



# Anselmus Colloquium

KANKER, over leven  
nieuwe inzichten in de oncologie

Samenstellers  
E-J van Hoogdalem en KH Hoogendoorn

### ***Anselmus***

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

*Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)*

### ***De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium***

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

### ***Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:***

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	Clinical Reach Drug Development bv
drs KH Hoogendoorn	Centocor bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

### ***Kanker, over leven***

nieuwe inzichten in de oncologie

Samenstellers: E-J van Hoogdalem en KH Hoogendoorn

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2011)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-00-4

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2011

### ***Layout en druk*** Gildeprint Enschede

*Omslagontwerp en figuren pag 68 en 81* studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

# INHOUDSOPGAVE

## BIOLOGIE BIJ DE BEHANDELING VAN KANKER ANNO 2011:

wat is nieuw en waar gaan we heen?

- **dr FALM Eskens** 5

## DE BEHANDELING VAN KANKER:

wat is de beste dosering?

- **dr AHJ Mathijssen** 27

## IMMUNOTHERAPIE TEGEN KANKER

- **prof. dr IJM de Vries** 41

## BORSTKANKER

- **prof. dr S Rodenhuis** 57

## ONTWIKKELINGEN BIJ MEDICAMENTEUZE THERAPIE VOOR PROSTAATKANKER

- **dr PCMS Verhagen** 73

## VEILIGER GEBRUIK VAN ORALE ONCOLYTICA IN DE DAGELIJKE PRAKTIJK

- **dr PMLA van den Bemt** 87

## DR FALM ESKENS



Ferry Eskens volgde tussen 1997 and 1999, na afronding van de opleiding tot internist in Nijmegen, de vervolgoopleiding tot medisch oncoloog aan het Erasmus MC te Rotterdam. Sinds 1999 werkt hij als staf internist oncoloog op de afdeling Interne Oncologie van het Erasmus MC te Rotterdam. Hij is lid van de sectie translationele farmacologie en coördineert klinische trials die binnen deze sectie worden uitgevoerd. De focus van zijn klinisch onderzoek ligt op de ontwikkeling van nieuwe antikankermedicijnen, met een accent op de zogenaamde kankercelspecifiek middelen, inclusief ontwerp, implementatie en uitvoer van klinische fase I and vroege fase-II-trials, met de integratie van translationele farmacologie in deze studies. Zijn andere aandachtsgebied ligt in de behandeling van tumoren van de bovenste tractus digestivus.

Naast klinische en onderwijstaken was hij gedurende 8 jaar lid en vice-voorzitter van de Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Erasmus MC en is lid van de landelijke Commissie Beoordeling Oncologische Middelen.

Hij heeft diverse wetenschappelijke artikelen en boekhoofdstukken (mee)geschreven, en heeft nationaal en internationaal lezingen gegeven over de onderwerpen van zijn expertise.

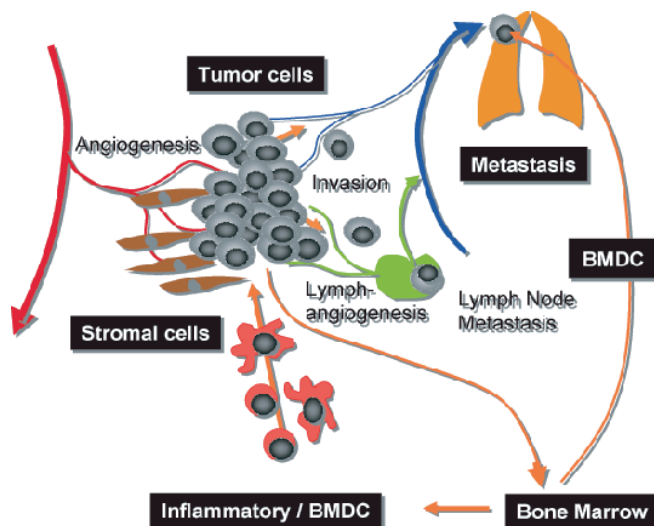
Ferry Eskens is reviewer voor diverse oncologie tijdschriften en is lid van de American Society of Clinical Oncology, de European Society of Medical Oncology en diverse regionale en nationale kankerwerkgroepen en consortia.

# BIOLOGIE BIJ DE BEHANDELING VAN KANKER ANNO 2011: wat is nieuw en waar gaan we heen?

FALM Eskens

## Inleiding

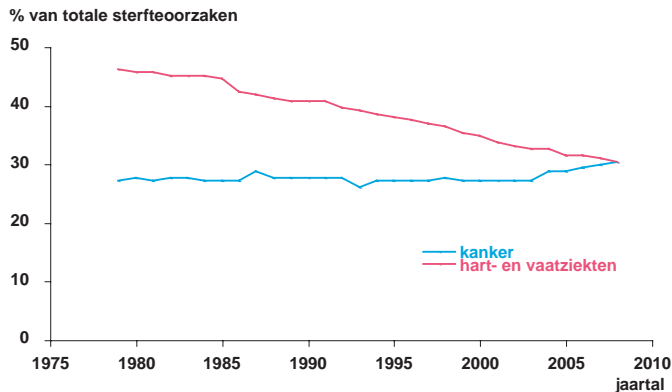
Kanker is een aandoening waarbij de normale cyclus van celdeling, celproliferatie, celdifferentiatie en geprogrammeerde celdood is verstoord. Het eindresultaat van deze complexe ontregeling is een ongeremde (wild)groei van cellen en weefsels (zie figuur 1).



*Figuur 1. Model van tumorgroei en metastasering.*

Het life-time risico op het krijgen van kanker is  $\approx 33\%$ ; van alle patiënten met een diagnose kanker zal na 5 jaar 50% zijn overleden aan de directe gevolgen van de ziekte. Ongeveer driekwart van de patiënten bij wie de diagnose kanker wordt gesteld, zal overlijden aan de gevolgen van de (uitgezaaide) ziekte. Tegenwoordig is in Nederland en de westerse wereld kanker, met een bijdrage van iets meer dan 30% aan de totale sterfte, de belangrijkste doodsoorzaak (zie figuur 2).

Van de diverse typen kanker is het bekend dat het overlevingspercentage erg kan verschillen: gemetastaseerd testiscarcinoom kan in meer dan 90% van de gevallen worden genezen met chemotherapie en eventueel operaties en heeft daarmee een excellente 5-jaarsoverleving.

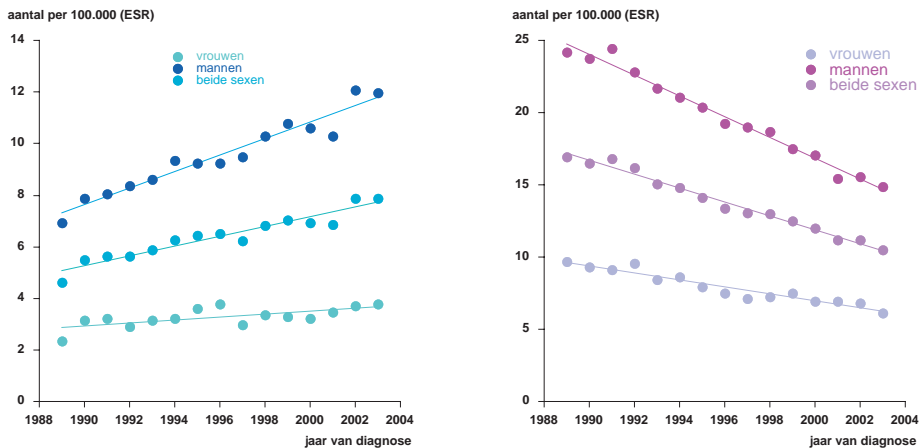


*Figuur 2. Sterfte ten gevolge van kanker en hart- en vaatziekten, als percentage van de totale sterfte (bron: CBS).*

Echter, van gemetastaseerd pancreas- of niet-kleincellig longcarcinoom is de gemiddelde overleving slechts enkele maanden, onafhankelijk van het type behandeling. Naast tumorsoort en tumoruitbreiding is de algemene conditie van de patiënt, weer te geven in WHO of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, of de Karnofsky Performance Status (zie tabel 1), de belangrijkste onafhankelijk prognostische en predictieve parameter bij de inschatting van de levensverwachting.

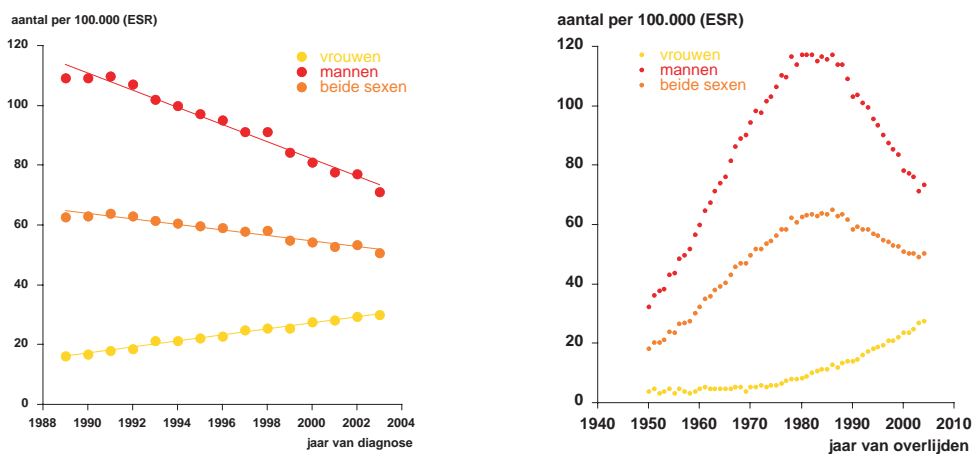
*Tabel 1. Karnofsky Performance Status waarmee subjectief de algemene toestand van de patiënt wordt beoordeeld (naar Karnofsky en Burchenal, 1949).*

KPS 100	“healthy”
KPS 90	minimal signs of disease; able to carry on normal activities
KPS 80	normal activity with effort
KPS 70	cares for self; unable to carry on normal activity or able to do active work
KPS 60	ambulatory; requires some assistance in activities of daily living and self-care
KPS 50	requires considerable assistance of frequent medical care
KPS 40	disabled; requires special care and assistance
KPS 30	severely disabled; hospitalization indicated though death not imminent
KPS 20	very sick; hospitalization and active supportive treatment
KPS 10	moribund
KPS 0	dead



*Figuur 3. Trends in de incidentie van slokdarm- (links) en maagcarcinoom (rechts) per 100.000, gestandaardiseerd volgens de European Standardised Incidence Rate (ESR), en uitgezet tegen het jaar van diagnose (bron Netherlands Cancer Registry (NCR)).*

De incidentie van diverse soorten kanker is de afgelopen jaren veranderd en verandert nog steeds. Het voorkomen van slokdarmkanker, prostaatkanker, borstkanker en longkanker bij vrouwen neemt toe, terwijl de incidentie van maagkanker (als een van de weinige soorten) de afgelopen jaren duidelijk is gedaald. Ook de incidentie van longkanker bij mannen is dalende. Voor mortaliteitscijfers gelden vergelijkbare ontwikkelingen (zie figuren 3 en 4).

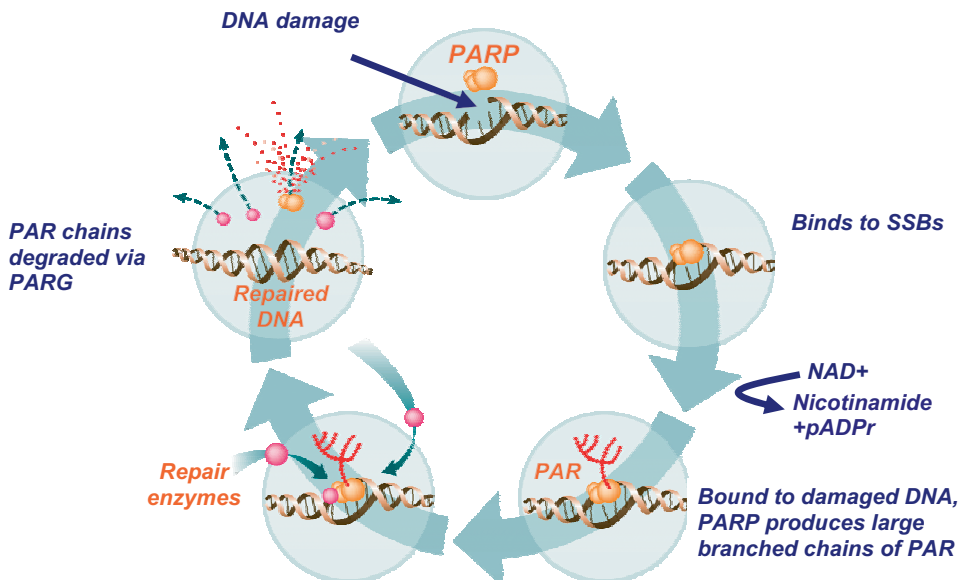


*Figuur 4. Trends in de incidentie van longkanker (links) en sterfte ten gevolge van longkanker (rechts) in Nederland (bron: trend in kanker: NCR, trend in sterfte: CBS).*

## Genetische oorzaken als oorzaak van carcinogenese; mogelijke therapeutische consequenties

Van de meeste kankersoorten weten we niet waarom ze ontstaan, wel weten we steeds beter hoe ze ontstaan. Het ontstaan van kanker (carcinogenese) en afwijkingen in de genetische opmaak en functionaliteit op DNA-, cellulair en weefselniveau kunnen steeds vaker aan elkaar worden gekoppeld. De kip-eivraag blijft echter vaak bestaan. Er bestaan voorbeelden waarbij kennis van genetische afwijkingen, een directe en specifieke therapeutische consequentie kan hebben, zoals in het geval van genetisch bepaalde defecten in DNA-mismatch reparatie-mechanismen. Dit voorbeeld wordt verder hieronder uitgewerkt.

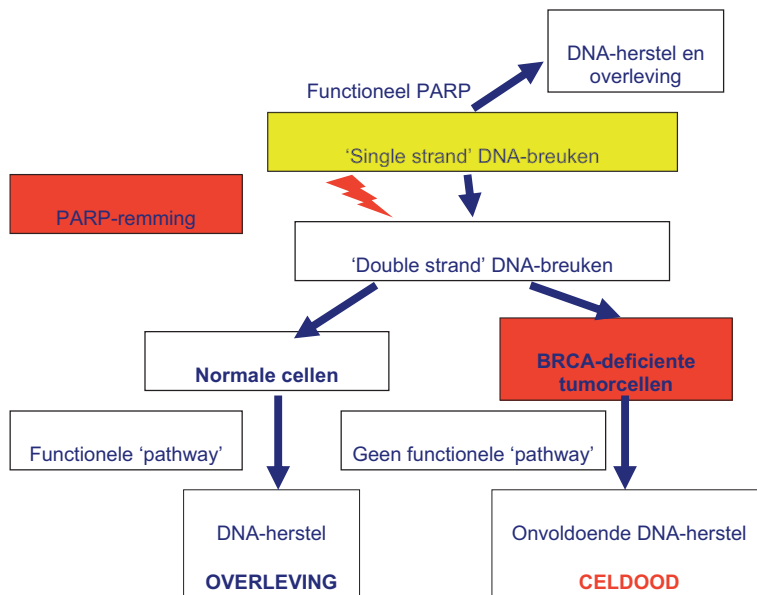
Cellen lopen continu DNA-beschadigingen op door veroudering, maar ook onder invloed van diverse fysische en chemische factoren. Hierbij ontstaat fragmentarische schade aan het DNA, waarbij de cel in staat is deze zogenaamde enkelstrengsbreuken of *Single Strand Breaks* (SSBs) zelf te repareren. Onder invloed van *Poly-ADP-ribose polymerase* (PARP) vindt base-excisiereparatie plaats met structureel en functioneel herstel van DNA (zie figuur 5).



*Figuur 5. PARP-functionaliteit en DNA-herstel.*



Wanneer SSBs niet adequaat gerepareerd worden, bijvoorbeeld doordat PARP niet functioneel actief is, kunnen DNA-dubbelstrengs-breuken (Double Strand Breaks; DSBs) ontstaan. Voor deze DSBs bestaan ook reparatiemechanismen waarbij, onder invloed van functioneel ('wild type') 'breast cancer' type 1-(BRCA-1) gen en 'breast cancer' type 2-(BRCA-2) gen, homologe recombinatie- en reparatiemechanismen leiden tot functioneel DNA-herstel en celoverleving. Dit verklaart waarom PARP-remmers in principe normale BRCA-1- en BRCA-2-cellen ongemoeid laten en er geen bijwerkingen op dit niveau ontstaan. In cellen die non-functioneel (gemuteerd) BRCA-1 en BRCA-2 bevatten, zal SSB-schade onder invloed van PARP-remming vrijwel altijd aanleiding geven tot het ontstaan van DSB-schade, die zal leiden tot celdood vanwege het ontbreken van adequate homologe recombinatiereparatiemechanismen (zie figuur 6).



*Figuur 6. PARP-remmers en BRCA-statusafhankelijk effect.*

Wanneer PARP farmacologisch wordt geremd, zal bij moleculair- alsmede functioneel BRCA-deficiënte maligne cellen (zoals bij 'triple negative' mammacarcinoom) selectieve celdood kunnen optreden, waardoor de toepassing van PARP-remmers daadwerkelijk zou kunnen worden beschouwd als kankercelspecifieke therapie (Calvert en Azzariti, 2011; Tutt *et al* 2010). Er zijn diverse PARP-remmers in klinische ontwikkeling (zie tabel 2).

*Tabel 2. PARP-remmers in klinische ontwikkeling.*

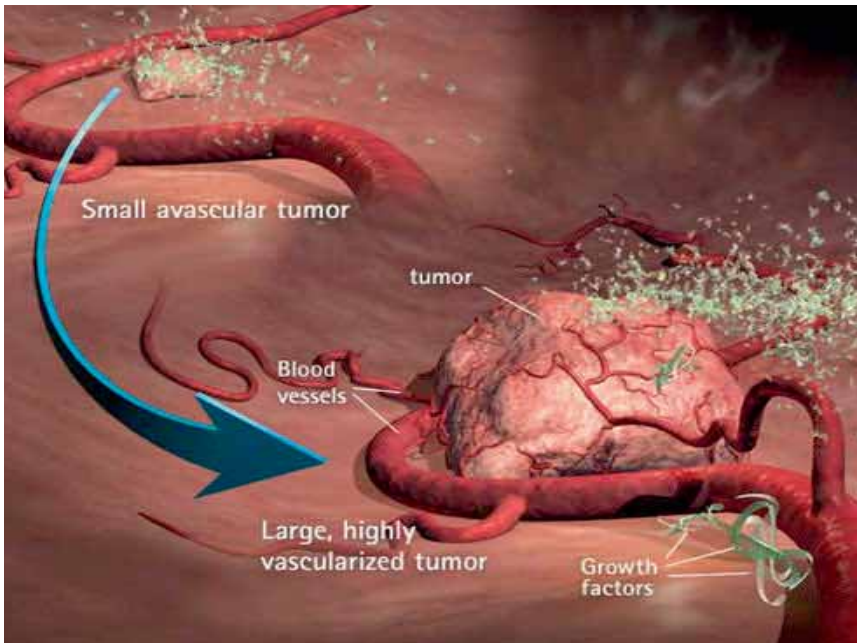
middel in ontwikkeling	bedrijf	toedieningsroute	fase van klinische ontwikkeling
AG014699	Pfizer	intraveneus/oraal	I/II
KU59436 olaparib	AZ	oraal	II/III
ABT-888 veliparib	Abbott	oraal	I/II
ABT-767	Abbott	oraal	I
BSI-201 iniparib	Sanofi-Aventis	intraveneus	II/III
INO-1001	Inotek	intraveneus	I
GP121016	MGI/Eisai	oraal	I
CEP-9722	Cephalon	oraal	I
MK4827	Merck	oraal	I
BMN-673	Biomarin/LEAD Pharma		preklinisch

Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar de genotypering van vele soorten kanker en de relatie tussen de diverse uitingen van dit fenotype en de behandelingsresultaten.

### Tumortypes, stadiëring, classificering

Algemeen kan worden gesteld dat een tumor kan worden gediagnosticeerd bij een grootte van 1 cm<sup>3</sup>, wat overeenkomt met 30 opeenvolgende celdelingen, ofwel 10<sup>9</sup> cellen. Er bestaat dan al geruime tijd een min of meer specifieke ‘tumor-driven’ bloedvoorziening voor deze tumor. Uit onderzoek is bekend dat de angiogene ‘switch’ die leidt tot de vorming van tumorgerelateerde bloedvaten, ontstaat bij een tumormassa van 60-100 cellen. Diverse tumorale en stromale groeifactoren faciliteren het ontstaan en de uitgroei (‘sprouting’) van nieuwe capillairen vanuit het bestaande vaatstelsel naar de tumor (zie figuur 7).

Naast aanvoer van zuurstof en nutriënten, vormen deze vaten de eerste entree voor tumorcellen naar de algemene circulatie. Voordat klinisch een diagnose kanker kan worden gesteld, is er dus al een grote verschuiving geweest in aanleg van onder andere, bloedvaten. Bij 40 celdelingen ofwel 10<sup>12</sup> cellen is een tumor van 1 kg ontstaan, waarbij het leven van de patiënt niet meer gered kan worden. In het gebied tussen 30 en 40 celdelingen, tussen detectiegrens en dodelijke tumormassa, speelt de klinische oncologie zich af.



*Figuur 7. Interactie van tumor en bloedvaten: angiogenese.*

Binnen de solide oncologie is er een onderverdeling te maken tussen **carcinomen** (adenocarcinomen uitgaande van klierweefsel, plaveiselcelcarcinomen uitgaande van slijmvliezen) die hun oorsprong vinden in het epitheliale kiemblad en altijd uitgaan van organen, en **sarcomen** die hun oorsprong vinden in het mesenchymale kiemblad en uitgaan van bindweefsel (vet, bloedvaten) en het bewegings- en steunapparaat (botten, kraakbeen, pezen, spieren; respectievelijk liposaroom, angiosaroom, osteosaroom, chondrosaroom, rhabdomyosaroom).

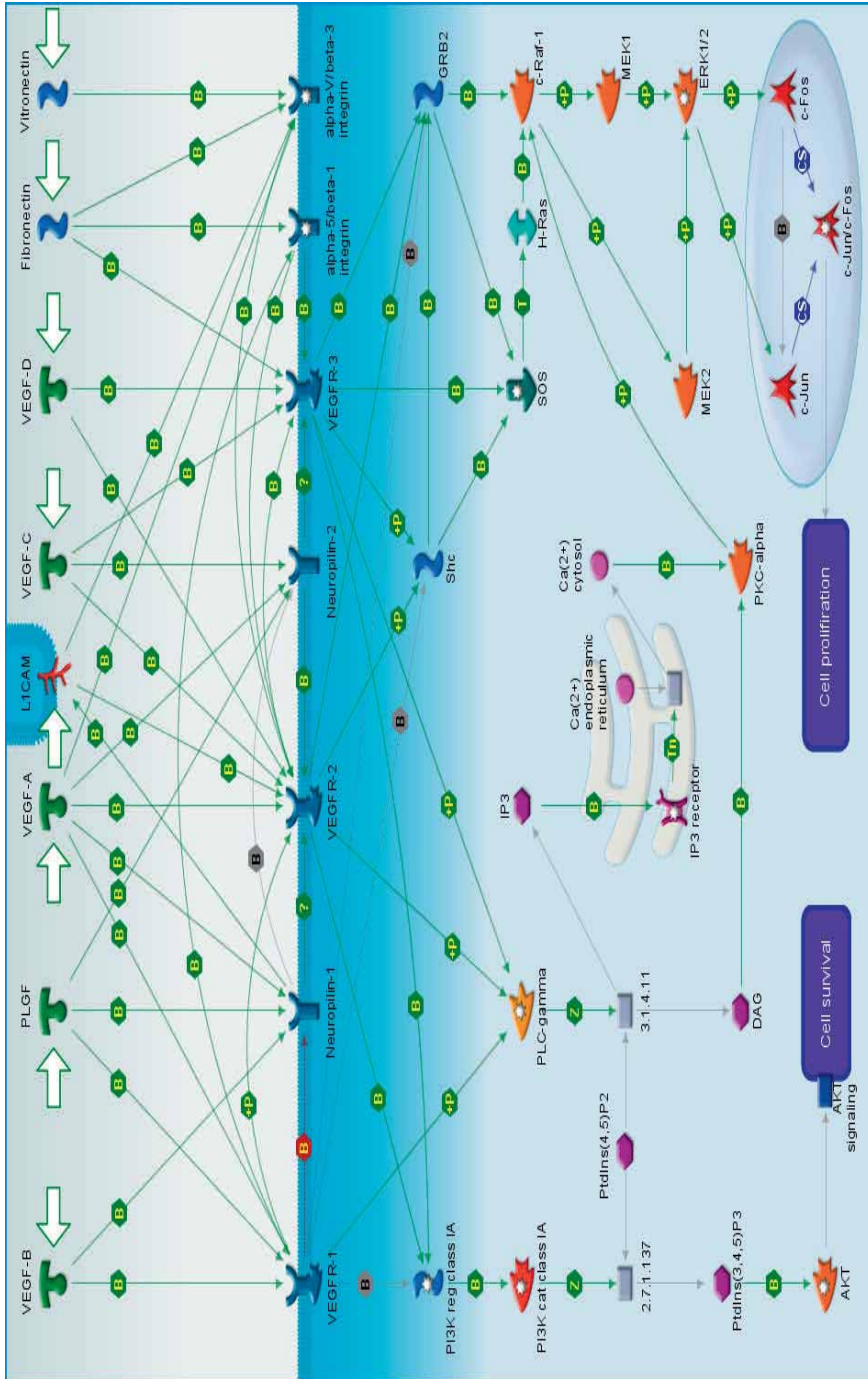
Bij het vaststellen van, ongeacht welke maligniteit, is cel- of weefselonderzoek essentieel ('tissue is the issue'). Voor het vaststellen van de uitbreiding van de maligniteit wordt gewerkt met de TNM-systematiek (*tumor; nodule, metastase*) waarmee alle epitheliale maligniteiten volgens standaardcriteria worden ingedeeld. Het vaststellen van uitbreiding en vitaliteit van aangetoonde ziekte zal vrijwel altijd met röntgen- en/of nucleaire diagnostiek gebeuren (computertomografie (CT), botscan, positronemissie (PET)-CT, 'sliding multislice' (SMS) scan).

Een belangrijke ontwikkeling binnen de klinische oncologie is de toename van het besef dat niet zozeer de plaats waar de tumor zich bevindt van belang is voor diagnose, behandeling en prognose, maar dat de herkenning en onderkenning van het onderliggend cellulair of moleculair mechanisme, verantwoordelijk voor ontstaan

en groei van deze tumor, essentieel is. De diagnose en behandeling zullen hierdoor bepaald worden. De ontwikkeling en toepassing van doelgerichte of 'pathway-driven' therapieën gaat hiermee een geheel nieuwe fase in. Of deze specifieke op de tumor gerichte therapie ooit in staat zal zijn nut en noodzaak van de huidige chemotherapie discutabel te maken, is echter nog geen uitgemaakte zaak.

### **Disease pathways; angiogenese, signaaltransductie en aanknopingspunten voor behandeling**

Zoals eerder aangegeven, is bloedvoorziening voor een tumor essentieel om te groeien en uit te zaaien. Angiogenese wordt aangestuurd door een aantal pro-angiogene factoren (eiwitten) waarvan *Vasculair Endotheliale Groeifactor* (VEGF) de belangrijkste is (zie figuur 8). Naast VEGF zijn ook *Fibroblast Groeifactor* (FGF), *Plaatjesgroeifactor* (PDGF), *Placentagroeifactor* (PLGF), diverse interleukines en interferonen, angiopoëitine (met een specifieke 'tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2' (TIE2)-receptor), integrines, thrombospondines, en *Delta like ligand 4* (DLL4) mede van belang voor tumorerelateerde angiogenese. Sinds Judah Folkman's landmark artikel in 1971 wordt deze angiogenese als essentieel voor groei en ontwikkeling van tumoren gezien (Folkman, 1971). Er wordt sindsdien veel onderzoek gedaan naar de remming van angiogenese als nieuwe antitumorbehandeling. Anno 2011 heeft dit geresulteerd in de registratie van het monoklonale antilichaam (mab) bevacizumab en de ontwikkeling en bestudering in fase-III-studies van aflibercept en ramucirumab, twee mabs gericht op respectievelijk het ligand vasculair endotheel groeifactor (VEGF) en de belangrijkste receptor, VEGFR-2. Daarnaast is een groot aantal VEGFR(-2)-tyrosinekinaseremmers (TKI's) in gevorderde stadia van klinische ontwikkeling, maar is het aantal voor behandeling geregistreerde TKI's in verhouding tot het aantal ontworpen en geteste middelen nog steeds klein (zie tabel 3).



