80 genen programma bij de darmkankerstellen ongeremd actief is.

Het belang van een goede strekte regeling van het Wnt signaal in de CBC cellen is de laatste jaren heel erg duidelijk geworden. De eerste opwinding ontstond door het inmiddels beroemd geworden eiwit, Lgr5. Wellicht geen wervende naam, maar een zeer belangrijk eiwit aanwezig ook in de plasmamembraan van CBC cellen. Het bleek tevens een van die "80 Wnt genen" te zijn. Muizemodellen hebben aangetoond dat het uitsluitend voor komt in CBC cellen. Ook volwassen stamcellen in vele andere weefsels blijken Lgr5 expressie te hebben. Het bleek de receptor te zijn voor R-spondin, een sterke groeifactor voor de darm (2005). Een jaar eerder werd in de kikker *Xenopus* al gezien dat het een hele sterke, extracellulaire, stimulator is van Wnt signalen. In 2011 toonden we aan dat R-spondin aan Lgr5 bindt. Nog twee eiwitten, beiden ook uit de 80 genen groep, bleken juist betrokken bij het dempen van het Wnt signaal. Ook deze eiwitten, RNF43 en ZNRF3, bevinden zich in de celmembraan van de CBC cellen. Zonder details te geven van de werkwijze van al deze eiwitten is hun onderlinge samenwerking verbluffend fraai. Aanwezigheid van RNF43/ZNRF3 doet het Frizzled/LRP complex van het membraan verdwijnen. Het wnt signaal neemt daarmee evenredig af. Uitschakelen van deze genen in muizemodellen, doet het Wnt signaal zodanig oplopen dat darmkanker geïnitieerd wordt. Inmiddels zijn een aantal RNF43 mutaties gezien in diverse menselijke tumoren. Tot verrassing van velen nu bleek de R-spondin/Lgr5 gemedieerde versterking van Wnt signalering gebaseerd op het uitschakelen van RNF43/ZNRF3. Het Wnt geïnitieerde signaal in de CBC cellen blijkt dus nauwkeurig gebalanceerd te worden, via de hoeveelheid Frizzled receptor op het oppervlak. RNF43/ZNRF3 doen die afnemen, Lgr5/R-spondin doen die juist toenemen. Angenomen moet worden dat dit evolutionair ontwikkelde, fijnzinnige feed-back regelmechanisme, nodig was om volwassen stamcellen via Wnt efficiënt te laten delen zonder dat zij hyperactief zouden worden.

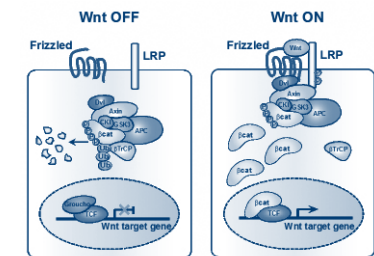
De herkenning van Lgr5 als marker van volwassen stamcellen, en de beschikbaarheid van de groeifactor R-spondin hebben geleid tot de mogelijkheid om functionele Villus/Crypt units in vitro eindeloos te laten reproduceren. Deze zgn organoids of miniguts kunnen afgeleid zijn van single Lgr5-stamcellen uit de muizedarm. Identieke organoids kunnen nu gegroeid worden van menselijk darmweefsel. Bovendien kunnen ook organoids gegroeid worden van colon carcinoma weefsel. In een grootschalig project worden nu organoids in kweek gebracht van darmkankerpatienten samen met organoids uit normaal darmweefsel van dezelfde patiënt. Vergelijkend genoom onderzoek (exome sequencing) zal aantonen welke initierende mutaties verantwoordelijk bleken voor de adenoma vorming, maar met name welke mutaties dit benigne stadium naar het carcinoma stadium brengen. De mogelijkheid tumorweefsel direct uit de patiënt in kweek te brengen schept ook de gelegenheid nieuwe medicijnen in vitro te testen. Deze benadering zal het op de langere termijn mogelijk maken om behandeling van colon carcinoma volledig af te stemmen op patientspecifieke combinaties van genetische veranderingen.

## Referenties

- Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H (2007) Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 449(7165): 1003-1007
- Carmon KS, Gong X, Lin Q, Thomas A, Liu Q (2011) R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(28): 11452-11457
- de Lau W, Barker N, Low TY, Koo BK, Li VS, Teunissen H, Kujala P, Haegebarth A, Peters PJ, van de Wetering M, Stange DE, van Es JE, Guardavaccaro D, Schasfoort RB, Mohri Y, Nishimori K, Mohammed S, Heck AJ, Clevers H (2011) Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling. *Nature* 476(7360): 293-297
- Glinka A, Dolde C, Kirsch N, Huang YL, Kazanskaya O, Ingelfinger D, Boutros M, Cruciat CM, Niehrs C (2011) LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/beta-catenin and Wnt/PCP signalling. *EMBO Rep* 12(10): 1055-1061
- Kim KA, Kakitani M, Zhao J, Oshima T, Tang T, Binnerts M, Liu Y, Boyle B, Park E, Emtage P, Funk WD, Tomizuka K (2005) Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium. *Science* 309(5738): 1256-1259
- Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstein B, Clevers H (1997) Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 275(5307): 1784-1787
- Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW (1997) Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 275(5307): 1787-1790
- Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P (1993) Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 262(5140): 1731-1734
- Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, Van den Brink S, Van Houdt WJ, Pronk A, Van Gorp J, Siersema PD, Clevers H (2011a) Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 141(5): 1762-1772
- Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H (2009) Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 459(7244): 262-265
- Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW (1993) Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* 262(5140): 1734-1737
- van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H (2002) The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 111(2): 241-250
- Van der Flier LG, Sabates-Bellver J, Oving I, Haegebarth A, De Palo M, Anti M, Van Gijn ME, Suijkerbuijk S, Van de Wetering M, Marra G, Clevers H (2007) The Intestinal Wnt/TCF Signature. *Gastroenterology* 132(2): 628-632



Figuur 1



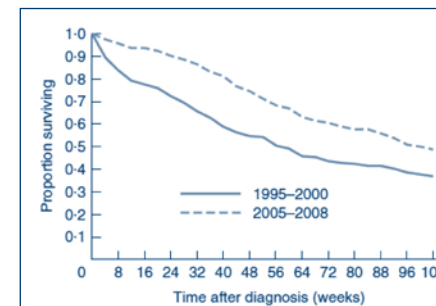
Figuur 2



## Welke patiënten profiteren van concentratie van oncologische zorg?

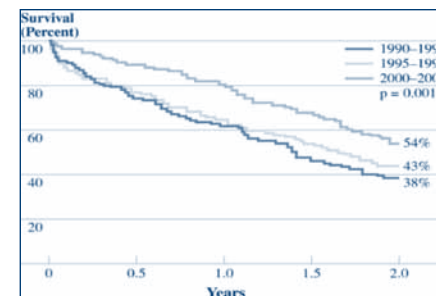
Dr. Valery Lemmens, Epidemioloog, IKZ, Eindhoven

Inmiddels is er geen discussie meer over het nut van het centreren van laag-volume complexe chirurgisch-oncologische behandelingen. In het afgelopen decennium zijn in Nederland de chirurgische behandelingen van onder meer pancreas- en slokdarmcarcinoom succesvol gecentraliseerd. Verschillende studies hebben aangetoond dat deze centralisatie een positief effect heeft gehad op de mortaliteit op korte en lange termijn. Zo nam in Nederland tussen 2004 en 2009 het aandeel patiënten behandeld in een hoog-volume centrum (minimaal 20 ingrepen per jaar) toe van 53% tot 91%, en halveerde in diezelfde periode de ziekenhuissterfte van 10% tot 5%.<sup>1</sup> In het zuiden van het land leidde concentratie van pancreaschirurgie in 3 centra tot een afname in de mortaliteit van 24% in de jaren 90 van de vorige eeuw, tot 4% in de periode 2005-2008.<sup>2</sup> Naast een daling in de operatiemortaliteit leidde deze concentratie van zorg tot een significante verbetering van de 2-jaarsoverleving na operatie, van 38% tot 49% (figuur 1).



Figuur 1. Tweejaarsoverleving na resectie pancreascarcinoom, in de periode 1995-2000 en 2005-2008 (Integraal Kankercentrum Zuid).

Ook de centralisatie van chirurgie voor het slokdarmcarcinoom heeft geleid tot verbetering in zowel de korte als de langtermijn uitkomsten. In de regio Leiden had succesvolle centralisatie eind jaren 90, begin jaren 2000 tot gevolg dat de mortaliteit daalde van 12% tot 4%, en de tweejaarsoverleving steeg van 38% tot 54% (figuur 2).<sup>3</sup> Recentere Nederlandse studies bevestigden deze positieve effecten van concentratie van chirurgie voor het slokdarmcarcinoom<sup>4, 5</sup>.



Figuur 2. Tweejaarsoverleving na resectie slokdarmcarcinoom, in de periode 1990-2004 (Integraal Kankercentrum West).

