

Oncologie

MAGAZINE



Jaargang 5, nummer 2, september 2009



Mogelijkheden van de PET-scan in de oncologie

Dilemma's bij de behandeling van gemetastaseerd hoofd/halscarcinoom

Taxaanbevattende regimes bij vroege borstkanker

Inhoud



3 Voorwoord - Colofon

4 Artikel

- Mogelijkheden van de PET-scan in de oncologie.

7 Patiëntenvereniging

- Stichting Klankbord

8 Artikel

- Hedendaagse dilemma's bij de behandeling van gemetastaseerd hoofd/halscarcinoom

12 Promoties

- Biomolecuul in combinatie met radiotherapie doodt tumorcellen
- ATP-infusie bij palliatieve zorg
- Radioactieve geneesmiddelen zijn veilig te gebruiken

13 Nieuws

- Nieuw perspectief voor behandeling agressieve vorm kinderkanker
- Personalia

14 Verslag

- Taxaanbevattende regimes bij vroege borstkanker

18 Boekbespreking

- Chemo en meer

19 Agenda

- 4^e Nationaal Symposium Kanker en Ouderen
- 8^e Jaarsymposium Herstel & Balans
- Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen 2009
- 3^e Themasymposium Dutch Lung Cancer Research Group
- Multidisciplinary Battles in GI-surgery - congres
- 4th Dutch Hematology Congress

Colofon

Uitgever
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. 0172 - 476 191
Fax 0172 - 471 882

Hoofredactie
Dr. W.M. Smit, internist-hematoloog
Redactieadviesraad
Prof. dr. R. van Hillegersberg, oncologisch-chirurg
Dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog
Dr. J.J.M.E. Nuyttens, radiotherapeut
Prof. dr. E.F. Smit, longarts

Bureau- en eindredactie
Van Zuiden Communications B.V.
Mw. drs. Floortje Zijm, projectmedewerker
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. 0172 - 476 191
Fax. 0172 - 471 882
E-mail: zijm@zuidencom.nl

Oplage: 2.000 exemplaren

Doelgroep
Medisch-oncologen, radiotherapeuten,
oncologisch-chirurgen, longartsen, urologen en
ziekenhuisapothekers in Nederland.
Frequentie 3 x per jaar

Vormgeving Villaro Visuele Communicatie BV

ISSN 1874-1827

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel bestanddeel van deze uitgave noch de gehele uitgave mag worden vervoelvoudigd, openbaar gemaakt of bewaard in een documentatiesysteem door middel van druk, fotokopie, microfilm of enige andere techniek dan na schriftelijke toestemming van de uitgever.

Meningen en beweringen, geuit in de artikelen en in de mededelingen in deze uitgave zijn die van de auteur(s) en behoeven niet noodzakelijkerwijs overeen te komen met die van de redactie, de uitgever of sanofi-aventis.

De uitgave wordt met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Fouten (in de gegevensverwerking) kunnen echter niet altijd worden voorkomen. Met het oog hierop en omdat de ontwikkelingen in de medische wetenschap snel voortschrijden, wordt de lezer aangeraden onafhankelijk inlichtingen in te winnen en/of onderzoek te verrichten wat betreft de vermelde diagnostische methoden, doseringen van medicijnen enzovoort. Aan deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. De redactie en de uitgever wijzen elke verantwoordelijkheid of aansprakelijkheid voor de juistheid van de gegevens af en garanderen noch ondersteunen enig product of enige dienst geadverteerd in deze uitgave, noch staan garant voor enige door de vervaardiger van dergelijke producten of diensten gemaakte beweringen.

© 2009, Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt met een 'unrestricted grant' van sanofi-aventis Netherlands B.V.
NL.DOC.05.04.09

Voorwoord

Geachte lezer,

Geachte lezer,

Nu iedereen de vakantie heeft afgesloten en zich heeft voorgenomen 'het goede gevoel' zo lang mogelijk vast te houden, is het weer tijd voor de dagelijkse praktijk. Spreekuren vol patiënten met vragen en medische problemen, overleg met collega's in de diverse besprekingen en het bestuderen van de stapel tijdschriften die gedurende de zomermaanden in een plastic hoesje zijn blijven liggen. Bovenop deze stapel valt nu het septembernummer van Oncologie Magazine.

In dit nummer een overzicht van de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming met de PET-scan. De afgelopen jaren is de toegankelijkheid van de PET-scan in Nederland snel verbeterd en zijn de indicaties voor het aanvragen van dit onderzoek toegenomen. Prof. van Dongen en prof. Hoekstra van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het VU medisch centrum gaan in op de nieuwe mogelijkheden van PET-scanning, de kwalitatieve en kwantitatieve standaardisatie en het gebruik van dit onderzoek in het kader van binding, distributie en metabolisme van doelgerichte therapie. Het labelen van isotopen met een lange halfwaardetijd aan nieuwe, doelgerichte medicatie geeft waarschijnlijk op korte termijn veel informatie over het in-vivo-gedrag van deze middelen.

Jan Paul de Boer gaat in op de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied. De locale curatieve behandeling met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie is gecentraliseerd in

acht gespecialiseerde centra. Bij patiënten met een lokaal recidief of gemetastaseerde ziekte zal na multidisciplinair overleg meestal worden gekozen voor palliatieve chemotherapie. Deze behandeling zal bij voorkeur zo dicht mogelijk bij huis worden aangeboden. Tot voor kort bestond deze behandeling uit methotrexaat wekelijks, 5-fluorouracil en/of cisplatine. De responskans van deze chemotherapie was beperkt en verbetering in overleving werd in het algemeen niet gezien. Doelgerichte behandeling met epidermale groeifactorreceptorblokkerende antilichamen en tyrosinekinaseremmers in combinatie met cisplatine of docetaxel lijkt veelbelovend en wordt op dit moment in fase-III-studies onderzocht.

Naast de vaste rubrieken vindt u in dit nummer ook een verslag van de voordracht van professor Martin uit Madrid op het zevende Bossche Mamma Congres. Hij sprak over toenemende rol van taxanen in de (neo)adjuvante behandeling van het mammacarcinoom. Hij benadrukt de invloed van de verschillen in gevoeligheid voor verschillende cytostatica bij de diverse moleculaire subtypen van het mammacarcinoom. Met name het synergisisme met trastuzumab bij het HER2-positief mammacarcinoom en de zeer fraaie resultaten van taxaanbevattende schema's bij het basal-like (triple negatief) mammacarcinoom ondersteunen de belangrijke plaats van taxanen als eerstelijnsbehandeling.

Ik wens u veel leesplezier met deze gevarieerde uitgave.

Wim Smit

Mogelijkheden van de PET-scan in de oncologie

Prof. dr. G.A.M.S. van Dongen, prof. dr. O.S. Hoekstra, afdeling Nucleaire geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam

Sinds kort is de beschikbaarheid van positronemissietomografie (PET) enorm toegenomen, waardoor in Nederland vrijwel iedereen gelijke toegang heeft tot deze technologie. Deze toename komt grotendeels door de introductie van de PET-CT-scanttechnologie. Daarmee wordt het ook voor ziekenhuizen die zelf geen volledige PET-scanner kunnen exploiteren, mogelijk om in elk geval deeltijds PET 'in eigen huis' te hebben.

Inleiding

Al jaren is ^{18}F -fludeoxyglucose (FDG) het werkpaard in de nucleaire geneeskunde. Deze *tracer* is momenteel nog het enige geregistreerde PET-radiofarmacon. De indicaties voor het maken van een PET-scan binnen de oncologie raken genoegzaam bekend. Het veld evolueert geleidelijk van de stagering van longkanker en evaluatie van de behandeling van maligne lymfom naar toepassingen bij andere indicaties, hoewel het niveau van klinische evidentie nog te wensen over laat. De toevoeging van de CT-informatie aan het PET-sigitaal verhoogt in elk geval voor de aanvrager de inzichtelijkheid van de beelden. Zolang de CT- en PET-informatie maar separaat op hun merites worden beoordeeld, zal een geïntegreerde eindrapportage meer zijn dan de som der delen. Het is aan de nucleaire geneeskundigen, radiologen (en waar van toepassing radiotherapeuten) om dat proces goed te bewaken.