*Figuur 8. Functionaliteit en interactiviteit van diverse angiogenesereceptoren.*

*Tabel 3. Angiogeneseremmers in klinische ontwikkeling.*

<b>middel</b>	<b>klasse</b>	<b>therapeutisch 'target'</b>	<b>fase van klinische ontwikkeling</b>
bevacizumab	mAb	VEGF-A	goedgekeurd
ramucirumab	mAb	VEGFR-2	I/II
aflibercept	peptide-mAb fusie	VEGF-ligand	III
AMG 386	peptide-mAb fusie	angiopoietines 1 en 2	I/II
sunitinib	TKI	VEGFR-1, KIT, PDGFR $\beta$	goedgekeurd
sorafenib	TKI	VEGFR-1,-2,-3, PDGFR $\beta$ , RAF1, B-RAF	goedgekeurd
pazopanib	TKI	VEGFR-1,-2,-3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT	goedgekeurd
axitinib	TKI	VEGFR-1,-2,-3, KIT, PDGFR $\beta$	III
cediranib	TKI	VEGFR-1,-2,-3, KIT	II/III
vandetanib	TKI	VEGFR-1, EGFR1, RET	III

KIT: tyrosinekinase plasmamembraanreceptor

mAb: monoklonaal antilichaam

PDGFR: 'platelet-derived' groeifactor

RET: REarranged during Transfection membrane receptor tyrosine kinase

TKI: tyrosinekinaseremmer

VEGF: vasculair-endotheelgroeifactor

Het veld van tumorgerelateerde angiogeneseremming blijft 40 jaar na onderkenning en erkenning van het belang ervan nog steeds in ontwikkeling, zie ook <http://clinicaltrials.gov>.

Ondertussen lijkt enige scepsis aangaande de veiligheid en daadwerkelijk toegevoegde waarde van deze middelen te ontstaan. Bij de, op het eerste en vooral tweede oog wat teleurstellende effectiviteit van anti-angiogene middelen, is een tweetal opmerkingen te maken. De mate van tumorgerelateerde angiogenese bij een gevorderde maligniteit is moeilijk te meten, waardoor het feitelijk moeilijk te bepalen is of, en zo ja, welke tumor in welke mate hiervan daadwerkelijk afhankelijk is. Het is ook moeilijk te voorspellen welk type tumorangiogeneseremmers à priori tot een goede kans op succes zou kunnen leiden. Daarnaast is het opvallend dat voor het wellicht belangrijkste en enige geregistreerde VEGF-mab bevacizumab, feitelijk nooit een biologisch optimale dosis is vastgesteld op basis van biologische of farmacodynamische/farmacokinetische resultaten. Van de kleine groep geregistreerde angiogeneseremmers, geschikt voor dagelijks gebruik, kan qua effectiviteit samenvattend worden gesteld dat bevacizumab een vaste plaats heeft bij de behandeling van stadium-4-colorectaal carcinoom, maar altijd in combinatie met klassieke chemotherapie. Hetzelfde geldt voor de behandeling

van mammacarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom en glioblastoma multiforme, de meest voorkomende en ook meest agressieve hersentumor; de effectiviteit van bevacizumab is echter maar beperkt bij deze laatste indicatie. Bij andere maligniteiten is de effectiviteit van bevacizumab onvoldoende aangetoond.

De VEGFR-TKI's kunnen worden onderscheiden in stoffen die selectief werkzaam zijn op VEGFR 1/2/3 als pure (lymf)angiogeneseremmers, danwel stoffen welke een breder aangrijpingspunt hebben en naast de endotheliale VEGFR ook tumorale receptoren remmen (zie onder).

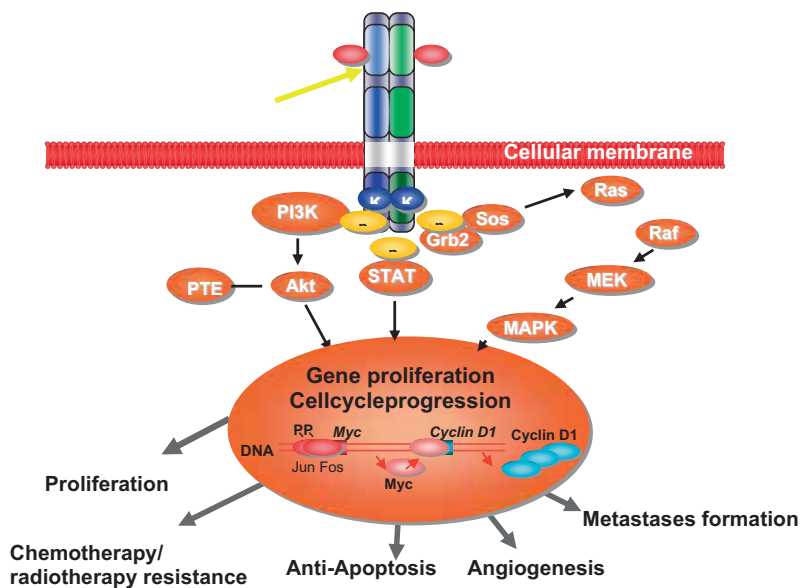
Van alle angiogenese-TKI's die de laatste decennia zijn ontwikkeld, heeft tot op heden slechts een klein deel een formele registratie gekregen, namelijk sunitinib, sorafenib en pazopanib (zie tabel 3). Het is opvallend dat, in tegenstelling tot het gebruik van mab's, waarbij vrijwel altijd een combinatie met conventionele cytotoxische chemotherapie wordt gegeven, de geregistreerde TKI's alleen een plaats en registratie hebben als monotherapie. Van de talloze verrichte gerandomiseerde fase-III-studies van combinaties van chemotherapie met een TKI, is tot nu toe nooit een toegevoegde waarde van de combinatie gebleken, in de vorm van betere of langere overleving. Naast VEGF(R), staat in toenemende mate een aantal targets en processen in de angiogenese in de belangstelling voor de ontwikkeling van een nieuwe generatie specifieke angiogeneseremmers.

### **Disease pathways; tumorale signaaltransductie en aanknopingspunten voor behandeling**

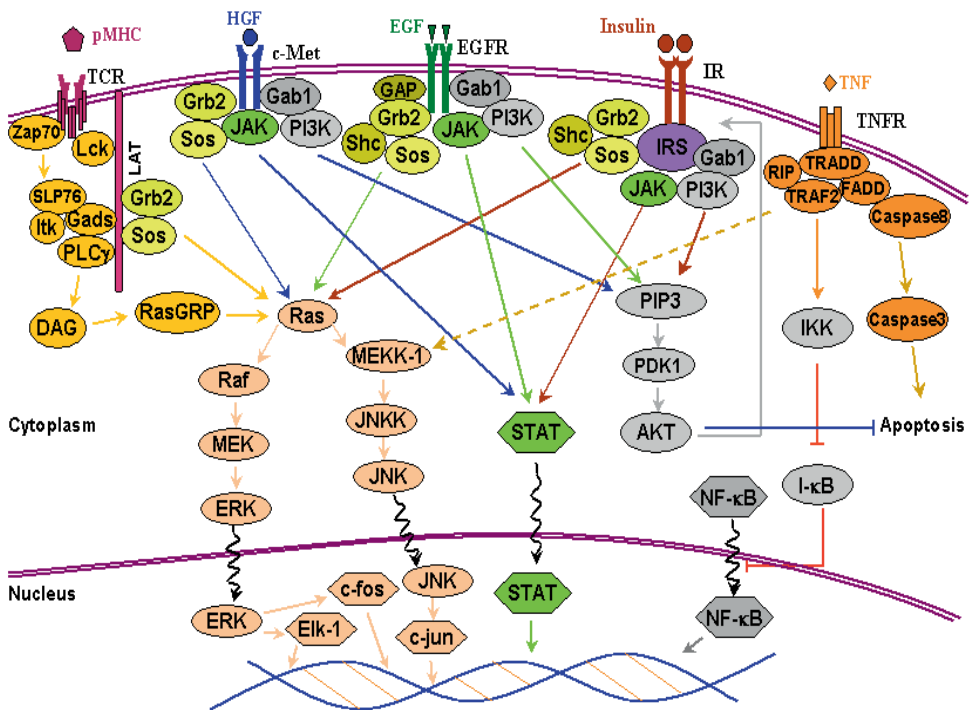
Het besef dat de tumorcel voor zijn groei afhankelijk is van diverse stimuli uit de directe omgeving, is niet nieuw. De afgelopen decennia zijn gekenmerkt door een indrukwekkende toename van kennis van deze zeer complexe ligand-receptorinteracties.

Er is een groot aantal receptoren op de celmembraan aanwezig, de één nog actiever en relevanter dan de ander. Vanuit het extracellulaire stroma komen diverse groeifactoren op deze receptoren en de erbij horende signaalpaden af, zoals Hedgehog, epidermale groeifactor (EGF), C-Met, 'insulin-like' groeifactor (IGF), 'tumor-necrosis factor' (TNF), 'transforming' groeifactor (TGF) en Notch. Na de ligandreceptorinteractie volgt een cascade van activeringen van diverse, vaak sequentieel gelegen signaaltransductie-eiwitten, waarna de groeistimulus uiteindelijk als signaal de celkern bereikt, leidend tot duplicatie en replicatie van RNA/DNA en dus tot celgroei en celdeling (zie figuren 9 en 10).





Figuur 9. Schematische functie en structuur van transmembraanreceptoren.



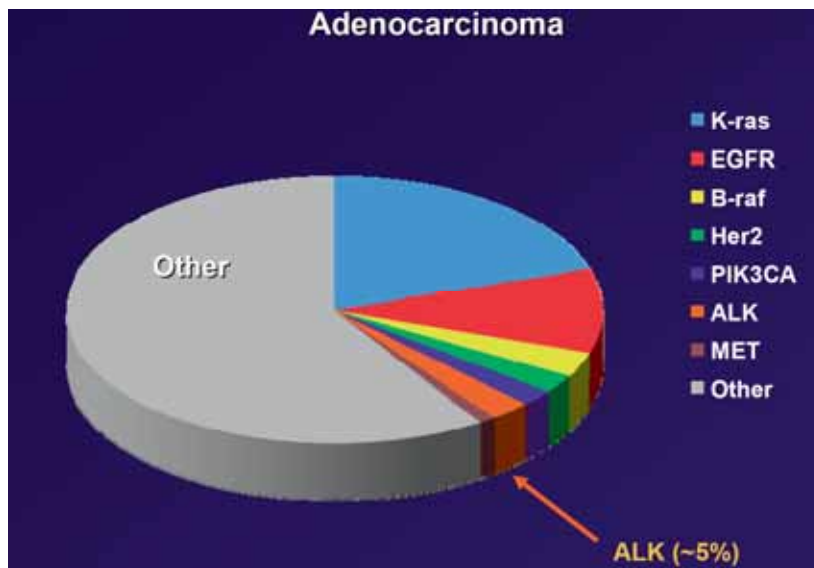
Figuur 10. Diversiteit en interactiviteit van receptoren en signaaltransductiepaden.



Voor een aantal receptoren is expressie op de tumorcel essentieel om met behulp van specifiek gerichte therapieën, een remmend effect te bewerkstelligen en daarmee remming van tumorgroei. Het is daarom niet aan te bevelen om een patiënte met mammacarcinoom (of een patiënt met maagcarcinoom) trastuzumab te geven als de tumor niet de 'human epidermal growth factor'-receptor 2 (Her2Neu) tot expressie brengt (Callahan en Hurvitz, 2011; Bang *et al*, 2010). Dit is niet van toepassing op elk tumortype. Zo is bekend dat puur en alleen de expressie van 'human epidermal' groeifactorreceptor 1 (HER 1) of epidermale groeifactorreceptor (EGFR) geen rol speelt bij de activiteitsbepaling van op dit eiwit gerichte mabs cetuximab en panitumumab bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Deze middelen zullen immers bij evidente EGFR-expressie onwerkzaam blijven en blijken als de onderliggende Kirsten-ratsarcoma (KRAS)-eiwitten in de 'pathway' continu geactiveerd zijn zoals het geval is bij de meeste nu gekende mutaties van KRAS. Het is moeilijk te begrijpen dat activerende mutaties van de EGFR bij niet-kleincellig longcarcinoom als zodanig wel leiden tot een grote gevoeligheid voor behandeling met specifieke EGFR-TKI's (Gridelli *et al*, 2011). Voor veel andere transmembraanreceptoren is het op dit moment nog niet duidelijk of de expressie als zodanig, dan wel de continue activiteit op basis van mutaties, van belang is om de rol en functionaliteit van specifieke remmers op voorhand te kunnen bepalen. Mogelijk is de transmembraanreceptor C-Met hierop een uitzondering, omdat expressie van deze receptor van mogelijk groot belang is voor de functionaliteit van EGFR, meer dan van specifieke signaaltransductie vanuit deze receptor zelf.

Bij het bespreken van tumorreceptoren en de middelen die hier al of niet specifiek op aangrijpen, is het van belang dat de expressie en functionaliteit van receptoren en 'pathways' moet worden bekeken, alvorens een specifiek remmend geneesmiddel zal worden gegeven. De plek waar de tumor zijn oorsprong vindt zou wel eens veel minder belangrijk kunnen zijn dan de pathofysiologie.

Een fraai voorbeeld van de effectiviteit van deze 'functionele' benadering van kanker wordt gedemonstreerd in de studies die met crizotinib en vemurafenib zijn uitgevoerd. Crizotinib, initieel ontwikkeld als een nieuwe remmer van C-Met, grijpt aan op het 'anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase' (ALK) fusie-eiwit dat op de celmembraan van niet-kleincellig longcarcinoom tot expressie komt en in ongeveer 5% van de patiënten met longkanker gemuteerd is (Kwak *et al*, 2010). Alleen dit gemuteerde ALK blijkt de drijvende kracht te zijn bij het ontstaan en de groei van bepaalde tumoren (zie figuur 11).



**Figuur 11.** Frequentie van ALK- en andere mutaties bij niet-kleincellig longcarcinoom.

*K-ras: Kirsten-ratsarcoma*

*EGFR: endotheliale-groefactorreceptor*

*B-raf: B-‘Rapidly accelerated fibrosarcoma’*

*Her2: humane epidermale groefactorreceptor 2*

*PIK3CA: fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat 3-kinase 110 kDa katalytische subeenheid alpha*

*ALK: anaplastisch-lymfoomkinase*

*MET: met proto-oncogen.*

Als aan deze geselecteerde groep patiënten met ALK-mutatie crizotinib wordt aangeboden, is er sprake van een opzienbarende effectiviteit. Is echter de tumor niet afhankelijk van ALK-siginaaltransducties, dan blijkt de effectiviteit van crizotinib minimaal. Op basis van deze ontwikkelingen en de aangetoonde en selectieve effectiviteit in een kleine patiëntengroep, lijkt het reëel dat crizotinib op korte termijn beperkt geregistreerd zal worden.

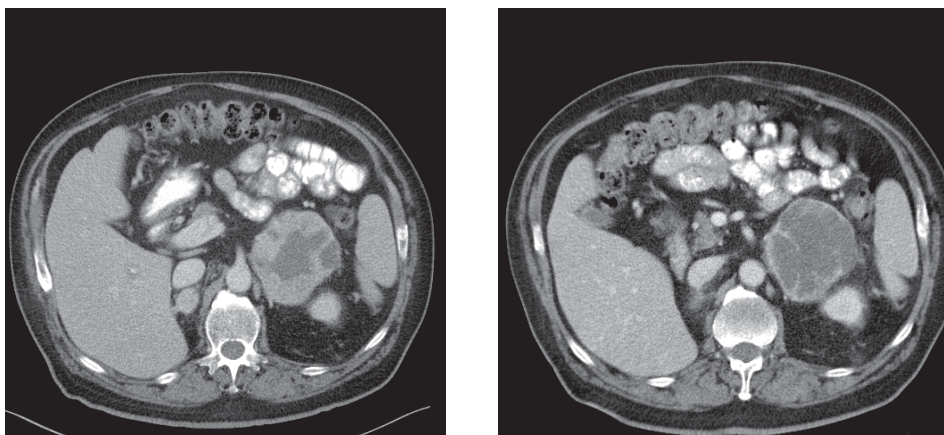
Vemurafenib blijkt effectief te zijn bij de behandeling van die melanomen die, de voor de werking van dit middel essentiële mutatie in het *B-Rapidly accelerated fibrosarcoma* (BRAF)-kinase hebben, en is daarbij voor deze geselecteerde groep patiënten eveneens van significante betekenis (Chapman *et al*, 2011).

Bij bovengenoemde indicaties en middelen en in veel vergelijkbare gevallen zal de komende jaren naast het besef dat de tumor gevonden moet worden in combinatie met de selectie van het juiste geneesmiddel, het eveneens duidelijk worden dat de filosofie van kankerbehandeling waarschijnlijk een hele andere zal worden.

## Beoordeling van de effectiviteit van antitumormiddelen; meten van de effectiviteit, eindpunten in studies en optimale behandelingschema's

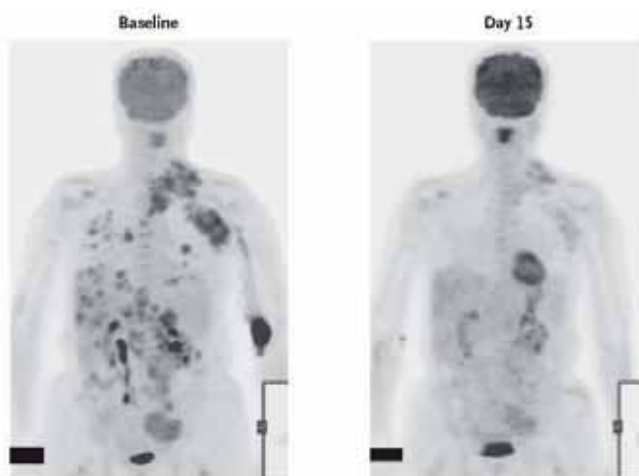
Ieder middel dat in de oncologie wordt toegepast, heeft tot doel voor een patiënt met deze ziekte een balans tussen effectiviteit en tolerabiliteit te vormen.

Kwantiteit en kwaliteit van leven zijn de twee hoofdbegrippen in de klinische oncologie. Voorheen, vooral met het gebruik van cytotoxische antikankermiddelen (chemotherapie), was het bereiken van reductie in tumoromvang het hoofddoel. Cytotoxische behandelingen, vrijwel altijd gegeven als combinaties van middelen, worden in principe als kuren met intervallen gegeven. In de periode tussen opvolgende kuren krijgt de patiënt de gelegenheid om te herstellen van de bijwerkingen die chemotherapie geeft op de gezonde delen van het lichaam, waarbij vooral myelosuppressie vaak een dosisbeperkende bijwerking is. Na een aantal cycli van behandeling volgt evaluatie van de respons met behulp van radiologisch onderzoek (CT, *magnetic resonance imaging* MRI), waarbij in geval van tumorregressie (meetbaar als verandering van statische dimensies van een tumor of uitzaaiingen), en in toenemende mate ook bij stabiele ziekte, wordt doorbehandeld tot maximaal effect of maximale tolerantie. Na het afronden van een periode van (interval-)behandelingen volgt dan een periode van rust. Vrijwel altijd wordt een dergelijke rustperiode gevolgd door progressie of recidive van de ziekte, omdat primaire of secundaire resistentie er vrijwel altijd toe leidt dat volledige eradicatie van tumorcellen (curatie) nooit wordt bereikt. Vaak, en zeker als de conditie van de patiënt dit toelaat, volgt een tweede periode van (interval-)behandelingen (soms eenzelfde behandeling als in de eerste instantie, soms ook een alternatieve benadering), weer gevolgd door rust. Zo is het voorstelbaar dat, met intervallen zowel binnen als tussen behandelperiodes, een patiënt aan een zesde- of zevende-lijns palliatieve behandeling toekomt waarbij het complete arsenaal van cytotoxische middelen wordt toegepast. In de hedendaagse eiwit- of receptorgerichte antitumortherapie is er een duidelijke verandering aan het ontstaan in de filosofie van kankerbehandeling, beoordeling van respons en effectiviteit, en de wijze waarop deze behandeling wordt toegepast. Allereerst is er de waarneming dat veel nieuwe 'doelgerichte' antitumormiddelen geen meetbare verkleining van tumoren geven, maar eerder een stabilisering. Opvallend hierbij is dat vaak de vitaliteit van tumoren wel afneemt, maar dat dit niet altijd gepaard gaat met volumeverandering van de tumor. Bij de beoordeling van tumorrespons met de huidige technieken, zou dit kunnen leiden tot een onderschatting van de effectiviteit van een nieuw middel, terwijl bij juiste interpretatie van de beelden het duidelijk is dat de vitaliteit van de tumor duidelijk afgenomen is (zie figuur 12).



*Figuur 12. Respons zichtbaar met computertomografie (CT) met toename van necrose als mogelijke maat van effectiviteit; links bij aanvang, rechts na twee maanden therapie.*

Metabole activiteit is een duidelijke maat voor vitaliteit, en daarom kan het meten van glucosemetabolisme met behulp van PET-scanning helpen bij het beoordelen van veranderingen van de vitaliteit van een tumor voor en na behandeling. Desalniettemin zijn de criteria voor het bepalen van de respons bij deze technieken nog niet volledig vastomlijnd (Segall, 2010) (zie figuur 13).



*Figuur 13. FDG-PET-scan met afgenomen metabole activiteit van een melanoom na (doelgerichte) behandeling (Flaherty et al, 2010).*

Een ander probleem is dat, in tegenstelling tot intervalbehandeling van cytotoxische chemotherapie, veel behandelingen hun optimale werkzaamheid hebben bij een continue of semicontinue toediening. Indien een receptor of pathway continu wordt geblokkeerd of geremd, is er een betere rem op de tumorgroei dan wanneer de teugels af en toe worden gevierd. Of deze principes altijd zullen leiden tot een superieure overleving, is echter nooit in gerandomiseerde studies aangetoond, hetgeen overigens ook geldt voor het principe van metronomische toediening van cytotoxische chemotherapie, waarbij continu een lage dosering wordt gegeven.

Bij adjuvante behandeling na, in opzet curatieve, primaire behandeling van een tumor, ligt de situatie vaak moeilijker dan bij de behandeling van meetbare gemetastaseerde ziekte. De werkzaamheid van een nieuwe, al of niet doelgerichte, therapie kan pas enkele jaren nadat deze is getest worden aangetoond. Immers responsen zijn per definitie niet te meten in deze setting; alleen eindpunten als progressievrije en totale overleving kunnen worden gebruikt om effectiviteit aan te tonen, en deze eindpunten vereisen jaren. In een toenemend aantal ziektebeelden blijkt wel dat in adjuvante setting 3-jaars ziektevrije overleving redelijk tot goed blijkt te correleren met 5-jaars totale overleving, hetgeen het dus wel eerder mogelijk maakt een gevalideerd eindpunt in de studie te bereiken.

### **Samenvatting en conclusie**

Bij de behandeling van kanker zijn de afgelopen jaren kleine en grote doorbraken bereikt, hetgeen heeft geleid tot een meer rationele, beter tolereerbare en per saldo vaak meer effectieve behandeling voor veel patiënten.

Door nieuwe ontwikkelingen zullen meer patiënten een behandeling krijgen die specifiek past bij de biologie van hun tumor, waarbij de oorsprong van die tumor niet allesbepalend zal zijn. De mogelijkheid bestaat nu dat een tumorverkleining, als resultaat van cytotoxische behandeling, gevolgd kan worden door langdurige stabilisatie bij het selectief toepassen van middelen. Anderszins is het bereiken van langdurige stabilisering van de ziekte ook een wezenlijk doel van behandeling geworden: de grootte van tumoren wordt mogelijk minder belangrijk gevonden dan vitaliteit ervan.

Met nieuwe inzichten en geneesmiddelen is het mogelijk dat eindelijk het mantra van kanker als chronische ziekte binnen handbereik gaat komen.

## Een mogelijk behandelplan voor een patiënt met coloncarcinoom: een resumé van een aantal gepresenteerde begrippen

Een 62-jarige vitale patiënt bemerkt een verandering van zijn ontlastingspatroon waarbij af en toe bloedverlies per anum optreedt. Door de huisarts wordt deze patiënt op basis van de klachten en een vastgestelde bloedarmoede verwezen naar de maag-, darm-, leverarts die bij een colonoscopie een tumor ziet ter hoogte van de flexura lienalis. Een biopt toont een matig gedifferentieerd adenocarcinoom; disseminatieonderzoek met een CT-scan van thorax en abdomen toont geen zichtbare metastasen; wel lijkt er in de directe omgeving van de tumor een aantal vergrote klieren zichtbaar. Door een in gastroenterologische oncologie gespecialiseerde chirurg wordt de patiënt geopereerd waarbij een linkszijdige hemicolectomie wordt verricht met primaire anastomosering. In het definitieve operatiepreparaat wordt een T3N2Mx-coloncarioom vastgesteld, omdat er 5 van 12 regionale lymfeklieren metastasen blijken te bevatten. Op basis van deze TNM-classificatie komt patiënt in aanmerking voor adjuvante chemotherapie omdat deze winst in ziektevrije en totaaloverleving oplevert, waarbij op basis van de literatuur en een risico-inschatting volgens Adjuvant Online 8 kuren Xeloda® (capecitabine) met oxaliplatin (XELOX) chemotherapie voorgesteld worden.

Age: 62    General Health: Excellent  
Derived Tumor Stage: 3  
Depth of Invasion: T3    Histologic Grade: 2  
Nodes Examined: > 10    Nodes Involved: 4 - 10  
Chemotherapy Regimen: FOLFOX4 Based

Decision: No Additional Therapy



- 48 out of 100 people are alive in 5 years.
- 50 out of 100 people die because of cancer.
- 2 out of 100 people die of other causes.

Decision: Chemotherapy



- 48 out of 100 people are alive in 5 years. Plus...
- 20 out of 100 people are alive because of therapy.
- 29 out of 100 people die because of cancer.
- 3 out of 100 people die of other causes.

Vier jaar na de afronding van de adjuvante behandeling wordt, bij afwezigheid van klachten, een stijging van het *carcinoembryonaal antigeen* (CEA) gezien en blijkt er bij aanvullend radiologisch onderzoek sprake van een drietal levermetastasen zonder aanwijzingen voor uitzaaiingen elders. Patiënt wordt geopereerd waarbij de twee metastasen in de rechter leverkwab worden geresceerd en de derde metastase door middel van een open 'radiofrequency ablation' (RFA) wordt behandeld. Als enige jaren later opnieuw een stijging in het CEA optreedt, blijkt er bij aanvullende beeldvorming sprake te zijn van drie longmetastasen die opvallend genoeg allemaal in de rechter onderkwab zitten. Er zijn geen aanwijzingen voor metastasen elders en daarom kan opnieuw voor een chirurgische en in opzet curatieve behandeling worden gekozen met een lobectomie. Twee jaar later ontstaan pijnklachten in rug en schouders en blijkt er sprake te zijn van uitzaaiingen in het skelet waarvoor patiënt met enige spoed vanwege een dreigende dwarslaesie bestraald wordt op de plaatsen waaruit veel pijn kwam. Er was een goed palliatief effect, maar omdat er tijdens de onderkenning van de botmetastasen tevens sprake bleek te zijn van uitgebreide lever- en long- en kliermetastasen, werd aansluitend gekozen voor eerstelijns palliatieve chemotherapie bestaande uit de combinatie van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab. Hiervan kreeg patiënt 6 kuren, waarna nog 6 extra kuren capecitabine/bevacizumab werden gegeven, en waarna bevacizumab monotherapie werd gecontinueerd tot een jaar met als overall respons een fraaie partiële remissie. Gedurende een aantal maanden na het stoppen van de eerstelijns palliatieve systemische behandeling had patiënt een goede kwaliteit van leven met echter restverschijnselen van zijn behandeling, voornamelijk bestaande uit neurotoxiciteit aan handen en voeten. Enige maanden na het beëindigen van de eerstelijns behandeling ontwikkelde patiënt opnieuw progressieve ziekte waarvoor tweedelijns palliatieve chemotherapie met irinotecan werd gegeven. Deze kuren gingen gepaard met zodanig veel bijwerkingen dat patiënt na 2 kuren besloot hiermee te stoppen. Hierna werd op de 'follow-up' CT scan ook ziekteprogressie gezien. Omdat ziekteprogressie al enigszins was verwacht, was bij de patiënt in een eerder stadium al onderzoek ingezet naar de mutatiestatus van KRAS. Patiënt bleek een wild-type KRAS te hebben en daarmee was derdelijns palliatieve systeembehandeling met panitumumab voor hem een optie die hij met beide handen aangreep. Gedurende 24 weken kreeg patiënt poliklinische behandelingen waarbij initieel een stabiel beeld op de CT scan werd gezien, terwijl de tumormarker CEA daalde van initieel 6000 ug/l tot 2500 ug/l. Bij evaluatie na 3 cycli was er helaas opnieuw ziekteprogressie.



Er zijn geen standaard behandelopties in vierde lijn voor een gemetastaseerd colorectaal carcinoom, zodat voor patiënt uitsluitend nog opties in studieverband mogelijk zijn. Patiënt wordt hierover geïnformeerd en geeft aan alle mogelijkheden voor verdere behandeling te willen aangrijpen. Patiënt krijgt informatie over een fase-I-studie met een combinatie van een 'mitogen-activated protein' kinase / 'extracellular signal-regulated' kinase (MEK) remmer en een phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-remmer en realiseert zich dat deelname aan deze studie een intensief controle- en behandeltraject inhoudt waarbij de focus van het onderzoek ligt op farmacologische en toxiciteitsbeoordelingen. Na een eerste periode van 8 weken studiedeelname blijkt er sprake te zijn van geringe ziekteprogressie die volgens 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) 1.1 criteria echter nog juist kwalificeert voor stabiele ziekte bij een door patiënt als acceptabel ervaren bijwerkingenprofiel. Op basis van deze overwegingen wordt nog een tweede studieperiode van 8 weken doorlopen waarna er conform RECIST 1.1 sprake is van ziekteprogressie en verdere studiedeelname wordt gestopt. Patiënt geeft aan te begrijpen dat verdere behandeling opnieuw alleen in het kader van studiedeelname kan worden gegeven en ziet hiervan na overleg met zijn familie af.