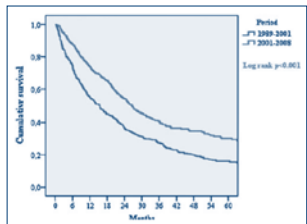
Een groot deel van de patiënten met een pancreas- of slokdarmcarcinoom is ouder dan 70 jaar op het moment van diagnose. Er is een duidelijke relatie tussen leeftijd en operatiemortaliteit, zoals afgebeeld in figuur 3 (slokdarmcarcinoom).<sup>6</sup>

Samenvattingen voordrachten  
Vrijdag 22 november 2013



Figuur 3. Postoperatieve mortaliteit na resectie slokdarmcarcinoom, 2005-2010, Integraal kankercentrum Zuid.

In theorie zou de oudere patiënt dus het meest kunnen profiteren van betere zorg door concentratie daarvan. Is dat in de praktijk ook zo? In een studie van Faiz et al bleken de resectiepercentages bij slokdarmcarcinoompatiënten van 75 jaar of ouder in Nederland te zijn toegenomen tussen 1989 en 2008, van 9% tot 13%, en in het bijzonder bij de groep van 75-79 jaar, van 45% tot 55%.<sup>7</sup> De vijfjaarsoverleving in de groep geopereerde oudere patiënten nam in dezelfde periode toe van 16% tot 30% (figuur 4). Een duidelijke verbetering in de overleving van deze kwetsbare patiëntengroep, samenhangend met centralisatie van slokdarmchirurgie.



Figuur 4. Vijfjaarsoverleving na resectie slokdarmcarcinoom in Nederland, patiënten 75 jaar en ouder, 1989-2008.

Een groep patiënten van wie is aangetoond dat zij minder vaak doorverwezen worden voor een curatieve behandeling zijn patiënten met een lagere sociaal-economische status, ook na correctie voor factoren zoals comorbiditeit.<sup>8</sup> Waarschijnlijk speelt de arts-patiënt communicatie hier een rol. Het lijkt erop dat de groep patiënten met een hogere sociaal-economische status meer kan profiteren van

concentratie van zorg. Ook speelt het ziekenhuis van diagnose een belangrijke rol in hoeverre een patiënt daadwerkelijk wordt doorverwezen naar een centrumziekenhuis. In het zuiden van het land werden bij het slokdarmcarcinoom grote verschillen in doorverwijzing gevonden, per diagnoseziekenhuis variërend van 33% tot 67%, een verschil dat ook na correctie voor patiënt- en tumorkenmerken overeind bleef (Koeter M et al, aangeboden ter publicatie).

Voor de medisch-oncologische patiënt is het bewijs dat concentratie van zorg voor relatief zeldzame aandoeningen leidt tot minder complicaties en betere overleving minder duidelijk dan bij laag-volume chirurgische behandelingen. Voor onder andere het gemetastaseerd melanoom zijn in Nederland op dit moment duidelijke afspraken gemaakt in welke centra de behandeling plaats kan vinden, op basis van de zeldzaamheid van de aandoening, de potentieel ernstige bijwerkingen, en de hoge kosten van de behandeling. Momenteel lopen er enkele studies in Nederland welke de volume-uitkomst relatie voor palliatief behandelde patiënten bestuderen.

1. de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg* 2010;99(3):404-10.
2. Lemmens VE, Bosscha K, van der Schelling G, Brenninkmeijer S, Coebergh JW, de Hingh IH. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. *Br J Surg* 2010;98(10):1455-62.
3. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1789-98.
4. van de Poll-Franse LV, Lemmens VE, Roukema JA, Coebergh JW, Nieuwenhuijzen GA. Impact of concentration of oesophageal and gastric cardia cancer surgery on long-term population-based survival. *Br J Surg*;98(7):956-63.
5. Dikken JL, Wouters MW, Lemmens VE, et al. Influence of hospital type on outcomes after oesophageal and gastric cancer surgery. *Br J Surg*;99(7):954-63.
6. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg Oncol*;20(2):371-80.
7. Faiz Z, Lemmens VE, Siersema PD, et al. Increased resection rates and survival among patients aged 75 years and older with esophageal cancer: a Dutch nationwide population-based study. *World J Surg*;36(12):2872-8.
8. Bus P, Aarts MJ, Lemmens VE, et al. The effect of socioeconomic status on staging and treatment decisions in esophageal cancer. *J Clin Gastroenterol*;46(10):833-9.

## Effecten van fysieke activiteit bij kanker

Dr. Anne May, epidemioloog, UMC Utrecht

In deze presentatie worden de effecten van fysieke activiteit voor en na de kankerdiagnose besproken.

### Fysieke activiteit en kanker preventie:

Voor fysieke activiteit geldt dat personen die actief zijn een 20-30% lager risico hebben op het krijgen van verschillende vormen van kanker vergeleken met inactieve personen. De sterkste verbanden worden gevonden voor postmenopauzaal borstkanker, colon en endometrium kanker. In 2007 heeft het "World Cancer Research Fund" gebaseerd op de voorhanden evidentie leefstijl richtlijnen (bewegen en voeding) gelanceerd ter preventie van kanker (<http://www.wcrf.nl/kankerpreventie/aanbevelingen.php>). Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat personen die de richtlijnen naleven een lager risico hebben op het krijgen van de meeste vormen van kanker (Romaguera et al. 2013). Ook blijkt het risico op sterfte aan kanker verlaagd (Vergnaud et al. 2013).

### Fysieke activiteit en kanker prognose en sterfte

De eerste grote studies naar het verband tussen lichamelijke activiteit en kanker sterfte werden enkele jaren geleden gepubliceerd (Holmes et al. 2005; Meyerhardt et al. 2006). Inmiddels is het onderzoek voor borst- en darmkanker samengevat in meta-analysen en zijn er enkele studies naar overleving bij patiënten met prostaatkanker uitgevoerd (Ibrahim EM and Al-Homaidh, 2011; Ye I 2013; Kenfield et al. 2011). Uit deze cohort studies blijkt dat patiënten die voor en/of na de diagnose lichamelijk actief zijn (b.v. 3/wk 1 uur matig intensief wandelen) een lager risico op recidief en sterfte aan kanker hebben. Deze resultaten zouden echter nog in gerandomiseerde studies bevestigd moeten worden.

### Fysieke activiteit en ziekte en behandelings-gerelateerde bijwerkingen

Patiënten met kanker die tijdens of na de behandeling een fysiek trainingsprogramma volgen rapporteren lagere vermoeidheid, verbeterde fitness en lichaamssamenstelling, verminderde angst en depressie en een verbeterde kwaliteit van leven vergeleken met patiënten die niet trainen (Fong et al. 2012; Cramp and Byron-Daniel 2013). Er werden geen negatieve effecten van de training op het ontwikkelen van lymfoedeem gevonden. De meeste gerandomiseerde studies tot nu toe werden echter bij patiënten met borstkanker uitgevoerd. In de presentatie wordt ook ingegaan op mogelijke mechanismen van de positieve effecten van bewegen. Ook worden lopende studies en de richtlijn "Oncologische revalidatie" (<http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/onco%20rev/richtlijn%20onc%20rev%20versie%20150311%20voor%20autorisatie.pdf>) besproken en de focus van vervolgonderzoek.

### Aanbevolen literatuur referenties:

- Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, Romieu I, Jenab M, Slimani N, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Perquier F, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, von Rüsten A, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Overvad K, Quirós JR, Gonzalez CA, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Key TJ, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Masala G, Vineis P, Tumino R, Sieri S, Panico S, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Wirfält E, Manjer J, Johansson I, Hallmans G, Skeie G, Benjaminsen Borch K, Parr CL, Riboli E, Norat T. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):150-63. doi: 10.3945/ajcn.111.031674.
- Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Romieu I, Freisling H, Ferrari P, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dartois L, Li K, Tikk K, Bergmann MM, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Redondo ML, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe F, Trichopoulou A, Orfanos P, Trichopoulos D, Masala G, Sieri S, Tumino R, Vineis P, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, May A, Wirfält E, Sonestedt E, Johansson I, Hallmans G, Lund E, Weiderpass E, Parr CL, Riboli E, Norat T. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study. *Am J Clin*

Nutr. 2013 May;97(5):1107-20. doi: 10.3945/ajcn.112.049569.

- Holmes et al. (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA;293(20):2479-86.
- Meyerhardt et al. (2006) Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 24(22):3527-3534.
- Ibrahim EM, Al-Homaidh A (2011) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol 28(3):753-765
- Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. (2013) Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A Meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer. doi: 10.1002/ijc.28208
- Kenfield SA, et al. (2011) Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. J Clin Oncol 29(6):726-732
- Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cerin E, Chan WY, Leung IP, Lam SH, Taylor AJ, Cheng KK. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2012 Jan 30;344:e70. doi: 10.1136/bmj.e70.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub3.
- Buffart LM, Ros WJ, Chinapaw MJ, Brug J, Knol DL, Korstjens I, van Weert E, Mesters I, van den Borne B, Hoekstra-Weebers JE, May AM. Mediators of physical exercise for improvement in cancer survivors' quality of life. Psychooncology. 2013 Oct 14. doi: 10.1002/pon.3428.
- Steins Bisschop CN, Velthuis MJ, Wittink H, Kuiper K, Takken T, van der Meulen WJ, Lindeman E, Peeters PH, May AM. Cardiopulmonary exercise testing in cancer rehabilitation: a systematic review. Sports Med. 2012 May 1;42(5):367-79. doi: 10.2165/11598480-000000000-00000.