Ontwikkelingen

De kracht van PET zit in de gevoelige kwantificering van biologische processen. Bij de evaluatie van respons op therapie van

De kracht van PET zit in de gevoelige kwantificering van biologische processen



Prof. dr. G.A.M.S. van Dongen



Prof. dr. O.S. Hoekstra

solide tumoren is er een grote behoefte aan kwantificering. Ondanks het succes van ^{18}F -FDG-PET bevat het nieuwe *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-response-evaluatiesysteem die kwantitatieve informatie niet. Een belangrijk obstakel daarvoor is de grote mate van heterogeniteit van PET-meetmethoden. Op instigatie van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) heeft een groep Nederlandse experts een systeem van aanbevelingen ontwikkeld voor elk detail van PET-procedures. Dit systeem is als aanbeveling overgenomen door de Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskunde en andere onderzoeksgroepen. Daarmee wordt bereikt dat 'de mate van *tracer*-opname' niet langer alleen in kwalitatieve, maar ook in kwantitatieve termen kan worden gerapporteerd, en dat de PET-resultaten van centra die zich aan de regels houden, direct met elkaar kunnen worden vergeleken. Dit systeem maakt eindelijk multicenterstudies mogelijk waarmee bijvoorbeeld kwantitatieve respons-criteria kunnen worden onderzocht.

Ondanks het klinische succes van ^{18}F -FDG-PET(-CT) is de opname van glucose (zoals bij FDG) niet direct een vernuftig, tumorspecifiek proces. De PET-innovatie gaat hier grotendeels gelijk op met de innovatie in de geneesmiddelontwikkeling. Door de snelle vorderingen in de moleculaire- en celbiologie worden de moleculen die een sleutelrol spelen bij het ontstaan en de progressie van ziekten één voor één bekend. Bij kanker

PET-beeldvorming van targeted drugs lijkt een integraal onderdeel te worden van patiëntselectie

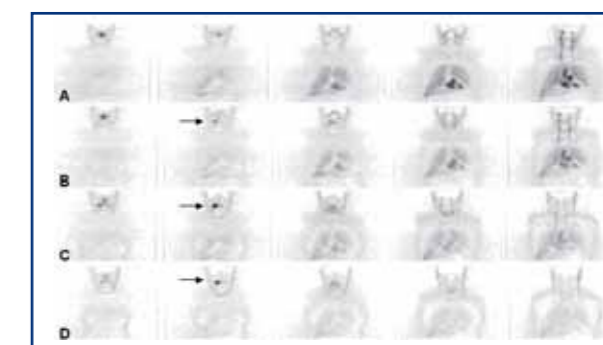
zijn dat bijvoorbeeld moleculen die betrokken zijn bij celdeling, differentiatie, apoptose, angiogenese, invasie en metastasering, of die geassocieerd zijn met stamcellen. Deze kennis leidt tot nieuwe aangrijpingspunten voor het ontwikkelen van enerzijds ziekteselectieve PET-*tracers* en anderzijds ziekteselectieve medicijnen (*targeted drugs*) zoals monoklonale antilichamen (mAb's) en tyrosinekinaseremmers (TKI's). Sterker nog, PET-beeldvorming van *targeted drugs* lijkt een integraal onderdeel te worden van geneesmiddelenontwikkeling en patiëntselectie.

PET-beeldvorming van targeted drugs

De mAb's behoren tot de snelst groeiende categorie geneesmiddelen, met als aansprekende voorbeelden cetuximab (gericht tegen de *epidermal growth factor receptor*; EGFR), bevacizumab (tegen *vascular endothelial growth factor*; VEGF), trastuzumab (HER2) en rituximab (CD20). Het klinische en commerciële succes van dergelijke mAb's (de wereldwijde omzet bedraagt inmiddels 20 miljard dollar per jaar) heeft ervoor gezorgd dat er ook nog eens honderden nieuwe mAb's in ontwikkeling zijn. Dit geeft goede hoop voor de behandeling van kanker, maar geeft daarnaast ook eigen problemen. Ten eerste leert de praktijk dat slechts 10% van de geneesmiddelen die worden ontwikkeld, uiteindelijk de markt bereikt. Ten tweede zijn het zeer dure medicijnen, die over het algemeen maar bij een gedeelte van de patiënten effectief blijken te zijn. Hetzelfde geldt voor de TKI's. Als voorbeeld: er is alleen al een tiental medicijnen geregistreerd of in ontwikkeling voor de remming van EGFR, waaronder zowel mAb's (waaronder cetuximab, panitumumab, matuzumab en zalutumumab) als TKI's (zoals erlotinib, gefitinib, en lapatinib). Hoe kunnen we straks nog bepalen welk medicijn het beste kan worden gebruikt, bij welke dosering, en voor welke patiëntengroep? Het is precies hier dat PET wellicht een bijdrage zal leveren.

Immuno-PET: het volgen van een antilichaam in het lichaam
De kracht van PET schuilt dus in de gevoeligheid, het vermogen

om zeer lage concentraties van een geneesmiddel in het lichaam af te beelden. Om een geneesmiddel met een PET-camera zichtbaar te maken, moet er echter eerst, zonder dat de eigenschappen van het geneesmiddel erdoor veranderen, een positron-emitter aan worden gekoppeld. In feite zoals bij ^{18}F -FDG een radioactief fluor-18 (^{18}F)-atoom wordt aangebracht. Het is daarbij van belang dat de fysische halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van de positron-emitter overeenkomt met de verblijftijd van het geneesmiddel in het lichaam. Voor mAb's is die verblijftijd vaak dagen tot weken. Recent is daarom in het VU medisch centrum in Amsterdam de productie gestart van de langstralende positron-emitters jodium-124 (^{124}I , $t_{1/2} = 100$ uur) en zirconium-89 (^{89}Zr , $t_{1/2} = 78,4$ uur). Daarnaast zijn er universele procedures ontwikkeld voor het koppelen van deze positron-emitters aan mAb's, waardoor de voorbereidingstijd voor het starten van klinische studies vaak maar enkele maanden bedraagt. Zowel de productie als de koppeling van de positron-emitters gebeurt onder volledig gecontroleerde omstandigheden (*Good Manufacturing Practice*), waardoor klinisch gebruik is toegestaan. De toepassingsmogelijkheden van immuno-PET zijn divers. Voor mAb's die niet eerder bij patiënten zijn getest, kan immuno-PET informatie geven over de ideale dosering (bijvoorbeeld receptorverzadiging), over de opname in kritische organen zodat kan worden geanticipeerd op toxiciteit, en over verschillen in farmacokinetiek en biodistributie tussen patiënten onderling.



Figuur 1. Immuno-PET-beelden met een mAb gericht tegen hoofd-halskanker, waarbij 1 uur (A), 24 uur (B), 72 uur (C) en 144 uur (D) na injectie voor-achterwaartse doorsnedes (van links naar rechts) zijn gemaakt. Vroege beelden laten vooral aanwezigheid van het mAb in het bloed zien. Op latere beelden is de primaire tumor van de rechtertonsil duidelijk zichtbaar (pijl).