2 maanden nadien ontstaan ook hersenmetastasen en is de conditie van patiënt erg achteruit gegaan. Hij wordt na ampele overweging nog palliatief bestraald op de symptomatische hersenmetastasen, met goed effect op de kwaliteit van leven. Wanneer de leverfuncties verdere verslechteren en patiënt in korte tijd icterisch wordt, geeft hij zelf aan geen verdere behandeling meer te willen. Nu is de fase van uitsluitend palliatie een feit, waarbij patiënt door een verpleegkundige en de huisarts thuis regelmatig wordt bezocht, wat als zeer waardevol wordt ervaren. In het bijzijn van familie komt hij rustig thuis te overlijden.

## Referenties

**Bang Y, 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.

**Callahan R, Hurvitz S.** Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 37-43.



**Calvert H, Azzariti A.** The clinical development of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 1: i53-9.

**Chapman P, Hauschild A, Robert C *et al.*** Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.

**Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB.** Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809-19.

**Folkman J.** Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.

**Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M *et al.*** Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer* 2011; 71: 249-57.

**Kamofsky DA en Burchenal JH.** The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1949: 191-205.

**Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR *et al.*** Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.

**Segall GM.** Therapy response evaluation with positron emission tomography-computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010; 31: 490-5.

**Tutt A, Robson M, Garber JE *et al.*** Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235-44.

## DR AHJ MATHIJSEN



Ron Mathijssen (1974) behaalde in 2000 zijn artsexamen aan de Erasmus Universiteit. Twee jaar later verdedigde hij zijn proefschrift, genaamd '*Irinotecan: from Clinical Pharmacokinetics to Pharmacogenetics*', eveneens in Rotterdam. Na zijn opleiding tot internist, rondde hij in 2009 zowel de aandachtsgebieden 'oncologie' als 'klinische farmacologie' af. Momenteel is hij universitair hoofddocent aan het Erasmus MC – Daniel den

Hoed, waarbij hij de sectie 'Translationele Farmacologie' van de afdeling Interne Oncologie leidt. Zijn primaire interesse wat betreft het klinische onderzoek ligt bij het individualiseren van antikankertherapieën. Ron Mathijssen werkt samen met vele onderzoeksinstituten in binnen- en buitenland, ontwikkelt nieuwe onderzoeksvoorstellen (onder andere gehonoreerd door het KWF), begeleidt diverse promovendi, verzorgt onderwijs (onder andere binnen de MolMed-onderzoeksschool) en is onder andere 'editorial board member' van het gerenommeerde tijdschrift *Journal of Clinical Oncology*.

# DE BEHANDELING VAN KANKER: wat is de beste dosering?

AHJ Mathijssen

## Inleiding

Klassieke chemotherapie staat bekend om haar smalle therapeutische breedte. Dat wil zeggen dat een 'te lage' dosering zal leiden tot onderdosering, terwijl een 'te hoge' dosering zal leiden tot (extreme) toxiciteit (Mathijssen *et al*, 2007). De optimale dosering bevindt zich ergens in het midden, maar zal per patiënt verschillen. Gebaseerd op de theorie dat grotere patiënten meer chemotherapie zouden kunnen verdragen dan kleinere patiënten, wordt chemotherapie van oudsher gedoseerd op lichaamsoppervlakte (*body surface area* / BSA). Deze parameter is afgeleid van een formule gebaseerd op lengte en gewicht, welke in 1916 werd gecreëerd door de gebroeders DuBois (DuBois en DuBois, 1916). Deze formule werd ontwikkeld op basis van onderzoek in minder dan 10 personen en is sindsdien nauwelijks meer gevalideerd. Er zijn meerdere variaties op de oorspronkelijke formule van DuBois en DuBois ontworpen (zie tabel 1), maar de bijna 100 jaar oude formule wordt nog altijd het meest uitvoerig toegepast in de dosering van oncologische middelen. We kunnen ons sterk afvragen of deze wijze van doseren wel juist is en of er wellicht betere alternatieven bestaan.

*Tabel 1. Enkele formules om het gemiddelde lichaamsoppervlak te schatten. De tabel is afgeleid van tabel 1 in Mathijssen et al, 2007.*

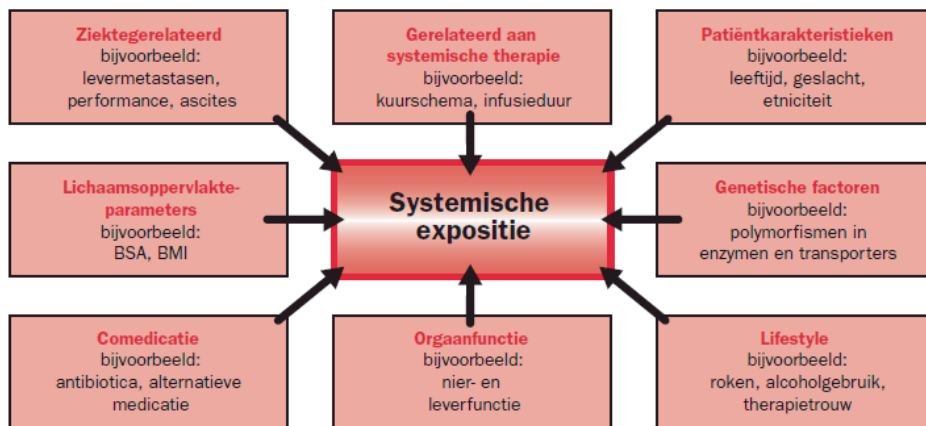
publicatie	hoeveelheid patiënten	BSA (m <sup>2</sup> )
Dubois en Dubois (1916)	9	$0.007184 \times \text{lengte (cm)}^{0.725} \times \text{gewicht (kg)}^{0.425}$
Boyd (1935)	197	$0.0003207 \times \text{lengte (cm)}^{0.3} \times \text{gewicht (g)}^{(0.7285 - (0.0188 \times \log(\text{g}))}$
Gehan en George (1970)	401	$0.0235 \times \text{lengte (cm)}^{0.42246} \times \text{gewicht (kg)}^{0.51456}$
Haycock <i>et al</i> (1978)	81	$0.024265 \times \text{lengte (cm)}^{0.3964} \times \text{gewicht (kg)}^{0.5378}$
Mosteller (1987)	*	$\sqrt{(\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)}) / 3600}$

\* modificatie van de Gehan en George formule (1970).

Voor volledige referenties zie: <http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm>, of Mathijssen et al, 2007.

## Inter-individuele variatie

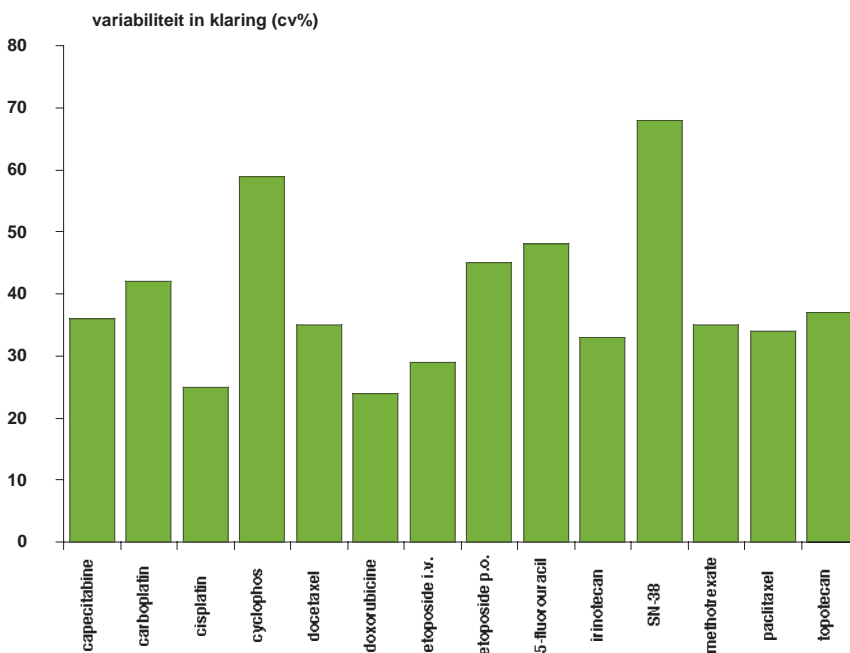
Vele factoren zijn van invloed op de systemische blootstelling aan een medicament. Zowel fysiologische factoren, genetische factoren als omgevingsfactoren kunnen in meer of minder mate de expositie aan een geneesmiddel (farmacokinetiek) beïnvloeden (zie figuur 1).



*Figuur 1. Verschillende factoren die invloed hebben op de systemische expositie van een geneesmiddel.*

Hierdoor ontstaan er verschillen tussen patiënten in de blootstelling aan een toegediend geneesmiddel (inter-individuele variatie) en deze blootstelling kan ook nog variëren in de loop der tijd binnen een individuele patiënt (intra-individuele variatie). Als maat voor blootstelling kijken we vooral naar farmacokinetische parameters als de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (*area under the curve*, AUC) en klaring (dosis gedeeld door AUC).

Farmacokinetiek wordt (zeker bij cytostatica) als zeer relevant beschouwd, aangezien de mate van blootstelling gerelateerd wordt aan farmacodynamische uitkomsten als bijwerkingen en effectiviteit van het geneesmiddel. Veel variatie in farmacokinetiek kan dus tot onvoorspelbare farmacodynamische uitkomsten leiden. Ondanks het gebruik van BSA bestaat er een aanzienlijke inter-individuele variatie voor de meeste cytostatica. Dit wordt uitgedrukt in de variatiecoëfficiënt (standaard deviatie gedeeld door het gemiddelde  $\times 100 / CV$ ), waarbij een CV van 25-70% niet ongebruikelijk is (zie figuur 2).



*Figuur 2. Variatie in plasmaklaring van verschillende antikankermiddelen, uitgedrukt in de variatiecoëfficiënt. De figuur is gemaakt naar Felici et al, Eur J Cancer 2002; 38: 1677-84.*

Sinds de jaren '90 van de vorige eeuw wordt er serieus getwijfeld aan de waarde van BSA om de CV te kunnen verkleinen. Voor middelen als etoposide en epirubicine bleek geen relatie tussen de klaring van deze middelen en BSA te bestaan. Later onderzoek toonde aan dat ook voor topotecan, cisplatin en irinotecan, correctie van de dosis op basis van BSA (of andere maten als *body mass index* / BMI) niet tot een significante verandering in CV leidde. Onderzoek van 33 (experimentele) antikanker middelen in 1650 patiënten toonde aan dat slechts bij enkele van deze middelen een verkleining van de CV optrad (Baker *et al*, 2002).

### Alternatieve doseringswijzen

Vanuit farmacologisch oogpunt is het niet moeilijk te begrijpen dat een lichaamsoppervlakteparameter zoals BSA, slechts gebaseerd op lengte en gewicht, niet veel van de farmacokinetische variatie tussen patiënten kan verklaren. Tenslotte zijn er vele andere factoren (figuur 1) welke, onafhankelijk van BSA, de expositie aan een geneesmiddel kunnen beïnvloeden. Echter, alvorens BSA als doseringsstrategie kan

worden verlaten zullen er eerst goede (en bruikbare) alternatieven ontwikkeld dienen te worden. In de volgende paragrafen zullen diverse alternatieve voorbeelden worden gepresenteerd welke allemaal specifieke voor- en nadelen hebben.

### *Flat doseren*

Het eerst genoemde alternatief voor BSA-gebaseerd doseren is het zogenaamde flat (of flat-fixed) doseren. Hierbij wordt geen enkele rekening gehouden met welke variabele dan ook. Dit is zeer gebruikelijk in de medische wereld, zoals mag blijken uit het doseren van bijvoorbeeld paracetamol, maar tot voor kort uiterst ongebruikelijk binnen de oncologie. Op het eerste gezicht lijkt dit geen verfijnde doseringsmethode, maar het grote voordeel zit in het gemak van deze methode, waarbij de kans op doseringsfouten door een verkeerde berekening nihil is.

Binnen de oncologie zijn inmiddels diverse voorbeelden te noemen waarbij een flat dosering haalbaar blijkt te zijn (en niet tot een significant hogere CV leidt dan bij doseren op BSA): zie tabel 2. Cytostatica zoals irinotecan, vinorelbine, docetaxel, cisplatine en capecitabine zijn onderzocht. Voor veel van de nieuwere middelen, zoals de tyrosine kinase remmers (bijvoorbeeld imatinib en sunitinib) is direct een flat dosering gebruikt bij de ontwikkeling van deze middelen en bestaat er zelfs geen geadviseerde dosering op basis van BSA meer. Op basis van de huidige ontwikkelingen is dan ook te verwachten dat doseren op basis van BSA langzaam maar zeker zal verdwijnen.

*Tabel 2. Voorbeelden van 'flat'doseren. Deze tabel is afgeleid van tabel 2 uit Mathijssen et al, 2007.*

publicatie	geneesmiddel	dosis (mg)	conclusie
Sharma <i>et al</i> (2006)	capecitabine	2000 oraal (1 dd gedurende 14 dg q 3 wk)	haalbaar
Loos <i>et al</i> (2006)	cisplatin	90-180 i.v. (verschillende schema's)	haalbaar
Engels <i>et al</i> (2007)	docetaxel	180 i.v. (in 1 uur q 3 wk)	haalbaar
De Jong <i>et al</i> (2004)	irinotecan	600 i.v. (in 1.5 uur q 3 wk)	haalbaar
Miller <i>et al</i> (2004)	paclitaxel	360 i.v. (in 3 uur q 3 wk)	haalbaar
Mross <i>et al</i> (2006)	paclitaxel	175 i.v. (in 1 uur q 1 wk)	haalbaar
Wong <i>et al</i> (2006)	vinorelbine	60 i.v. (in 10 min)	haalbaar

q staat voor quodque: iedere, elke

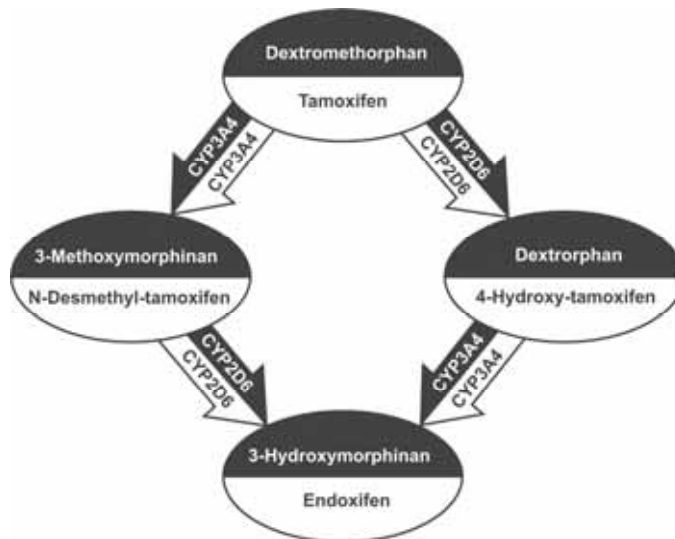
### *Genotype-gebaseerd doseren*

Variatie in genetische factoren in enzymen of geneesmiddelen transporters, betrokken bij de omzetting/ het transport van geneesmiddelen in het lichaam, wordt farmacogenetica genoemd. Afhankelijk van de wijze waarop een geneesmiddel wordt omgezet, kan farmacogenetica een belangrijke bijdrage leveren aan het verminderen of verklaren van de inter-individuele variatie van een medicijn. Zowel voorbeelden van toegenomen toxiciteit of verminderde effectiviteit als gevolg van deze genetische variatie zijn beschreven.

Het best bekende voorbeeld binnen de oncologie betreft variatie in werkzaamheid van het enzym thiopurine-methyltransferase (TPMT) dat betrokken is bij de afbraak van onder andere 6-mercaptopurine. Wanneer een patiënt twee allelen heeft met een mutatie, kan dit dramatische consequenties hebben wanneer er geen enkele dosisaanpassing wordt gedaan. De patiënt kan hierdoor zeer hoge concentraties van het geneesmiddel krijgen, en de bijwerkingen die ontstaan als gevolg hiervan kunnen zelfs tot de dood van de patiënt leiden. Het wordt dan ook als een kunstfout beschouwd wanneer geen genotypering van TPMT wordt uitgevoerd voorafgaand aan een behandeling met een medicijn dat voornamelijk via dit enzym wordt gemetaboliseerd.

Daarnaast is bij irinotecan, een prodrug van het 100- tot 1000-voudig actievere medicijn SN-38, bekend dat variaties in het gen coderend voor het enzym uridine-difosfaat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 kunnen leiden tot verminderde glucuronidering van SN-38. Aangezien SN-38-glucuronide (SN-38G) geen bijwerkingen geeft, maar het actievere SN-38 wel, is ook voor dit medicijn aangetoond dat een genetische variatie kan leiden tot meer toxiciteit. Daarnaast is er een bewezen effect op de farmacokinetiek, waarbij aanzienlijk hogere SN-38-concentraties worden gemeten in de bloedbaan wanneer er een of twee allelen van het UGT1A1 aangedaan zijn door een relevante mutatie. In 2005 is dan ook door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) geadviseerd om een genetische test van het UGT1A1 uit te voeren alvorens met irinotecan te starten. Dit advies is ook in het druglabel van irinotecan overgenomen. Helaas is de realiteit veel complexer. Zo blijken ook vele andere enzymen en drug transporters betrokken bij het metabolisme van irinotecan, waardoor het effect van alleen UGT1A1-functie vertroebeld kan raken (Innocenti *et al*, 2009). En zonder goede alternatieve doseringsadviezen in het geval van een mutatie in UGT1A1 is het onduidelijk welke dosering irinotecan gegeven dient te worden aan patiënten zonder twee functionele allelen. Op dit moment vinden nog vele onderzoeken plaats om ook duidelijkheid op deze nieuwe vragen te krijgen.

Er zijn ook voorbeelden te noemen van antikankermiddelen die niet tot de cytostatica behoren, maar op een andere manier antitumoractiviteit kunnen hebben. Een goed voorbeeld is de antihormonale therapie met tamoxifen dat vooral wordt toegepast bij borstkanker. Tamoxifen wordt in het lichaam gemetaboliseerd tot twee intermediaire metabolieten waaruit uiteindelijk de meest werkzame metaboliet endoxifen gevormd kan worden (de Graan *et al*, 2011; zie figuur 3).



*Figuur 3. Metabolisme van zowel tamoxifen (wtte blokken) als van dextromethorphan (zwarte blokken).*

Hierbij zijn diverse enzymen uit het cytochroom-P450-systeem betrokken. Zowel CYP3A als CYP2D6 zijn essentieel in deze omzetting. Wanneer een of beide enzymen minder goed werken zal er dus minder endoxifen gevormd kunnen worden, met potentieel het gevaar van mindere of afwezige werkzaamheid van het medicijn. Voor CYP2D6 is een relevante mutatie in het gen coderend voor dit iso-enzym bekend (*CYP2D6\*4*). Dit polymorfisme betreft een zogenaamde 'single nucleotide polymorphism' (SNP) en wordt beschouwd als het meest voorkomende disfunctionele allel in cauciërs. Onderzoek heeft aangetoond dat als gevolg van deze mutatie diverse vormen van werkzaamheid van het CYP2D6-enzym kunnen worden gevonden. Mensen met twee normaal werkzame allelen worden 'extensive metabolizers' (EM) genoemd, terwijl mensen met één of twee niet-functionele allelen respectievelijk 'intermediate metabolizer' (IM) en 'poor metabolizer' (PM) worden genoemd. Wanneer duplicaties van een functioneel gen voorkomen, zal dit kunnen leiden tot een extra



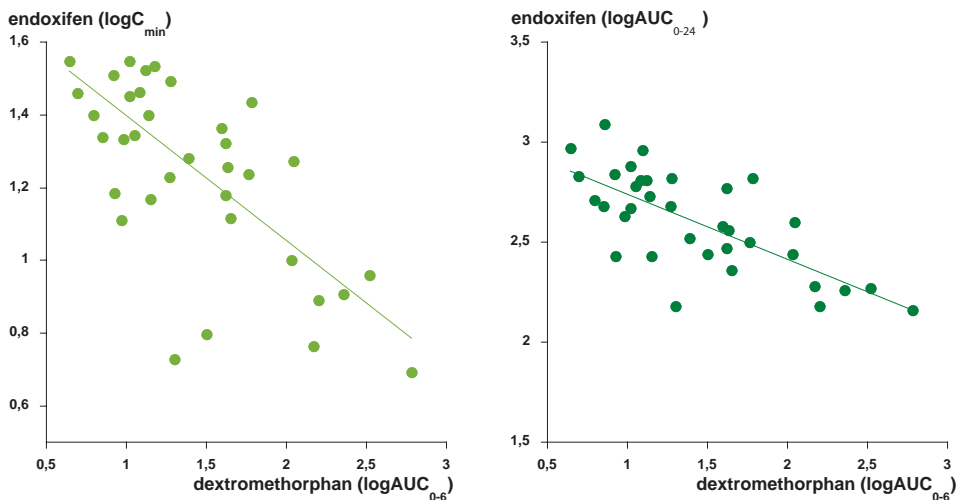
krachtige enzymfunctie: de zogenaamde ‘ultrarapid metabolizer’ (UM).

Hoewel de eerste studies wezen op een verminderde effectiviteit van tamoxifen in patiënten met verminderde CYP2D6-functie in vergelijking tot ‘extensive metabolizers’, kon dit in minimaal even zoveel andere studies niet worden aangetoond. Hierdoor kon de FDA vijf jaar terug al geen consensus bereiken over het wel of niet adviseren van een genetische test voor start van tamoxifetherapie. Tijdens het borstkankersymposium in San Antonio in november 2010, concludeerden twee grote studies dat er geen klinisch relevante relatie werd gezien tussen het CYP2D6-genotype en overleving. Daarmee lijkt vooralsnog het pleit beslecht ten nadele van de voorstanders van genotypering bij tamoxifendosering. Het onderzoek gaat echter onverminderd verder en op dit moment is niet uit te sluiten dat genotypering voor subgroepen patiënten toch een waarde zal hebben bij het doseren van tamoxifen.

### *Fenotype-gebaseerd doseren*

In tegenstelling tot ‘genotypering’ houdt ‘fenotypering’ niet alleen rekening met farmacogenetische factoren, maar ook met omgevingsfactoren. In het geval van tamoxifen is bijvoorbeeld bekend dat bepaalde antidepressiva, SSRI's, een sterk remmende (inhiberende) werking hebben op de functie van het CYP2D6-enzym. Wanneer alleen rekening wordt gehouden met het genotype wordt ten onrechte de waarde van andere factoren (zoals co-medicatie) onderschat en is dus maar een klein deel van de CV te verklaren.

Potentieel biedt het fenotyperen meer mogelijkheden, maar dan zal eerst een goede ‘fenotyperings-probe’ gevonden moeten worden. Een dergelijke probe is idealiter een simpele stof die ongevaarlijk is, eenvoudig te meten is, geen gevaar vormt voor de gezondheid van de patiënt en liefst goedkoop is. Door de farmacokinetiek van deze stof te bestuderen wordt als het ware het fenotype van het enzym of de geneesmiddelentransporter van interesse duidelijk. Voor midazolam en erythromycine is bijvoorbeeld bekend dat ze goede probes voor CYP3A zijn. Wanneer een antikankermiddel voornamelijk via CYP3A wordt gemetaboliseerd dan zouden deze twee probes dus goede voorspellers van de farmacokinetiek van dit middel kunnen zijn. Dit is aangetoond voor onder andere docetaxel en irinotecan. Maar ook andere probes en andere antikankermiddelen zijn denkbaar. Dextromethorphan voorspelt zowel CYP2D6- als CYP3A-functie (zie figuur 3) en is daarmee een goede voorspeller van het tamoxifenmetabolisme gebleken (de Graan *et al*, 2011, zie figuur 4).



**Figuur 4.** Correlatie tussen de AUC van dextromethorphan ( $\text{nmol} \cdot \text{h/l}$ ) en de  $C_{\text{min}}$  (links;  $\text{nmol/l}$ ) en AUC (rechts;  $\text{nmol} \cdot \text{h/l}$ ) van endoxifen (de actieve metaboliet van tamoxifen). Figuren zijn gemaakt naar gegevens uit De Graan *et al* (2011).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi is als substraat voor ABCB1 (P-glycoproteïne/P-gP) een voorspeller voor de farmacokinetiek van middelen als vinorelbine en irinotecan. Op basis van een door Yamamoto *et al* aangetoonde relatie tussen docetaxelmetabolisme en de uitscheiding van exogeen toegediend cortisol, werd door deze onderzoeksgroep een doseringsstrategie voor docetaxel ontwikkeld op basis van deze cortisolmetaboliet gemeten in de urine (Yamamoto *et al*, 2005). In een klinische studie werd deze geïndividualiseerde doseringsstrategie vergeleken met dosering op basis van BSA. De CV bleek in de groep patiënten gedoseerd middels de probe significant kleiner dan in de BSA-groep.

Het nadeel van een dergelijke techniek zit vooral in de complexiteit van de hele procedure. Het afnemen van diverse monsters om een goede AUC van de probe te berekenen, maakt dat het een arbeids- en tijdsintensieve en vaak ook dure methode is. Vooral 'fenotypering' als doseringsstrategie op grote schaal zal worden geïmplementeerd, dient een sterke vereenvoudiging plaats te vinden. Dit kan bijvoorbeeld worden bereikt door zogenaamde 'limited sampling strategieën' te ontwikkelen. Daarbij zou liefst een enkel monster al voorspellend kunnen zijn voor de gehele AUC, waardoor sneller en goedkoper een doseringsadvies afgegeven kunnen worden.

### *Doseren op basis van een multivariate analyse*

Bij deze doseringsstrategie wordt rekening gehouden met factoren in de breedste zin, welke invloed hebben op de CV van een bepaald medicijn. Door het toepassen van een multi-variate analyse kunnen de belangrijkste voorspellers van de inter-patiënt variatie in farmacokinetiek worden geïdentificeerd. Voor irinotecan hebben we een dergelijke analyse uitgevoerd en de drie belangrijkste voorspellers in een doseringsmodel toegepast (Van der Bol *et al*, 2010). In deze analyse bleken midazolam klaring (toegepast als probe voor CYP3A-functie),  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT/ leverenzym) en lengte van de patiënt samen 78% van de CV te verklaren. Dit in tegenstelling tot BSA, waarbij slechts 21% van de CV werd verklaard. Met deze drie parameters werd vervolgens een doseringsvergelijking voor irinotecanklaring ontwikkeld op basis waarvan patiënten werden gedoseerd. In een prospectieve studie werden patiënten vervolgens gerandomiseerd tussen een dosering op basis van BSA of op basis van deze vergelijking. De CV werd met ongeveer 20 tot 25% verminderd in de groep gedoseerd door middel van de vergelijking ten opzichte van de BSA-groep. Tevens bleek de hoeveelheid ernstige neutropenie (een belangrijke bijwerking van irinotecan) significant af te nemen als gevolg van de nieuwe doseringswijze. Hoewel ook deze doseringsstrategie complex en tijdsintensief is, kan het duidelijk voordelen opleveren, aangezien afname van neutropenie tot minder ziekenhuisopnames in verband met neutropene koorts zou kunnen leiden.

### *GFR-gebaseerd doseren*

Al vroeg was duidelijk dat het doseren van carboplatin op basis van BSA niet effectief was. Als een van de eerste middelen werd carboplatin dan ook op een andere manier gedoseerd dan andere cytostatica, namelijk op basis van glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), waarbij gebruik wordt gemaakt van de kreatinineklaring. De kreatinineklaring, berekend op basis van de zogenaamde Calvert-formule (dosis carboplatin (mg) = (doel-AUC) x (GFR + 25), waarbij GFR werd bepaald op basis van <sup>51</sup>Cr-EDTA-klaring), bleek beter de farmacodynamiek van dit antikankermiddel te voorspellen dan BSA. Aldus werd in de klinische praktijk al vrij snel overgegaan op deze doseringsstrategie. Er bestaat echter wel een belangrijke valkuil: niet altijd wordt de originele Calvert-formule gebruikt om de klaring van kreatinine te berekenen, maar goedkopere of simpelere alternatieven. Daar is echter nooit van aangetoond dat ze even effectief de bijwerkingen en effectiviteit van carboplatin kunnen voorspellen. Of het gerechtvaardigd is om deze alternatieve kreatinineberekeningen te gebruiken om carboplatin op te doseren, valt dus sterk te betwijfelen (Ekhart *et al*, 2006). Voor patiënten met een normale nierfunctie

toonden Ekhart *et al* aan dat een 'flat' dosering (gebaseerd op de gemiddelde carboplatinklaring in de populatie) een goed alternatief is.