## Wat is de evidence-based behandeling van lymfoedeem (ontwikkeld na behandeling van kanker)?

Dr. Nele Devoogdt, UZ Leuven

### Inleiding

Lymfoedeem is een oedeem, veroorzaakt door een gedaalde transportcapaciteit van het lymfestelsel. Bovenop deze gedaalde transportcapaciteit is er soms ook een toename van de belasting op het lymfestelsel, door bijvoorbeeld een ontstekingsproces.<sup>1, 2</sup> Het klinisch onderzoek van een lymfoedeem gebeurt aan de hand van anamnese, inspectie, palpatie, volumemeting en medische beeldvorming (echografie en scintigrafie).<sup>3</sup>

### Behandeling van lymfoedeem

De 'International Society of Lymphology' stelt dat een lymfoedeem via de Decongestieve Lymfatische Therapie behandeld moet worden.<sup>3</sup> Additioneel aan de Decongestieve Lymfatische Therapie kan Pneumatische Compressietherapie en lymftaping toegepast worden. Verschillende systematische literatuurstudies hebben de effectiviteit van de conservatieve behandeling van kanker-gerelateerd lymfoedeem besproken.<sup>4-7</sup> Hierna volgt de bespreking van de verschillende behandelmodaliteiten

De *Decongestieve Lymfatische Therapie* (DLT) bestaat uit twee fasen.<sup>3</sup> De eerste fase, ook de intensieve fase genoemd, heeft tot doel het lymfoedeem maximaal te reduceren. De intensieve behandeling wordt toegepast zolang er pitting aanwezig is en er bijgevolg oedeemreductie is. Deze fase duurt gemiddeld vier weken. In deze fase wordt huidverzorging toegepast, manuele lymfedrainage uitgevoerd, een meerlagig bandage aangebracht en oefeningen uitgevoerd. Na de intensieve fase start onmiddellijk de onderhoudsfase. Deze heeft tot doel de bekomen reductie zoveel mogelijk te behouden. In deze fase wordt de huidverzorging toegepast, voert de patiënt oefeningen uit en moet de patiënt een therapeutische kous dragen. Sommige patiënten krijgen in de onderhoudsfase eveneens een reeks behandelingen manuele lymfedrainage. Geen enkele RCT heeft het effect van DLT ter behandeling van arm of been lymfoedeem onderzocht. Didem et al<sup>8</sup> heeft echter wel aangetoond dat DLT uitgevoerd door een ervaren therapeut een grotere oedeemreductie geeft dan een standaard programma uitgevoerd door de patiënt zelf.

De *huidverzorging* heeft een tweevoudig doel: enerzijds wil men infecties ter hoogte van de huid vermijden en anderzijds beoogt men de conditie van de huid te behouden/verbeteren. Patiënten moeten verwondingen van de huid vermijden en indien er toch een wondje ontstaat moeten ze dit onmiddellijk ontsmetten. Verder moeten ze, bij droge huid, dagelijks hun huid hydrateren.<sup>9</sup> Er bestaat geen RCT over het effect van huidzorg ter behandeling van lymfoedeem.

Tijdens de *manuele lymfedrainage* (MLD) worden handbewegingen uitgevoerd ter hoogte van lymfeklieren en lymfevaten. Het doel van lymfedrainage is het lymfetransport te stimuleren, de stuwning van oedeem proximaal van de windel of kous te verminderen en fibrotisch weefsel te verminderen. Over het effect van MLD ter behandeling van arm lymfoedeem (ontwikkeld na borstkanker) is er een contradictie in de literatuur: Andersen et al<sup>10</sup> en McNeely et al<sup>11</sup> vermelden dat MLD geen additief effect heeft op de overige onderdelen van DLT. Williams et al<sup>12</sup> en Johansson et al<sup>13</sup> vermelden dat MLD wel een additief effect heeft. Er bestaat geen RCT over het effect van MLD ter behandeling van lymfoedeem van het onderste lidmaat.

Een *meerlagig bandage* creëert een lage rustdruk en een hoge werkdruk. Het veroorzaakt een toename van de weefseldruk waardoor de capillaire filtratie daalt en het stimuleert het lymfetransport. De bandage wordt in meerdere lagen aangebracht: eerst wordt een katoenen kous aangebracht om de huid te beschermen, vervolgens kan een tussenstof zoals watten of een foam gebruikt worden om het oedeem plat te strijken of de druk onder de windel te wijzigen en tot slot worden niet-elastische windels in meerdere lagen aangebracht. Het is belangrijk dat de druk distaal hoger is dan proximaal. Badger et al<sup>14</sup> hebben in hun studie 34 patiënten met unilateraal arm of been lymfoedeem gedurende 18 dagen behandeld met een meerlagig bandage en ze kregen daarna een therapeutische kous. De andere patiënten (n=49) kregen onmiddellijk een therapeutische

kous. Na 18 dagen vertoonden de patiënten met een bandage een significant hogere oedeemreductie dan degenen zonder bandage (34% versus 10%). Na 6 maanden was dit verschil nog steeds significant. Sinds kort bestaat er een nieuw soort bandage voor patiënten met lymfoedeem, namelijk Coban. Het Coban compressiemateriaal wordt geacht dunner en comfortabeler te zijn, wat zorgt voor meer onafhankelijkheid en bewegingsmogelijkheid. Het Coban compressiesysteem bestaat uit een comfortzachtel en een zelfklevende compressiezachtel. De comfortlaag wordt zonder spanning aangebracht, de compressielaag wordt onder rek aangebracht. Moffatt et al<sup>15</sup> vergeleken de effectiviteit en gebruiksvriendelijkheid van Coban met een meerlagig bandage bij 82 patiënten met arm of been lymfoedeem. Coban had, in vergelijking met het bandage, dezelfde oedeemreductie bij arm lymfoedeem en een grotere oedeemreductie bij patiënten met been lymfoedeem (niet significant verschillend).

Patiënten moeten eveneens *oefeningen* uitvoeren ter behandeling van lymfoedeem. Het is een combinatie van dynamische en ademhalingsoefeningen. Tijdens het uitvoeren van de oefeningen moeten ze een bandage of therapeutische kous dragen. Op deze manier wordt het lymftransport gestimuleerd. Moseley et al<sup>16</sup> hebben 24 borstkankerpatiënten met lymfoedeem een combinatie van ademhalingsoefeningen met armbewegingen laten uitvoeren (2 maal per dag gedurende 10 min) en 28 borstkankerpatiënten met lymfoedeem geen behandeling gegeven. Na 1 maand vertoonden de patiënten met oefeningen een oedeemreductie van 9% (versus 0% zonder oefeningen) ( $p > 0.01$ ).

De *therapeutische kous* wordt gedragen tijdens de onderhoudsfase en heeft tot doel de bekomen oedeemreductie te behouden, door de capillaire filtratie te verminderen en het lymftransport te stimuleren. Er bestaat geen RCT die het effect van het dragen van een therapeutische kous heeft onderzocht tijdens de onderhoudsbehandeling van (arm of been) lymfoedeem. Daarentegen zijn er wel twee RCTs die het effect onderzocht hebben van het dragen van een therapeutische armkous ter reductie van het oedeemvolume, bij 25 borstkankerpatiënten met arm lymfoedeem<sup>17</sup> en een beenkous bij 56 patiënten met Kaposi sarcoom en been lymfoedeem.<sup>18</sup> In beide studies was het dragen van een therapeutische kous geassocieerd met een grotere oedeemreductie.

Bij *lymfetaping*, wordt een rekbare tape op de huid aangebracht, waardoor de huid gelift wordt. Het effect van lymfetaping op het verminderen van arm of been lymfoedeem is niet onderzocht. Tsai et al<sup>19</sup> vergeleken bij 41 borstkankerpatiënten met arm lymfoedeem, als onderdeel van DLT, het effect van meerlagig windelen met lymfetaping. De groep met windelen vertoonde 17% grote afname van het oedeemvolume, dan de groep met lymfetaping. Dit verschil was echter niet significant. De lymfetaping gaf in vergelijking met de bandage wel meer comfort, waardoor het ook langere duur gedragen werd.

Tijdens pneumatische compressietherapie wordt een mouw die uit meerdere kamers bestaat van distaal naar proximaal opgeblazen. Zo wordt het oedeem naar proximaal gestuwd. Dini et al<sup>20</sup> en Szuba et al<sup>21</sup> hebben aangetoond dat pneumatische compressietherapie effectief is ter behandeling van arm lymfoedeem (ontwikkeld na borstkanker). In de studie van Szuba et al<sup>21</sup> bleef het verschil in oedeemreductie tussen beide groepen tijdens de onderhoudsbehandeling (en dus na het beëindigen van de pneumatische compressietherapie) echter niet behouden. Het effect van pneumatische compressietherapie werd nooit onderzocht ter behandeling van been lymfoedeem.