De halfwaardetijd van de positron-emitter moet overeenkomen met de verblijftijd van het geneesmiddel in het lichaam

Immuno-PET kan hierbij een onderscheid maken tussen kansrijke en kansloze mAb's en zodoende bijdragen aan efficiëntere en daardoor goedkopere geneesmiddelenontwikkeling; met minder patiënten in studies en toch meer informatie. Maar immuno-PET kan ook van waarde zijn voor het optimaal gebruik van reeds geregistreerde mAb's. Voordat een patiënt de volledige therapie krijgt, kan eerst met immuno-PET worden gekeken hoe de opname van het mAb in de tumor en gezonde organen verloopt. Dergelijke informatie kan ook nuttig zijn als het mAb in combinatie wordt gebruikt met chemo- en/of radiotherapie, bijvoorbeeld om wegen te vinden voor maximale synergie.

Eerste klinische studies met immuno-PET

Nederland is op dit moment pionier als het gaat om klinische immuno-PET, met een aantal lopende studies bij het VUmc Amsterdam, UMC Groningen (groep prof. dr. Liesbeth de Vries) en Bordet Brussel. In Maastricht, Nijmegen en een aantal buitenlandse centra worden studies voorbereid. Daarnaast ontstaat steeds meer belangstelling bij de grote farmaceutische bedrijven. De eerste immuno-PET-studies waren inventariserend van aard, met name om te kijken naar beeldkwaliteit en mogelijkheden voor kwantificatie. Zo werd gekeken of een mAb gericht tegen hoofd-halskanker in staat zou zijn naast de primaire tumor ook de uitzaaiingen in de hals te *targeten*. *Figuur 1* geeft een voorbeeld van het gedrag van zo'n mAb in het lichaam. Aanvankelijk bevindt het mAb zich uitsluitend in de bloedbaan en pas na enkele dagen vindt ophoping in de primaire tumor (zie pijl) plaats. Het mAb blijft vaak een aantal weken in de tumor aanwezig.

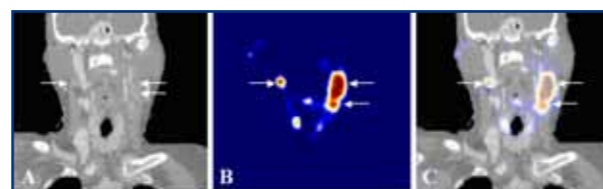
Een nadeel van PET is het ontbreken van anatomische informatie, maar de introductie van PET-CT biedt daar de oplossing. Zoals te zien in *figuur 2* kan in dit geval duidelijk de ophoping van het mAb in tumorbevattende lymfklieren worden gevisualiseerd. Deze eerste studie is een aanzet geweest tot diverse nieuwe immuno-PET-studies, onder meer met ^{89}Zr -trastuzumab, ^{89}Zr -bevacizumab, ^{89}Zr -rituximab en ^{89}Zr -cetuximab. Vraagstellingen kunnen voor ieder mAb weer anders zijn. In het geval van bevacizumab was het onduidelijk waar het zijn werking

zou hebben, omdat de *target* VEGF een vrij voorkomende groeifactor (ook in het bloed) is. Naar nu met immuno-PET blijkt, hoopt bevacizumab wel degelijk zeer selectief op in VEGF-producerende tumoren, hetgeen aanknopingspunten biedt voor effectiever gebruik van dit mAb. Bij het gebruik van bijvoorbeeld trastuzumab spelen weer andere vragen. Allereerst of een patiënt met borstkanker in aanmerking komt voor behandeling met trastuzumab, omdat maar een gedeelte van de tumoren de vereiste HER2-overexpressie vertoont. Maar ook bijvoorbeeld of een borstkankerpatiënt met hersenmetastasen in aanmerking komt, omdat mAb's normaal nauwelijks de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Ook hier geeft immuno-PET een eenduidig antwoord, met eventueel een

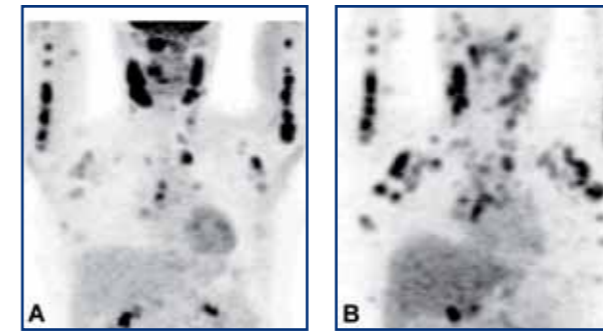
PET geeft geen anatomische informatie; PET-CT biedt hier een oplossing

duidelijke ophoping van het mAb in de hersenmetastasen. Voor effectieve therapie van non-hodgkinlymfom met rituximab is het noodzakelijk dat iedere tumorlaesie efficiënt wordt *getarget*. Zoals te zien in *figuur 3* kan een scan met ^{89}Zr -rituximab voorafgaand aan de behandeling dit inzicht verschaffen.

Andere mogelijkheden van PET in geneesmiddelenontwikkeling



Figuur 2. Fusie (C) van een CT- (A) en immuno-PET- (B) beeld van een patiënt met hoofd-halskanker en metastasen in beide zijden van de hals.



Figuur 3. Patiënt met een diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfom met uitgebreide beenmerg- en klierinvasie: (A) ^{18}F -FDG PET-beeld, (B) ^{89}Zr -rituximab-beeld toont naast een efficiënte targetting door het mAb van alle FDG-positieve laesies, tevens extra laesies met CD20-expressie. (Beelden beschikbaar gesteld door dr. K. Muylle en prof. P. Flamen, Jules Bordet Instituut, Brussel).

De beschikbaarheid van de langstralende positron-emitters geeft ook andere mogelijkheden. Zo kan ^{124}I worden gebruikt bij patiënten met of verdacht van recidief schildklierkarcinoom (in plaats van de huidige praktijk van 'blinde ^{131}I -therapie' met haar bijwerkingen). Daarnaast kunnen ^{124}I en ^{89}Zr worden gebruikt om cellen, micellen, liposomen en diverse andere nanodeeltjes te labelen, om zo het in-vivo-gedrag met een PET-camera te kunnen vaststellen. Het betreft hier steeds deeltjes met een lange verblijftijd in het lichaam.

PET-beeldvorming kan ook bijdragen aan een beter begrip van de effectiviteit van kleine moleculen zoals TKI's. TKI's hebben een korte verblijftijd in het lichaam. Daarom is labeling met kortlevende positron-emitters zoals koolstof-11 (^{11}C , $t_{1/2} = 20$ min) of het eerdergenoemde ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ min) gewenst. Op die manier kan meer inzicht worden verkregen in de effectiviteit van de TKI's. Neem bijvoorbeeld de EGFR-TKI erlotinib: deze TKI gaat competitie aan met ATP voor het ATP-bindingsdomein op EGFR en voorkomt zo tumorgroei. Als monotherapie is erlotinib echter bij slechts een zeer klein percentage van de patiënten effectief, bijvoorbeeld 10-15% bij niet-kleincellig longcarcinoom.

Naar nu blijkt bestaat er een relatie tussen het voorkomen van mutaties in EGFR en de gevoeligheid voor erlotinib. De mutaties lijken ervoor te zorgen dat erlotinib steviger bindt, waardoor het middel meer en voor langere tijd in de tumor ophoopt en zo EGFR efficiënter remt. Deze veranderde ophoping geeft mogelijkheden om met ^{11}C -erlotinib-PET te voorspellen welke patiënten op erlotinib zullen reageren. Preklinische studies hebben inmiddels laten zien dat dit concept mogelijkheden biedt.

Samenvattend

- PET is in de huidige klinische praktijk onmisbaar geworden door de combinatie ^{18}F -FDG en PET-CT.
- Evaluatie van respons op behandeling bij solide tumoren vergt gestandaardiseerde kwantificatie. Nederland loopt voorop in die ontwikkeling.
- PET levert naar verwachting biologisch relevante, kwantitatieve informatie die industrie en behandelaars zal helpen om oncologische behandeling op maat werkelijkheid te laten worden.