### *TDM*

Bij de doseringsstrategie van 'therapeutic drug monitoring' (TDM) wordt idealiter na elke gift van een medicijn de concentratie van dat medicijn bepaald en afhankelijk van de gewenste concentratie de dosering bijgesteld. Juist voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte kan deze techniek zinvol zijn, maar vreemd genoeg heeft deze doseringswijze juist een brede toepassing gekregen buiten de (volwassenen-) oncologie. Goede voorbeelden zijn antibiotica, anti-epileptica en immunosuppressiva waarbij de concentraties goed gemonitord dienen te worden. Ook binnen de kinderoncologie wordt TDM uitvoerig toegepast. Bij volwassenen zijn vooral paclitaxel en docetaxel bestudeerd. In beide gevallen bleek TDM op farmacokinetiek toepasbaar te zijn, maar vooralsnog is onduidelijk of deze strategie ook tot minder toxiciteit of een grotere effectiviteit van deze middelen zal leiden. Dat zal eerst moeten worden aangetoond voor deze complexe en arbeidsintensieve techniek breder toegepast zal gaan worden.

### *Toxiciteitsgebaseerd doseren*

Deze doseringsstrategie lijkt voor zich te spreken, al is het belangrijk om de juiste toxiciteit te selecteren om op te doseren. Bovendien is het verband tussen toxiciteit en effectiviteit of farmacokinetiek niet altijd even duidelijk. Twintig jaar geleden publiceerde Ratain *et al* een studie waarbij etoposide werd gedoseerd afhankelijk van witte bloedcellen (Ratain *et al*, 1991). Maar ook niet hematologische toxiciteiten kunnen relevant zijn om op te doseren; zeker bij de nieuwere targeted middelen. Dan valt te denken aan hypertensie in het geval van sunitinib of huidtoxiciteit in het geval van cetuximab. Deze doseringsstrategie kan worden toegepast om een minimale hoeveelheid bijwerkingen te bewerkstellingen (door de dosering op te voeren tot bijwerkingen ontstaan), zeker indien er een sterk verband tussen bijwerkingen en effectiviteit blijkt te bestaan. In de Westerse wereld is dit een ongebruikelijke aanpak; in het geval van toxiciteit bij een BSA-gedoseerd medicijn wordt de dosering vaak met 25% of 50% gereduceerd. Maar het omgekeerde, waarbij bij afwezige toxiciteit de dosering wordt opgevoerd, wordt nauwelijks toegepast.

## Conclusies

Anno 2011 zijn diverse alternatieve doseringsstrategieën voor het klassieke BSA-gedoseerd doseren ontwikkeld, waarvan een aantal voorbeelden genoemd zijn in de voorgaande paragrafen. Echter, waarschijnlijk zal het nog een langere tijd duren alvorens deze ook daadwerkelijk geïmplementeerd gaan worden in de dagelijkse praktijk. Een probleem is daarbij dat veel clinici zijn opgeleid met het BSA-geleid doseren en vervolgens deze strategie, ondanks matige rationale, blijven toepassen. De uitdaging zal dus vooral moeten zitten in het valideren van alternatieven, het vereenvoudigen ervan en de klinische relevantie ervan aan te tonen.

## Referenties

**Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, et al.** Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1883-8.

**Van der Bol JM, Mathijssen RH, Creemers GJ, et al.** A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 736-42.

**DuBois D en DuBois EF.** A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17:863-71.

**De Graan AJM, Teunissen SF, de Vos FYFL, et al.** Dextromethorphan as a phenotyping test to predict endoxifen exposure in patients on tamoxifen treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29: in press.

**Ekhart C, de Jonge ME, Huitema AD, et al.** Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6502-8.

**Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, et al.** Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 353-62.

**Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, et al.** Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2604-14.

**Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, et al.** Flat-fixed versus body-surface area based dosing of anti-cancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist* 2007; 12: 913-23.

**Ratain MJ, Mick R, Schilsky RL, Vogelzang NJ, Berezin F.** Pharmacologically based dosing of etoposide: a means of safely increasing dose intensity. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1480-6.

**Yamamoto N, Tamura T, Murakami H, *et al.*** Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1061-9.



## PROF. DR IJM DE VRIES



Jolanda de Vries is na haar promotie in 1997 bij de afdeling Dermatologie-Allergologie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht als postdoc gaan werken op de afdeling Tumorimmunologie van het UMC St Radboud. Sinds 2004 werkt ze als stafid op deze afdeling. Recent is ze benoemd tot hoogleraar Translationele Tumorimmunologie.

Haar immunotherapiegroep vertaalt de fundamentele research in klinische trials. Er wordt gezocht naar de meest optimale vaccinatie tegen kanker met behulp van de dendritische cel. Het melanoom neemt daarbij een centrale plaats in. Meer dan tien jaar geleden werden de eerste patiënten gevaccineerd met een met tumorantigeen opgeladen dendritische cel. Gebaseerd op de resultaten die in deze 10 jaar zijn verzameld heeft het vaccin een enorme verbetering ondergaan.

Daarnaast is het streven om patiënten voor therapie immunologisch in kaart te brengen om zo *personalized medicine* toe te passen. Voor dit laatste ontwikkelt zij nieuwe geavanceerde monitoring tools en nieuwe biomarkers.

Jolanda de Vries heeft diverse wetenschappelijke artikelen en boekhoofdstukken (mee)geschreven, en heeft nationaal en internationaal lezingen gegeven over de onderwerpen van haar expertise. Zij is reviewer voor diverse oncologische/immunologische wetenschappelijke tijdschriften en begeleidt een aantal promovendi.



# IMMUNOTHERAPIE TEGEN KANKER

**IJM de Vries**

## **Inleiding**

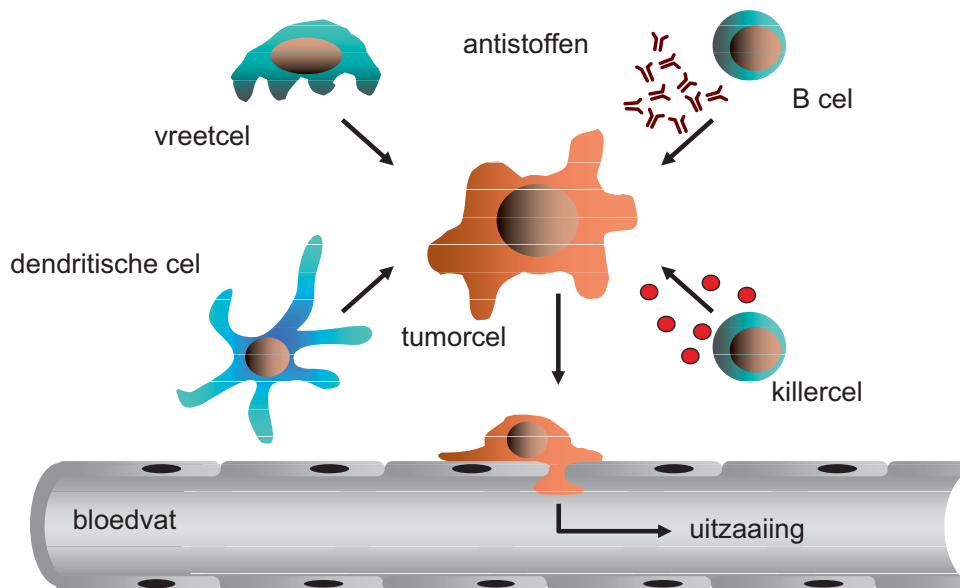
Hoewel lokale behandeling, zoals met heelkunde en radiotherapie, de hoeksteen blijft voor de behandeling van de meeste tumoren en in sommige gevallen een curatief effect heeft, zullen veel kwaadaardige aandoeningen terugkeren op dezelfde plaats in het lichaam, of als metastase elders. De behandeling van uitgezaaide kanker omvat veelal chemotherapie: medicijnen die ingrijpen op de celdeling van cellen en op die van kankercellen in het bijzonder. Helaas is bij een groot deel van de verschillende vormen van kanker volledige genezing met chemotherapie niet te bereiken als de tumoren eenmaal uitgezaaid zijn. Immunotherapie is een andere vorm van therapie, waarbij gepoogd wordt het eigen immuunsysteem te activeren tegen kankercellen. Een voordeel van immunotherapie is dat het vrij specifiek tumorcellen kan aanpakken en dat het een 'geheugen' tegen kankercellen kan ontwikkelen, net zoals bij vaccinaties tegen kinderziektes. Echter, het is in het algemeen minder effectief in het vernietigen van grote hoeveelheden kankercellen in vergelijking met chemotherapie.

## **Het afweersysteem en kanker**

Ons lichaam beschikt over een afweersysteem, ook immuunsysteem genoemd. Dit is een verdedigingsmechanisme dat zich keert tegen ziekteverwekkers zoals virussen en bacteriën. Het afweersysteem gaat pas in de aanval als het wordt geactiveerd. Dat gebeurt zodra het afweersysteem lichaamsvreemde eiwitten opmerkt. Onderzoekers hebben ontdekt dat ook bij kanker het afweersysteem een rol speelt en dat zelfs kanker bestreden kan worden met behulp van ons eigen afweersysteem. Dat het afweersysteem een rol speelt bij kanker werd duidelijk toen bleek dat kanker zich gemakkelijker ontwikkelt bij mensen met een veranderd of verzwakt immuunsysteem. Bijvoorbeeld bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en die om afstoting te voorkomen geneesmiddelen gebruiken welke het immuunsysteem onderdrukken. Maar ook bij mensen met een goed functionerend afweersysteem kan kanker aan de controle van dit systeem ontsnappen.

## De werking van het afweersysteem

Het afweersysteem herkent lichaamsvreemde eiwitten op het oppervlak van cellen. Deze eiwitten worden antigenen genoemd. Zodra het afweersysteem lichaamsvreemde antigenen herkent, worden bepaalde bloedcellen, de B-lymfocyten, geactiveerd (zie figuur 1). Zij maken antilichamen aan. Deze antilichamen gaan de indringers te lijf: ze binden zich aan de antigenen en kunnen de functie van de cel veranderen of de cel vernietigen. Andere gespecialiseerde cellen, de T-lymfocyten, maken geen antilichamen aan, maar vallen de lichaamsvreemde cellen rechtstreeks aan. Dendritische cellen (DC) zijn actief in ons lichaam als antigeen presenterende cellen, die essentieel zijn voor het goed functioneren van ons afweersysteem. Ze zijn in staat om antigenen, zoals van virussen, bacteriën en kwaadaardige cellen, op efficiënte wijze op te nemen en door middel van het HLA (*humaan leukocyten antigeen*)-systeem te presenteren aan het immuunsysteem. Hierdoor kan het immuunsysteem adequaat reageren op een lichaamsvreemd eiwit.



*Figuur 1. Cellen van het immuunsysteem, betrokken bij de herkenning en afweer tegen tumoren.*

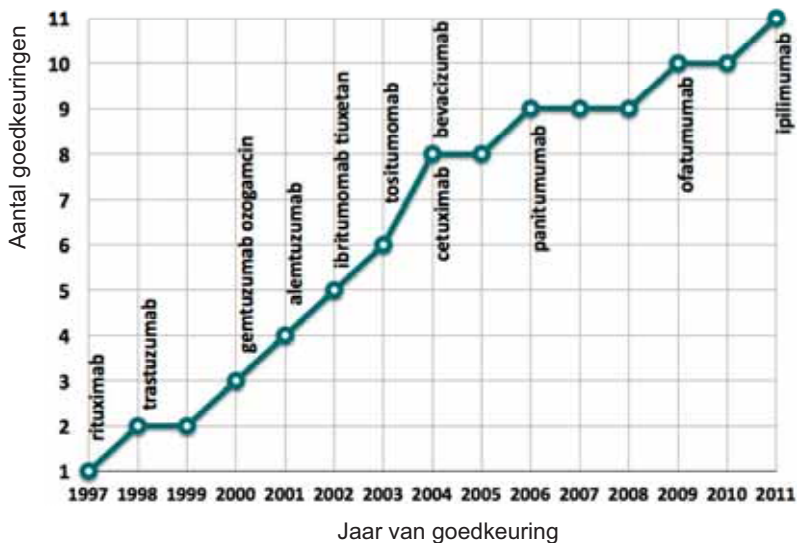
## Het afweersysteem gebruiken om kanker te bestrijden

Antigenen bevinden zich op het oppervlak van alle cellen, ook op gezonde, normale lichaamseigen cellen. Normaal gesproken reageert het immuunsysteem niet op deze laatste, omdat het lichaamseigen cellen zijn. Wanneer een cel kwaadaardig wordt, verschijnen op het celoppervlak nieuwe antigenen die niet door het immuunsysteem als lichaamseigen worden herkend. Het immuunsysteem kan deze tumorantigenen als vreemd beschouwen en de kwaadaardige cellen in bedwang houden of vernietigen. Op deze manier vernietigt het lichaam abnormale cellen. Aldus worden kwaadaardige cellen vernietigd voordat ze voor problemen zorgen. Echter, zelfs een optimaal functionerend immuunsysteem kan niet altijd alle kwaadaardige cellen vernietigen. Zodra kwaadaardige cellen zich vermenigvuldigen en er een ophoping van kwaadaardige cellen (een kwaadaardige tumor) ontstaat, is het zeer onwaarschijnlijk dat het immuunsysteem deze nog kan vernietigen.

Immunotherapie is een behandeling die een afweerreactie tegen kankercellen stimuleert. Sinds het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw is er de hoop dat immunotherapie een nieuwe behandelmogelijkheid is om tumoren te bestrijden. Er zijn verschillende vormen van immunotherapie. We kennen de passieve immunisatie waarbij bijvoorbeeld antilichamen worden gebruikt als medicijn. Daarnaast is er ook actieve immunisatie waarbij het afweersysteem van de patiënt als het ware aangezet wordt door een medicijn om vervolgens zelf de afweer tegen de tumor in gang te zetten.

### Passieve immunisatie: monoklonale antilichamen

In ons lichaam maken B-cellen antilichamen tegen lichaamsvreemde antigenen. Tegenwoordig kunnen deze antilichamen ook buiten het lichaam gemaakt worden. In de jaren 70 van de vorige eeuw werden monoklonale antilichamen gepresenteerd als 'magic bullets'. Helaas waren gedurende de eerste 10 jaren de klinische resultaten die werden behaald met monoklonale antilichamen teleurstellend. Het duurde tot 1997 voordat de eerste therapie met een monoklonaal antilichaam werd goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Vandaag de dag is passieve immunotherapie een van de meest succesvolle therapieën tegen kanker en zijn er al 11 monoklonale antilichamen goedgekeurd door de FDA (zie figuur 2).



*Figuur 2. Toename in het aantal op monoklonale antilichamen gebaseerde therapieën die goedgekeurd zijn door de FDA (bron: MD Becker Partners' Newsletter).*

Monoklonale antilichamen kunnen de groei van kankercellen op verschillende manieren remmen:

1. monoklonale antilichamen kunnen specifieke eiwitten herkennen op het oppervlak van kankercellen. Deze eiwitten kunnen ook voorkomen op het oppervlak van gezonde cellen, maar zijn veel meer aanwezig op kankercellen. Na binding aan de eiwitten worden de kankercellen weer herkenbaar voor het natuurlijke afweersysteem en worden ze vernietigd (Box 1);

#### Box 1

Het eerste door de FDA goedgekeurde antilichaam, rituximab, bindt aan het CD20-molecuul. Normale B-cellen brengen dit eiwit tot expressie, maar bij non-Hodgkin lymfoom komt het CD20-eiwit in verhoogde mate voor op de kankercel. Een combinatie van anti-CD20-antilichamen en chemotherapie is nu een standaardbehandeling voor dit tumortype.

2. binding van een antilichaam aan een tumorantigeen kan veroorzaken dat de cel niet meer goed kan functioneren, wat kan leiden tot geprogrammeerde celdood (apoptose);

3. een andere werking van antilichamen is de remming van de tumorgroei, bijvoorbeeld door blokkade van de groeifactorreceptoren (Box 2);

#### Box 2

Het specifieke doelwit van het monoklonale antichaam trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) is de humane epidermale groeifactor-receptor 2 (HER2), een eiwit dat bij 20-30% van de primaire mammacarcinomen verhoogd tot expressie komt. Herceptin blokkeert de groeifactorreceptoren met als gevolg antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en het afremmen van groei van de tumorcel.

4. monoklonale antilichamen kunnen dienen als een transportmiddel voor bijvoorbeeld een radioactieve stof of voor een cytostaticum dat de kankercellen vernietigt;
5. antilichamen die de angiogenese (vorming van nieuwe bloedvaten) remmen, zogenaamde angiogeneseremmers, zijn bloedtoevoerremmers. Bij tumoren is angiogenese cruciaal, omdat een tumor vanaf 2-3 mm eigen bloedvaten nodig heeft voor de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen. Door angiogeneseremmers nemen bloedvaten rondom en in de tumor af, waardoor de tumor geremd wordt in zijn groei. Het gebruik van angiogeneseremmers gebeurt vaak in combinatie met chemotherapie. Zo wordt de respons van de therapie verhoogd en is de tumor langer beheersbaar (Box 3);

#### Box 3

Er wordt op twee manieren ingegrepen bij de groei van bloedvaten uit en naar de tumor:

- middelen die de groeifactor wegvangen uit de bloedbaan, zodat deze de tumorgroei niet meer stimuleren. Een voorbeeld hiervan is bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), toegepast voor darm-, borst-, long- en niercelkanker;
- middelen die verhinderen dat het signaal tot aanmaak van bloedvaten wordt doorgegeven. Voorbeelden hiervan zijn sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) en sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) voor de behandeling van niercelkanker. Deze laatste middelen zijn geen antilichamen maar kleine moleculen die deel uitmaken van de groep medicijnen die 'targeted therapies' wordt genoemd.

6. recent zijn er ook monoklonale antilichamen ontwikkeld die ingrijpen op immunologische mechanismen. Deze antilichamen schakelen bijvoorbeeld immuunonderdrukkende mechanismen uit, waardoor de algemene immuunactivatie sterker wordt (Box 4).

#### Box 4

Voor activatie van T-lymfocyten is naast de interactie tussen de T-celreceptor en het tumorantigeen een tweede signaal nodig. Dit wordt een co-stimulator signaal genoemd, bestaande uit binding van CD28 op het T-celoppervlak aan het B7-eiwit op de dendritische cel. Naast dit stimulerende co-stimulatorie CD28-molecuul brengt de T-lymfocyt ook een immuunonderdrukkend molecuul tot expressie: cytotoxisch T-lymfocyt-antigeen 4 (CTLA-4). CTLA-4 heeft een grotere affiniteit voor B7 dan CD28. De binding van CTLA-4 aan B7 voorkomt overactivatie van het immuunsysteem en daarmee auto-immuniteitsverschijnselen. Het monoklonale antilichaam ipilimumab, dat gericht is tegen CTLA-4, voorkomt dat er een rem op de T-celactiviteit wordt gezet en heeft daardoor een sterkere immuunactivatie tot gevolg. Het anti-CTLA-4 antilichaam is inmiddels toegediend aan patiënten met verschillende vormen van kanker. In patiënten met gemetastaseerd melanoom (stadium IV) is door behandeling met ipilimumab een betere overleving waargenomen. De toxiciteit betreft meestal colitis met diarree, huiduitslag, jeuk, uitval van endocriene organen (hypofysitis, thyreoïditis, adrenalitis), hepatitis en uveïtis.

Het precieze werkingsmechanisme van monoklonale antilichamen is echter vaak onbekend, en niet-specifieke effecten, zoals complement- en antilichaamafhankelijke cytotoxiciteit, zouden kunnen bijdragen aan het therapeutische effect. Ondanks dat deze antilichamen een groot effect hebben op het verloop van het ziektebeeld, zijn ze meer succesvol als ze gecombineerd worden met andere behandelingsmogelijkheden, vooral in combinatie met chemotherapie.

## Actieve immunotherapie

### *Aspecifieke actieve immunisatie*

Cytokinen zijn eiwitten die zorgen voor natuurlijke afweer. Cytokinen worden door het lichaam zelf geproduceerd, maar kunnen synthetisch nagemaakt worden en bij de patiënt ingespoten worden. Behandelingen met cytokinen, zoals interleukine

2 tegen niercarcinoom, zijn deels passief (buiten het lichaam gemaakt), maar stimuleren bestaande immuunresponsen waardoor hun werking als actief moet worden beschouwd. Het effect van cytokinen is specifiek; dat wil zeggen dat ze het afweersysteem in zijn geheel versterken, en mogelijk ook afweer tegen kanker geven.

#### *Specifieke actieve immunisatie: T-lymfocyten*

De actieve immunotherapie van kanker heeft een sterke impuls gekregen door de ontdekking van cytotoxische T-lymfocyten als de krachtigste cellulaire effectoren van het immuunsysteem, en door de ontdekking van antigenen die herkend worden door deze cytotoxische T-lymfocyten en die betrokken zijn bij de immuniteit tegen kanker. In de afgelopen jaren is veel werk gericht op het gebied van de 'adoptieve immunotherapie' van kanker, waarbij T-lymfocyten van de patiënt zelf worden vermenigvuldigd in het laboratorium en vervolgens weer toegediend worden aan de patiënt. Deze adoptieve T-cel-therapie voor kanker heeft als doel de tumor op te ruimen en om uitzaaiingen te voorkomen. Het belangrijkste voordeel van het gebruik van CD8<sup>+</sup>-T-lymfocyten voor de adoptieve immunotherapie is, in tegenstelling tot andere cytolytische cellen, zoals 'natural killer' (NK)-cellen, hun vermogen om specifiek tumorcellen door de herkenning van tumor-antigenen gepresenteerd op het celoppervlak op te ruimen. Het gebruik van T-lymfocyten voor de adoptieve therapie is ook aantrekkelijk vanwege de lange klonale levensduur van T-lymfocyten, die het mogelijk maakt zowel therapeutische als immuunprofylactische scenario's te bedenken.

#### *Specifieke actieve immunisatie: peptiden*

De onderzoekers van het team van Thierry Boon (Brussel) ontdekten dat kleine stukjes van de tumorantigenen, tumorpeptiden, herkend konden worden door cytotoxische T-lymfocyten. Op basis hiervan zijn de eerste kankervaccins geproduceerd. Deze vaccins bestonden uit tumorpeptiden van 9 aminozuren lang die konden binden aan een bepaald HLA-molecuul aan de buitenkant van de cel. In enkele klinische studies werd een gedeeltelijke of volledige tumorregressie waargenomen bij ongeveer 10% tot 30% van de patiënten. Geen ernstige bijwerkingen werden gemeld. Echter, de klinische responsen waren vaak niet geassocieerd met een detecteerbaar T-cel-specifieke anti-tumor immuunrespons bij de gevaccineerde patiënten. Ter verhoging van de immunogeniciteit van peptidevaccins, hebben sommige groepen belangrijke ankerresiduen gemuteerd in de peptiden, zodanig dat de binding aan HLA-moleculen wordt verhoogd. Daardoor wordt de presentatie aan CD8<sup>+</sup>-T-lymfocyten verhoogd.

Dit is vooral belangrijk bij het vaccineren tegen de tumor-epitopen (delen van een macromolecuul op de tumor die afweerreactie oproepen), omdat ze vaak zwak of alleen intermediair binden aan HLA-moleculen.

Een doorbraak op het gebied van de peptide-vaccins was het gebruik van lange peptiden. Lange peptiden worden in het lichaam van de patiënt opgenomen door de professionele antigeenpresenterende cellen: de dendritische cellen. Na opname worden ze verwerkt en gepresenteerd in zowel HLA-klasse I en II. Hierdoor worden zowel de cytotoxische T-lymfocyten alsmede de T-helper lymfocyten geactiveerd. Het resultaat is een sterke activering van het immuunsysteem.

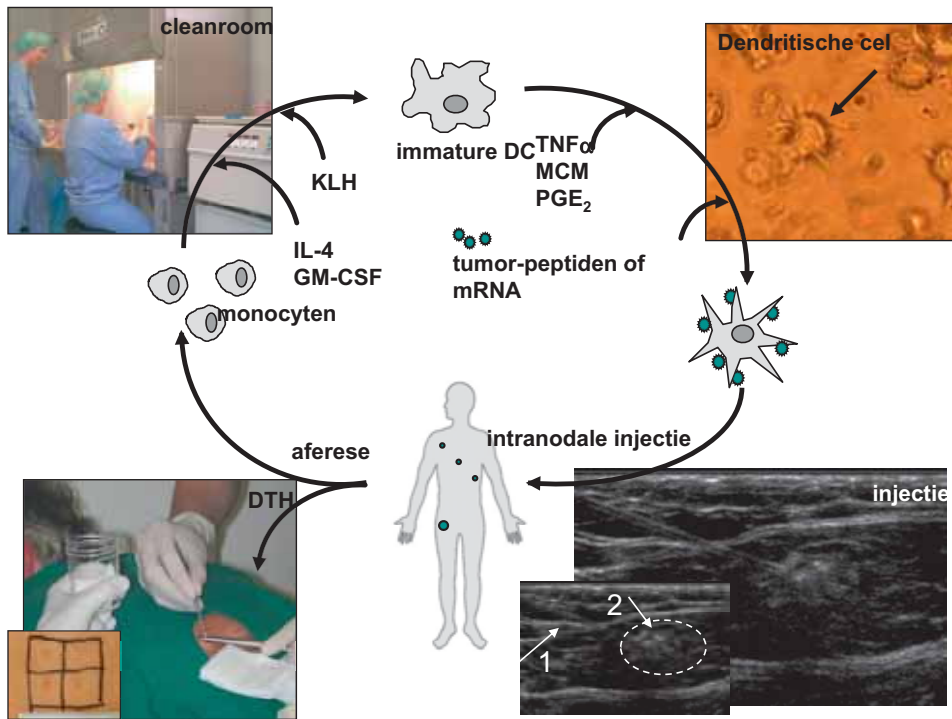
Bij onderzoek onder leiding van prof. Cees Melief (LUMC, Leiden) wordt een 'cocktail' van zorgvuldig geselecteerde lange peptiden geïnjecteerd. In een kleine groep vrouwen met baarmoederhalskanker bleken deze lange peptiden niet alleen veilig te zijn, maar ook in staat tot het opwekken van een krachtige en specifieke afweerrespons. Recent is gebleken dat deze immunologische responsen correleren met de klinische uitkomst. Naast studies met lange tumorpeptiden zijn er ook klinische studies waarin het gehele tumorspecifieke eiwit wordt gebruikt. Hierbij worden de eiwitten ingespoten en vervolgens worden ze in het lichaam opgenomen door de dendritische cellen. Op die manier wordt de aanmaak van afweercellen en antistoffen tegen kankercellen aangezet. Immunotherapie door vaccinatie met peptiden, lange peptiden of eiwitten vindt momenteel alleen in onderzoeksverband plaats.

#### *Specifieke actieve immunisatie: dendritische cellen*

Onderzoekers van het UMC St. Radboud houden zich bezig met onderzoek naar de behandeling van kanker met behulp van dendritische celtherapie (zie figuur 3). Hierbij worden lichaamseigen cellen, de dendritische cellen, gebruikt om tumorcellen te herkennen en aan te vallen.

Dendritische cellen (DCs) komen in zeer geringe aantallen voor in het beenmerg, in perifere bloed, in lymfoïde weefsels, huid en mucosa, als ook in vrijwel alle organen en zelfs in tumorweefsel. DCs kunnen in een onrijp stadium zeer efficiënt antigenen opnemen en verwerken tot peptiden. Na stimulatie met cytokinen of signaalmoleculen afkomstig van pathogenen rijpen DCs uit, waarbij de expressie van HLA- en co-stimulatiemoleculen sterk wordt verhoogd.





*Figuur 3. Wanneer een patiënt in aanmerking komt voor dendritische celvaccinatie wordt er eerst een bloedafname (afereze) gedaan. Hierbij worden een groot aantal monocyten verkregen, de zogenaamde voorlopers van de dendritische cel. In de 'clean room' worden deze monocyten verder gekweekt tot dendritische cellen door toevoeging van verschillende signaalstoffen die ook in het lichaam zelf voorkomen. Vervolgens worden deze jonge, ofwel onrijpe, dendritische cellen verder gekweekt, en beladen met tumorpeptiden of tumor-specifiek mRNA. De rijpe antigeenbeladen dendritische cellen worden dan in de lymfklier geïnjecteerd, waar ze de afweercellen kunnen stimuleren tot een afweerreactie tegen de tumorcellen. Het echografisch beeld laat de naald zien (1) die in de lymfeklier prikt (omcirkeld) en vervolgens het vaccin achterlaat (2, de wit gekleurde deeltjes). Om de effectiviteit te onderzoeken, wordt er na drie vaccinaties een huidtest gezet, de 'delayed type hypersensitivity' (DTH)-test, waarbij bipten genomen worden.*

Hierdoor kan de DC vervolgens de peptiden optimaal via de HLA-moleculen presenteren aan T-cellen. Dit gebeurt in de lymfeklieren waarheen de dendritische cellen migreren en specifieke afweercellen activeren. Helaas zijn deze dendritische cellen niet voldoende in staat om tumorcellen te herkennen. Dit komt doordat tumorcellen vaak niet als 'vreemd' worden gezien, en ook ontbreken de zogenaamde 'danger signals', de cytokinen of signaalmoleculen die aangeven dat een afweerreactie op gang moet komen.