## Besluit

De Decongestieve Lymfatische Therapie is effectief ter behandeling van kanker-gerelateerd lymfoedeem. Ook is pneumatische compressietherapie in combinatie met DLT effectief.

## Referenties

1. Foldi E, Foldi M, Clodius L. The lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg.* 1989;22:505-515.
2. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphat Res Biol.* 2009;7:29-45.
3. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;46:1-11.
4. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149:3-9.
5. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2011;117:1136-1148.
6. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol.* 2007;18:639-646.
7. Oremus M, Dayes I, Walker K, Raina P. Systematic review: conservative treatments for secondary lymphedema. *BMC Cancer.* 2012;12:6.
8. Didem K, Ufuk YS, Serdar S, Zumre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93:49-54.
9. MacLaren JA. Skin changes in lymphoedema: pathophysiology and management options. *Int J Palliat Nurs.* 2001;7:381-388.
10. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol.* 2000;39:399-405.
11. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;86:95-106.
12. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002;11:254-261.
13. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology.* 1999;32:103-110.
14. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer.* 2000;88:2832-2837.
15. Moffatt CJ, Franks PJ, Hardy D, Lewis M, Parker V, Feldman JL. A preliminary randomized controlled study to determine the application frequency of a new lymphoedema bandaging system. *Br J Dermatol.* 2012;166:624-632.
16. Moseley AL, Piller NB, Carati CJ. The effect of gentle arm exercise and deep breathing on secondary arm lymphedema. *Lymphology.* 2005;38:136-145.
17. Hornsby R. The use of compression to treat lymphoedema. *Prof Nurse.* 1995;11:127-128.
18. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol.* 2006;33:451-456.
19. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsauo JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Support Care Cancer.* 2009;17:1353-1360.
20. Dini D, Del Mastro L, Gozza A, et al. The role of pneumatic compression in the treatment of postmastectomy lymphedema. A randomized phase III study. *Ann Oncol.* 1998;9:187-190.
21. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer.* 2002;95:2260-2267.



## Kanker en roken: erfelijke factoren, omgeving of pech.

Wanda de Kanter, longarts, NKI-AvL, Amsterdam

20 jaar geleden werd voorspeld dat kanker een chronische ziekte zou gaan worden.

Ondanks de recente sensationele ontwikkelingen is dat nog steeds een droom voor over 20 jaar. Personalized medicine lijkt vooralsnog voor de meest agressieve vormen van longkanker niet dat perspectief te bieden.

30 % van alle kankers zijn roken gerelateerd, 30% van alle kanker sterfte is een direct gevolg van tabak. In Nederland daalt het aantal rokers niet, 2/3 van de 3,8 miljoen Nederlandse rokers sneuvelt aan de gevolgen hiervan. (oorzaken variëren van maligniteiten tot vroegtijdige hart en hersen infarcten)

Niet alleen overlijden rokers 10 jaar eerder, zij leven gemiddeld 20 jaar korter in goede kwaliteit. ( claudicatio, maculadegeneratie, 1,5 x zo vaak ziek, schulden, hart- en long- falen door COPD etc. ) Ook meerroken leidt tot een verhoogde kans op borst en longkanker.

Aangezien de bijdrage aan kanker zo groot is zal het aantal rokers dat U ziet wellicht hoger zijn dan in de normale praktijk.

### Longkanker Kanker is een negatieve loterij , roken is Russisch Roulette (Borst)

Als longartsen zien wij regelmatig patiënten met longkanker die 10 jaar eerder werden behandeld voor een andere tumor met chirurgie, chemotherapie en radiotherapie.

Het stoppen met roken was destijds geen structureel onderdeel van het behandelplan.

Er lijkt vanuit artsen weinig aandacht te zijn voor(secundaire) preventie. Technische ontwikkelingen scoren beter. De patiënten groep met longkanker is onzichtbaar: door slechte prognose (5 JOL 15 % ) en door schaamte die hen wordt aangepraat (lungcancer -related stigma- LCRS). Er is zelfs gesproken over het verhogen van de ziektekosten premie van rokers (> 50 % artsen was hier voorstander van in een Mednet enquête)

Er is geen Pink Ribbon dat de belangen van longkanker patiënten behartigt.

Het bestuur van het Long kanker Informatie centrum wisselt snel. De opkomst op landelijke dagen is laag. Er gaat minder geld naar research toe voor de behandeling van longkanker.

Het aantal vrouwen dat overlijdt aan longkanker is de laatste 10 jaar verdubbeld.

De sterfte aan kanker is wereldwijd ondanks de geweldige successen van andere kanker soorten de laatste 50 jaar nauwelijks afgenomen, en dat is vrijwel geheel en al toe te schrijven aan de sterfte aan longkanker.

Nederlanders zijn van 90 onderzochte landen het minst overtuigd van de schade van (mee) roken- (WHO –ITC rapport)

### Tweede primaire tumor

4/ 6 rokers sterft aan de gevolgen van tabak. Waarvan 2 aan kanker.

De top 10 van sterfte aan alle aandoeningen in Nederland wordt voor het grootste deel bepaald door de gevolgen van roken.

Het is echter niet alleen het ontstaan van longkanker waaraan roken bijdraagt.

Tabak draagt bij aan 16 andere kankers (o.a. blaas, KNO, oesophagus, niercel, pancreas-carcinoom en leukemie)Het is van belang om te voorkomen dat een tweede primaire tumor ontstaat.

Het is niet erg effectief om veel te investeren in de behandeling van een vrouw met een mammacarcinoom, en die 10 jaar later te zien overlijden aan een gemetastaseerd longcarcinoom. Of om iemand na een grote curatieve oncologische operatieve ingreep, en doorrookt, 6 maanden later te reanimeren wegens een groot myocardinfarct.

### Metastasering bij doorroken: roken en nicotine effecten.

Sinds een aantal jaren is uit vooral retrospectieve data bekend dat kanker eerder metastaseert bij rokers.

Roken geeft een chronische ontsteking, wat leidt tot een verhoging van groeifactoren, wat celdeling stimuleert. Het leidt tot DNA schade , o.a KRAS en P53 mutaties.

Ook nicotine zelf bevordert de kans op vroegere metastasering. Door toegenomen proliferatie , migratie, invasie, angiogenese en minder apoptose. In half verbrande vorm is nicotine kankerbevorderend, in de pure vorm is het kanker bevorderend.



Warren laat zien dat in een groep van ruim 5000 oncologische (o.a melanoom, uterus, prostaat etc.) patiënten , de prognose slechter was bij hen die doorrookten: zowel de OS als de DSM. Negri liet in een groep larynxcarcinoom patiënten zien dat er een reductie van 60 % optrad van tweede primaire KNO tumoren na rookstop in vergelijking met de groep patiënten die doorrookten. Het risico is dosis gerelateerd. Eenmaal gestopt met roken daalt het risico op het ontstaan van kanker.

### **De behandeling van kanker bij rokers : meer bijwerkingen en minder effectief.**

Na een **operatie** zijn er meer wondinfecties en dagen op de Intensive Care, patiënten die een mastectomie moeten ondergaan kunnen zolang zij roken niet in aanmerking komen voor grote reconstructieve plastische chirurgie.

Chemotherapie wordt soms sneller afgebroken waardoor de effectiviteit afneemt. Rokers hebben bij een gelijke dosering van b.v. etoposide een 40 % lagere spiegel. Erlotinib (EGFR-TKI) wordt tot 64 % sneller afgebroken bij rokers. Complicaties zoals een pijnlijke droge mond en radiatie pneumonitis komen vaker voor bij rokers. Ook is het bestralingsgebied bij urogenitale / rectale tumoren meer aangedaan dan bij niet rokers.

Nicotine kan de biologische effectiviteit van de kanker behandeling gedeeltelijk teniet doen. Warren noemt primaire en secundaire preventie van tabak de beste vorm van kanker behandeling. "Smoking cessation" is zeer kosten effectief. Daarbij zullen er in de toekomst steeds vaker lange overlevers zijn, waardoor behoud van kwaliteit van leven veel meer aandacht zal gaan krijgen zoals stoppen met roken, voorkomen van overgewicht en het behoud van een goede conditie. (supportive care). Ook meeroken leidt tot een verhoogd risico op het ontstaan van kanker.

### **Rol als medisch specialist. ASCO roept oncologen op zich actief op te stellen**

Als een medisch specialist ziet dat er een grote vermijdbare oorzaak is dat de gezondheid van de gemeenschap bedreigt dan moet hij of zij actie ondernemen. (competentie 5.2) In de 21 eeuw zal wereldwijd een miljard mensen overlijden aan de gevolgen van tabak.