Figuur 4. Patiënt met een gemetastaseerd schildklierkarcinoom. Na uitgebreide wervelchirurgie en diverse behandelingen met radioactief jodium (^{131}I) was onduidelijk of er nog vitaal tumorweefsel aanwezig was. ^{124}I -PET-CT toont evidente jodiumopname (= tumoractiviteit) links in een wervel. Er is dus een indicatie voor aanvullende therapie met een hoge dosis ^{131}I .

De langstralende positron-emitter ^{124}I kan worden gebruikt bij patiënten met recidief schildklierkarcinoom

Stichting Klankbord, voor mensen met kanker in het hoofd-halsgebied

De gevolgen van kanker in het hoofd-halsgebied kunnen heel verschillend zijn. Na operatie, bestraling en/of chemotherapie kunnen mensen praktische problemen hebben, bijvoorbeeld met eten, drinken en praten. Het verwerken van de confrontatie met kanker is niet gemakkelijk en de behandeling kan ook op emotioneel vlak een grote impact hebben. Soms raken relaties met anderen verstoord door onbegrip. Patiënten, partners, kinderen en andere naasten hebben vaak behoefte aan specifieke informatie, een luisterend oor of contact met lotgenoten.

De Stichting Klankbord wil ondersteuning bieden aan (ex-) patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied (mond- en keelkanker), in het bijzonder waar het gaat om emotionele, relationele, sociale en/of praktische aspecten, in de ruimste zin van het woord.

Hiertoe doet de stichting het volgende:

- het opzetten en beheren van (lotgenoten)netwerken;
- het leggen/onderhouden van contacten in de medische wereld;
- het organiseren van weekenden en (landelijke) contactdagen.

De Stichting Klankbord geeft driemaal per jaar het *Klankbord Magazine* uit met medische informatie, nieuwsberichten en informatie over de stichting. Daarnaast heeft de stichting een uitgebreide website waar voor patiënten veel informatie is te vinden, waaronder een kookrubriek met tips voor mensen die moeite hebben met slikken als gevolg van de behandeling. Er is een link naar het 'Chatpoint Charlie', waar patiënten met kanker online contact kunnen leggen met lotgenoten.

Kijk voor meer informatie over de Stichting Klankbord op www.stichtingklankbord.nl.



Hedendaagse dilemma's bij de behandeling van gemetastaseerd hoofd/halscarcinoom

Dr. J.P. de Boer, internist-oncoloog, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

In Nederland worden in de acht centra van de Nederlandse Werkgroep van Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) ongeveer 2500 nieuwe patiënten met een hoofd-halscarcinoom behandeld. Het merendeel van deze tumoren bestaat uit plaveiselcelcarcinomen. Indien sprake is van lokale of locoregionale ziekte zal meestal worden gekozen voor chirurgie, radiotherapie of concurrente chemoradiatie. In geval van stadium III en IV hebben patiënten met een plaveiselcelcarcinoom na deze eerstelijnsbehandeling ongeveer 65% kans op een recidief of metastase op afstand.

Inleiding

Indien sprake is van een lokaal recidief wordt doorgaans gekozen voor chirurgie, herbestraling of fotodynamische therapie. Wanneer een locoregionale behandeling niet mogelijk is of indien sprake is van metastasering op afstand, zal vaak worden gekozen voor palliatieve chemotherapie.¹ Tot voor kort werd met palliatieve chemotherapie geen levensverlenging verkregen en was de mediane overleving zes tot negen maanden. Afhankelijk van de gekozen behandeling zijn er verschillen in responskans en toxiciteit. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende chemotherapeutische behandelmogelijkheden in Nederland en mogelijke veranderingen in de toekomst.

Methotrexaat

Vanwege het acceptabele bijwerkingenprofiel en de eenvoud van de toediening is de wekelijkse behandeling met methotrexaat 40 mg/m² i.v. het meest gebruikte schema bij patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom. Dit schema wordt dan ook in de landelijke richtlijnen voor mond-

holte- en orofarynxcarcinoom, larynxcarcinoom en hypofarynxcarcinoom aanbevolen als eerstelijns palliatieve chemotherapeutische behandeling. De bijwerkingen bestaan uit geringe beenmergdepressie, mucositis en nierfunctiestoornissen. Een contra-indicatie voor behandeling met methotrexaat is het zogenoemde 'derderuimte-effect', omdat in geval van pleuravocht en/of ascites de blootstelling aan methotrexaat wordt verlengd en de kans op fatale toxiciteit (langdurige beenmergdepressie, mucositis en nierfalen) sterk verhoogd is. De responskans op wekelijkse toediening van methotrexaat bedraagt 10-20%.

Pyrimidineanaloga (5-FU, capecitabine)

In het verleden werden met 5-FU 1000 mg/m² dag 1-5 continu i.v. bij patiënten met gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom responskansen tot 20% verkregen. Hierbij was een klinisch opname echter geïndiceerd en gezien de beperkte mediane overleving werd een dergelijke behandeling daarom niet vaak toegepast. De klinische opname kon worden vermeden met de komst van het orale pyrimidineanalogon capecitabine, dat na

Methotrexaat 40 mg/m² i.v. is het meest gebruikte schema

bij patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom

opname in het lichaam wordt omgezet in 5-FU. Hoewel capecitabine strikt genomen niet is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom, wordt dit middel vaak gezien als een goed alternatief voor de wekelijkse toediening van methotrexaat. Capecitabine wordt toegepast in een driewekelijks schema en een dosering van tweemaal daags 1000-1250 mg/m² p.o. gedurende 14 dagen. De belangrijkste bijwerkingen zijn het 'hand-voetsyndroom', vermoeidheidsklachten, ragaden, cheilitis, diarree en geringe beenmergdepressie. Contra-indicaties voor pyrimidineanaloga zijn een dihydropyrimidinedehydrogenase-deficiëntie (DPD) en een creatinineklaring < 30 ml/min.

Capecitabine wordt gezien als een goed alternatief voor wekelijkse toediening van methotrexaat

Platinaverbindingen

Buiten Nederland is de combinatie van cisplatine 100 mg/m² i.v. op dag 1 en 5-FU 1000 mg/m² i.v. continu gedurende vijf dagen de behandeling van eerste keuze bij gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom, vanwege de responskans van 20-40%. Omdat deze behandeling gepaard gaat met veel toxiciteit, met name nierfunctiestoornissen en polyneuropathie (vooral bij patiënten die tijdens de primaire behandeling zijn behandeld met cisplatinebevattende concurrente chemoradiatie) wordt deze combinatietherapie in Nederland beperkt toegepast. Indien sprake is van een creatinineklaring < 60 ml/minuut kan cisplatine in dit schema worden vervangen door carboplatine AUC 5.

Taxanen (paclitaxel, docetaxel)

Diverse studies met monotherapie paclitaxel (175 mg/m²) of docetaxel (75 mg/m²) in een driewekelijks schema of met combinaties van een van beide taxanen met een platinaverbinding laten een responskans zien van 20-40%. Ook deze schema's geven echter geen levensverlenging en geven als voornaamste toxiciteit, neutropene koorts en infectie, polyneuropathie, beenmergsuppressie, nagelafwijkingen en oedeem.