### *Dendritische cellen beladen met tumorspecifieke antigenen*

Slechts een klein percentage van ons bloed bestaat uit dendritische cellen, en dit is onvoldoende voor dendritische celtherapie. Uit het bloed van kankerpatiënten kunnen wel grote hoeveelheden dendritische cellen gekweekt worden door toevoeging van groeifactoren. De gekweekte rijpe dendritische cellen worden in het laboratorium in contact gebracht met tumorcomponenten. De dendritische cellen zullen stukjes van deze tumorcomponenten gaan presenteren in de HLA-moleculen aan specifieke T-cellen, die op deze manier worden gestimuleerd om een afweer tegen de tumor te bewerkstelligen. Dendritische cellen beschikken over de unieke eigenschap dat ze opgenomen antigenen zowel kunnen presenteren in HLA-klasse-I- als in HLA-klasse-II-moleculen, hetgeen ook wel 'cross-presentatie' wordt genoemd.

Er zijn meerdere methoden om relevante tumorantigenen in vitro op dendritische cellen tot expressie te brengen. De HLA-moleculen van de dendritische cellen kunnen van buitenaf beladen worden ('pulsing'), met peptiden afkomstig van antigenen die vooral tot expressie komen op tumorcellen, met het gehele antigene eiwit, of met een lysaat van tumorcellen. Wanneer de voor de tumorsoort relevante immunogene determinanten bekend zijn, kan men kiezen voor een zeer specifieke immuunrespons tegen immunogene tumordifferentiatie-antigenen, zoals glycoproteïne (gp)100 of tyrosinase bij het melanoom.

Voordelen van belading met tumorlysaat ten opzichte van antigene peptiden of eiwit zijn dat hiervoor de relevante tumorantigenen niet bekend hoeven te zijn, en in principe de kans op ontsnapping van de tumor aan het immuunsysteem door antigeenverlies kleiner is, omdat een lysaat zeer waarschijnlijk meerdere antigenen bevat. Nadelen zijn echter dat niet van elke patiënt voldoende tumormateriaal verkregen kan worden voor het vervaardigen van een lysaat, en dat er een kans is op auto-immunoreacties tegen lichaamseigen antigenen, wanneer de patiënt de beladen dendritische cellen toegediend heeft gekregen.

Deze nadelen zijn te ondervangen door recentelijk ontwikkelde methoden toe te passen, waarbij men synthetisch gemaakt gp100 en tyrosinase-mRNA in dendritische cellen brengt door middel van electroporatie. De voordelen hiervan zijn dat mRNA-beladen dendritische cellen de antigenen voor een langere tijd tot expressie brengen, en dat er geen restrictie is wat betreft HLA-type van de patiënt, wat er wel is bij peptidenbelading.

## Toedieningsweg

Vervolgens worden deze dendritische cellen via een injectie weer teruggegeven aan de patiënt. Er wordt onderzoek gedaan naar verschillende toedieningswegen. In het lichaam van de patiënt moeten de DCs migreren naar de lymfeklieren, de plaats waar ze een T-celrespons tegen de tumor kunnen induceren. Het is voor het al dan niet slagen van de therapie daarom heel belangrijk dat deze DCs kunnen migreren. Recent hebben wij met behulp van radioactief gemerkte DCs aangetoond dat na intradermale toediening alleen rijpe DCs in staat zijn naar de lymfeklieren te migreren. Echter, minder dan 5% van de DCs die geïnjecteerd zijn in de huid bereiken ook daadwerkelijk de lymfeklieren. Andere mogelijke toedieningswegen zijn intraveneuze injectie of echografische geleide intranodale injectie. Ondanks het feit dat verschillende toedieningswegen al of niet in combinatie in een aantal studies zijn getest, is het momenteel nog niet duidelijk wat de optimale toedieningsweg van DCs is. Het is erg moeilijk om de dendritische cellen, nadat ze via een injectie aan de patiënt zijn teruggegeven, in de lymfeklieren te krijgen, de juiste plek in het lichaam waar ze hun functie van het stimuleren van T-cellen kunnen uitvoeren.

## Klinische toepassing van dendritische cellen bij kankerpatiënten

Dierexperimenteel onderzoek heeft een belangrijke basis gelegd voor klinisch onderzoek. Dendritische cel therapie wordt nu in de kliniek toegepast (Box 5). Voor de patiënt is deze therapie nauwelijks belastend, de bijwerkingen van deze behandelingen zijn gering. Soms treden koortsreacties op of een lokale zwelling ter plaatse van de injectie, maar ernstige toxiciteit is tot nu toe niet waargenomen.

De eerste pilot studies lieten veelbelovende klinische resultaten zien in enkele patiënten. Echter, een recente gerandomiseerde 'multi-center' studie waarbij standaard chemotherapie vergeleken werd met DC-vaccinatie laat geen duidelijk verschil zien tussen beide behandelingsmethoden. Eén van de bevindingen van de auteurs is dat het moeilijk is om in verschillende centra even potente DCs te genereren. Voor de verdere ontwikkeling van DC-therapie is het dan ook erg belangrijk om kleine goed ontworpen studies te doen waarbij de nadruk ligt op het nauwkeurig gestandaardiseerd vaststellen van de kwaliteit van de DC en de immunologische en klinische responsen.

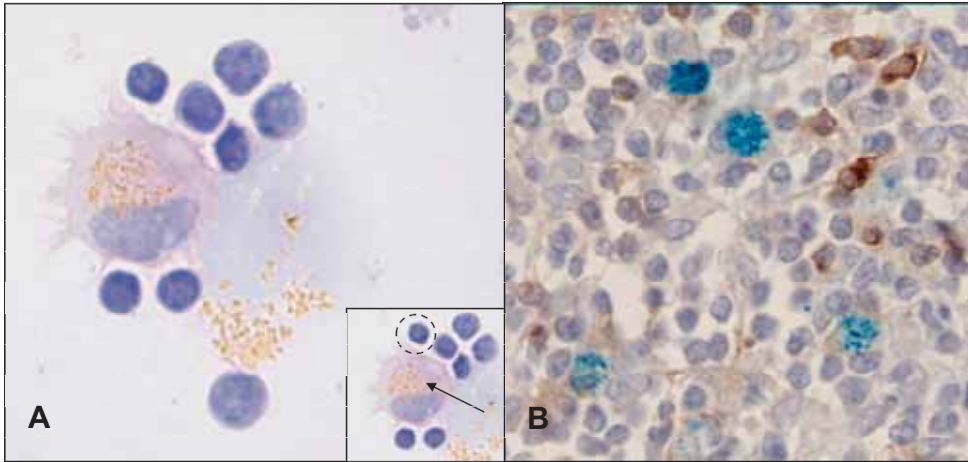
#### Box 5

Provenge®: het eerste door de FDA goedgekeurde cellulaire vaccin.

Dendreon is een Amerikaans bedrijf dat een prostaatkankervaccin, Provenge®, op de markt heeft gebracht. Het Provenge®-vaccin is ontworpen om een immuunrespons tegen prostaatkanker te stimuleren. De naam Dendreon is afgeleid van 'dendritische cel', wat aangeeft dat het vaccin gebaseerd is op het kweken van dendritische cellen. De witte bloedcellen van de patiënt worden in contact gebracht met het recombinante fusie-eiwit dat helpt bij het activeren van het immuunsysteem en dat functioneert als een prostaatkankerantigeen. Het fungeert ook als een immuuncelactivator. De geactiveerde cellen worden vervolgens toegediend aan de patiënt. Er wordt verondersteld dat het antigeen via een receptor wordt opgenomen door de dendritische cellen. Deze benadering is afwijkend van andere dendritische-celvaccins die bijvoorbeeld elektroporatie gebruiken om tumorspecifieke eiwitten door DC te laten presenteren.

### Correlatie 'immune monitoring' en klinische uitkomst

De effectiviteit van immunisatie met de dendritische cellen kan men aflezen aan de immunologische reactie. Een voorbeeld van deze 'immune monitoring' is de DTH (*delayed type hypersensitivity*) huidtest. Bij een DTH-huidtest worden er kleine hoeveelheden dendritische cellen beladen met tumorantigenen onderhuids ingespoten (zie figuur 4). Na 48 uur worden huidbiopten genomen. In deze huidbiopten wordt gekeken naar specifieke T-celresponsen. Het blijkt dat als er T-lymfocyten uit de stukjes huid kunnen worden gekweekt die de tumor kunnen herkennen, de patiënt het klinisch beter doet. In Nijmegen zijn tot nu toe in totaal 160 patiënten behandeld met een DC-vaccin, van wie 85 met een op afstand gemetastaseerd melanoom en 75 met regionale kliermetastasen (stadium III). Voor beide groepen staat de immunologische respons centraal, en is progressievrije overleving een secundair eindpunt. In deze groep patiënten zijn langdurige objectieve klinische responsen te melden, waarvan de langste thans ruim 10 jaar aanhoudt. In alle patiënten met een objectieve klinische respons werden tumorspecifieke T-lymfocyten in kweken van huidbiopten gedetecteerd. Op deze wijze wordt gezocht naar verbetering van de effectiviteit van immunotherapie en zijn antwoorden gevonden op vragen zoals eerder beschreven. Door intensieve 'monitoring', met name door kweken van DTH-testbiopten, kunnen we vaststellen dat huidige vaccins steeds vaker in staat zijn tumorspecifieke T-lymfocyten te induceren.



*Figuur 4. Bij sommige patiënten zullen lymfeklieren verwijderd worden. Met behulp van scans kunnen de gelabelde dendritische cellen zichtbaar gemaakt worden voor de operatie. In de lymfeklieren die verwijderd zijn, kan met andere technieken op microscopisch niveau onderzocht worden waar de dendritische cellen gebleven zijn. In figuur A is een dendritische cel te zien (pijl) die omgeven wordt door afweercellen (omcirkeld). De dendritische cel is eerder in de lymfeklier ingespoten en heeft contact gemaakt met afweercellen. In figuur B is op een andere manier weergegeven dat gevaccineerde dendritische cellen (blauw) zich tussen de afweercellen bevinden (lichtgrijs), waarvan sommige duidelijk geactiveerd zijn (bruin). Op deze manier kunnen we steeds meer leren over de opeenvolgende stappen in het ontwikkelen van een afweerreactie tegen melanoomcellen.*

In de meest recente studie, met mRNA-getransfecteerde DC-vaccinaties, worden in de meerderheid van de patiënten met op afstand gemetastaseerd melanoom tumorspecifieke T-lymfocyten gedetecteerd.

## Toekomst

Bovenstaande resultaten maken duidelijk dat door het uitvoeren van kleine klinische studies belangrijke vorderingen zijn gemaakt. Helaas werkt de dendritische-celtherapie nog niet in alle gevallen. Immunologische responsen worden regelmatig gedetecteerd, en het optreden hiervan correleert met de klinische uitkomst. De dendritische-celtherapie is nog lang niet zover ontwikkeld dat patiënten met grote tumoren en/of uitzaaiingen hiermee succesvol behandeld kunnen worden. Bij patiënten met grote tumoren is het immuunsysteem verminderd actief, en kunnen afweerreacties zelfs afgezwakt worden.

## Conclusies

Het idee dat het eigen afweersysteem van een patiënt bescherming kan bieden tegen kanker, is al heel oud. Tegelijkertijd is duidelijk dat het eigen afweersysteem niet toereikend is om te beschermen tegen kanker. Immunotherapie zou beter werken bij patiënten met weinig tumor, maar om ethische redenen moet eerst de effectiviteit bewezen worden in patiënten met vergevorderde ziekte. Het feit dat met tumorvaccins, waaronder antigeenbeladen dendritische cellen, enkele duurzame remissies zijn waargenomen bij patiënten voor wie geen standaardtherapie (meer) beschikbaar was, vormt samen met de voor de patiënt geringe belasting van deze behandelingen een flinke stimulans om deze methode verder te ontwikkelen.

## Referenties

**Anassi E, Ndefo UA.** Sipuleucel-T (Provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T* 2011; 36: 197-202.

**Pillay V, Gan HK, Scott AM.** Antibodies in oncology. *N Biotechnol* 2011 (in press).

**Punt CJ, de Vries IJ, Mulders PF, Adema GJ, Figdor CG.** Immunologie in de medische praktijk. XXV. Toepassing van dendritische cellen in de immunotherapie van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2408-14.

**Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD.** Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.

**Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, Gailani F, Riley L, Conlon K, Pockaj B, Kendra KL, White RL, Gonzalez R, Kuzel TM, Curti B, Leming PD, Whitman ED, Balkissoon J, Reintgen DS, Kaufman H, Marincola FM, Merino MJ, Rosenberg SA, Choyke P, Vena D, Hwu P.** gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2119-27.

**Tacken PJ, de Vries IJ, Torensma R, Figdor CG.** Dendritic-cell immunotherapy: from ex vivo loading to in vivo targeting. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 790-802.

**Thoren FB, Strannegard O.** Adjuvant interferon: extended follow-up times needed? *Lancet Oncol* 2011; 12: 419.



## PROF. DR S RODENHUIS



Sjoerd Rodenhuis werd na zijn promotie (1983) en opleiding tot internist in 1984, fellow van het KWF, om zich te bekwamen in moleculair biologisch laboratoriumonderzoek en farmacologisch onderzoek. Voor dit laatste werkte hij een jaar onder leiding van Joe Bertino op de afdeling farmacologie aan de Yale Universiteit in New Haven, USA. Vanaf 1986 werkt hij in het NKI-AVL, eerst als laboratoriumonderzoeker en vanaf 1987 als stafid internist-

oncoloog. In 1991 volgde de registratie medische oncologie (ten tijde van de erkenning van dit subspecialisme) en in 1997 ook de registratie klinische farmacologie. Van 1994 tot 2010 was hij hoofd van de afdeling medische oncologie en clustervoorzitter in het NKI-AVL. Sinds 1998 is hij lid van de Raad van Bestuur.

Rodenhuis werd in 1996 benoemd tot bijzonder hoogleraar klinische oncologie aan de Universiteit van Amsterdam. Vanaf 1995 is hij opleider interne geneeskunde, speciaal voor het aandachtsgebied medische oncologie.

Binnen de medische oncologie heeft Rodenhuis zich vooral toegelegd op borstkanker, kiemceltumoren en sarcomen. Zijn belangrijkste onderzoeksonderwerp op dit moment is responspredictie bij neo-adjuvante chemotherapie voor borstkanker.

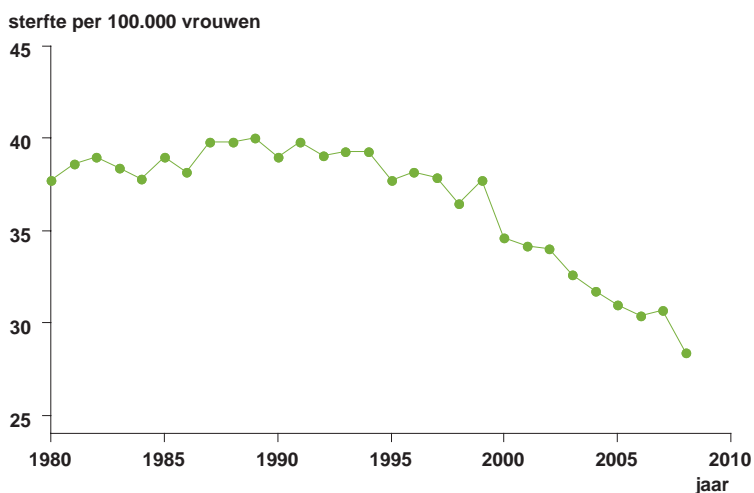


# BORSTKANKER

S Rodenhuis

## Inleiding

In 2010 werd bij meer dan 13.500 Nederlandse vrouwen de diagnose borstkanker gesteld (Signaleringscommissie KWF-Kankerbestrijding, 2011). Hoewel de ziekte bijna uitsluitend bij vrouwen voorkomt, is het daarmee toch de meest voorkomende vorm van kanker in ons land, wanneer de non-melanoom huidtumoren niet worden meegeteld. De incidentie van borstkanker is nog stijgend. Dat ligt niet alleen aan de dubbele vergrijzing van de Nederlandse bevolking. Ook het voor de leeftijd gecorrigeerde risico neemt nog toe: dit is tussen 1990 en nu met ongeveer eenderde gestegen. Het is niet verbazend dat dit vooral in de leeftijdsgroep van 50 tot 74 jaar het geval is, omdat de borstkankerscreening in deze leeftijdscategorie plaatsvindt en veel tumoren vindt die anders pas veel later – of nooit – aan het licht waren gekomen. Maar ook voor vrouwen onder de 50 jaar is er sprake van een stijging: het risico is tussen 1990 en nu met 27% toegenomen. Lang niet alle stijging van het borstkankerrisico is toe te schrijven aan het bevolkingsonderzoek. Epidemiologen denken dat deze toename verband houdt met het pas op latere leeftijd kinderen krijgen, het dalende aantal zwangerschappen, de steeds vroegere menarche en ook het minder geven van borstvoeding. Al deze zaken leiden tot een vermindering van de cyclische oestrogeenblootstelling van de borstklier die een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van borstkanker.



*Figuur 1.* Voor de leeftijd gecorrigeerde jaarlijkse sterfte aan borstkanker in Nederland van 1980 – 2007 (bron: CBS).

In tegenstelling tot de incidentie daalt de (voor de leeftijd gecorrigeerde) sterfte aan borstkanker (zie figuur 1). In de groep vrouwen onder de 50 jaar is de sterfte met 28% afgenomen sinds 1990. Hierop kan het bevolkingsonderzoek natuurlijk geen invloed hebben. Voor vrouwen tussen de 50 en 74 jaar is de sterfte met 31% afgenomen. Er is enige controverse over de belangrijkste oorzaak van de sterftedaling bij borstkanker. Veelal wordt deze toegeschreven aan de borstkankerscreening, maar deze levert vermoedelijk slechts een vrij bescheiden bijdrage. Het bevolkingsonderzoek voor borstkanker vindt vooral kleine laaggradige tumoren en voorstadia van borstkanker (carcinoma *in situ*) die wellicht nooit tot sterfte zouden hebben geleid. Er zijn sterke gegevens dat een borsttumor die door het bevolkingsonderzoek aan het licht komt belangrijk goedaardiger is dan een even grote tumor met dezelfde moleculaire kenmerken die op een andere manier is gevonden (Mook *et al*, 2011). De opbrengst van het bevolkingsonderzoek valt daardoor enigszins tegen. Een recente Cochrane-analyse schat in dat de sterftedaling door bevolkingsonderzoek ongeveer 15% bedraagt (Gøtzsche *et al*, 2011).

De verbeterde overleving van borstkanker is in de eerste plaats een gevolg van de verbeterde medicamenteuze therapie. Kwantitatief de belangrijkste ontdekking in de kankerbehandeling van de afgelopen 40 jaar is zonder enige twijfel de realisatie dat adjuvante endocriene therapie en chemotherapie in staat zijn om latere metastasering van, en sterfte aan borstkanker te voorkomen. Bij geen enkele andere ziekte is dit effect zo spectaculair en zo goed gedocumenteerd. De bewijsvoering stoelt op de Oxford-overview van Richard Peto, een database waarin nagenoeg alle vrouwen zijn opgenomen die deel hebben genomen aan gerandomiseerde onderzoeken van adjuvante behandeling van borstkanker (EBCTCG, 2005). In 2010 betrof dit in totaal 400.000 individuele records, waarbij de follow-up van al deze patiënten door de onderzoekers eens per vijf jaar wordt aangevuld, waardoor wij niet afhankelijk zijn van de oorspronkelijke publicaties. Op grond van deze immense hoeveelheid gegevens kan worden geconcludeerd dat moderne hormonale therapie de sterftekans van borstkanker met ruim eenderde reduceert en dat adjuvante therapie met chemotherapie de sterfte met meer dan een kwart doet teruglopen. Deze twee effecten hebben geen interactie met elkaar en de gecombineerde behandeling leidt dus tot een halvering van de borstkankersterfte voor vrouwen tot ongeveer 70 jaar. Boven deze leeftijd ontbreken de gegevens grotendeels, maar er is reden om aan te nemen dat de effecten van endocriene therapie hierbij tenminste even groot zijn als bij jongere vrouwen. Het is dus redelijk om te stellen dat de daling van de borstkankersterfte in de geïndustrialiseerde wereld gedreven wordt door continue en cumulatieve verbeteringen in de adjuvante medicamenteuze therapie.

Borstkanker is zeldzaam bij mannen: slechts ongeveer 0.5% van alle mammacarcinomen treden bij mannen op. De evaluatie en behandeling zijn vrijwel gelijk aan de evaluatie en behandeling bij de vrouw. Opmerkelijk is dat de grote meerderheid van de borstkanker bij de man hormoonreceptorpositief is. Voor zover bekend is ook de prognose bij mannen gelijk aan of iets slechter dan die bij vrouwen wanneer gecorrigeerd wordt voor stadium en tumortype. Borstkanker bij een man moet altijd doen denken aan dragerschap van één van de borstkankerpredispositiegenen BRCA1 of BRCA2.

### De preventie van borstkanker

De secundaire preventie van borstkanker door middel van bevolkingsonderzoek is dus matig effectief en erg kostbaar. Verwacht mag worden dat de primaire preventie van borstkanker zeer effectief zou kunnen zijn, maar de maatschappelijke prijs en ook de persoonlijke opofferingen die hiervoor nodig zouden zijn, zijn niet realistisch en alleen voor zeer hoog risico groepen te overwegen. Wel zouden het vermijden van alcohol en overgewicht en het regelmatig verrichten van lichamelijke activiteit vermoedelijk een bescheiden bijdrage aan de vermindering van het borstkankerrisico kunnen leveren. De effectieve, maar niet-realistische preventieve maatregelen zijn de volgende:

*Levenswijze:* Het ontstaan van borstkanker is sterk gekoppeld aan de blootstelling aan oestrogenen. Borstkanker komt minder voor wanneer de puberteit wordt uitgesteld, wanneer er al op jonge leeftijd talrijke zwangerschappen worden doorgemaakt, wanneer kinderen langdurig de borst wordt gegeven en wanneer de menopauze vroeg intreedt. Deze factoren zijn mede verantwoordelijk voor de vrij lage incidentie van borstkanker in ontwikkelingslanden.

*Ablatieve chirurgie:* Het is inmiddels duidelijk dat het verwijderen van de borstklier om voor de hand liggende redenen de kans op borstkanker sterk verlaagt. Deze behandeling wordt inmiddels veel toegepast bij draagsters van mutaties in de 'breast cancer' (BRCA)-1- of BRCA-2-genen, die een zeer grote kans op borstkanker geven. Ook het verwijderen van de eierstokken is nuttig: bij BRCA-1- en BRCA-2-draagsters vooral om de kans op ovariumcarcinoom te verkleinen, maar ook door het castratie-effect dat een verkleining van de kans op het ontstaan van borstkanker tot gevolg heeft.

*Chemopreventie:* Met behulp van anti-oestrogenen zoals tamoxifen of raloxifen kan een verkleining van het borstkankerrisico van ongeveer eenderde tot de helft worden gerealiseerd. Bij postmenopauzale patiënten met een verhoogd borstkankerrisico lijkt behandeling met een aromataseremmer (exemestaan) nog effectiever (Goss *et al*, 2011).

Recente gegevens wijzen erop dat hiermee de kans op borstkanker met tweederde kan worden teruggebracht. Tegenover de voordelen van anti-oestrogene therapie staan natuurlijk de risico's. Voor tamoxifen is dit vooral het tromboserisico en de verhoogde kans op endometriumcarcinoom. Voor aromataseremmers zijn dit botontkalking, gewrichtsklachten en mogelijk een geringe toename van het cardiovasculaire risico.

### Adjuvante endocriene therapie

Als patiënten met borstkanker aan hun ziekte overlijden, dan is dit bijna altijd het gevolg van metastasering op afstand. Metastasering naar het skelet, naar de lever, naar de longen of naar het longvlies komen veel voor, maar ook de huid, lymfeklieren, hersenen en andere weefsels of organen kunnen aangedaan zijn. Voor metastasering op afstand bestaat nog geen curatieve behandeling, en de behandeling van de primaire tumor moet er daarom op gericht zijn om micrometastasen, die later tot macroscopisch waarneembare uitzaaiingen kunnen uitgroeien, te bestrijden. Het blijkt dat 'macrometastasen' niet, maar micrometastasen wel in een deel van de gevallen met medicamenten kunnen worden uitgeroeid.

Het centrale werkingsmechanisme van adjuvante endocriene therapie is het inactiveren van de oestrogeenreceptor in tumorcellen die in de vorm van micrometastasen aanwezig kunnen zijn. Aangenomen wordt dat deze tumorcellen een geprogrammeerd celdoodprogramma (apoptose) aan boord hebben, dat aanleiding geeft tot sterfte van de tumorcel als deze lang genoeg geen oestrogeenreceptoractivering heeft meegemaakt. Bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen zijn '*Selective Estrogen Receptor Modifiers*' (SERMs) effectief en de meeste ervaring is opgedaan met tamoxifen. Tamoxifen is een zogenaamde partiële agonist voor de oestrogeenreceptor en dit betekent dat het in mammaweefsel en mammacarcinoom de oestrogeenreceptor doorgaans blokkeert, maar in andere weefsels de oestrogeenreceptor kan activeren en dus een oestrogeenachtig effect kan hebben. Dit geldt met name voor bot en endometrium. Tamoxifen is een competitieve blokker van de oestrogeenreceptor en daardoor zou het minder effectief kunnen zijn in aanwezigheid van hoge spiegels van oestrogenen. Deze theoretische overweging in combinatie met gegevens uit gecontroleerde klinische studies vormt de basis voor het in jonge patiënten blokkeren van de ovariumfunctie wanneer een behandeling met tamoxifen wordt ingesteld. Hiervoor kan een ovariëctomie worden uitgevoerd of een *luteïniserend hormoon 'releasing hormone'* (LHRH) agonist worden gebruikt. De optimale duur van de adjuvante behandeling met tamoxifen is niet bekend. Er zijn aanwijzingen uit gerandomiseerd

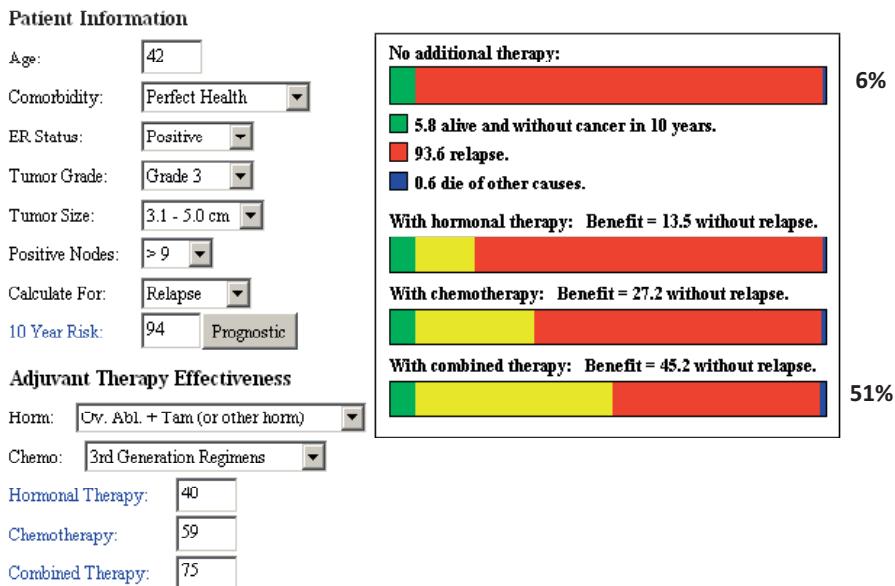
onderzoek dat een langere toediening dan de traditionele vijf jaar nog een verdere vermindering van de kans op recidief en metastasering kan bewerkstelligen.

Voor postmenopauzale vrouwen, die dus geen oestrogeenproductie meer in de ovaria hebben, maar nog wel oestrogenen maken uit voorloperhormonen uit de bijnier, zijn aromataseremmers nog iets effectiever dan tamoxifen, zowel in de palliatieve als in de adjuvante situatie. Voor de aromataseremmers is aangetoond dat vijf jaar endocriene behandeling niet optimaal is: zeveneneenhalf of zelfs tien jaar is beter.

Tamoxifen en aromataseremmers moeten niet gecombineerd worden: uit de 'Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination' (ATAC)-studie (Cuzick *et al*, 2010) blijkt dat de combinatie van tamoxifen met de aromataseremmer anastrozol (Arimidex) niet beter is dan tamoxifen alleen. Misschien komt dit doordat tamoxifen bij sommige tumoren agonistisch werkt en dit effect wordt natuurlijk niet opgeheven door gelijktijdig aromataseremmergebruik. De sequentie van tamoxifen en een aromataseremmer is wél rationeel en in Nederland is het gebruikelijk om de adjuvante therapie te beginnen met tweeëneenhalf jaar tamoxifen en daarna gedurende vijf jaar of langer op een aromataseremmer over te gaan. Voorstanders redeneren dat hierdoor de ongewenste bijwerkingen van beide medicamenten minder geprononceerd zijn door de kortere blootstelling, tegenstanders argumenteren dat hierdoor een klein deel van het antiborstkankereffect van de aromataseremmer verloren gaat, nét in de periode waarin de meeste recidieven optreden.