De ASCO riep dit jaar in de JCO al haar leden op zich actief op te stellen: door zelf niet te roken, door een goede rookstop als onderdeel van het behandelplan te organiseren , en ook: om zich politiek te laten horen:

*"- Nicotine verslaving gaat behoren tot het domein van oncologen. Zij behandelen de tabaksverslaving net zo agressief als zij de kanker met chemotherapie behandelen. Zij zorgen voor rookvrije ziekenhuizen en universiteiten, en ...zij zorgen er voor dat kinderen niet gaan roken- "*

### **Nicotineverslaving; zachte heemeesters maken stinkende wonden**

Het is belangrijk om je te realiseren dat nicotine verslaving zeer ernstig is, erger dan bv de verslaving aan cocaïne en dat zij genetisch bepaald is. De sigaret is " deadly by design" – Door toevoeging van ammoniak aan tabak komt nicotine sneller in het brein ( 7 seconden) waardoor de Pavlov – de geestelijke verslaving- ontstaat , die verantwoordelijk is voor het enorme terugval percentage. (95%). Door toevoegen van suikers en andere additieven wordt tabak verslavender, door het roosteren-flue curing- van tabak daalt de PH waardoor het inhaleerbaar wordt en verslavend is.

### **- Nicotine en stress**

Daling van nicotine in het lichaam zorgt voor een onprettig gevoel dat mensen soms aanduiden als stress. De enige manier om dit soort gevoelens op te heffen is het volgende nicotine shotje. De waarheid is dat nicotine lichamelijke stress geeft : het adrenaline peil en de hartfrequentie stijgen.

### **- Stoppen met roken**

vergt van beide partijen kennis, motivatie , lange termijn visie en een goed plan om controle te krijgen over de onbewuste processen die je continue aanzetten tot roken. In studies is aangetoond dat het zeer goed mogelijk is om oncologische patiënten te laten stoppen met roken als deel van het behandelplan. Succespercentages van 30 % zijn mogelijk. De oncologen die het gesprek niet aan durven zijn de zachte heemeesters die letterlijk stinkende wonden maken. En dat roken niet werkelijk helpt tegen stress laat bovenstaande zien.

Als er over 20 jaar 30 % minder kanker is houd je veel geld over om van de niet vermijdbare kankers een chronische ziekte te maken.

### **Rol tabaksindustrie: voer voor oncologen?**

De rol van de tabaksindustrie die met zijn miljarden budget aan marketing elke dag op zoek is naar "replacement smokers": de vroegtijdig doden dienen vervangen te worden door onze kinderen, is immens. De eerste CT thorax screening bij zware rokers werd gefinancierd door de tabaksindustrie met als onderliggende boodschap: je kan veilig roken als je CT maar goed is. Recent heeft de BMJ besloten dat onderzoek gefinancierd door de tabaksindustrie niet meer zal worden gepubliceerd.... Vooraantstaande politici worden ingehuurd als commissaris bij de tabaksindustrie (Hillen, Brinkman, Mw. Asscher, Kamminga), grote kantoren worden ingezet om rapporten te produceren (KPMG- Philip Morris ) om effectieve maatregelen om kinderen niet te laten beginnen met roken tegen te houden (accijnzen ophogen , 60.000 verkoop-lees reclame-punten beperken) VWS schafte onder druk van de VVD en VNO -NCW- alle campagnes af, haalde rookstop uit het basis pakket , draaide de horeca rookvrij gedeeltelijk terug. De gevolgen kunt U in het de laatste drug monitor van het Trimbos instituut lezen. Roken doe je niet uit vrije keuze. Net zomin als een slaaf in ons koloniale verleden vrij was om te gaan. Het thema vrijheid en betutteling is van de tabaksindustrie. Als je er niets aan doet is dat grove verwaarlozing.

### **Referenties**

- Journal of Clinical Oncology volume 31 number 25 september 2013
- Tobacco Cessation and Control a Decade Later: American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update
- Nasser Hanna, James Mulshine, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, and Carolyn Dresler
- Nicotine and Lung cancer J Carcinog. 2013; 12: 1. Warren and Anuraq K. Singh
- <http://www.trimbos.nl/webwinkel/productoverzicht-webwinkel/feiten---cijfers---beleid/af/~-/media/files/inkijkexemplaren/af1196%20ndm%20jaarbericht%202012.ashx>
- Smoking at diagnosis and survival in cancer patients- Warren may 2012 International journal of cancer
- The Golden Holocaust- Robert Proctor (boek uitgegeven in 2012)
- WHO rapport ITC: [http://itc.media-doc.com/files/Report\\_Publications/National\\_Summary/itcnetherlandsknowledgefinal.pdf](http://itc.media-doc.com/files/Report_Publications/National_Summary/itcnetherlandsknowledgefinal.pdf)
- [www.nederlandstopt.nu](http://www.nederlandstopt.nu) hoe zet je stoppen met roken op ,stoppen stappen plannen, boek Nederland stopt! Met roken.Weblog voor al onze activiteiten sinds 2008. [www.tabaknee.nl](http://www.tabaknee.nl) onthult de tabakslobby
- [www.rookalarm.nl](http://www.rookalarm.nl) laat zien hoe wij ouders van kinderen mobiliseren zich tot de politiek te richten.
- Muntendam prijs KWF: Binnenkort zullen wij de door Frans Bromet gemaakte filmpjes presenteren van longkanker patiënten met als thema de schuld te leggen bij wie die hoort: de tabaksindustrie en de politiek.





## HER2 behandeling bij gemetastaseerd mammacarcinoom

*Dr. Caroline Schröder, internist-oncoloog, UMC, Groningen*

Mammacarcinoom wordt jaarlijks bij 14.000 patienten in Nederland gediagnosticeerd, en ongeveer 3.000 ptn overlijden aan deze ziekte. Bij 20-30% van de mammacarcinomen wordt de Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) vastgesteld. HER2 is een transmembraan receptor, lid van de EGFR familie. HER2 heeft geen natuurlijke ligand, maar vormt dimeren met andere leden van de EGFR familie, wat leidt tot celgroei, adhesie en migratie. HER2 overexpressie is geassocieerd met matige prognose en hooggradige ziekte. De mogelijkheid van doelgericht behandelen van HER2 sinds een aantal jaren heeft hier echter verandering in gebracht.

Met trastuzumab werd doelgericht behandelen van HER2 positief mammacarcinoom voor het eerst realiteit. Trastuzumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen het extracellulaire domein van HER2. De toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie heeft geleid tot verbeterde respons en overleving in de gemetastaseerde setting. Gemiddeld is de duur van eerstelijns trastuzumab gebaseerde behandeling van 10 maanden, met soms een zeer lange progressie vrije periode van meer dan 100 maanden. Het tegelijk aanwezig zijn van de oestrogeen receptor (ER) en HER2 lijkt hiervoor te predisponeren. Inmiddels is het aantal anti-HER2 therapieën fors toegenomen. Een voorbeeld hiervan is pertuzumab, het antilichaam dat de dimerisatie van HER2 met andere HER familie leden blokkeert. Voor de eerstelijns behandeling van HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom is inmiddels aangetoond dat het combineren van trastuzumab en docetaxel met pertuzumab de gemiddelde progressie vrije overleving verbetert t.o.v. dezelfde behandeling zonder pertuzumab (18,5 versus 12,4 maanden,  $p < 0,001$ : CLEOPATRA studie). Bij de vervolghandelingen blijft het continue onderdrukken van de HER2 signaleringsroute centraal staan. Het antibody-drug conjugaat trastuzumab emtansine (T-DMI), is een elegant middel, dat het toxine specifiek “aflevert” bij de HER2 positieve tumorcel en daarbij betrekkelijk weinig toxiciteit kent. In de tweedelijns behandeling werd een overall survival (OS) winst gezien van bijna 6 maanden, van T-DMI t.o.v. de controle arm die behandeld werd met capecitabine en lapatinib ( $p < 0,001$ : EMILIA studie). De tyrosine kinase remmer lapatinib, remt de HER2 signaleringsroute intracellulair. Het maximaliseren van HER2 blokkade met een combinatie van lapatinib en trastuzumab leverde bij ER negatief, HER2 positief mammacarcinoom, zelfs zonder chemotherapie en na uitgebreide voorbehandelingen, nog een OS winst op van ruim 7 maanden (EGF104900 studie).

Doelgericht behandelen van HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom is derhalve zonder meer effectief. Er zijn in deze setting echter wel een aantal issues te onderkennen, die aandacht behoeven. Zo blijkt het vaststellen van het al dan niet (nog) aanwezig zijn van het HER2 target van belang te zijn. Met name de afwezigheid van HER2 voorspelt gebrek aan respons op anti HER2 therapie. In de loop van de tijd kan deze eigenschap veranderen. Verlies van HER2 (metastase versus primaire tumor) komt in 12-32% van de gevallen voor, terwijl winst van HER2 bij 5-15% van de patiënten wordt gezien. Dit onderstreept de noodzaak van het verkrijgen van up-to-date informatie over de tumor eigenschappen in de tijd. De Nederlandse multicenter IMPACT breast studie (NCT01832051) onderzoekt met verschillende technieken (pathologie analyse van metastase biopt, bloedonderzoek, en moleculaire beeldvorming met HER2-PET) zo goed mogelijk de aanwezigheid van HER2 op metastasen. Het doel is om de respons op anti-HER2 therapie bij patiënten bij eerste presentatie van gemetastaseerd mammacarcinoom, optimaal te voorspellen. Een ander issue in de klinische praktijk, is de relatief grote kans (tot 50%) om hersenmetastasen te ontwikkelen bij deze patiënten. Systeemtherapie lijkt tot nu toe met name de extracraniale ziekte onder controle te houden, en speelt een geringe rol bij de behandeling van hersenmetastasen zelf. In dit veld is duidelijk meer onderzoek nodig om tot verdere verbeteringen te komen.