Nieuwe behandelmogelijkheden (EXTREME- en TyvTax-studies)

Uit eerder onderzoek bleek dat door modulatie van de *epidermal growth factor receptor* (EGFR) bij patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom een respons van 10-13% werd verkregen met cetuximab, een monoklonale anti-EGFR-antistof, en een respons van 1-11% met tyrosinekinaseremmers (erlotinib, gefitinib en lapatinib). Recent is voor het eerst aangetoond dat door combinatie van chemotherapie en cetuximab overlevingswinst te verkrijgen is. De EXTREME-studie is een fase-III-studie bij 440 patiënten met recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, waarin werd gerandomiseerd naar zes kuren platinabevattende (cisplatine + 5FU) chemotherapie met of zonder cetuximab. Het bleek dat toevoegen van cetuximab een verlenging van de mediane overleving gaf van 7,4 naar 10,1 maanden.² De voornaamste additionele toxiciteit bij de 219 met cetuximab behandelde patiënten bestond uit een toename van het aantal patiënten met sepsis (8 versus 1), graad-3-huidtoxiciteit (9%) en graad-3/4 infusiegerelateerde toxiciteit (3%). Hoewel deze behandeling in Nederland op dit moment niet is geregistreerd, blijkt ook uit deze studie dat combinatie van chemotherapie en EGFR-remming aanleiding geeft tot overlevingswinst. Een kanttekening hierbij is dat de geboekte overlevingswinst voor een groot deel wordt gevuld met ziekenhuisopnames voor deze combinatiebehandeling en dat deze behandeling ook aanleiding geeft tot een toename van de behandelinggeïnduceerde toxiciteit.

Momenteel wordt in Nederland in een aantal hoofd-halscentra van de NWHHT de TyvTax-studie uitgevoerd. In deze fase-II-studie worden patiënten met een recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied gerandomiseerd naar een behandeling met docetaxel 75 mg/m² d1 i.v. in een driewekelijks schema en docetaxel 75 mg/m² d1 i.v. in combinatie met dagelijks lapatinib 1250 mg tot ziekte-

De combinatie van cisplatine en 5-FU wordt vanwege toxiciteit in Nederland beperkt toegepast

EXTREME-studie: combinatie chemotherapie en EGFR-remming leidt tot overlevingswinst

progressie. Omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat neutropene koorts en infectie de voornaamste bijwerkingen zijn bij een dergelijk schema, krijgen alle patiënten als infectieprofylaxe G-CSF op dag 2 s.c.³ In deze studie, die *clinical benefit* (dat wil zeggen complete respons + partiële respons + stabiele ziekte) als primair eindpunt heeft, vindt ook een kwaliteit-van-levenonderzoek plaats om een afgewogen oordeel te kunnen geven omtrent de te behalen winst van de combinatie chemotherapie en EGFR-remming enerzijds en de belasting en toxiciteit van deze behandeling anderzijds. In tegenstelling tot de EXTREME-studie zal de TyvTax-studie poliklinisch kunnen worden uitgevoerd.

Conclusie

Zoals uit bovenstaande uiteenzetting duidelijk is geworden, dient de palliatieve chemotherapeutische behandeling van gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom in Nederland afge-

wogen plaats te vinden op een *patient tailored*-manier, waarbij bij iedere patiënt de te behalen winst van de te starten behandeling moet worden gerelateerd aan de belasting, comorbiditeit en toxiciteit van deze behandeling. Hopelijk zal toekomstig onderzoek, waarin combinatie van chemotherapie, EGFR-remming en wellicht modulatie van andere mediator-systemen leiden tot betere en minder belastende behandelingsresultaten.

Referenties

1. Argiris A, Karamouzis M, Raben D, et al. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;371:1695-1709.
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
3. LoRusso P, Jones S, Koch K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of lapatinib and docetaxel in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3051-6.

Momenteel wordt in Nederland in een aantal hoofd-halscentra van de WHHT de TyvTax-studie uitgevoerd

Biomolecuul in combinatie met radiotherapie doodt tumorcellen

Om het doden van kankercellen effectiever te maken, wordt radiotherapie vaak gecombineerd met chemotherapie. Dit heeft echter het risico dat normaal weefsel ook ernstiger wordt beschadigd. Er is daarom behoefte aan nieuwe middelen die de effectiviteit van bestraling vergroten, zonder toename van de bijwerkingen. Inge Verbrugge onderzocht of bepaalde biomoleculen, de zogeheten *death ligands* die tumorcellen tot zelfmoord aanzetten, de effectiviteit van radiotherapie kunnen verbeteren. Ze ontdekte dat het TRAIL *death ligand* heel effectief tumorcellen kan doden in combinatie met radiotherapie,

zowel in celweesystemen als in muismodellen. Bij deze combinatiebehandeling trad geen normale weefselschade op, terwijl dit wel gebeurde bij een ander *death ligand* dat nauw verwant is aan TRAIL. Ook achterhaalde Verbrugge een belangrijk deel van het moleculaire werkingsmechanisme van de combinatiebehandeling en een nieuw mechanisme gevonden dat de gevoeligheid van cellen voor TRAIL-therapie kan bepalen. De resultaten ondersteunen dat het van belang is om de combinatietherapie met TRAIL en bestraling klinisch te testen, met als mogelijke uitkomst dat dit een nieuwe behandeling

van bepaalde groepen patiënten met kanker zal toestaan. Daarnaast bracht Verbrugge in beeld hoe de combinatiebehandeling werkt, hetgeen kan helpen bij het voorspellen welke patiënten goed zullen reageren op deze nieuwe behandeling. Verbrugge promoveerde op 19 juni aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Combining radiotherapy with death ligands in cancer treatment: feasibility and molecular mechanisms*.

Persbericht Universiteit van Amsterdam,
juni 2009

ATP-infusie bij palliatieve zorg

Bij patiënten met kanker in een preterminaal stadium treden vaak klachten op die de kwaliteit van leven ernstig kunnen beïnvloeden. Het proefschrift *ATP infusions in palliative home care*, waarop dr. Sandra Beijer op 1 juli 2009 promoveerde aan de Universiteit Maastricht, beschrijft de effecten van adenosine 5'-trifosfaat (ATP) op deze klachten. Uit de resultaten

van haar onderzoek blijkt dat bij deze patiëntengroep acht wekelijkse ATP-infusen geen effect hebben op de kwaliteit van leven, lichamelijke beperkingen, vermoeidheid, voedingsinname en lichaamsgewicht, maar wél een gunstig effect op de vetmassa. Verder lijkt er een klein verschil in de overleving op te treden ten gunste van de ATP-groep, voornamelijk bij

patiënten met longkanker en bij patiënten met een stabiel gewicht. Deze bevinding zal echter moeten worden bevestigd voordat hieruit definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

Persbericht Universiteit Maastricht
juli 2009

Radioactieve geneesmiddelen zijn veilig te gebruiken

Met een aantal simpele maatregelen is de behandeling met radioactieve medicijnen volkomen veilig voor de omgeving van de patiënt. Dat stelt Marnix Lam in zijn proefschrift *Improving radionuclide therapy in prostate cancer patients with metastatic bone pain*. Botzoekende radiofarmaca zijn radioactieve medicijnen die zich concentreren bij de uitzaaiingen van kanker in de

botten. Door de lokale bestraling treedt een vermindering van de pijn op. Gecombineerd gebruik van een radioactief geneesmiddel en een ander geneesmiddel zou voordeel kunnen opleveren voor de patiënt. Het blijkt mogelijk te zijn het botzoekende radiofarmaca 153Sm-EDTMP gelijktijdig te gebruiken met het bisfosfonaat zolendroninezuur. Er treedt geen competitie op

en het is veilig voor de patiënt. Daarnaast is het ook mogelijk het botzoekende radiofarmaca 188Re-HEDP gelijktijdig te gebruiken met het chemotherapeutica capecitabine. Lam promoveerde op 24 juni 2009 aan de Universiteit Utrecht.

Persbericht Universiteit Utrecht, juni 2009

Nieuw perspectief voor behandeling agressieve vorm kinderkanter

Onderzoekers van de afdelingen Antropogenetica en Kinderoncologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam hebben een mogelijk nieuw aangrijpingspunt gevonden voor de behandeling van neuroblastomen, een agressieve vorm van kinderkanter.