### Adjuvante chemotherapie

De effectiviteit van adjuvante chemotherapie met CMF, zoals cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil (5FU), kwam vast te staan door het werk van Bonadonna in de zeventiger jaren van de vorige eeuw (Bonadonna *et al*, 1995). Het CMF-regime heeft langdurig een belangrijke rol gespeeld, maar de adjuvante chemotherapie is sinds die tijd in vele studies fractioneel verbeterd. Al deze kleine stapjes zijn cumulatief effectief gebleken. Uit het via internet toegankelijke programma Adjuvant Online (zie figuur 2) blijkt bijvoorbeeld dat wanneer een 50-jarige vrouw met een 2.5 cm groot 'triple negative' mammacarcinoom, graad 3, en vijf tumorpositieve okselklieren geen aanvullende behandeling ontvangt, haar kans om tien jaar ziektevrij te overleven niet groter is dan 25%. Behandeling met derdegeneratie chemotherapie voegt hier bijna 30% aan toe. Ondanks al deze inspanning resteert er dus nog een recidief- en sterftkans van ongeveer 45% en er is dus nog veel ruimte voor verbetering.



*Figuur 2. Gebruik van Adjuvant Online. Dit programma kan via de website <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp> worden gebruikt om het recidief- en sterfterisico te schatten van borstkanker. De gegevens zijn gebaseerd op de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 'registry' van de National Cancer Institute in de Verenigde Staten, en gevalideerd met behulp van de kankerregistratie van Vancouver. De geldigheid voor de Nederlandse situatie is eveneens aangetoond (S Mook et al, Lancet Oncol 2010; 10: 1070-6).*

Het type chemotherapie dat nodig is om dit resultaat te bereiken, bevat ofwel een vrij intensieve combinatie van cyclofosfamide, een antracycline en een taxaan, of een intensief regime dat gebaseerd is op cyclofosfamide, anthracycline en een thymidilaatsynthaseremmer. Qua antitumoreffectiviteit zijn beide benaderingen equivalent, maar de behandeling met de taxaanbevattende combinatie is iets minder toxisch.

### Borstkanker en genomics

In de afgelopen decennia zijn de mogelijkheden van DNA- en RNA-onderzoek sterk toegenomen en het spreekt vanzelf dat ook borstkanker uitvoerig is onderzocht met behulp van 'high-throughput' DNA- en RNA-analyse technieken. De resultaten hiervan kunnen als volgt worden samengevat:

Net als andere tumoren wordt de ontwikkeling van borstkanker in belangrijke mate bepaald door genetische instabiliteit en ontstaan er in de loop van de tumorontwikkeling in de tumorcellen min of meer willekeurig genetische laesies, zoals puntmutaties, deleties en chromosoomverdubbelingen, die vervolgens onderhevig zijn aan een evolutionaire druk. Als gevolg hiervan is elke individuele borsttumor qua eigenschappen uniek. Onderzoek aan de mRNA-expressie (het transcriptoom) heeft bevestigd wat klinici al lang wisten: borstkanker is niet één ziekte, maar valt uiteen in een aantal verschillende subtypes (Perou *et al*, 2000). Deze subtypes zijn vooral afhankelijk van de expressie van oestrogeenreceptor, progesteronreceptor en 'human epidermal growth factor' receptor 2 (HER2). In het algemeen worden er vijf moleculaire (of 'intrinsieke') subtypes onderscheiden (zie tabel 1):

- **luminale tumoren.** Dit betreft bijna tweederde van alle borstkankers. Deze worden gekenmerkt door expressie van de oestrogeenreceptor (ER) en vormen de grote meerderheid van borsttumoren bij oudere vrouwen. Er wordt onderscheid gemaakt in de zogenaamde 'luminal A' en de 'luminal B' tumoren. *Luminal A* tumoren hebben een lagere proliferatiefraction en vaker expressie van de progesteronreceptor (PR). De vijfjaars- en tienjaarsoverlevingen zijn gunstig, maar late recidieven en metastasering komen voor. *Luminal B* tumoren hebben ook oestrogeenreceptorexpressie, maar zijn vaker progesteronreceptornegatief en hebben doorgaans een hogere proliferatiefraction. De prognose van deze tumoren is intermediair.
- **basal-like tumoren.** Dit zijn borstkankers die een hoge proliferatiefraction hebben, snel groeien en snel metastaseren. Beide hormoonreceptoren ER en PR zijn negatief en er is doorgaans geen HER2-amplificatie. Deze groep komt grotendeels overeen met de al veel langer bekende 'triple negative' groep. Deze tumoren komen vaker voor bij negroïde rassen en bij jongere vrouwen. In Nederland vormen zij ongeveer 15% van de borstkankers.
- **HER2-enriched** mammacarcinoom. Dit zijn tumoren met een HER2-amplificatie en dus ook hoge expressie van deze receptor. Zij hebben doorgaans een hogere proliferatiefraction dan de luminal B tumoren en zijn vrij vaak oestrogeenreceptor-negatief. Ook deze tumoren zijn agressief en metastaseren al vroeg in het beloop.
- **normal breast-like tumoren.** Dit zijn tumoren met een mRNA-expressiepatroon dat vrijwel overeenkomt met dat van een normale borstklier. Het is controversieel of dit echt een eigen tumortype is, of dat dit biopten vertegenwoordigt met een laag percentage tumorcellen, zodat het gevonden RNA niet afwijkt van dat van normaal borstklierweefsel.

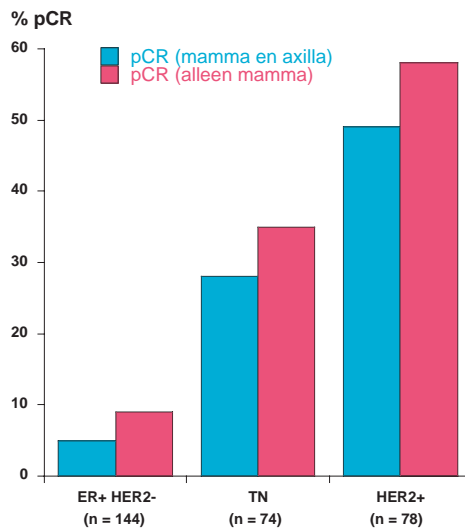
**Tabel 1.** De moleculaire ('intrinsic') subtypen van borstkanker. ER: oestrogeenreceptor; HER2: 'human epidermal growth factor' receptor 2; PR: progesteronreceptor; + = aanwezig, - = afwezig.

subtype	aandeel (%)	hormoonreceptoren	HER2-amplificatie	overige kenmerken
'luminal A'	30	ER +, PR vaak +	gewoonlijk -	lage proliferatie, gunstige 10-jaarsprognose
'luminal B'	30	ER +, PR vaak -	meestal -	intermediaire proliferatie en prognose
'basal-like'	15	gewoonlijk beide -	gewoonlijk -	hoge proliferatie, slechte prognose
'HER2-enriched'	15	+ of -	meestal +	intermediaire tot hoge proliferatie,
'normal breast-like'	10	gewoonlijk +	-	als normaal klierweefsel

Het enthousiasme over de nieuwe moleculaire classificatie heeft experts verleid om onvoldoende verantwoorde uitspraken te doen over de klinische consequenties. Er is bijvoorbeeld vaak aangeraden om geen adjuvante chemotherapie te gebruiken voor luminal A tumoren, omdat deze resistent tegen chemotherapie zouden zijn. De onderbouwing van deze stelling is echter zwak. In de praktijk zijn het vooral de oestrogeenreceptorexpressie en de aan- of afwezigheid van een HER2-amplificatie die dicteren welke medicamenten er bij de behandeling moeten worden ingezet. Daarom blijft klinisch de indeling in drie grote groepen het meest praktisch: ER+/HER2-, triple-negative en HER2+. Het verschil in effect van neoadjuvante chemotherapie (de adjuvante therapie *voorafgaand* aan de operatie) op de tumor en de okselklieren illustreert de kracht van deze eenvoudige groepering (zie figuur 3).

Een andere nuttige toepassing van de bepaling van mRNA-expressie is de prognosebepaling voor kleinere receptor-positieve tumoren, waarbij getwijfeld wordt of de opbrengst van adjuvante chemotherapie wel de moeite en de bijwerkingen waard zou zijn. Tests als de Nederlandse 70-genen bepaling (MammaPrint®) kunnen behulpzaam zijn om in twijfelgevallen een nauwkeurige inschatting van de prognose te maken en te helpen bij de besluitvorming. In de Verenigde Staten wordt een test die op in paraffine ingebed tumormateriaal kan worden uitgevoerd, de Oncotype DX, hier vaak voor gebruikt.





*Figuur 3. Pathologisch complete respons (pCR) in percentage na neoadjuvante chemotherapie van borstkanker, afhankelijk van immunohistochemisch subtype.*

*Een pCR betekent dat er in het operatiepreparaat bij microscopisch onderzoek geen vitale tumorcellen meer kunnen worden teruggevonden. ER: oestrogenreceptor; TN: triple-negative.*

### **Nieuwe ontwikkelingen in de medicamenteuze therapie van borstkanker: PARP-remmers**

Het grootste deel van de cytostatica die dagelijks bij de bestrijding van borstkanker worden gebruikt, betreft middelen die op de een of andere manier leiden tot dubbelstrengs-DNA-breuken tijdens de DNA-replicatie. Pas sinds kort wordt begrepen waarom juist dit soort DNA-laesies voor tumorcellen giftiger zijn dan voor andere cellen in het lichaam. Dit ligt waarschijnlijk aan het minder beschikbaar zijn van cruciale DNA-reparatiemechanismen in tumorcellen. Een sterk voorbeeld hiervan is het reparatiemechanisme homologe recombinatie (zie tabel 2).

Een gestoorde homologe recombinatie is het centrale kenmerk van borsttumoren die ontstaan bij dragsters van een BRCA1- of van een BRCA2-mutatie. Beide genen coderen voor een eiwit dat bij dit reparatiemechanisme een cruciale rol speelt. Een enkel gezond BRCA1-gen bijvoorbeeld, is voldoende om homologe recombinatie op niveau te houden als het tweede geïnactiveerd is, maar wanneer in borstklierweefsel deze gezonde kopie van het gen ook verloren gaat, ontstaat er een defect in de homologe recombinatie.

*Tabel 2. Reparatie van dubbelstrengs-DNA-breuken (DSB's).*

DSB's worden via 3 mechanismen gerepareerd:	
1.	'Non-Homologous End Joining' (NHEJ) <ul style="list-style-type: none"><li>• dominant in de G1-fase</li></ul>
2.	'Single Strand Annealing' (SSA)
3.	'Homologous recombination' (HR) <ul style="list-style-type: none"><li>• dominant in S- en G2-fase</li><li>• conservatief: behoudt de DNA-sequentie</li><li>• leunt op intacte BRCA1- en BRCA2-eiwitten</li></ul>

Homologe recombinatiedeficiëntie leidt tot verhoogde activiteit van NHEJ en SSA en veroorzaakt genetische instabiliteit, zoals mutaties, deleties en translocaties.

Hierdoor kunnen de frequent optredende dubbelstrengs-DNA-breuken gedurende de replicatie niet meer betrouwbaar worden gerepareerd. De alternatieve reparatiemechanismen waarop dan noodgedwongen een beroep wordt gedaan, bijvoorbeeld 'non-homologous end joining', introduceren mutaties en dit leidt tot een sterke toename van de genetische instabiliteit (tabel 2). Wanneer door chemotherapie het aantal dubbelstrengs-DNA-breuken nog verder sterk toeneemt, kan een situatie ontstaan met zoveel mutaties dat dochtercellen niet kunnen overleven en er dus celdood optreedt.

Van de aanwezigheid van een homoloog recombinatiedefect wordt gebruik gemaakt door de PARP-remmers. Dit zijn medicamenten die in feite remmers zijn van de reparatie van enkelstrengs-DNA-breuken: het enzym poly-ADP-ribosepolymerase (PARP) bindt zich direct aan een enkelstrengs-DNA-brek en leidt tot de synthese van een vertakte poly-ADP-ribosestaart die fungeert als een attractor voor DNA-reparatie-enzymen. Wanneer PARP geremd wordt en reparatie van enkelstrengsbreuken daardoor niet meer goed mogelijk is, loopt tijdens de DNA-replicatie de replicatievork vast in de breuk en veroorzaakt alsnog een dubbelstrengsbrek. Deze is dan weer toxischer voor de tumorcel dan voor gezonde cellen, omdat de homologe recombinatie gestoord is ('synthetic lethality').

Uit vroeg-klinische studies blijkt dat PARP-remmers erg weinig bijwerkingen hebben en tot fraaie remissies aanleiding kunnen geven in tumoren van BRCA1- of BRCA2-mutatiedraagsters.

Borstkanker van een BRCA1-draagster is bijna altijd van het 'triple negative' type en er zijn redenen om aan te nemen dat bij een belangrijk deel van de sporadische 'triple negative' tumoren ook zonder erfelijke borstkanker defecten in de BRCA1-functie aanwezig zijn. Daarom is deze groep tumoren uitgekozen voor een gerandomiseerd fase-II-onderzoek, waarbij onderzocht werd of toevoeging van de PARP-remmer

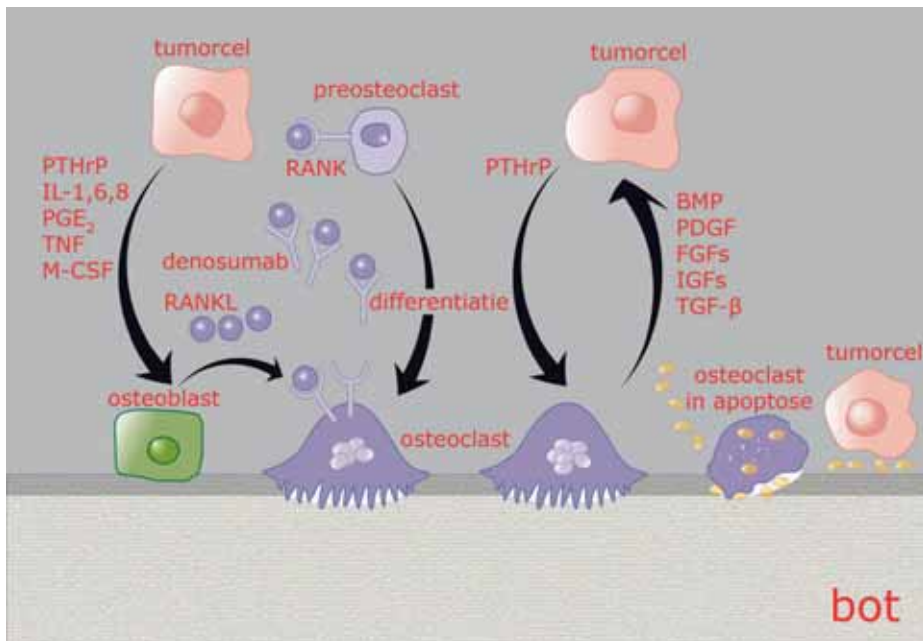
iniparib aan de combinatie carboplatin/gemcitabine tot een verbeterde overleving zou leiden. Deze fase-II-studie was positief (O'Shaughnessy *et al*, 2011) en genereerde enorm enthousiasme. Helaas is een formele fase-III-studie met dezelfde opzet nu negatief. Inmiddels zijn er argumenten gepresenteerd waarom iniparib eigenlijk geen echte PARP-remmer zou zijn en er is dus hoop dat studies met andere vertegenwoordigers van deze groep een beter resultaat zullen hebben.

Voor tumoren met een gestoorde homologe recombinatie kunnen natuurlijk ook conventionele cytostatica leiden tot een toename van het aantal dubbelstrengsbreuken gedurende de DNA-replicatie. Dit geschiedt vooral door bifunctionele alkylerende middelen die tot 'interstrand DNA-crosslinks' leiden. Inderdaad zijn er sterke aanwijzingen dat medicamenten die dit doen, zoals cisplatin en carboplatin, uiterst effectief zijn tegen tumoren met een homologe recombinatie defect, en wellicht vooral wanneer een hoge dosering wordt toegediend (Vollebergh *et al*, 2011).

### **Bisfosfonaten en RANK-L inhibitors**

Tegen het einde van de 70'er jaren ontwikkelde de groep van Bijvoet in Leiden een bisfosfonaat (pamidronaat of APD) als medicament tegen de ziekte van Paget en als middel om maligne hypercalciëmie te bestrijden. Dezelfde groep liet later in een beroemd Lancet-artikel zien dat behandeling met APD de problematiek van skeletmetastasering bij borstkanker kon verbeteren (Van Holten *et al*, 1987).

APD is langdurig de gouden standaard voor intraveneus toegediende bisfosfonaten tegen skeletmetastasen gebleven. Het wordt nog steeds toegepast, maar verliest terrein aan zoledronaat, een ander intraveneus bisfosfonaat dat tenminste even effectief is als APD, maar in enkele minuten in plaats van in twee uur kan worden toegediend. Over het werkingsmechanisme van bisfosfonaten is veel geschreven en er zijn sterke aanwijzingen dat zij niet alleen leiden tot een vermindering van het aantal 'skeletal events' (dus fractures, pijnklachten en bestralingsindicaties), maar ook over enige antitumoractiviteit beschikken. Met name zouden zij de osteoclastenfunctie remmen en daardoor ook de secretie van de groeifactoren zoals fibroblast-groeifactor (FGF), 'platelet derived'-groeifactor (PDGF) en 'transformin'-groeifactor  $\beta$  (TGF $\beta$ ), die tumocelgroei zouden kunnen stimuleren (zie figuur 4).



*Figuur 4. Interactie van tumorcellen met bot. Tumorcellen in het bot kunnen groeifactoren produceren die de botafbraak door osteoclasten stimuleren en die osteoblasten aanzetten tot de productie van 'receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand' (RANK-ligand, RANKL). De gestimuleerde osteoclasten produceren op hun beurt groeifactoren die de tumorcellen tot groei kunnen stimuleren, zodat een vicieuze cirkel ontstaat. Deze kan door behandeling met bisfosfonaten of door denosumab worden doorbroken. Denosumab bindt aan RANKL en neutraliseert zijn activiteit, en reduceert de activiteit van osteoclasten en daarmee botresorptie. Bisfosfonaten verhinderen adhesie van tumorcellen aan het bot, en verlagen activiteit van de osteoclasten, en induceren apoptose van osteoclasten (vrij naar Fornier, 2010).*

De vraag of bisfosfonaten in de adjuvante situatie kunnen bijdragen aan een vermindering van recidiefkans en sterfte is nog niet helder beantwoord. In 2009 publiceerde de Oostenrijkse chirurg Gnant een artikel in the New England Journal of Medicine, waarbij zoledronaat effectief leek in de adjuvante behandeling van premenopauzale vrouwen met borstkanker (Gnant *et al*, 2009). De eerste berichten van de AZURE-trial, gebracht op de San Antonio meeting in 2010 zijn echter negatief (Coleman *et al*, 2010).

Een nieuw medicament, dat remmend werkt op de osteoclastenfunctie, is het monoklonale antilichaam denosumab (Prolia®). Denosumab bindt aan het ligand voor de 'receptor activator of nuclear factor kappa-B' (RANK)-receptor, die zich op het oppervlak van de osteoclasten bevindt. Hierdoor wordt deze receptor niet

meer gestimuleerd en worden osteoclastenactiviteit en botresorptie geremd. Ook daardoor wordt weer voorkomen dat osteoclasten op hun beurt tumorstimulerende factoren synthetiseren. Bij gemetastaseerde ziekte lijkt denosumab nog effectiever dan zoledronaat bij het voorkomen van 'skeletal events'. Dit is zowel het geval bij metastasering van borstkanker als van prostaatkanker of van multipele myeloom. Een eventueel effect in de adjuvante situatie wordt onderzocht in de lopende D-Care-studie, waarin in totaal 4.500 patiënten moeten worden gerandomiseerd tegen placebo.

## Conclusies

De prognose van borstkanker verbetert, in de eerste plaats door de ontwikkeling van nieuwe medicamenten en door de betere inzet van de bestaande middelen. Het is duidelijk dat borstkanker niet één ziekte is, en dit inzicht heeft geleid tot een beperkte realisatie van het concept 'personalized medicine': de behandeling wordt afgestemd op de kenmerken van de individuele tumor. Nieuwe benaderingen door middel van 'targeted drugs' zijn veelbelovend. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn de PARP-remmers en de RANK-L-binder denosumab. Vooralsnog blijven de endocriene behandelingen en de chemotherapie echter de pijlers van de medicamenteuze borstkankerbehandeling.

## Referenties

**Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.

**Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, Gil M, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Ritchie D, Davies C, Bell R.** Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). Proceedings San Antonio Breast Cancer Symposium 2010, abstract S4-5.

**Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF.** ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135-41.

**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.

**Fornier MN.** Denosumab: second chapter in controlling bone metastases or a new book? *J Clin Oncol* 2010; 28: 5127-31.

**Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radusic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsy P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R.** ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91.

**Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A, Robbins J, Johnson KC, Martin LW, Winquist E, Sarto GE, Garber JE, Fabian CJ, Pujol P, Maunsell E, Farmer P, Gelmon KA, Tu D, Richardson H.** NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-91.

**Gøtzsche PC, Nielsen M.** Screening for breast cancer with mammography (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.

**Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, Van de Velde AO, Van Leeuwen FE, Visser O, Schmidt MK.** Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 585-97.

**O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C.** Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364: 205-14.

**Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey S, Rees CA, Pollock JR, Ross DT, Johnsen H *et al.*** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.

**Rapport van Signaleringscommissie KWF-Kankerbestrijding.** Kanker in Nederland tot 2020: Trends en Prognoses. 2011.

**Van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, Hermans J, Kroon HM, Harinck HI, Vermey P, Elte JW, Neijt JP, Beex LV *et al.*** Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 1987; 2: 983-5.

**Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, Wessels LFA, Schmidt MK, van Beers EH, Cornelissen S, Holtkamp M, Froklage FE, de Vries EGE, Schrama JG, Wesseling J, van de Vijver MJ, van Tinteren H, de Bruin M, Hauptmann M, Rodenhuis S, and Linn SC.** An aCGH classifier derived from BRCA1-mutated breast cancer and benefit of high-dose platinum-based chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 1561-70.



## DR PCMS VERHAGEN



Paul Verhagen studeerde geneeskunde in Nijmegen. In 1998 voltooide hij de opleiding urologie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hierna was hij gedurende 2 jaar werkzaam als fellow van het KWF. Als onderdeel van dit fellowship werkte hij een half jaar in Salt Lake City, Utah, waar hij genetisch onderzoek deed bij familiair prostaatkarcinoom. Sinds 2000 is hij staflid urologie in het Erasmus MC in Rotterdam. Hij promoveerde in 2005 op het proefschrift '*Genetic analyses in clinical prostate cancer*'. Hij is waarnemend afdelingshoofd van de afdeling urologie en medisch coördinator van de verpleegafdeling. Zijn klinische aandachtsgebieden zijn uro-oncologie en laparoscopie. Vooral de chirurgische behandeling van niertumoren (volledige en gedeeltelijke verwijdering van de nier) en de toepassing van de operatierobot voor deze indicatie heeft zijn belangstelling.

In de afgelopen 5 jaar was hij tevens medisch coördinator van de trial unit van de afdeling urologie. In deze functie was hij verantwoordelijk voor de uitvoering van klinische trials, met name op het gebied van prostaatkanker. Naast prostaatkanker richt hij zich met wetenschappelijk onderzoek op het niercelcarcinoom. Hij is betrokken bij het onderwijs aan medisch studenten, aan assistenten in opleiding tot uroloog (laparoscopie, niercelcarcinoom) en hij geeft regelmatig onderwijs voor urologen. Hij heeft diverse wetenschappelijke artikelen en boekhoofdstukken (mee)geschreven, en heeft nationaal en internationaal lezingen gegeven over de onderwerpen van zijn expertise.



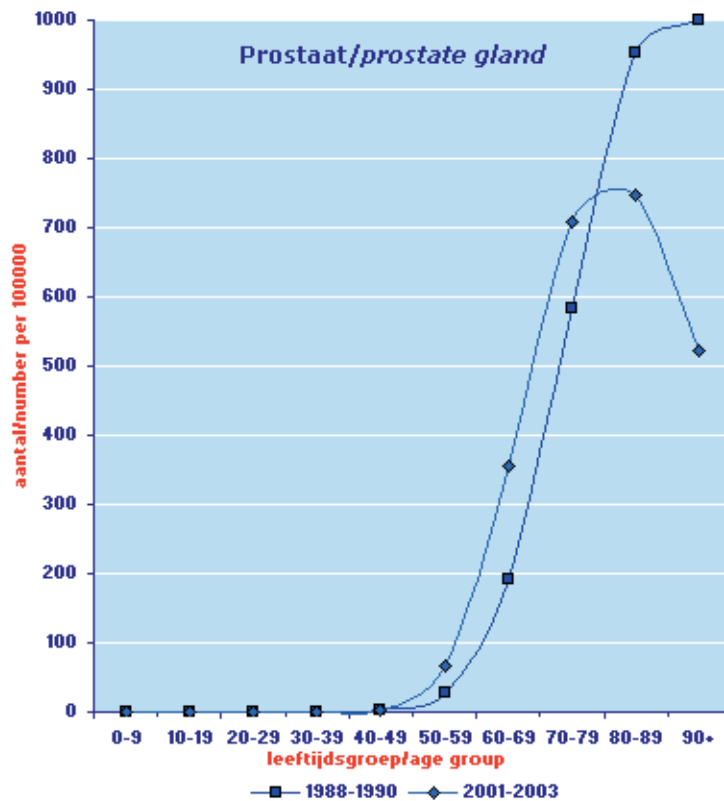
# ONTWIKKELINGEN BIJ MEDICAMENTEUZE THERAPIE VOOR PROSTAATKANKER

PCMS Verhagen

## Inleiding

De prostaat is een klier die bij de man aanwezig is onder de blaas. De plasbuis (urethra) loopt er doorheen. Onder de microscoop gezien bestaat de prostaat uit kleine buisjes die samenkomen in de urethra. De prostaat produceert vocht dat bij een ejaculatie wordt toegevoegd aan de zaadcellen die via het vas deferens in de urethra terecht komen. De prostaat speelt hiermee een rol bij de mannelijke vruchtbaarheid. Voor een erectie of orgasme is de prostaat niet essentieel. De zenuwtakjes die voor een erectie zorgen lopen echter vlak langs de prostaat en daardoor kan er wel een erectiestoornis ontstaan door een operatie of bestraling van de prostaat. De dwarsgestreepte kringspier die de blaas afsluit bevindt zich net onder de prostaat. Ook deze kan beschadigd raken bij een prostaatbehandeling.

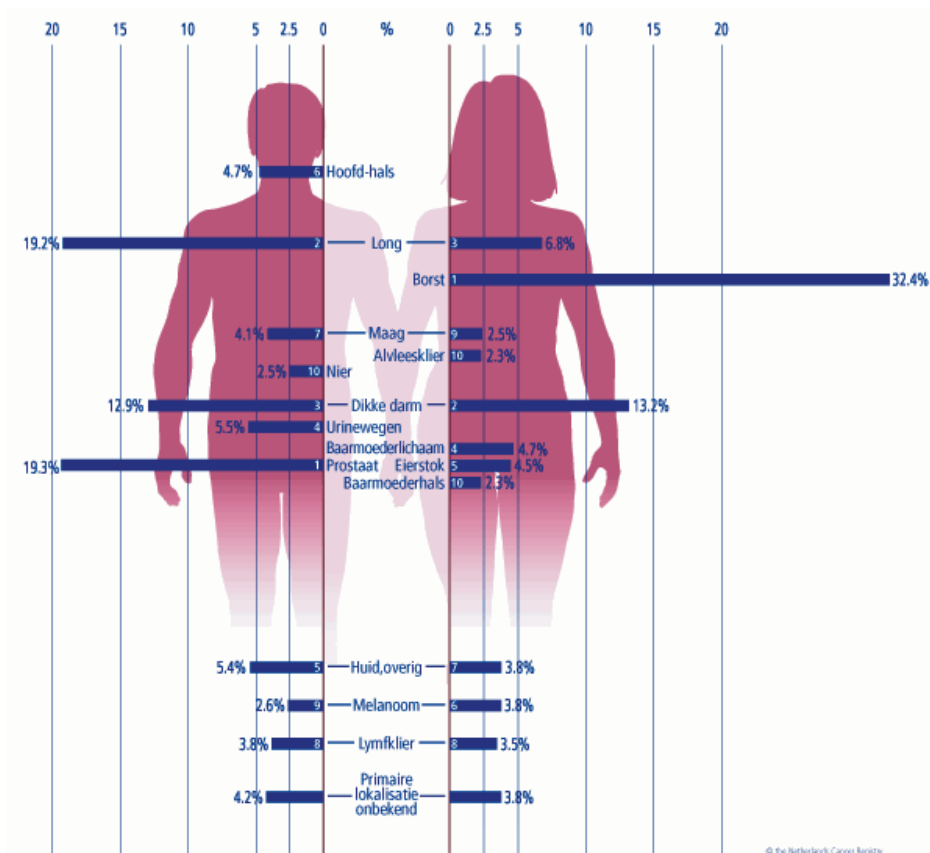
Prostaatkanker is een kwaadaardige aandoening die uitgaat van de cellen die de klierbuizen in de prostaat bekleden. Deze cellen ontwikkelen zich vanaf de puberteit onder invloed van het mannelijk hormoon testosteron. Ook prostaatkankercellen hebben in het algemeen de eigenschap dat ze groeien onder invloed van het testosteron. Goedaardige prostaatvergroting (benigne prostaathyperplasie) is een aandoening die niets met prostaatkanker te maken heeft. Net als prostaatkanker komt goedaardige vergroting van de prostaat veel voor, en iemand kan ook beide aandoeningen tegelijk hebben. Prostaatkanker ontwikkelt zich vooral in de buitenrand van de prostaat, terwijl de goedaardige vergroting juist in het centrale deel van de prostaat ontstaat. Bij goedaardige vergroting belemmert de prostaat de urinestraal en mannen merken dan dat de urinestraal zwakker wordt, dat ze vaker moeten plassen en het plassen moeilijker kunnen uitstellen. Bij prostaatkanker zijn er in de vroege fase geen klachten. Klachten ontstaan soms pas doordat botmetastasen pijn veroorzaken. In een late fase van de ziekte kunnen er ook bij prostaatkanker plasklachten ontstaan. Er wordt geschat dat bij ongeveer 10% van de patiënten een familiale factor in het spel is. Het vóórkomen van prostaatkanker bij naaste familieleden is een reden om hier alert op te zijn. Er is veel geschreven over risicofactoren, maar op dit moment is het niet precies bekend hoe de ziekte ontstaat. In Aziatische landen overlijden veel minder mensen aan prostaatkanker dan in het Westen; het vermoeden bestaat dat dit te maken heeft met leefwijze en dieet.