Wat de toekomst van de behandeling van HER2 behandeling van mammacarcinoom betreft, zijn er nog volop mogelijkheden tot verbetering. Blokkade van zowel HER2 signalering alsmede de downstream factor mTOR, is wellicht zinvol in de setting van trastuzumab resistentie: dit wordt onderzocht in de lopende BOLERO-1 studie. Ook mobiliseren van de tumor omgeving door de immunologische anti-tumor respons te versterken, lijkt in combinatie met anti-HER2 therapie zeker interessant te zijn. Tot slot zou differentiatie naar tumor load per individuele patiënt, wellicht bij kunnen dragen aan verdere optimalisatie van de HER2 behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom.



Many studies have sought to determine the optimal technique for SLN biopsy. Most research has shown that the combinations of radiocolloid, blue dye and lymphoscintigraphy maximise the success of the SLN biopsy and minimise the false-negative rate [11]. Radiocolloid injection requires nuclear medicine consultation to establish institutional technique, the amount of radiocolloid to be used and the timing of the injection. Varying doses of radiocolloid in varying volumes of saline have been reported with similar accuracy of the procedure. 1-2 ml blue dye is injected 3-5 minutes before making the incision: the injection may be peritumoural, intradermal, retro-areolar or a combination of these. Intradermal injection increases the ease of identification. The deeper the injection, the more likely internal mammary nodes will be visualised [12]. The SLN procedure is very much a team effort with active skilled involvement of multiple disciplines. Moreover, SLN biopsy accuracy and the identification rate clearly improve with experience.

### Loco-regional control of the axilla

The Belgian guidelines recommend an ALND level I and II if the SLN is positive (>0.2 mm) [8]. In recent years, the important question raised, whether a completion of axillary dissection after identification of a cancer-containing sentinel node offers any benefit.

### Negative SLN

Several studies demonstrated that overall survival, disease-free survival, and regional control were all statistically equivalent in SLN negative patients randomised between a completion axillary dissection and observation. A systematic review and meta-analysis by van der Ploeg et al. showed an axillary recurrence rate in sentinel node negative patients without ALND of 0.3% after a median follow-up of 34 months [13]. A randomised trial from the Milan group showed that only 1 of 167 patients had a clinical axillary recurrence after a median follow-up of 79 months. This is much lower than the expected rate. There may be several explanations: first, adjuvant treatment may delay or avoid the clinical appearance of metastasis. Second, post-operative radiotherapy to the breast might have encompassed the lowest portion of the axilla with minimal irradiation of first level axillary nodes, with a possible limited reduction of the risk of overt axillary metastases. Finally, several studies suggest that only about a third of the breast cancer metastases in the axilla become clinically relevant [14, 15].

In summary, these data confirm that SLN biopsy alone, without completion ALND, for patients with negative SLNs is safe and comparable to ALND for achieving good local control in the axilla [7, 16].

However, centres that practice the SLN biopsy must be aware that the routine SLN policy requires a high level of competence and a sufficient training programme from all members of the multidisciplinary team. In addition, although axillary metastases in sentinel node negative patients are infrequent, their occurrence must be discovered as soon as possible. Finally, we believe that follow-up of the patients by clinical assessment and ultrasound examination of the axilla is necessary.

### Isolated tumour cells (ITC)

SLN with only isolated tumour cells (<0.2 mm) are considered as lymph node negative (pN0(i+)). In these patients a completion ALND can be omitted regardless of the type of breast surgery.

### Micrometastases and macrometastases

#### Micrometastases

Careful pathological assessment of the SLN with multilevel evaluation results in an increased identification rate of micrometastases [17]. The risk of non-SLN involvement when the SLN contains micrometastases is about 15% [18]. The management of low-volume disease in the SLN depends on the risk of additional involved lymph nodes and whether the information would influence patient management.

The IBCSG 23-01 study addressed the question whether all patients with minimal (<2mm) metastatic involvement of sentinel nodes need a completion ALND. Patients with a micrometastasis in the SLN were randomised between ALND and observation. The trial started in 2001 and was closed prematurely (934 instead of 1960 patients included) because of low accrual and because events rated much lower than expected. However, there was no significant difference in local recurrence, DFS and OS between the two groups with a median FU of 57 months [19].

Moreover, Galimberti recently published outcomes in 377 consecutive patients with a single micrometastatic SLN, who did not receive ALND. After a median FU of 5 years, the cumulative incidence of axillary

recurrence was 1.6%. By multivariate analysis, tumour size and grade were significantly associated with axillary recurrence. The authors conclude that ALND can safely be avoided in women with small, low-grade tumours. However, patients with large, high-grade tumours might be at high risk of developing overt axillary disease and should undergo an ALND [20].

#### Macrometastases

ALND has always been the standard approach for patients with a positive sentinel lymph node. However, in more than 50% the SLN has been shown to be the only lymph node involved by cancer [11]. A completion of ALND often does not offer additional diagnostic, prognostic, or therapeutic benefit for these patients and carries a high risk of morbidity. Furthermore, these patients will generally receive systemic therapy which can also decrease the risk of relapse. The question whether all patients with macrometastasis in the SLN need a completion of ALND was addressed by the ACOSOG Z0011 trial. In this prospective trial, 891 patients with T1 or T2 breast cancer, in whom one or two sentinel lymph nodes were positive for metastatic disease, and without palpable axillary lymph nodes were randomised to completion of ALND and observation. All patients had tangential whole-breast irradiation, but systemic therapy was at the discretion of the attending physician. Despite early study closure because of low accrual, the Z0011 trial was the largest phase III study to demonstrate no benefit for completion axillary lymph node dissection for limited nodal disease. There was no difference in breast recurrence, nodal recurrence, or 5-year rates of DFS and OS between the two arms. It is important to realize that it is not clear whether these results would apply to patients with larger tumours, more extensive nodal involvement or when whole breast irradiation is omitted. Other retrospective studies and reviews suggest that further axillary dissection for regional control may not be necessary in patients with a positive SLN because completion of ALND does not affect overall survival (OS) [21].

### Algorithm for patients with a micro-/macrometastasis in the SLN

Based on these data, we believe that it is safe to omit completion ALND for a subset of pN1mi(sn) and pN1 patients having a low risk of additional positive lymph nodes.

As indicated on figure 1 we suggest accepting the option of omitting ALND for positive sentinel lymph nodes for frail patients with a positive sentinel lymph node on final pathology. The life-expectancy of these patients is determined by their co-morbidity rather than by their breast cancer.

Moreover, in line with the St Gallen Panel, most authors suggest to accept the option of omitting completion ALND in these patients with, on final pathology, 1 or 2 positive sentinel lymph nodes and a grade I or II tumour smaller than 4cm and adjuvant radiotherapy on the whole breast or chest wall. However, some authors prefer to perform a completion of ALND in all patients with macrometastasis in the SLN.

When intra-operative assessment of the sentinel lymph node is positive, we prefer to perform an ALND to avoid a second surgery. Moreover, a positive sentinel node on intra-operative examination is a risk factor for additional positive lymph nodes [22]. Obviously, in about 60% of these patients the sentinel lymph node will be the only positive lymph node [23].