Het oncogen MYCN speelt een cruciale rol in de celcyclus van neuroblastomen. Overexpressie van het gen resulteert in extra snelle celdeling. Dit op hol geslagen delingsproces kan echter alleen plaatsvinden als óók het CDK2-gen aangeschakeld staat in de tumorcel. Anders gezegd: het ontregelde MYCN-gen heeft het CDK2-gen nodig om te overleven. Het remmen of uitschakelen van CDK2 leidt dan ook tot celdood van kankercellen met

actief MYCN. CDK2 speelt net als MYCN een rol in de celcyclus – het zorgt voor voortzetting van een reeds in gang gezette celdeling. In normale cellen kunnen andere CDK-genen de rol van CDK2 overnemen als dat gen wordt uitgeschakeld. Die cellen ondervinden dus geen hinder van de CDK2-remming. Dit blijkt uit een artikel dat in juni is verschenen in het gezaghebbende Amerikaanse tijdschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Eerste auteur Jan Molenaar spreekt van een potentieel dodelijke symbiose tussen de twee genen, in jargon: een *synthetically lethal relationship*. "Op termijn kunnen op basis daarvan wellicht nieuwe therapieën worden ontwikkeld."

Het neuroblastoom is een zeldzame, zeer

agressieve tumor van het sympathische zenuwstelsel. Het komt alleen voor bij jonge kinderen, driekwart van de patientjes is jonger dan vijf jaar. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 30 kinderen een neuroblastoom vastgesteld. Voor veel van hen is de prognose slecht; neuroblastoom is na acute leukemie de tweede doodsoorzaak bij kinderen met kanker. Voor veel vormen bestaat nog geen effectieve therapie. Het onderzoek van de afdelingen Antropogenetica en Kinderoncologie van het AMC richt zich op het identificeren van moleculaire *targets* voor behandeling.

Persbericht Academisch Medisch Centrum
Amsterdam, 9 juni 2009

Personalialia



Hans de Wit

Dr. J.H.W. (Hans) de Wilt, chirurg, is per 1 juni 2009 benoemd tot hoogleraar Oncologische chirurgie aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van het UMC St Radboud te Nijmegen. De Wilt specialiseerde zich in de oncologische chirurgie met specifieke belangstelling voor uitgebreide colorectale tumoren, melanomen, sarcomen en schildklier maligniteiten.

Dr. Rob Pelger is in maart van dit jaar bij de Faculteit der Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum benoemd tot hoogleraar urologie. Hij is tevens hoofd van de afdeling Urologie geworden. Pelger volgt prof. Jaap Zwartendijk die in de loop van dit jaar met emeritaat ging. Pelger was al werkzaam bij het LUMC.

Taxaanbevattende regimes bij vroege borstkanker

Verslag van de presentatie van professor Miguel Martín, Universidad Complutense, Madrid

Op 17 juni 2009 werd in Kasteel Maurick in Vught het zevende Bossche Mamma Congres gehouden, waarin vele thema's rond de multidisciplinaire aanpak van het mammacarcinoom aan de orde kwamen. Naast een groot aantal Nederlandse sprekers waren er enkele buitenlandse sprekers aanwezig. Een van hen was prof. dr. Miguel Martín uit Madrid, die in de sessie over chemotherapie een presentatie gaf over taxanen als adjuvante therapie bij borstkanker.

Inleiding

In de jaren 90 van de vorige eeuw werden de eerste vergelijkende onderzoeken naar taxaanbevattende regimes versus antracyclinebevattende regimes uitgevoerd. Hieruit bleek dat de taxanen een toegevoegde waarde hadden ten opzichte van antracyclinen, waarna taxanen de standaard adjuvante chemotherapie voor N⁺-borstkanker werden. Toch bedraagt het absolute voordeel wat betreft ziektevrije overleving met de toegevoegde taxanen in de verschillende onderzoeken slechts 3-7% (na vijf jaar). Het selecteren van de patiëntenpopulatie die maximaal voordeel heeft van adjuvante chemotherapie, plus de keuze van het meest geschikte regime voor de individuele patiënt is daarom cruciaal.

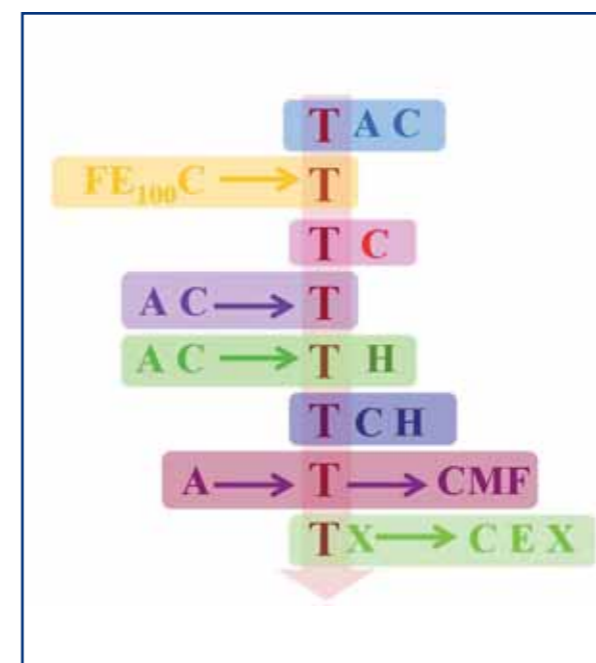
De juiste populatie

Bij het selecteren van de juiste populatie moet onder meer worden gekeken naar de kans op recidief zonder adjuvante chemotherapie. Een instrument zoals *adjuvant-online* (www.adjuvantonline.com) is hiervoor echter onvoldoende accuraat, zeker gezien het feit dat bij de behandeling van

vroege borstkanker sprake is van een overgang van de 'empirische oncologie' van de 20^e eeuw naar een moleculaire/genomische oncologie in de 21^e eeuw. Waar de focus voorheen lag op het ziektestadium (TNM) verschuift deze nu naar de tumorbiologie. Evenzo verschuift de focus van risicoschatting aan de hand van TNM-classificatie naar TNM-moleculaire factoren, van het concept van borstkanker als één enkele ziekte naar een groep van minstens zes tot zeven ziekten (op basis van gedrag, therapierespons en prognose) en van een *one size fits all*-benadering naar een behandeling op maat.

Hoewel van oudsher gehanteerde parameters zoals de lymfklierstatus zinvol en bruikbaar zijn voor de besluitvorming rondom de adjuvante chemotherapie, zijn er adequate, meer verfijnde, instrumenten voorhanden om patiënten te identificeren die voor gerichtere behandeling in aanmerking komen, zoals Oncotype DX en Mammoprint. Men kan dus steeds beter patiënten selecteren die een goede respons hebben zonder chemotherapie en patiënten die daar wel baat bij zullen hebben.

Er zijn verfijnde instrumenten voorhanden om patiënten te identificeren die voor gerichtere behandeling in aanmerking komen



Figuur 1. Docetaxel (T) vormt een belangrijk onderdeel van vele effectieve adjuvante regimes

De juiste behandeling

De volgende vraag is welke vorm van chemotherapie het meest geschikt is voor een bepaalde patiënt. Het is bekend dat de taxanen (paclitaxel en vooral docetaxel) een belangrijk onderdeel vormen van vele effectieve adjuvante regimes. Effectieve combinaties zoals docetaxel/cyclofosfamide (TC) en docetaxel/carboplatine/trastuzumab (TCH) laten zien dat antracyclinen niet altijd noodzakelijk zijn en impliceren dat taxanen steeds vaker de plaats van de toxische antracyclinen kunnen innemen. Taxanen zijn minder cardiotoxisch en in sommige patiëntenpopulaties effectiever dan antracyclinen. Er zijn nog wel vragen over het optimale gebruik van taxanen, bijvoorbeeld met betrekking tot sequentieel of gelijktijdig gebruik, het beste schema, de optimale behandelduur, gebruik bij N⁻patiënten, tumorgenotype en gebruik bij triple negatieve patiënten. Deze aspecten werden door Martín achtereenvolgens besproken.