*Figuur 1. Incidentie van prostaatkanker in relatie tot leeftijdscategorie, en weergegeven voor de periodes 1988-1990 en 2001-2003 (bron iccnet).*

### Incidentie en prevalentie

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in de westelijke wereld. Door vergrijzing en door toenemend gebruik van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) als diagnosticum, zullen de incidentie en prevalentie van prostaatkanker stijgen. De incidentie van prostaatkanker neemt sterk toe met de leeftijd (zie figuur 1). Op een leeftijd van 90 jaar kunnen bij vrijwel 100% van de mannen microscopische haardjes van kanker in de prostaat worden vastgesteld. De kans op de diagnose prostaatkanker voor een man in Nederland is veel kleiner (ongeveer 10%) omdat de meeste kleine tumoren niet worden gevonden. Dit betekent dat er meer mannen overlijden met prostaatkanker dan aan prostaatkanker. Dat neemt niet weg dat in de westerse wereld prostaatkanker de 2de doodsoorzaak door kanker vormt bij mannen, na longkanker (zie figuur 2).



*Figuur 2. Meest voorkomende tumoren in Nederland 1998, weergegeven als % van het totaal aantal tumoren bij mannen (linkerdeel van de figuur) en bij vrouwen (rechterdeel van de figuur) (bron ikcnet).*

Een belangrijk probleem van prostaatkanker is de heterogeniteit, zowel wat het groeipatroon betreft binnen de prostaat (waardoor een juiste classificatie van een tumor moeilijk is) als het enorm brede klinische spectrum, dat varieert van indolente ziekte tot een snel dodelijk verlopend beeld. De ziekte wordt wel vergeleken met ‘pussycats and tigers’, om aan te geven dat het vaststellen van aanwezigheid van prostaatkanker (‘katachtige’) nog weinig zegt over dodelijkheid. Meer dan 25 jaar geleden werd het dilemma van prostaatkanker als volgt verwoord door de Amerikaanse uroloog Whitmore, die zelf ook aan de gevolgen van prostaatkanker overleed: “For a patient with prostate cancer, if treatment for cure is necessary, is it possible? If possible, is it necessary?” Dat dilemma is nog steeds aktueel. De laatste tijd is er een aantal stappen in de goede richting gezet. Er zijn nieuwe therapieën geregistreerd voor behandeling van prostaatkanker waarmee zowel de kwaliteit van leven als de overleving kan worden verbeterd.

## Screening voor prostaatkanker

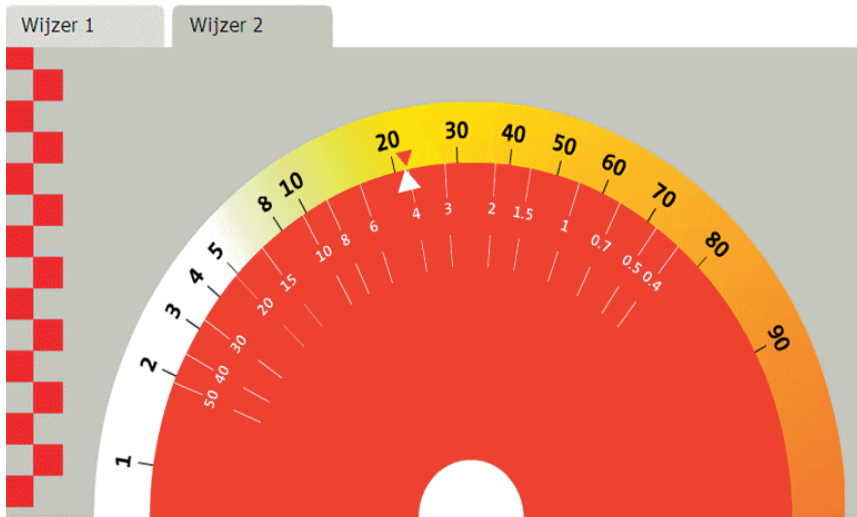
Er is meer dan 15 jaar lang gewerkt aan de Europese prostaatkankerscreeningstudie, die gecoördineerd werd in Rotterdam door prof Schröder. In 2009 zijn de resultaten hiervan gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* (Schröder *et al*, 2009). Screening door middel van PSA (met 'cut-off' waarde 3.0 bij meeste centra) bleek de prostaatkankerspecifieke sterfte met 20% te verlagen. Nadere uitwerking van de data wijst erop dat de overlevingswinst zelfs groter kan zijn (tot 30%) maar dat er ook een aanzienlijk risico is op overbehandeling. Op dit moment is dit laatste de belangrijkste drempel die het invoeren van prostaatkankerscreening in de weg staat. Het gebruik van PSA door huisartsen, specialisten en bij bedrijfskeuringen neemt intussen alleen maar toe. Uit de omvangrijke database van de screeningstudie is de zogenaamde prostaatwijzer afgeleid.

De prostaatwijzer (figuur 3) is een internetinstrument bedoeld voor patiënten en hulpverleners. Er zijn verschillende schijven waarop bekende informatie (leeftijd, prostaatvolume, plasklachten, PSA, aanwezigheid van prostaatkanker in de familie) kan worden ingevoerd. Het algoritme berekent de kans op aanwezigheid van prostaatkanker en de kans op indolente dan wel agressieve ziekte. Patiënten kunnen met behulp van deze informatie besluiten of ze hun PSA willen laten bepalen, of er een prostaatbioptie moet gebeuren en, indien er een tumor is vastgesteld, of ze die willen laten behandelen ([www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl)).

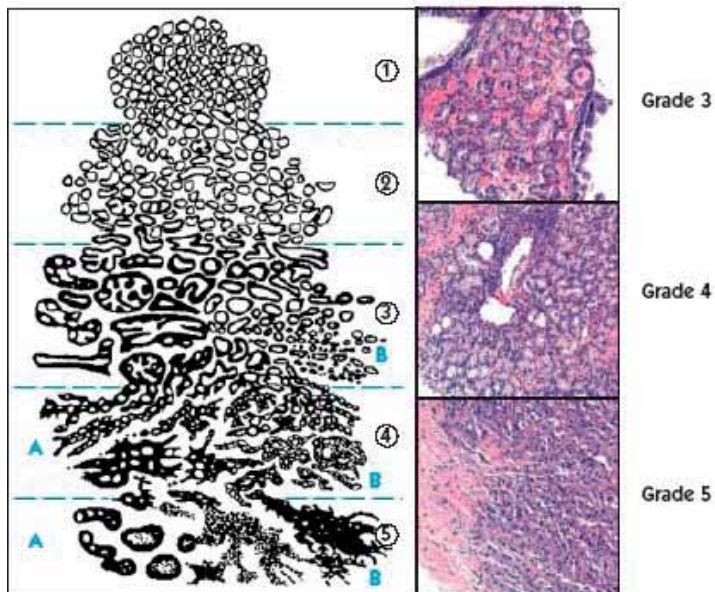
## Diagnostiek en gradering van prostaatkanker

Prostaatkanker wordt tegenwoordig meestal opgespoord door bepaling van het serum-PSA, alhoewel er formeel geen screening is toegestaan in Nederland. De diagnose wordt gesteld door het nemen van een biopt, wat poliklinisch gebeurt met plaatselijke verdoving. Bij hoge PSA-waarden (>20) wordt door middel van 'magnetic resonance imaging' (MRI) en een botscan bepaald of er sprake is van metastasen in lymfklieren of botten.

De gradering van prostaatkanker wordt aangegeven met de zogenaamde Gleasonscore: een optelsom van het meest voorkomende en het op een na meest voorkomende groeipatroon dat aanwezig is in de tumor (zie figuur 4). De score is minimaal 2 en maximaal 10.



*Figuur 3. Prostaatwijzer op [www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl). Met dit instrument kan het individuele risico bepaald worden op het vinden van prostaatkanker bij onderzoek.*



*Figuur 4. Tumorgradering volgens de Gleasonscore. De patholoog kent een score toe aan het meest voorkomende tumorceltype in het biopt, en een tweede score aan het één na meest voorkomende type. Beide scores samen zijn de Gleasonscore. Als bijvoorbeeld het meest voorkomende type in het biopt score 2 heeft, en het daaropvolgende type heeft 3, dan is de Gleasonscore 5.*

Ondanks beperkingen van dit systeem in termen van inter- en intra-‘observer’ variabiliteit is de Gleasonscore één van de zeer belangrijke parameters die ons iets kunnen zeggen over de prognose van een patiënt. Andere factoren zijn PSA, PSA-afgeleide parameters zoals ‘PSA-velocity’, ‘PSA-density’, het aantal bipten dat is aangedaan en het klinisch stadium volgens het TNM-systeem. Dit laatste systeem klassificeert tumoren op het niveau van grootte of directe uitbreiding van de primaire tumor (T), uitbreiding naar regionale lymfeklieren (N), en metastasen op afstand (M).

### **Therapie van gelokaliseerde prostaatkanker**

De behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker bestaat uit radicale prostatectomie, in toenemende mate uitgevoerd door middel van robot-geassisteerde laparoscopische techniek zoals de Da Vinci Robot. Gelokaliseerde prostaatkanker kan daarnaast worden behandeld met radiotherapie, namelijk met inwendige bestraling of zogenaamde brachytherapie, of met uitwendige bestraling. Cryotherapie en high intensity focussed ultrasound (HIFU) zijn experimentele technieken die ook in Nederland worden toegepast voor speciale indicaties.

Omdat het zeer moeilijk is om bij een patiënt met prostaatkanker de prognose nauwkeurig te voorspellen, bestaat er een groot risico op overbehandeling. Immers, patiënt en dokter voelen zich veilig door voor alle zekerheid toch maar een behandeling uit te voeren. Een oplossing voor dit probleem is ‘active surveillance’. Wanneer de prognostische parameters wijzen op een grote kans op indolente ziekte, kan gekozen worden voor deze strategie, die er op neerkomt dat er voorlopig geen behandeling wordt gegeven. In plaats hiervan wordt de patiënt volgens een schema gecontroleerd met herhaalde PSA-bepalingen, rectaal onderzoek, en herhalingsbipten na 1 en 3 jaar. Een ‘internet-based’ programma integreert deze gegevens en geeft een advies om al of niet tot actieve behandeling over te gaan. In Rotterdam is deze strategie als een prospectief cohort onderzoek met de naam ‘Prostate Cancer International Study of Active Surveillance’ (PRIAS)- studie van start gegaan.

### **Therapie van gevorderde prostaatkanker**

Prostaatkanker ontwikkelt zich meestal langzaam in vergelijking met andere tumoren. Bij veel patiënten kan medicamenteuze therapie de ziekte jarenlang onderdrukken. Hormonale therapie ter onderdrukking van testosteron is de belangrijkste peiler van die behandeling.

Testosteron wordt in de cel omgezet in dihydrotestosteron, dat in een prostaatcel het belangrijkste androgeen is. De omzettingsreactie verloopt onder invloed van het enzym 5-alpha-reductase, waarvan 2 typen bekend zijn. Finasteride en dutasteride zijn middelen die deze omzetting remmen. Beide zijn geregistreerd voor de behandeling van plasklachten bij benigne vergroting van de prostaat. Deze middelen hebben ook een duidelijk effect op de hoogte van het PSA; dit halveert ongeveer door het gebruik van één van deze middelen. Het effect van finasteride op het voorkómen van prostaatkanker werd eerder beschreven. Recent is ook een gerandomiseerd onderzoek naar het preventieve effect van dutasteride op prostaatkanker gepubliceerd (Andriole *et al*, 2010). Er bleek met dutasteride een reductie van 5.1% (23% relatieve reductie) ten opzichte van placebo bewerkstelligd te worden. Er bleek echter tevens een geringe toename van het aantal slecht gedifferentieerde tumoren op te treden. Een registratie-aanvraag voor dutasteride als chemopreventief middel om de kans op prostaatkanker te verlagen, is recent afgewezen door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).

Hormonale behandeling wordt bewerkstelligd door castratie, het geven van Luteïniserend Hormoon Releasing Hormoon (LHRH) analogen, LHRH-antagonisten of anti-androgenen. Gerandomiseerde trials hebben uitgewezen dat het voordeel van de combinatiebehandeling (anti-androgeen in combinatie met castratie of een LHRH-analoog) boven enkelvoudige behandeling op de overleving verwaarloosbaar is. De hormonale behandeling heeft effect op 'overall survival', maar na gemiddeld 1.5-2 jaar treedt progressie op, die in het algemeen het eerst gedetecteerd wordt door PSA-stijging. De bijwerkingen van de hormonale behandeling bestaan uit opvliegers, vermoeidheid, verlies van seksuele functies, verlies van spiermassa, bloedarmoede, osteoporose en psychische veranderingen. Na jaren hormonale behandeling, chemotherapie en de bijbehorende bijwerkingen hebben deze mannen een ellendige laatste levensfase met pijn door botmetastasen en soms hematurie. Soms zijn zij aangewezen op catheters of een stoma, en euthanasie komt in deze fase niet zelden voor.

Een nieuwe ontwikkeling in dit veld is het middel abirateronacetaat, een remmer van CYP17, het enzym betrokken bij de synthese van androgeen. In een gerandomiseerde studie met dit middel bij patiënten wier tumoren niet meer reageren op chemotherapie met docetaxel, werd er een betere overleving gevonden (14.8 versus 10.9 maanden) en een verbeterde progressievrije overleving (5.6 versus 3.6 maanden) ten opzichte van placebobehandeling (de Bono, 2011). Abirateronacetaat werd door de FDA goedgekeurd in april 2011 voor gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom

(CRPC) na chemotherapie met docetaxel. De toxiciteit van de behandeling is beperkt, en heeft vooral te maken met prednis(ol)on dat gelijktijdig met abirateronacetaat dient te worden gebruikt.

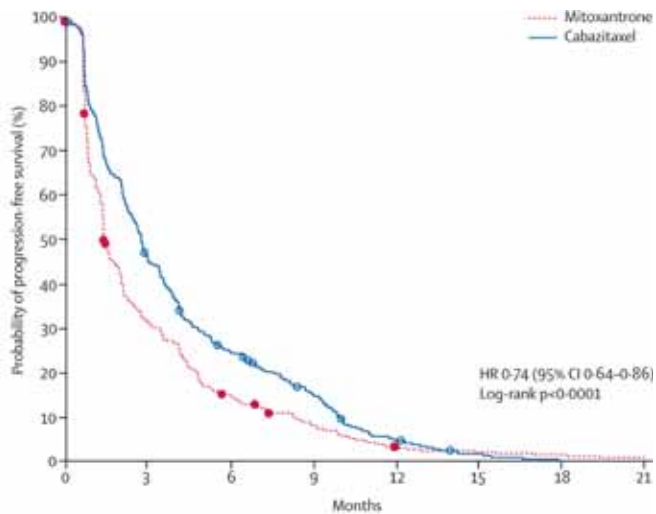
Een recent overzichtsartikel over nieuwe behandelingen van prostaatkanker is geschreven door Beltran *et al* (2011). Nieuwe, recent in de VS geregistreerde behandelingen voor CRPC zijn het therapeutische vaccin sipuleucel-T, het chemotherapeutikum cabazitaxel en het antilichaam denosumab. In het laatste deel van deze bijdrage worden deze middelen kort besproken.

Sipuleucel-T (APC8015, Provenge<sup>®</sup>, gemaakt door Dendreon) is een autologe immunotherapie die de immuunrespons tegen het enzym prostaatzure fosfatase (PZF, een antilichaam dat in prostaattumorcellen hoog tot expressie komt) stimuleert. Sipuleucel-T bestaat uit witte bloedcellen van de patiënt zelf die in het laboratorium worden geactiveerd met een recombinant fusie-eiwit tegen PZF, gebonden aan 'granulocyte macrophage – colony – stimulating factor' (GM-CSF). In 3 gerandomiseerde studies is de effectiviteit onderzocht. De grootste van deze studies (in 512 asymptomatische patiënten) toonde een overlevingsvoordeel aan van 4.1 maanden ten opzichte van placebo, met een 3-jaars overleving van 31.7% tegen 23 % in de placebogroep (Kantoff *et al*, 2010).

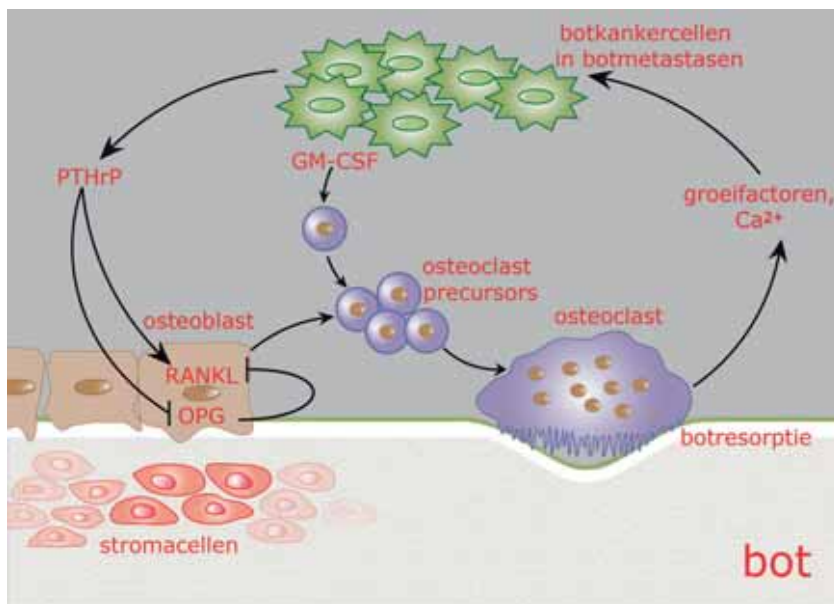
Cabazitaxel is een taxaan met activiteit in docetaxelresistente tumorcellijnen. In een fase-3-studie waarin de combinatie cabazitaxel en prednison vergeleken werd met de combinatie mitoxantron en prednison in patiënten met CRPC en progressie na eerste lijns docetaxel chemotherapie, bleek er een 30% sterftereductie, met een mediane overleving van 15.1 maanden in de cabazitaxelgroep, tegen 12.7 maanden in de mitoxantrongroep (zie figuur 5). Toxiciteit bestond uit neutropenie (82%), neutropenie en koorts (7.5%) infecties (10%), overgeven (2%) en diarree (6%). Overlijden ten gevolge van toxiciteit werd gezien bij 4.9% in de cabazitaxelgroep, tegen 1.9% in de mitoxantrongroep (de Bono *et al*, 2010).

Tenslotte aandacht voor het middel denosumab (Prolia<sup>®</sup>). Dit monoclonale antilichaam blokkeert het molecuul 'receptor activator of nuclear factor kappa-B' (RANK)-ligand (RANK-L). RANK-L stimuleert botresorptie door activatie van osteoclasten (zie figuur 6).





*Figuur 5. Totale overleving met cabazitaxel plus prednison, en met mitoxantron plus prednison, in patiënten met castratieresistente prostaatkarcinoom en progressie na docetaxeltherapie (de Bono et al, 2010).*



*Figuur 6. RANK-L en de rol van osteoblasten en -clasten bij botmetastasen. RANK-L bindt aan de RANK-receptor, die tot expressie komt op pre-osteoclasten. Deze laatste rijpen vervolgens tot volwassen osteoclasten. Denosumab remt deze rijping door RANK-L te binden, en gaat daarmee botafbraak tegen. Op deze manier imiteert denosumab de werking van het endogene osteoprotegerin (OPG), een eiwit geproduceerd door osteoblasten en dat als receptor voor RANK-L op kan treden; PTHrP: ‘parathyroid hormone-related protein’.*

Denosomab is door de FDA goedgekeurd voor behandeling van osteoporose en voor de preventie van 'skeletal related events' (SREs) bij patiënten met prostaatkanker. In een gerandomiseerde studie met 1904 mannen met CRPC en metastasen werd dit middel (120 mg subcutaan iedere 4 weken) vergeleken met een bisfosfonaat (4 mg zoledronaat intraveneus iedere 4 weken) (Fizazi *et al*, 2011). De gemiddelde tijd tot het eerste SRE was 20.7 maanden in de denosomab arm, tegenover 17.1 maanden in de bisfosfonaatarm. 'Overall survival' was vergelijkbaar in beide groepen. SRE werden gedefinieerd als radiotherapie of chirurgie van botten, ruggenmergcompressie of een pathologische fractuur. Bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide groepen. Hypocalciëmie werd gezien bij 13% van de patiënten in de denosomabgroep en bij 6% in de bisfosfonaatgroep. Osteonecrose van de kaak, een ernstige bijwerking die bij het gebruik van bisfosfonaten bekend was, werd ook bij denosomab gezien, namelijk in 2.3% van de patiënten, tegen 1.3% in de bisfosfonaatgroep. Een voordeel van denosomab is de subcutane toediening. Daarnaast is geen nierfunctiecontrole nodig, zoals bij bisfosfonaten wel het geval is. In een andere studie werd denosomab getest in patiënten met CRPC zonder botmetastasen. In deze studie werd denosomab vergeleken met placebo. Het gebruik van denosomab bleek het optreden van botmetastasen te vertragen, en wel met 4.2 maanden.

### Het meten van respons op behandeling

Hormonale behandeling is de eerste therapie van patiënten bij wie metastasen van prostaatkanker worden vastgesteld. Deze behandeling heeft een grote kans op respons. Het PSA daalt en afwijkingen op een botscan kunnen verdwijnen. Ook wordt de prostaat zelf kleiner en kunnen plasklachten of hematurie verdwijnen. De behandeling leidt echter nooit tot genezing; na gemiddeld 1.5-2 jaar zal er weer sprake zijn van een stijgend PSA.

Als het PSA stijgt tijdens hormonale behandeling werd dat vroeger aangeduid met de term 'hormoonafhankelijk' of 'hormoonresistent' prostaatcarcinoom. Hormonale interventies met antiandrogenen, corticosteroiden of CYP17-remmers blijken dan toch vaak wel effect te hebben op het het beloop. Zo wordt daarbij vaak opnieuw een PSA-daling gezien. Of deze middelen ook een levensverlengend effect hebben is niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek.

Om begripsverwarring te voorkomen is de nieuwe term castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC) ingevoerd. Hiermee wordt bedoeld dat er sprake is van klinische progressie of van een stijgend PSA bij een laag testosterongehalte in het

bloed. Dit begrip houdt de mogelijkheid open dat er nog significante effecten kunnen optreden van 2<sup>de</sup>- of 3<sup>de</sup>-lijns hormonale therapie. Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte kunnen in het beenmerg en in de bloedbaan tumorcellen worden gedetecteerd. Het aantal circulerende tumorcellen (CTCs) is voorspellend voor de prognose. Bij gelokaliseerde ziekte, waarbij er veel behoefte is aan een voorspellende factoren, zijn er vrijwel geen CTCs aanwezig en zij vormen dan ook in deze fase van de ziekte geen houvast. Bij patiënten die behandeld worden met chemotherapie kondigt een stijging van het aantal CTCs chemoresistentie aan, en dat zou een argument kunnen zijn om een andere therapie te starten.

## Conclusie

Samenvattend is in de afgelopen jaren een aantal nieuwe middelen beschikbaar gekomen die het beloop bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom gunstig beïnvloeden. Dit is bijzonder, omdat in de voorgaande decennia het aantal nieuwe, voor gemetastaseerd prostaatkanker geregistreerde behandelingen op één hand te tellen was. In de toekomst zullen de nieuwe middelen ook in Nederland beschikbaar komen en de verwachting is dat zij een belangrijke plaats zullen verwerven bij de behandeling van het gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De verwachting is dat met de vergrijzing en het toenemend gebruik van PSA in de bevolking het aantal gediagnostiseerde prostaatkankerpatiënten in Nederland verder zal toenemen. Meer nog dan nu al het geval is zullen hier middelen voor beschikbaar moeten worden gemaakt. Tegelijkertijd is er een aanzienlijke winst te halen als we in staat zouden zijn om het onderscheid te maken tussen de indolente en agressieve vormen van deze ziekte. Als we de middelen alleen zouden inzetten voor patiënten die het echt nodig hebben, zouden we in de komende jaren zelfs veel geld over houden. Onderzoek naar betere behandelmethoden en naar een beter onderscheid tussen de verschillende vormen van prostaatkanker blijft van groot belang.

## Referenties

**Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS.** REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-202.

**Beltran H, Beer TM, Carducci MA, de Bono J, Gleave M, Hussain M, Kelly WK, Saad F, Sternberg C, Tagawa ST, Tannock IF.** New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *Eur Urol* 2011; 60: 279-90.

**de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO.** TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.

**de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI.** COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005.

**Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.

**Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF.** IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-22.

**Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A.** ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.



## DR PMLA VAN DEN BEMT



Patricia van den Bemt studeerde farmacie aan de Universiteit Utrecht, waarna ze enkele jaren bij de Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen LAREB werkte. Daarna volgde van 1994 tot 1998 de opleiding tot ziekenhuisapotheker in de Tilburgse ziekenhuizen en in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. In 2002 promoveerde zij op het proefschrift '*Drug Safety in Hospitalised Patients*'. Ze heeft als geregistreerd ziekenhuisapotheker gewerkt in het Medisch Centrum Leeuwarden, Ziekenhuis De Tjongerschans Heerenveen, Ziekenhuisapothek Midden-Brabant Tilburg en St Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam. Daarnaast is zij van 2003 tot 2011 één dag per week verbonden geweest aan de Universiteit Utrecht om haar onderzoekslijn medicatieveiligheid, die was gestart met haar promotie, verder uit te bouwen. Sinds 2008 werkt ze als ziekenhuisapotheker in het Erasmus MC in Rotterdam, waar ze vanaf 2011 ook haar onderzoek naar medicatieveiligheid voortzet als universitair hoofddocent. Ze is geregistreerd als epidemioloog. Tevens is ze in het Erasmus MC plaatsvervangend opleider voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker.

Ze bekleedde functies in diverse commissies, onder andere Commissie Farmaceutische Hulp, Programma commissie Patiëntveiligheid ZonMw. Thans is zij onder meer voorzitter van de Commissie Medicatieveiligheid van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en lid van de Commissie Wetenschappelijke Zaken en Onderzoek (CWZO) van de NVZA.

# VEILIGER GEBRUIK VAN ORALE ONCOLYTICA IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

PMLA van den Bemt

## Inleiding

Het aantal geneesmiddelen bij kanker dat oraal kan worden toegediend, breidt zich steeds verder uit. Oraal toe te dienen oncolytica zijn er altijd geweest, maar met de komst van middelen als imatinib en andere tyrosinekinaseremmers wordt het aanbod steeds groter. Daarmee nemen echter ook de veiligheidsproblemen toe. Het betreft namelijk vaak middelen met onregelmatige doseerregimes, die ook nog eens per indicatie kunnen verschillen. Bovendien wordt het gebruik niet langer geconcentreerd in de (relatief) gespecialiseerde omgeving van het ziekenhuis, waar men gewend is met deze stoffen om te gaan. Met de toepassing van de orale middelen in de thuissituatie, zullen veel meer gezondheidszorgmedewerkers met deze middelen in aanraking komen. Dit vergroot het risico op medicatiefouten, en door de toxiciteit van de oncolytica kunnen die fouten grote gevolgen voor de patiënt hebben. In dit artikel zal eerst worden ingegaan op de omvang van de veiligheidsproblematiek. Vervolgens zal geanalyseerd worden welke faalfactoren in het systeem de oorzaak zijn van de problemen en daarmee zullen ook potentiële oplossingen besproken worden. Er zal daarbij wat dieper worden ingegaan op de Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR) en de rol daarvan bij het voorkomen van medicatiefouten met orale oncolytica.

## Omvang van het probleem

Er is nauwelijks onderzoek bekend dat specifiek naar de veiligheid rondom orale oncolytica kijkt (Schwappach *et al*, 2010). In een onderzoek uit 2006 zijn gegevens van 172 orale voorschriften voor oncolytica van 69 kinderen met acute lymfoblastaire leukemie geanalyseerd (Taylor *et al*, 2006). Bij 17 van deze oncolytica (9.9%) traden medicatiefouten op. Dit betrof 12 oncolytica met toedienfouten gemaakt door de ouders, waarbij het in 9 gevallen ging om corticosteroïden, in 2 gevallen om mercaptopurine en één keer om methotrexaat. Meestal waren dit doseerfouten, maar eenmaal werd ook een hele gift vergeten. Bij de andere 5 oncolytica waren voorschrijffouten gemaakt. Dit waren allemaal doseerfouten. In totaal traden zo bij 13 patiënten (18.8%) één of meer fouten op.