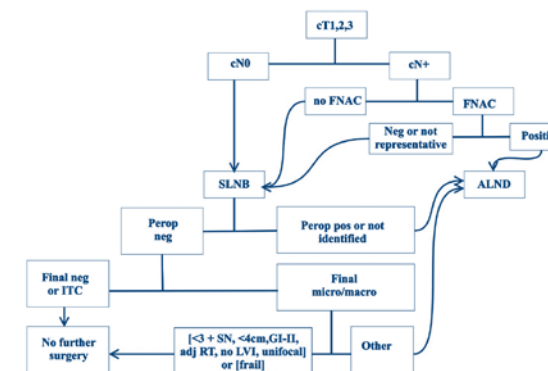


Figure 1. algorithm for axillary surgery

## References

1. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Aug 22;347(8):567-75.
2. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 1985;5(1):17-21.
3. Axelsson CK, Daring M, Christiansen PM, Wamberg PA, Soe KL, Moller S. Impact on regional recurrence and survival of axillary surgery in women with node-negative primary breast cancer. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):40-6.
4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2;337(14):949-55.
6. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. [Comparative Study Meta-Analysis]. 1999 Jan-Feb;6(1):109-16.
7. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2010 Oct;11(10):927-33.
8. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer, (2010).
9. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. [Consensus Development Conference Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Mar 1;116(5):1184-91.
10. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol*. [Comparative Study]. 2005 Aug;12(8):654-9.
11. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):4-16.
12. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med*. 2002 Jun;46(2):138-44.
13. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. [Meta-Analysis Review]. 2008 Dec;34(12):1277-84.
14. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg*. 2003 Jan;138(1):52-6.
15. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000 Jul;232(1):1-7.
16. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 May;45(8):1381-8.
17. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2003 Aug;39(12):1654-67.
18. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004 Oct;91(10):1245-52.
19. Galimberti V, Chifu C, Rodriguez Perez S, Veronesi P, Intra M, Botteri E, et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast*. 2011 Oct;20 Suppl 3:S96-8.
20. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;131(3):819-25.
21. Barry M, Kell MR. Breast cancer: can axillary lymph node dissection be avoided? *Eur J Surg Oncol*. 2012 Jan;38(1):6-7.
22. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec;10(10):1140-51. 46.Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Peterse JL, Sapino A, et al. Validation of clinical prediction rules for a low probability of nonsentinel and extensive lymph node involvement in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2007 Sep;194(3):288-93.
23. Reynders A BO, Smeets A, Leunen K, Amant F, Yoshihara E et al. Axillaire stadiëring door middel van de sentinclklier bij primair operabel borstkanker: voorspellende factoren voor aantasting van niet-sentinclklieren bij positieve sentinclklier. *VVOG*; 12/04/20112011.

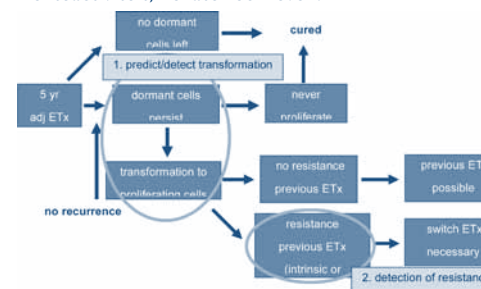
## De duur van adjuvante hormonale therapie bij mammacarcinoom

Dr. Agnes Jager, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Mammacarcinoom is een heterogene ziekte bestaande uit vele subtypes met een verschillend biologisch gedrag en verschillende respons op therapie. Dit vraagt om behandelingsmogelijkheden die specifiek op deze subtypes aangrijpen. Tot op heden zijn slechts enkele van dergelijke behandelingsmogelijkheden doorgedrongen tot de dagelijkse klinische praktijk. Endocriene therapie is daar een belangrijk voorbeeld van. Bij meer dan 70% van de patiënten met primair mammacarcinoom blijkt er sprake van hormoonreceptor positief (HR+) mammacarcinoom, gedefinieerd als oestrogeen receptor en/of progesteron receptor expressie op meer dan 10% van de tumorcellen. Uit meerdere meta-analyses is vastgesteld dat adjuvante behandeling met endocriene therapie ivv 5 jaar tamoxifen bij patiënten met deze HR+ mammacarcinoom leidt tot 40% verlaging van de kans op recidief ziekteactiviteit na 15 jaar (gelijk aan 13% absolute risicoreductie) tov placebo. Dit resulteert in een 30% verhoging van de kans op overleving (9% in absolute zin). Bij postmenopauzale mammacarcinoompatiënten bleek toevoegen van een aromataseremmer aan tamoxifen (of 5 jaar aromataseremmer) de kans op recidief ziekte verder te verlagen en de overleving verder te verbeteren tov 5 jaar tamoxifen. Derhalve is er geen discussie over de plaats van adjuvante endocriene therapie bij patiënten met primair HR+ mammacarcinoom. Er is echter wel discussie over de totale duur van endocriene therapie; 5 jaar of langer dan 5 jaar.

De kans op recidief ziekteactiviteit blijkt bij patiënten met HR+ mammacarcinoom in de eerste 5 jaar lager te zijn dan in de jaren daarna. Met andere woorden meer dan 50% van de recidieven ontstaat pas na 5 jaar. Hoewel adjuvante behandeling met endocriene therapie de kans op recidief ziekteactiviteit heeft verlaagd, een effect dat ook na het staken van de endocriene therapie zichtbaar blijft (carryover effect), blijkt ook onder deze behandelde patiënten het merendeel van de recidieven pas ná 5 jaar te ontstaan.

Vermoedelijk is er sprake van verschillende typen micrometastasen: prolifererende micrometastasen en zgn latente of slapende ("dormant") micrometastasen (Figuur 1). Een deel van deze latente micrometastasen zal nimmer in deling gaan en dus niet leiden tot recidief ziekteactiviteit. Een ander deel echter blijkt op een (on)bepaald moment weer in deling te kunnen gaan en daarmee aanleiding te kunnen geven tot recidief ziekteactiviteit; de late recidieven.



Figuur 1. Hypothese en verder onderzoeksmogelijkheden naar optimale duur van endocriene therapie. ETx = endocriene therapie

Dit heeft geleid tot meerdere, grote klinische studies naar de waarde van verlengde ('extended') endocriene therapie bij die patiënten die na 5 jaar endocriene therapie nog geen recidief ziekteactiviteit hadden. Van enkele studies zijn de lange termijnresultaten recent bekend geworden. Een aantal andere studies lopen nog waarbij de bevindingen over een aantal jaren verwacht worden. In de presentatie zullen de onderzoeksresultaten van extended endocriene therapie die tot nog toe bekend zijn besproken worden alsmede de consequenties die dit heeft voor de dagelijkse klinische praktijk.

Daarnaast zal aan de hand van de hypothese zoals weergegeven in Figuur 1 verder ingegaan worden op de huidige en toekomstige mogelijkheden om de kans op recidief ziekteactiviteit bij primair HR+ mammacarcinoom mogelijk verder te verlagen.





**Erbix 5 mg/ml Samenstelling en farmaceutische vorm:** 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam. **Hulpstoffen:** Natriumchloride, glycine, polysorbitol B8, citroenzuurmonohydrat, natriumhydroxide, water voor injecties. **Indicatie:** De behandeling van metastaserende colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen; in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan; als eerste lijnbehandeling in combinatie met FOLFOX als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen. Erbix is geadministerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcarcinoom van het hoofd/halsgebied in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte; in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte. **Contra-indicaties:** patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties op cetuximab. De combinatie met oxaliplatinebevattende chemotherapie is gecontra-indiceerd voor patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met KRAS-mutatie of bij wie de KRAS-status van mCRC onbekend is. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie. **Waarschuwingen:** **Infusie-gerelateerde reacties:** Als de patiënt een lichte of matige overgevoeligheidsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoeligheidsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedeffectieve noodzakelijke maken. **Adequate ondersteuning:** Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen gemeld, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie. **Doseerregime:** Het wordt aanbevolen om de dosering te aanpassen op passende wijze voor de behandeling. **Huidreacties:** Als een patiënt ernstige huidreacties (zie graad 3, NCI-CTC) ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat. Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden. De behandeling mag dan alleen worden hervat met een lagere dosis, als de reactie is afgenomen tot graad 2. Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist. **Elektrolytenuitwisseling:** Prostaatsfieraam serumammoniumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reverseibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn. Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van een regelmatig tijdschema van de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen. **Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties:** Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidafwijkingen, mucositis of diarree die het op treden van infecties kunnen begunstigen. **Hart- en vaatstoelingsproblemen:** Er is een verhoogde frequentie van ernstige en soms fatale cardiovasculaire voorvallen en van de eerste behandeling onderbreeding overlijdensgevalen waargenomen bij de behandeling van niet-kleinecel longkanker, plaveiselcarcinoom van het hoofd en hals en colorectaal carcinoom. In enkele onderzoeken is een verband waargenomen met een leeftijds van 65 jaar of prestatiestatus. Wanneer cetuximab wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de cardiovasculaire status en de prestatiestatus van de patiënt en gelijktijdige toediening van cardioactieve verbindingen zoals fluoropyrimidines. **Dogaandoeningen:** Patiënten die klachten en verschijnselen vertonen die wijzen op keratitis, zoals acute of verergerde oogontsteking, tranende ogen, gevoeligheid voor licht, wazig zicht, oogpijn en/of rode ogen, moeten direct worden doorverwezen naar een oftalmoloog. Als een diagnose van ulceratieve keratitis is vastgesteld, dient de behandeling met cetuximab te worden onderbroken of gestaakt. **Als de diagnose keratitis wordt gesteld, dienen de voordelen en risico's van het voortzetten van de behandeling zorgvuldig te worden afgewogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer cetuximab wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van keratitis, ulceratieve keratitis of andere oogziekten. Het gebruik van contactlenzen is ook een risicofactor voor keratitis en moet worden vermeden. Patiënten met een hoge percentage complicaties door infecties, zoals febrile neutropenie, pneumonie en sepsis, vergezeld met alle op platina gebaseerde chemotherapie. In combinatie met via infuus toegediend fluoropyrimidines treden zeldzaam cardiaal ischemie, waaronder myocardinfarct en congestie hartfalen, als het hand-voet-syndroom vaker op dan bij infusies met alleen fluoropyrimidines. In combinatie met capecitabine en oxaliplatine (XELOX) kan de incidentie van ernstige diarree verhoogd zijn. **Zwangerschap en borstvoeding:** Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk. **Rijvaardigheid:** Het wordt aanbevolen om niet te rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden. **Belangrijkste bijwerkingen:** hypomagnesiëmie; dehydratie; in het bijzonder als gevolg van diarree of mucositis; hypocalciëmie; anorexia; hoofdpijn; conjunctivitis; diarree; misselijkheid, braken; lever- en galstoelingsproblemen; stijging van leverenzymwaarden; huidreacties; lichte of matige infusie-gerelateerde reacties; mucositis; in sommige gevallen ernstig. Mucositis kan leiden tot epistaxis; Ernstige infusie-gerelateerde reacties; vermoedde.**

**Dosering:** Erbix moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine en een corticosteroïd ontvangen. Erbix wordt eenmaal per week toegediend. De allererste dosis is 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. Alle volgende weekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m<sup>2</sup>. **Bewaringshoudbaarheid:** Bewaren bij 2°C - 8°C (in de koelkast). Na opening is Erbix bedoeld voor onmiddellijke gebruik. **Overige informatie:** injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbix is geregistreerd onder nummer EU1/04281/002 en O05, laatste aanpassing februari 2013.



Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.



▼ Dit geneesmiddel is onderwerpen aan aanvullende monitoring. **Stivarga® 40 mg filmomhulde tabletten**

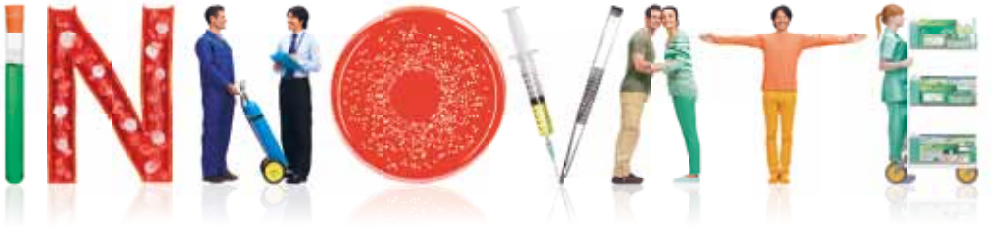
**Samenstelling:** *Werkzame stof:* 40 mg regorafenib. *Hulpstoffen:* Cellulose, microkristallijn, crosscarmellosematrium, magnesiumstearaat, povidon (K-25), siliciumdioxide (colloïdale waterwijn), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), lecithine (afkomstig van soja), macrogol 350, polyvinylalcohol (partieel gehydrolyseerd), talk, titaandioxide (E171). **Indicatie:** Behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC), die eerder zijn behandeld met, of niet in aanmerking komen voor beschikbare therapieën. Die kunnen bestaan uit chemotherapie op basis van fluoropyrimidines, een anti-VEGF behandeling en een anti-EGFR behandeling. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voordat de behandeling wordt gestart en de leverfunctie gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling zorgvuldig (minimaal eenmaal per twee weken) te controleren. Daarna dient periodieke controle, ten minste eenmaal per maand en op klinische indicatie te worden voortgezet. Milde, indirecte (ongecorrigeerde) hyperbilirubinemie kan bij patiënten met het syndroom van Gilbert optreden. Zorgvuldig controleren van de algehele veiligheid wordt aanbevolen bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornis. Stivarga wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Bij het voorschrijven aan patiënten met KRAS-gemuteerde tumoren wordt de behandelend arts aanbevolen een zorgvuldige afweging te maken van de voordelen en de risico's. Bloedbeeld en stollingsparameters dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met aandoeningen met een verhoogd bloedingsrisico en bij patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen of andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhoogt. Permanent stoppen dient te worden overwogen in geval van ernstige bloedingen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekten dienen te worden gemonitord op klinische klachten en symptomen van myocardischemie. Bij patiënten die cardiale ischemie en/of een myocardinfarct ontwikkelen, wordt onderbreking van de behandeling aanbevolen totdat herstel is opgetreden. De beslissing om de behandeling opnieuw te starten dient gebaseerd te zijn op een zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen en risico's voor de individuele patiënt. Behandeling dient permanent te worden stop gezet als er geen herstel optreedt. Bij patiënten die posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) ontwikkelen wordt staken van de behandeling met Stivarga aanbevolen, in combinatie met behandeling van de hypertensie en ondersteunende medische behandeling van andere symptomen. Het wordt aanbevolen de behandeling met Stivarga stop te zetten voor patiënten die gastro-intestinale perforatie of fistels ontwikkelen. De bloeddruk dient voorafgaand aan de behandeling onder controle gebracht te worden en het wordt aanbevolen om de bloeddruk te monitoren en hypertensie te behandelen. In geval van ernstige of aanhoudende hypertensie, ondanks adequate medische behandeling, dient de behandeling tijdelijk te worden onderbroken en/of de dosis te worden verlaagd. In geval van een hypertensieve crisis dient de behandeling te worden stopgezet. Bij patiënten die een grote epistaxis zullen ondergaan wordt voorzichtigheidsadvies aanbevolen de behandeling tijdelijk te onderbreken, en de behandeling te hervatten gebaseerd op klinische beoordeling van voldoende wondgenezing. Behandeling van hand-voethuidreactie (HFSR) kan bestaan uit het gebruik van keratolytische crèmes en vochtbrengende crèmes ter verlichting van de symptomen. Dosiseringsafweging of tijdelijk onderbreken van de behandeling, of bij ernstige of aanhoudende gevallen permanent stopzetten van de behandeling met Stivarga, dienen te worden overwogen. Het wordt aanbevolen om biochemische en metabole parameters tijdens de behandeling met Stivarga te controleren en indien nodig een gepaste, vervangingstherapie te starten. Tijdelijke onderbreking van de behandeling of dosiseringsafweging, of permanent stopzetten van de behandeling, dient in geval van significante aanhoudende of terugkerende afwijkingen te worden overwogen. De dagelijkse dosis van 160 mg bevat 2,427 mmol (of 55,8 mg) natrium en 1,68 mg lecithine (afkomstig van soja). **Bijwerkingen:** Zeer vaak: Infectie, trombocytopenie, anemie, verminderde eetlust en voedselinname, hoofdpijn, homagrie, hypertensie, dysfonie, diarree, stomatitis, hyperbilirubinemie, HFSR, huiduitslag, asthenie/vermoedde pijn, koorts, slijmvliesontsteking, gewichtsverlies. **Vaak:** leukopenie, hypothyreoïdie, hypokaliëmie, hypofosfatëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikemie, tremor, smaakstoornissen, droge mond, gastro-oesofageale reflux, gastro-enteritis, verhoogde transaminasen, droge huid, alopecia, nagelafval, exfoliatieve huiduitslag, skeletpiersijfheid, proteinurie, verhoogde amylase, verhoogde lipase, afwijkende INR waarde. **Soms:** myocardinfarct, myocardischemie, hypertensieve crisis, gastro-intestinale perforatie, gastro-intestinale fistel, ernstig leverletsel<sup>1</sup>, erythema multiforme. **Zelden:** keratoconjunctivitis/plaveiselcarcinoom van de huid, PRES, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse.

<sup>1</sup>er zijn gevallen met fatale afloop gemeld

**Handavuorm:** Verpakking met B4 (3 flessen met 28) tabletten. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/253/001-002. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer BV, Energieweg 1, 3641 RT MIDDEL, tel. 0297 280 666 **Afleveringszaken:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 26 augustus 2013. **Versie:** september 2013. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

**Referenties:** 1. Grothey A, et al. The Lancet 2012;381(9863):303-12. 2. SmPC Stivarga® (regorafenib), 2013.

**Stivarga®**  
(regorafenib) tabletten



# We take cancer personally

De Roche Oncology portal is vernieuwd! Vanaf nu is onze informatie nóg beter toegespitst op wat u, als behandelaar van oncologiepatiënten, wilt weten. U kunt makkelijker op indicatie zoeken en de nieuwe vormgeving zorgt voor een overzichtelijke presentatie van alles wat de portal u te bieden heeft:

- congresjournaals en webcasts
- nieuws en klinische studies
- presentatiemateriaal
- (online) nascholingen
- productinformatie

Registeren is heel eenvoudig:

1. Vul uw gegevens in op [www.roccheoncology.nl](http://www.roccheoncology.nl)
2. Na controle van uw gegevens ontvangt u uw inlogcode
3. Log in en vind alles wat u wilt weten



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

Alles wat ú wilt weten.

De informatie op deze site is bedoeld voor internist oncologen, hematologen en andere specialisten werkzaam binnen de onco- en hematologie en hen die daarvoor in opleiding zijn. Roche behoudt zich het recht voor om registraties zonder opgave van reden te weigeren.



**ERBITUX<sup>®</sup>**  
CETUXIMAB

See the difference

Dit is wat goed nieuws  
voor uw patiënt betekent



MerckSerono

**MERCK**  
Living Innovation