Sequentieel of gelijktijdig?

Verondersteld werd dat sequentieel medicatiegebruik gunstiger zou zijn dan gelijktijdig gebruik; bij sequentiële toepassing

konden hogere doses van de middelen worden gegeven. De Intergroup C9741-studie toonde echter geen verschil in risicoratio aan tussen sequentieel en gelijktijdig gebruik van paclitaxel, doxorubicine en cyclofosfamide. Ook de BCIRG 005-studie liet geen verschil in ziektevrije overleving zien tussen docetaxel/doxorubicine/cyclofosfamide (TAC) en doxorubicine/cyclofosfamide gevolgd door docetaxel (AC→T). Gelijktijdige en sequentiële therapie lijken dus even effectief te zijn.

Gelijktijdige en sequentiële therapie lijken even effectief te zijn

Beste schema?

Martín gaf een overzicht van diverse studies naar verschillende chemotherapieschema's:

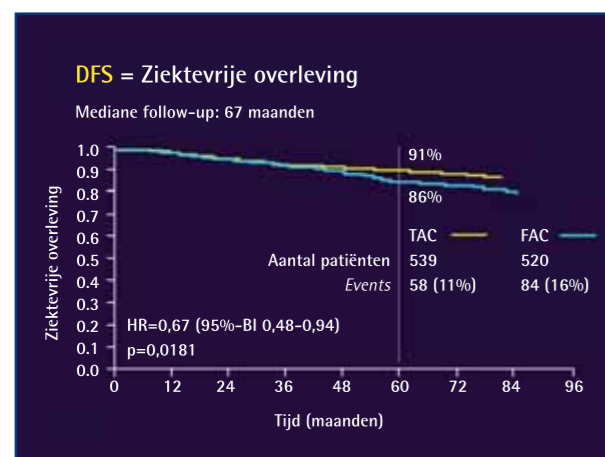
- Uit de ECOG-Intergroup 1199-studie blijkt dat na vier conventionele kuren AC, wekelijks paclitaxel of driewekelijks docetaxel een hogere vijfjaars ziektevrije overleving geeft dan driewekelijks paclitaxel of wekelijks docetaxel.
- De BCIRG 001-studie heeft laten zien dat TAC ten opzichte van FAC 28% risicoreductie van recidief gaf, met een absolute verbetering in overleving van 7%.
- Uit de recente USO 9735-studie blijkt dat TC ten aanzien van ziektevrije en totale overleving effectiever is dan AC, zowel in de totale populatie als in subpopulaties. Dit onderstreept de opvatting dat antracyclinen overbodig lijken te worden.
- In de FinXX-studie werd docetaxel gevolgd door CEF (T/CEF) vergeleken met docetaxel gevolgd door CE, plus continue capecitabine (TX/CEX). Beide armen lieten een goede ziektevrije overleving zien, met een betere uitkomst bij toevoeging van capecitabine. "Waarschijnlijk zal capecitabine in de toekomst worden toegevoegd aan de adjuvante behandeling. Overigens is de bijdrage van CE(F) aan de effectiviteit van de behandeling waarschijnlijk gering, en zal de combinatie docetaxel/capecitabine voor de meeste patiënten afdoende blijken te zijn.
- Dat echter niet alle taxanencombinaties geschikt zijn, blijkt uit onder meer uit de E2197-studie, waarin AC en AT een vergelijkbare ziektevrije overleving gaven. Docetaxel en doxorubicine hebben geen synergistisch/additief effect.

De combinatie van beide middelen biedt dus geen voordelen, maar alleen nadelen (lagere doses, toxiciteit).

- De ECTO-studie laat zien dat toevoeging van paclitaxel aan doxorubicine gevolgd door CMF gunstig is ten aanzien van de relapsvrije en totale overleving. Toch wordt door menigeen de bruikbaarheid van deze combinatie betwijfeld, vanwege farmacokinetische interacties tussen paclitaxel en doxorubicine en daardoor een verhoogd risico op cardiotoxiciteit.

Behandelduur

In de NSABP B-30-studie zijn patiënten gerandomiseerd naar vier kuren AT, vier kuren TAC of vier kuren AC gevolgd door vier kuren docetaxel (AC→T). Deze studie liet duidelijk zien dat meer dan vier kuren AT of TAC nodig zijn voor een goede respons. Volgens hoofdonderzoeker Sandra Swain dienen voor optimale toepassing van TAC zes kuren te worden gebruikt.



Figuur 2. Resultaten van de GEICAM 9805-studie

Lymfkliernegatieve patiënten

Een aanzienlijk deel (25-30% na 10 jaar) van de N⁻-patiënten krijgt een recidief, zo blijkt uit een Spaanse database. Dit rechtvaardigt het gebruik van adjuvante chemotherapie bij deze indicatie. Maar zelfs met antracyclinen krijgt meer dan 20% een recidief. Het probleem daarbij is dat het recidief pas na lange tijd (ongeveer 10 jaar) optreedt en deze patiënten daarvoor vaak worden gemist. In de GEICAM 9805-studie zijn hoogrisico- (St. Gallen 1998) N⁻-patiënten gerandomiseerd naar zes kuren TAC of FAC. Vanaf vier jaar na behandeling gaf

TAC een betere ziektevrije overleving dan FAC, met na vijf jaar 91% met TAC versus 86% met FAC (p=0,0181). Deze resultaten en die van de BCIRG 001-studie (N⁻-patiënten) laten dus zien dat TAC in vergelijking met FAC circa 30% risicoreductie van recidief geeft, ongeacht de lymfklierstatus (absolute risicoreductie na vijf jaar 5 en 7% bij respectievelijk N⁻ en N⁺). Wel treedt het verschil in ziektevrije overleving sneller op bij N⁻-patiënten dan bij N⁺-patiënten (respectievelijk na ongeveer een en vier jaar). Onder meer vanwege cardiale toxiciteit en late recidieven is het echter van belang om ook de uitkomsten op de lange(re) termijn te beoordelen.

Tumorgenotype

Borstkanker kan op basis van genprofielen in zes moleculaire subtypen worden verdeeld: Luminal A en B, HER2⁺/ER⁺, *basal like* en *normal like* en Claudin E-Cad-negatief (Perou-classificatie). De laatste groep wordt vaak over het hoofd gezien, maar lijkt erg gevoelig te zijn voor doxorubicine.

De eerste onderzoeken naar behandeluitkomst op basis van tumorbiologie zijn de HER2-onderzoeken. Verschillende studies (Intergroup, NSABP B-31, HERA, BCIRG 006) hebben laten zien dat bij HER2⁺-patiënten toevoegen van trastuzumab aan de chemotherapie de ziektevrije overleving verhoogt. In alle studies werden taxanen gebruikt, met uitzondering van de HERA-studie. De uitkomsten van de HERA-studie zijn positief, hoewel minder gunstig dan de andere drie studies. De BCIRG 006-studie is interessant omdat docetaxel/carboplatine/ trastuzumab (TCH; dus zonder antracyclinen!) even effectief was als AC gevolgd door (→) TH; beide trastuzumab-bevattende regimes waren effectiever dan AC→T. Gezien de vergelijkbare effectiviteit van TCH en AC→TH moet de therapiekeuze op andere gronden worden gemaakt, bijvoorbeeld op grond van toxiciteit. Zoals bekend geven antracyclinen cardiale toxiciteit. In de BCIRG 00-studie had TCH dan ook veel minder impact op de linkerventrielfunctie dan AC→TH (of AC→T). Bovendien was het effect van TCH reversibel, de andere twee regimes waren dit niet of nauwelijks. Het feit dat in tegenstelling tot de antracyclinen de cardiale toxiciteit van trastuzumab functioneel en niet

Zelfs met antracyclinen krijgt meer van 20% van de N⁻-patiënten een recidief

TAC geeft in vergelijking met FAC circa 30% risicoreductie van recidief, ongeacht de lymfklierstatus

structureel van aard is, is hiervoor een mogelijke verklaring. Een ander belangrijk aspect is het feit dat bij het TCH-schema een taxaan (docetaxel) en trastuzumab *upfront* worden gegeven.