Andere onderzoeken naar medicatiefouten bij oncolytica bij poliklinische patiënten includeren tevens de fouten bij toediening op de dagbehandeling. Hierdoor betreffen deze onderzoeken zowel intraveneuze als orale medicatie. Markert *et al*

(2009) hebben zo gekeken naar 2337 patiënten met 11384 oncolytica-opdrachten. In 380 daarvan (3.3%) zat een fout (Markert *et al*, 2009). In een ander onderzoek zijn kinderen met volwassenen vergeleken ten aanzien van fouten in poliklinische oncolyticavoorschriften. In totaal zijn 1262 polikliniekbezoeken van volwassenen en 117 kinderbezoeken beoordeeld. Daarbij traden per 100 bezoeken 3.3 fouten bij de volwassenen en 4.3 fouten bij kinderen (Walsh *et al*, 2009). Tenslotte zijn door Gandhi *et al*, 10112 patiënten, zowel kinderen als volwassenen, gescreend op fouten bij oncolytica. Deze traden bij 3% van de oncolytica-voorschriften op (Gandhi *et al*, 2005). Een apart type medicatiefouten zijn de geneesmiddelinteracties. In een Canadees onderzoek bij 405 poliklinische patiënten (inclusief dagbehandeling) is vastgesteld dat bij 109 van deze patiënten 276 interacties optraden, waarvan 86% werd beoordeeld als matig tot ernstig (Riechelmann *et al*, 2007). Een dergelijk onderzoek is ook uitgevoerd bij 278 patiënten in Nederland. Hierin werden bij 161 patiënten in totaal 348 interacties gevonden, waarvan 94% als matig tot ernstig werd beoordeeld (Van Leeuwen *et al*, 2010).

Op basis van de beschikbare literatuur kan daarom geconcludeerd worden dat medicatiefouten, waaronder interacties, relatief vaak optreden bij oncolytica voorgeschreven aan poliklinische patiënten. Helaas betreft dit soms ook patiënten in dagbehandeling, zodat de cijfers niet alleen orale oncolytica omvatten. Het enige onderzoek dat daar naar kijkt, laat een nog hoger percentage fouten zien, wat lijkt te bevestigen dat de kans op medicatiefouten bij orale oncolytica hoger is. Totdat meer onderzoek bekend is, moet terughoudendheid betracht worden bij dit soort conclusies. Maar dat er veiligheidsproblemen zijn met deze toxische groep geneesmiddelen, kan zeker gesteld worden. Alle reden dus om dieper naar mogelijke oorzaken te kijken.

## Systemfalen

Voor het verbeteren van patiëntveiligheid bestaan twee benaderingen: de persoonsbenadering en de systeembenadering. De persoonsbenadering stelt dat fouten worden gemaakt door individuen ten gevolge van onoplettendheid, slordigheid en ongemotiveerdheid, terwijl de systeembenadering ervan uit gaat dat mensen faalbaar zijn en dat fouten altijd zullen optreden, zelfs in de beste organisaties. Maatregelen om fouten te voorkómen, richten zich bij de systeembenadering op systeembarrières die fouten tegenhouden en/of de gevolgen inperken, hetgeen in de praktijk beter blijkt te werken dan maatregelen die zich richten op het individu (Reason, 2000).



Als we dus de medicatieveiligheid rondom het voorschrijven, afleveren en gebruiken van orale cytostatica willen verbeteren, dan moet eerst bekeken worden welke zaken in het systeem te kort schieten: het systeemfalen. Oplossingen kunnen dan daarop gericht worden: enerzijds door het systeem te verbeteren of anderzijds door barrières in te bouwen die fouten kunnen voorkomen. Bij analyse van incidenten met orale oncolytica blijkt het mis te gaan op de volgende deelaspecten van het systeem: naamgeving en verpakking, voorschrijf- en apotheeksoftware, overdracht, patiëntgebonden factoren en het leren van fouten (Bartel, 2007; Kovacic en Chambers, 2010; Schulmeister, 2006; Weingart *et al*, 2011).

### **Naamgeving en verpakking**

Bij een onderzoek naar 3320 paren van namen van oncolytica (inclusief intraveneuze) is volgens vier methoden beoordeeld of de naamparen een risico met betrekking van verwisseling ten gevolge van 'look alike-sound alike' (LASA) hadden (Kovacic en Chambers, 2010). Bij 29 paren bleek dit volgens 3 to 4 van de methoden zo te zijn. Orale oncolytica-paren uit deze lijst van 29 paren zijn bijvoorbeeld sunitinib-sorafenib en erlotinib-imatinib. Op elkaar lijkende namen zijn niet alleen een probleem bij afleveren, maar ook bij voorschrijven, zeker als dit elektronisch gaat. Bij elektronisch voorschrijven verschijnt na intypen van enkele letters vaak een lijst en de kans op het verkeerd aanklikken is dan aanwezig (Zhan *et al*, 2006).

Verpakkingen lijken vooral op elkaar, indien ze geleverd worden door dezelfde fabrikant. Het gaat dan bijvoorbeeld om verschillende sterktes van één middel of om verschillende generieke geneesmiddelen van één leverancier. Van intraveneuze oncolytica bestaan voorbeelden waarbij een fabrikant de verpakking heeft aangepast om de kans op verwisseling te verkleinen, bijvoorbeeld bij cisplatine of vinblastine en vincristine (Schulmeister, 2006; Kenagy en Stein, 2001). Dit laatste is in de VS gebeurd door via hoofdlettergebruik op het etiket de nadruk te leggen op de verschillen in de erg op elkaar lijkende namen (zie figuur 1).

Een andere veel gehoorde oplossing om op elkaar lijkende verpakkingen te onderscheiden, is het gebruik van kleuren. Dit is echter zeer controversieel, omdat het maar de vraag is of dit helpt. Het aantal te gebruiken kleuren is beperkt en er zullen dus altijd verpakkingen overblijven die qua kleur op elkaar lijken.



*Figuur 1. Hoofdlettergebruik ter onderscheid van op elkaar lijkende namen*

Als mensen dan te veel op kleur gaan varen in plaats van de naam te lezen, dan lopen die verpakkingen alsnog de kans verwisseld te worden. Daarom zijn onderscheidingsmethoden gebaseerd op de naamgeving, zoals bij vinBLASTine en vinCRISTine waarschijnlijk effectiever (Kenagy en Stein, 2001).

Nog betere systeemoplossingen om afleveren van het verkeerde geneesmiddel te voorkomen berusten op het scannen van barcodes (Cheung *et al*, 2009; Poon *et al*, 2006) of afleveren via een robot (Jones *et al*, 1989; Klein *et al*, 1994; Kratz en Thygesen, 1992; Oswald en Caldwell, 2007).

Een laatste probleem met verpakkingen wordt gevormd door grootte en vorm. Orale oncolytics zijn vaak verpakt in hoeveelheden groter dan nodig voor één kuur en zitten ook vaak als losse tabletten in een pot. Vanwege ARBO-richtlijnen mogen die losse pillen niet afzonderlijk afgeleverd worden door de apotheek, zodat de patiënt teveel meekrijgt. Hierdoor neemt het risico op te langdurig gebruik toe. De registratie-autoriteiten zouden hier een rol kunnen spelen door te eisen dat orale oncolytics altijd in stripverpakking op de markt gebracht worden.

### Software voor voorschrijven en afleveren

Bij analyse van de incidenten met methotrexaat in Nederland in 2006, waarbij reumapatiënten in plaats van de gewenste wekelijkse dosering het middel dagelijks toegediend kregen, bleek al dat de software voor voorschrijven en afleveren te kort schoot. Voor middelen met een afwijkende doseerfrequentie, die bij bepaalde indicaties ook dagelijks toegediend kunnen worden, is een goede elektronische doseercontrole niet mogelijk ([http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza\\_remedie/docs/CMR\\_alert\\_Methotrexaat\\_1x\\_per\\_dag\\_ipv\\_1x\\_per\\_week\\_toegediend\\_4.pdf](http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza_remedie/docs/CMR_alert_Methotrexaat_1x_per_dag_ipv_1x_per_week_toegediend_4.pdf)). Via

bepaalde 'work-arounds' is dit probleem op te lossen, bijvoorbeeld door de maximaal toegestane dosering in te stellen op nul. Er volgt dan altijd een signaal, waarna handmatige controle van de dosering kan plaatsvinden.

Een ander probleem is dat de systemen niet kunnen omgaan met stopweken, zoals die in een aantal schema's van orale oncolytica zijn ingebouwd. Dit soort informatie eindigt dan vaak in de vrije tekst, met alle kans op typefouten van dien. Bovendien komt informatie uit de vrije tekst in het algemeen niet op controlelijsten voor de apotheker, zodat de dubbelcheck faalt. Dit heeft in Nederland geleid tot een ernstige medicatiefout met te langdurig gebruik van melfalan ([http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza\\_remedie/docs/CMR\\_alert\\_Te\\_lange\\_gebruiksduur\\_Melfalan\\_DEF.pdf](http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza_remedie/docs/CMR_alert_Te_lange_gebruiksduur_Melfalan_DEF.pdf)).

Lange tijd werd door de systemen niet bewaakt op interacties met intraveneuze cytostatica. Inmiddels is dit aangepakt door een werkgroep, welke in 2010 ook een boekje heeft uitgebracht met interacties van oncolytica (KNMP-GIC, 2010). Ten aanzien van de interactiebewaking blijft bestaan dat de elektronische systemen van ziekenhuis (waar de intraveneuze oncolytica worden toegediend) en huisarts of openbare apotheek (waar de overige thuismedicatie genoteerd staat) niet gekoppeld zijn. Daardoor wordt in de praktijk veelal nog steeds niet bewaakt op interacties bij dagbehandeling met oncolytica. De thuismedicatie wordt voor die paar uur verblijf in het ziekenhuis namelijk niet in het ziekenhuissysteem ingevoerd en andersom weet de openbare apotheker niet welke intraveneuze oncolytica zijn toegediend. Het systeem dat nog wel voor elektronische uitwisseling kan dienen, OZIS, is ook niet waterdicht omdat in het verleden is gebleken dat doseringen foutief in OZIS kunnen worden omgezet. Zo is de wekelijkse dosering van methotrexaat door OZIS vertaald in een dagelijkse dosering ([http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza\\_remedie/docs/CMR\\_alert\\_fout\\_in\\_dosering\\_methotrexaat\\_bij\\_uitwisseling\\_OZIS\\_9.pdf](http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza_remedie/docs/CMR_alert_fout_in_dosering_methotrexaat_bij_uitwisseling_OZIS_9.pdf)). Systemoplossingen lijken eenvoudig: pas de software aan zodat bewaakt kan worden op onregelmatige doseerregimes inclusief stopweken, en koppel ziekenhuis- en eerste lijnsystemen. De praktijk is echter weerbarstiger. Wel is het mogelijk om via 'work-arounds' en procedures de software toch maximaal veilig in te zetten bij voorschrijven en afleveren van oncolytica.

## Overdracht

Het hierboven geschetste probleem van de interactiebewaking voor intraveneuze oncolytica op de dagbehandeling is een overdrachtsprobleem, waarbij het ontbreken

van elektronische koppeling een rol speelt. Het zal dus anders opgelost moeten worden, waarbij goede afspraken tussen ziekenhuis en eerste lijn essentieel zijn. Een oplossing kan zijn het introduceren van farmaceutische opname- en ontslaggesprekken op de dagbehandeling, een oplossing die bij reguliere ziekenhuisopnames effectief is gebleken (Van den Bemt *et al*, 2009; Karapinar-Çarkit *et al*, 2009).

Andere belangrijke overdrachtsproblemen betreffen het delen van informatie over indicaties en over behandelprotocollen. Voor een goede medicatiebewaking van bijvoorbeeld methotrexaat is het essentieel om de indicatie te weten, omdat deze het verschil bepaalt tussen dagelijks en wekelijks doseren. Vervolgens is het van belang om als apotheker inzicht te hebben in het behandelprogramma, zodat het helder is wanneer stopweken ingelast zijn en wat de kuurduur is. Hoewel het geen oraal oncolyticum betreft, illustreert een beschrijving van een aantal fouten met asparaginase uitstekend wat het belang is van uitwisselen van behandelprotocollen, in dit geval tussen twee ziekenhuizen (Cheung *et al*, 2011). Van asparaginase bestaan verschillende vormen met verschillende sterktes. Het is van belang in het juiste stadium van de behandeling het juiste middel te kiezen en daarom dient men exact op de hoogte te zijn van het behandelprotocol.

Een recept voor een oncolyticum zou dus altijd vergezeld moeten gaan van de indicatie en het behandelprotocol. Zonder die twee zou simpelweg niet afgeleverd moeten worden. Helaas is ook in dat opzicht de praktijk nog weerbarstig, maar in ziekenhuizen is dit voor de ziekenhuisapothek inmiddels routine, wat betekent dat deze voorwaarde voor afleveren wel mogelijk is.

### **Patiëntgebonden factoren**

Ook voor de patiënt zijn de innameschema's van orale oncolytics complex. Goede instructies, mondeling en schriftelijk, zijn daarom essentieel om toxiciteit te voorkomen en de therapietrouw te bevorderen (Hede, 2009). Soms zullen deze instructies ook gericht moeten worden op de mantelzorgers en thuiszorg.

Begrip rondom het innameschema is maar één van de vele factoren die therapietrouw beïnvloeden. Therapietrouw is daarmee een zelfstandige factor van belang voor de medicatieveiligheid. Immers, het niet of anders innemen van het orale oncolyticum kan leiden tot schade bij de patiënt en betreft daarom een medicatiefout. Er bestaan twee soorten therapietrouw, namelijk 'persistence' (het blijven gebruiken van een geneesmiddel zolang dat nodig is) en 'adherence' (het juist innemen van het geneesmiddel, dus geen giften overslaan of dubbel nemen). Beide soorten zijn relevant bij het gebruik van orale oncolytics, zoals in tabel 1 te zien is (Hohneker *et al*, 2011).

*Tabel 1. 'Persistence' en 'adherence' bij orale oncolytica (uit Hohneker et al, 2011).*

	'persistence'	'adherence'
imatinib	41-56%	89%
letrozol	77%	54%
anastrozol		50-78%
tamoxifen	65-83%	77-80%
aromatase remmers	93%	
capecitabine		97%

Interventies gericht op verbetering van therapietrouw betreffen technische oplossingen, gedragsbeïnvloeding, voorlichting en een combinatie van die zaken (zogenaamde complexe interventies) (Van Dulmen *et al.*, 2007). Effectieve interventies kunnen in al die vier deelgebieden gevonden worden, maar vooral de complexe interventies lijken effectief (Haynes *et al.*, 2008). Een review van de literatuur over therapietrouw-interventies specifiek bij ouderen geeft aan dat voorlichting relatief weinig effect sorteert, terwijl technische oplossingen beter lijken te werken (Schlenk *et al.*, 2008). Voorbeelden van technische oplossingen zijn het afleveren van geneesmiddelen in een weekdoos voor ondersteuning bij het handhaven van de juiste innametijdstippen, en 'real-time monitoring' via de computer. Bij dat laatste wordt gebruik gemaakt van een speciale medicijndoos, die een signaal via het GSM-netwerk geeft bij openen. Indien de doos niet geopend wordt binnen een vooraf afgesproken tijdsinterval rondom het gewenste tijdstip van doseren, wordt een SMS-bericht gestuurd naar de patiënt (Vervloet *et al.*, 2011). Essentieel voor gebruik van weekdozen en 'real-time monitoring' is dat de orale oncolytica in stripverpakking beschikbaar zijn, aangezien het uitzetten van losse tabletten in weekdozen op ARBO-bezwaren stuit.

### Leren van fouten

Veel medicatiefouten met orale oncolytica blijken bijzonder hardnekkig. Ook hier is methotrexaat weer een erg goed voorbeeld. Fouten in de dosering waarbij de wekelijkse dosering met de dagelijkse wordt verwisseld komen al tientallen jaren voor. Een ander voorbeeld vergt weer een uitstapje naar de intraveneuze oncolytica en wel naar vincristine. Dit middel is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze toediening, maar het zit regelmatig in behandelingschema's waarbij bepaalde oncolytica juist intrathecaal moeten worden toegediend. Al 40 jaar lang treden zo af en toe verwisselingen op, waarbij vincristine intrathecaal wordt toegediend, veelal met fatale afloop (Noble

en Donaldson, 2011). Een mogelijke systeemoplossing is het uitsluitend toedienen van vincristine via infuus, waarbij de afdeling infuuszakjes in plaats van spuitjes aangeleverd krijgt van de apotheek. Kennelijk zijn we echter onvoldoende in staat om dit soort fouten en mogelijke systeemoplossingen met elkaar te delen. Door medicatiefouten centraal, i.e. nationaal of internationaal, te registreren en te analyseren, en alle deelnemers aan zo'n centraal meldsysteem te waarschuwen bij het optreden van een ernstige medicatiefout, kan beter geleerd worden van elkaars fouten. In Nederland wordt hierin voorzien door de Centrale Medicatie-incidenten Registratie.

## CMR

Omdat landelijk aggregeren van de meldingen van medicatiefouten de nodige voordelen biedt, besloot de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) om een Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR) op te zetten. Het doel van de CMR is om zoveel mogelijk medicatiegerelateerde meldingen (Meldingen Incidenten Patiëntenzorg; MIP) uit Nederlandse ziekenhuizen te verzamelen en vervolgens te classificeren op soort fout, ernst van de fout, oorzaak van de fout en bij de fout betrokkenen. De CMR biedt zorgverleners de mogelijkheid om collegae op de hoogte te stellen van alarmerende, medicatiegerelateerde (bijna-) incidenten, doordat gemelde fouten door de deelnemende ziekenhuizen zelf kunnen worden aangemerkt als 'alert'. Criteria voor het melden van een (bijna-) incident als 'alert' zijn de kans op herhaling, de (potentiële) schade aan de patiënt en de nieuwswaarde. Bij binnenkomst van een 'alert' zal een expertgroep de fout analyseren en beoordelen of verspreiding nodig wordt geacht. Bij verspreiding van een 'alert' wordt tevens informatie gegeven over hoe de fout op heeft kunnen treden, over de verdere achtergrond en over preventieve maatregelen om herhaling van de fout te voorkomen. Voordat daadwerkelijke verspreiding plaatsvindt zal met de melder contact worden opgenomen over het akkoord bevinden van de totale inhoud van de 'alert'.

Al snel deden veel ziekenhuizen mee en van 2006 tot 2010 zijn meer dan 17.000 meldingen van medicatiefouten verzameld. Het was mogelijk om via een 'web-based' formulier fouten te melden en het eigen MIP-systeem van het ziekenhuis kon hieraan gekoppeld worden. In deze periode zijn ook 13 'alert'-meldingen uitgebracht, waaronder een tweetal 'alert'-meldingen over methotrexaat in 2006. Om de implementatiegraad van de aanbevelingen na te gaan is in 2009 een onderzoek uitgevoerd voor 'alert'-meldingen van methotrexaat, intraveneus fosfaat en glucose 50%. Het onderzoek is uitgevoerd bij 33 ziekenhuizen en is nog niet gepubliceerd.

Het bleek dat de methotrexaataanbevelingen in vrijwel alle ziekenhuizen voor een belangrijk deel waren geïmplementeerd, maar de aanbevelingen van de andere 'alerts' veel minder. Dit verschil kan veroorzaakt zijn door de nadruk van de herhaalde 'alert' meldingen rondom methotrexaat, namelijk tweemaal vanuit de CMR en aanvullend ook nog vanuit de Inspectie voor de Gezondheidszorg. In elk geval laat het onderzoek zien dat de 'alert'-meldingen met de aanbevelingen zeker zin kunnen hebben. Vanwege het succes van de CMR in ziekenhuizen is in 2010 het project REMEDIE (Registratie en Evaluatie van Medicatie Incidenten in de Eerste lijn) gestart, waarin de CMR is uitgerold naar openbare apotheken, apotheekhoudende huisartsen en GGZ-instellingen. Inmiddels doen 93 ziekenhuizen (100%), 1098 openbare apotheken (55%) en 6 GGZ-instellingen mee en vindt een 'pilot' onder apotheekhoudende huisartsen plaats. Dit gaat om aanmeldingen bij de CMR; het aantal actieve melders loopt daarbij achter met 32% bij de ziekenhuizen en 11% bij de openbare apotheken. Ook in de uitgebreide CMR vindt het melden nog steeds 'web-based' plaats (zie figuur 2 voor het openingsscherm) en is koppeling met MIP-systemen mogelijk.

**MedicatieVeiligheid.info**

Home Werkinstructie Meldformulier Eigen meldingen Alertmeldingen Import Rapportages Wijzig wachtwoord Uitloggen

U ziet hieronder een door u geselecteerde CMR Melding.

Deze CMR Melding is nog niet verzonden. U kunt de gegevens nog aanpassen en aanvullen. Indien u het CMR Meldformulier volledig heeft ingevuld, kunt u de melding definitief maken en verzenden door op de knop "Opslaan & verzenden" (onder het CMR Meldformulier) te klikken.

[Terug naar overzicht](#)

**Algemene informatie**

Nummer zorgaanbieder	Marnix (Openbare apotheek)	
CMR meldingsnummer	228	
Datum incident	20-01-2010 (dd-mm-iiij)	CMR1
Lokaal meldingsnummer		CMR2
Kenmerk melder		CMR3

**Gegevens patient**

Geboortjaar		CMR4
geslacht	<input type="radio"/> man <input type="radio"/> vrouw	CMR5

**Incident of klacht**

*Figuur 2. Openingsscherm 'web-based' meldformulier Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR).*



Sinds de uitbreiding van de CMR in maart 2010 is 21 keer een medicatiefout van een oraal oncolyticum gemeld. Dit betrof 7 meldingen van methotrexaat en 7 meldingen van capecitabine. De overige 7 meldingen betroffen topotecan, fludarabine, mercaptopurine, melfalan, hydroxyureum, cyclofosfamide en erlotinib. Het ging om 7 voorschrijffouten, 6 fouten in de medicatiebewaking, 5 afleverfouten, 3 toedienfouten en 1 fout bij de overdracht.

Op basis van deze fouten zijn al weer drie alertmeldingen rondom (orale) oncolyticsa verspreid, waaronder de eerder vermelde melfalanmelding. Deze en alle eerdere meldingen van medicatiefouten bij orale oncolyticsa hebben geleid tot het opstellen van een notitie 'Aanbevelingen orale oncolyticsa' door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), NVZA en de Nederlandse Vereniging voor Poliklinische Farmacie (NVPF) ([http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza\\_remedie/docs/Aanbevelingen\\_orale\\_oncolyticsa\\_jan\\_2011\\_DEF.pdf](http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza_remedie/docs/Aanbevelingen_orale_oncolyticsa_jan_2011_DEF.pdf)). Deze aanbevelingen bestaan uit algemene aanbevelingen en aanbevelingen specifiek gericht op openbaar apothekers, ziekenhuisapothekers en op de overdracht. Bij de aanbevelingen hoort een checklist, waarmee iedereen snel kan controleren of het eigen systeem voldoende ingericht is voor een veilige omgang met orale oncolyticsa ([http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza\\_remedie/docs/Checklist\\_aanbevelingen\\_orale\\_oncolyticsa.pdf](http://www.medicatieveiligheid.info/websites/nvza_remedie/docs/Checklist_aanbevelingen_orale_oncolyticsa.pdf)). Veel van de in dit artikel behandelde systeemfouten en oplossingen komen terug in de notitie en checklist.

## Conclusie

Medicatiefouten komen relatief veel voor bij orale oncolyticsa en kunnen plaatsvinden in alle stappen van het distributieproces, van voorschrijven via overdracht en afleveren tot toedienen. Belangrijke oorzaken liggen in naamgeving en verpakking, software van voorschrijf- en afleversystemen, overdracht, patiëntgebonden factoren zoals therapietrouw en het onvoldoende leren van elkaars fouten. Om dat laatste te verbeteren is in Nederland de Centrale Medicatie-incidenten Registratie opgericht, welke onder andere via 'alert'-meldingen deelnemers waarschuwt voor ernstige medicatiefouten en aanbevelingen doet voor het voorkomen ervan. Dergelijke 'alert'-meldingen voor methotrexaat blijken tot goede implementatie van de aanbevelingen geleid te hebben.

Andere systeemoplossingen zijn het verbeteren van de naamgeving en van de verpakking, zodat deze minder lijken op die van andere producten, het verplicht stellen van stripverpakking, het verbeteren van de software of het formuleren van



veilige 'work-arounds', het zorgen voor een goede overdracht van bewaking op interacties en van indicatie en behandelprotocollen, en tenslotte therapietrouw-verbeterende toepassingen zoals weekdozen. Dit soort aanbevelingen is na te lezen in de KNMP-NVZA-NVPF notitie. Door deze in het eigen systeem te implementeren kan de zorg rondom orale oncolytica zo veilig mogelijk gemaakt worden.

## Referenties

- Bartel SB.** Safe practices and financial considerations in using oral chemotherapeutic agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64(suppl.5): S8-14.
- Van den Bemt PMLA, van den Broek S, van Nunen AK, Harbers JBM, Lenderink AW.** Effect of medication reconciliation performed by pharmacy technicians on medication discrepancies at the time of pre-operative screening. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 868-74.
- Cheung KC, Bouvy ML, De Smet PAGM.** Medication errors: the importance of safe dispensing. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 676-80.
- Cheung KC, van den Bemt PMLA, Toringa MLJ, Tamminga RYJ, Pieters R, de Smet PAGM.** Erroneous exchange of asparaginase forms in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e109-13.
- Van Dulmen S, Sluijs E, Van Dijk L., De Ridder D, Heerdink R, Bensing J.** Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 55/ doi 10.1186/1472-6963-7-55.
- Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, Rothschild JM, Leape LL, Bates DW.** Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer* 2005; 104: 2477-83.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X.** Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, issue2. Art.No: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.
- Hede K.** Increase in oral cancer drugs raises thorny issues for oncology practices. *JNCI* 2009; 101: 1534-6.
- Hohneker J, Shah-Mehta S, Brandt PS.** Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment. *J Oncol Pract* 2011; 7: 65-7.
- Jones DG, Crane VS, Trussell RG.** Automated medication dispensing: The ATC 212 system. *Hosp pharm* 1989; 24: 604-10.
- Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, Egberts ACG, Van Hengstum MJJM, Van den Bemt PMLA.** The effect of medication reconciliation with and without patient

counseling on the number of pharmaceutical interventions among patients discharged from the hospital. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1001-10.

**Kenagy JW, Stein GC.** Naming, labeling and packaging of pharmaceuticals. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 2033-41.

**Klein EG, Santora JA, Pascale PM, Kitrenos JG.** Medication cart-filling time, accuracy, and cost with an automated dispensing system. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1193-6.

**KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, red.** *Oncolytica-interacties* 2010. Delft: Thieme MediaICT, 2010.

**Kovacic L, Chambers C.** Look-alike, sound-alike drugs in oncology. *J Oncol Pharm Practice* 2010; 17: 104-18.

**Kratz K, Thygesen C.** A comparison of the accuracy of unit dose cart fill with the Baxter ATC-212 computerized system and manual filling. *Hosp Pharm* 1992; 27: 19-21.

**Van Leeuwen RWE, Swart EL, Boom FA, Schuitemaker MG, Hugtenburg JS.** *PW Wetensch Platf* 2010; 4: 99-103.

**Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M.** Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer* 2009; 124: 722-8.

**Noble DJ, Donaldson LJ.** Republished paper: The quest to eliminate intrathecal vincristine errors: a 40-year journey. *Postgrad Med J* 2011; 87: 71-4.

**Oswald S, Caldwell R.** Dispensing error rate after implementation of an automated pharmacy carousel system. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 1427-31.

**Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM, et al.** Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med* 2006; 145: 426-34.

**Reason J.** Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-70.

**Schulmeister L.** Look-alike, sound-alike oncology medications. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10: 35-41.

**Schlenk EA, Bernardo LM, Organist LA, Klem ML, Engberg S.** Optimizing medication adherence in older patients: a systematic review. *J Clin Outcomes Manag* 2008; 15: 595-606.

**Schwappach DLB, Wernli M.** Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care* 2010; 19: 285-92.

**Taylor JA, Winter L, Geyer LJ, Hawkins DS.** Oral outpatient chemotherapy medication errors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107: 1400-6.

**Vervloet M, van Dijk L, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, Bouvy ML, de Bakker DH.**

Improving medication adherence in diabetes type 2 patients through Real Time Medication Monitoring: a randomised controlled trial to evaluate the effect of monitoring patients' medication use combined with short message service (SMS) reminders. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 5.

**Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, Usmani GN, Baer D, Gurwitz JH.** Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol* 2009; 27: 891-6.

**Weingart SN, Spencer J, Buia S, Dubcombe D, Singh P, Gadkari M, Connor M.** Medication safety of five oral chemotherapies: a proactive risk assessment. *J Oncol Pract* 2011; 7: 2-6.

**Zhan C, Hicks RW, Blanchette CM, Keyes MA, Cousins DD.** Potential benefits and problems with computerized prescriber order entry: analysis of a voluntary medication error-reporting database. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 353-8.