Triple negatieve patiënten

Patiënten met triple negatieve tumoren (ER⁻, PgR⁻, HER2⁻) hebben meestal een slechte prognose. Enkele onderzoeken met taxanen laten echter veelbelovende resultaten zien. Martín gaf ook hier een kort overzicht van de resultaten.

- Uit de CALGB 9344-studie blijkt dat paclitaxel, na AC, effectief is in de HER2⁻/ER⁻-subpopulatie.
- De GEICAM 9906-studie laat zien dat toevoegen van paclitaxel aan FEC een gunstig effect heeft op ziektevrije en (niet significant) totale overleving, met name bij hormoonreceptor- en HER2-negatieve patiënten (meer dan 20% toename van de ziektevrije overleving).
- In de PACS 01-studie werd met name in de subgroep met *basal like*-borstkanker (vaak triple negatief) een betere totale overleving gezien na toevoegen van docetaxel aan FEC.
- In de BCIRG 001-studie was de triple negatieve populatie een van de subgroepen waarin TAC een betere ziektevrije overleving gaf dan FAC.
- In alle vier onderzoeken hadden de triple negatieve patiënten het meeste baat bij toevoeging van taxanen.

Conclusie

Taxanen vormen de *backbone* van de meest effectieve adjuvante regimes bij vroege borstkanker. Alle patiënten met borstkanker zouden dan ook moeten worden behandeld met taxanen. Daarbij is selectie van het juiste therapieschema voor

de individuele patiënt van groot belang. Niet alle combinaties met taxanen zijn even effectief (docetaxel/doxorubicine bijvoorbeeld niet) en bij keuze voor TAC dienen de volledige zes kuren te worden gegeven.

Verder is aangetoond dat ook hoogrisico-N⁻-patiënten baat hebben bij gebruik van docetaxel en triple negatieve patiënten lijken eveneens voordeel te hebben van behandeling met taxanen.

Verdere moleculaire onderzoeken zullen meer inzicht geven in de identificatie van patiënten die maximaal profijt zullen hebben van behandeling met taxanen.

Overige sprekers

In de sessie over chemotherapie kwamen naast prof. Martín nog drie sprekers aan het woord, over de volgende onderwerpen:

- Jonge patiënten met de diagnose borstkanker. Een apart beleid?
Prof. dr. V.C. Tjan-Heijnen, Maastricht UMC+
- Het *triple-negative* mammacarcinoom
Dr. T. Smilde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Cardiotoxiciteit: een Groningse visie?
Drs. R. Altena, UMCG, Groningen

Ook hoogrisico-N⁻-patiënten

hebben baat bij docetaxel;

triple negatieve patiënten lijken

voordeel te hebben van taxanen

Chemo en meer

Het boek *Chemo en meer* is een boek voor patiënten en hun omgeving die meer willen weten over chemotherapie, wat de behandeling inhoudt en wat de bijwerkingen zijn. Ook schenkt dit boek aandacht aan de nieuwe medicijnen die formeel niet tot de chemotherapie worden gerekend. Het boek is verschenen in de serie *Spreekuur Thuis*: boeken die voorlichting geven volgens de laatste medische inzichten. De andere oncologisch getinte boeken in deze serie zijn: *Altijd pijn, wat is hieraan te doen?* en *Bestraling: wat betekent dat voor mij?*

Het boek kan inhoudelijk in drie delen worden verdeeld. De eerste vier hoofdstukken behandelen de basisbegrippen rondom kanker. Er wordt eenvoudig uitgelegd wat kanker is, hoe het zich verspreidt en wat de meest voorkomende soorten kanker zijn. De onderzoeken en de diagnose worden kort besproken. In het hoofdstuk *Wat is chemotherapie* wordt het verschil tussen curatief, palliatief en electief uitgelegd. Het verschil tussen neo-adjuvant en adjuvante therapie komt aan bod en ook de actuele topics zoals 'stoppen of doorgaan' en de onderhoudstherapie worden aangesneden. De 'nieuwe wegen', zoals monoklonale antistoffen en immunotherapie, worden uitgelegd en praktisch toegelicht met een voorbeeld. Daarin neemt een patiënt tabletten, maar ervaart toch bijwerkingen hiervan. In het tweede deel worden de bijwerkingen besproken. De bijwerkingen worden opgedeeld in 11 categorieën. Naast de veelvoorkomende bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken, infectiegevaar, haaruitval en slijmvliesbeschadigingen, worden ook de minder bekende bijwerkingen toegelicht (overgevoeligheidsreacties, verminderde hartspierfunctie, beschadiging aan de longen en effecten op de vruchtbaarheid en zwangerschap).

Een voorbeeld van een neveneffect vanuit de praktijk wordt aan het einde van de theoretische uitleg toegevoegd. Het lezen wordt hierdoor veel aangenamer; de lezer wordt uitgenodigd om snel aan het volgende stukje te beginnen. Een praktisch voorbeeld uit de paragraaf over neuropathie is een patiënt die voor coloncarcinoom wordt behandeld. Hij kan niet gezellig een biertje meedrinken aangezien het koude bier pijnlijk slikken veroorzaakt. Het hoofdstuk *Prikangst en vaatproblemen* is goed geschreven en toont aan dat het niet 'zomaar even een infuusje plaatsen' is, maar dat er toch heel wat angst en vervelende neveneffecten kunnen voorkomen.

Het derde deel van het boek is praktisch van opzet en bespreekt de 'medepatiënt', meestal de partner en familie. Achterin het boek zijn een lijst met gebruikte termen, gegevens van kankerpatiëntenorganisaties en literatuur te vinden. Tevens is een register opgenomen om snel iets te kunnen terugvinden.

Dr. J.J. Nuytens, Erasmus MC



Auteur : Dr. H. Sleeboom
Uitgever : Inmerc, Utrecht
Jaar : 2009
Pagina's : 80
ISBN : 978-90-6611-574-3

4^e Nationaal Symposium Kanker en Ouderen

11 november 2009

Locatie: Congrescentrum De Reehorst, Ede

E-mail: info@gerionne.nl

Website: www.gerionne.nl

8^e Jaarsymposium Herstel & Balans

25 november 2009

Locatie: Aristo, Utrecht Lunetten

Website: www.herstel-en-balans.nl

Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen 2009

19 en 20 november 2009

Locatie: Hotel en Congrescentrum Papendal, Arnhem

E-mail: info@congresscare.com

3^e Themasymposium Dutch Lung Cancer Research Group

3 november 2009

Locatie: Kurhaus Hotel, Scheveningen

E-mail: info@congresscare.com

Multidisciplinary Battles in GI-surgery - congres

10 en 11 december 2009

Locatie: Beurs-World Trade Center, Rotterdam

E-mail: info@congresscare.nl

4th Dutch Hematology Congre

27 t/m 29 januari 2010

Locatie: Congrescentrum Papendal, Arnhem

Website: www.hematology.nl

