

Het oncologie formularium

Een praktische leidraad

**2e
editie**

onder redactie van:
Prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven
Dr. E. Lubbers



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Dr. ir. J. van der Hoeven

Dr. E. Lubbers

Het oncologie formularium

Onder redactie van:

Dr. ir. J. van der Hoeven

Dr. E. Lubbers

Het oncologie formularium

Een praktische leidraad

tweede, geheel herziene editie



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Houten 2015

ISBN 978-90-368-0625-1

© Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media BV, 2015

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet j^o het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Samensteller(s) en uitgever zijn zich volledig bewust van hun taak een betrouwbare uitgave te verzorgen. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor drukfouten en andere onjuistheden die eventueel in deze uitgave voorkomen.

Ontwerp omslag: Studio Bassa, Culemborg

Automatische opmaak: Pre Press Media Groep, Zeist

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

www.bsl.nl

Voorwoord bij de tweede editie

Elke huisarts, elke specialist, in welke discipline dan ook, komt in zijn leven met kanker in aanraking. Ook elke leek maakt in zijn directe omgeving kanker mee. Om deze reden werd drie jaar geleden in de formulariumreeks het onderwerp oncologie opgenomen. Het voorzag duidelijk in een behoefte. In de behandeling van kanker volgen de ontwikkelingen elkaar snel op. Daarom is *Het oncologie formularium* nu geactualiseerd. De huidige kennis betreffende de diverse vormen van kanker wordt in het compendium compact beschreven. Naast een aantal algemene hoofdstukken betreffende de incidentie van de verschillende kanker-soorten, oorzaken en diagnostiek en de behandeling van kanker, waarbij ingegaan wordt op de principes van chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, hormonale therapie en doelgerichte therapie (*targeted therapy*), komen de belangrijkste tumorsoorten ter sprake. In de opbouw van de hoofdstukken is zo veel mogelijk uniformiteit nagestreefd. Naast de incidentie, oorzaken en erfelijke factoren, klachten en specifieke diagnostiek komen de behandelmogelijkheden aan bod. Speciale aandacht is gegeven aan de prognose en het beloop indien geen curatie te bereiken valt. In zoverre specifiek wordt ook op de palliatieve mogelijkheden ingegaan. De hoofdstukken worden afgesloten met een overzicht van de kernpunten, waardoor een snelle oriëntatie mogelijk wordt.

De redactie is erin geslaagd auteurs aan te trekken die op de door hen besproken onderwerpen een specifieke expertise hebben opgebouwd. In de redactie bewaakte een huisarts de inhoud, zodat die niet te gedetailleerd of te specialistisch is geworden. Dit heeft geleid tot heldere hoofdstukken, ideaal

geschikt om snel in de problematiek van een bepaalde kankersoort thuis te raken.

Het formularium is in eerste instantie geschreven als een naslagwerk voor huisartsen, maar ook andere professionals die zich direct of indirect met de zorg voor patiënten met kanker bezighouden, kunnen er hun voordeel mee doen. Ook in de medische opleiding en in de beroepsopleiding tot huisarts kan dit boekwerkje zijn vruchten afwerpen.

De redactie wil alle auteurs hartelijk danken voor hun medewerking. Ten slotte heeft de redactie haar inhoudelijke werk alleen kunnen doen omdat alle organisatorische werkzaamheden op een uitstekende wijze door de projectcoördinator, drs. Hester Presburg, werden uitgevoerd.

Lijst van redacteuren en auteurs

Redactie

Prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven

internist-oncoloog, hoofd afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Drs. E. Lubbers

huisarts, Uithoorn

Auteurs

Mw. drs. M.H.M.E. Anten

neuro-oncoloog, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

Prof. dr. P. Baas

longarts-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Prof. dr. M.J. van den Bent

neuro-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. A. Bex

uroloog-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Dr. J.A. Burgers

longarts-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Dr. O.R.C. Busch

chirurg-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. E.C.C. Cauberg

uroloog i.o., Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. F. van Coevorden

chirurg-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Prof. dr. C.M.F. Dirven

neurochirurg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. F.A.L.M. Eskens

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Dr. A. van der Gaast

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Mw. dr. M.J.P. Gerritsen

dermatoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Prof. dr. W.R. Gerritsen

internist-oncoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Prof. dr. D.J. Gouma

chirurg-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. T.M. van Gulik

chirurg-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. J.B.A.G. Haanen

internist-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Dr. F.J.A. van den Hoogen

keel-, neus- en oorarts, Radboud UMC, Nijmegen

Mw. dr. A. Jager

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Dr. J.J.W.M. Janssen

internist-hematoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. dr. M.J.A. de Jonge

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Mw. dr. M.J. Kersten

internist-hematoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. dr. L.B. Koppert

chirurg-oncoloog, klinisch epidemioloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Prof. dr. J.J.B. van Lanschot

gastro-intestinale chirurg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. M.E. van Leerdam

Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Mw. Prof. dr. T.P. Links

internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Prof. dr. M.A.W. Merks

kaakchirurg, Radboud UMC, Nijmegen

Mw. dr. R.T. Netea-Maier

internist-endocrinoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Dr. M.C. Pasch

dermatoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Dr. R. Raaymakers

uroloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

Prof. dr. Th.M. de Reijke

uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. drs. C.M. van Rij

radiotherapeut-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. J.J.M.C.H. de la Rosette

uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. M.M. van Rossum

dermatoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Mw. dr. C. Seynaeve

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Prof. dr. S. Sleijfer

internist-oncoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Mw. dr. M.C.W. Spaander

maag-, darm- en leverarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. T. Tuytten

uroloog-oncoloog, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

Prof. dr. R.H.M. Verheijen

gynaecoloog-oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Mw. dr. C.G. Verhoef

radiotherapeut-oncoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Dr. B.P.L. Wijnhoven

gastro-intestinaal chirurg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. J.W. Wilmink

internist-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. J.H.W. de Wilt

chirurg-oncoloog, Radboud UMC, Nijmegen

Mw. dr. J.M. Zijlstra-Baalbergen

internist-hematoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Prof. dr. S. Zweegman

internist-hematoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Inhoud

1	Algemene aspecten van kanker en principes van systemische antikankerbehandeling	1
	<i>Dr. F.A.L.M. Eskens, dr. M.J.A. de Jonge, prof. dr. S. Sleijfer en prof. dr. W.R. Gerritsen</i>	
2	Longkanker	39
	<i>Prof. dr. P. Baas en dr. J.A. Burgers</i>	
3	Colorectaal carcinoom	57
	<i>Prof. dr. J.H.W. de Wilt en dr. M.E. van Leerdam</i>	
4	Mammacarcinoom	75
	<i>Dr. A. Jager, dr. L.B. Koppert en dr. C. Seynaeve</i>	
5	Huidtumoren	91
	<i>Dr. M.M. van Rossum, dr. M.C. Pasch, prof. dr. W.R. Gerritsen, dr. C.G. Verhoef en dr. M.J.P. Gerritsen</i>	
6	Prostaatkanker	109
	<i>Drs. T. Tuytten en dr. R. Raaijmakers</i>	
7	Blaascarcinoom	141
	<i>Dr. E.C.C. Cauberg, prof. dr. J.J.M.C.H. de la Rosette en prof. dr. Th.M. de Reijke</i>	
8	Schildkliercarcinoom	161
	<i>Dr. R.T. Netea-Maier en prof. dr. T.P. Links</i>	
9	Cervixcarcinoom, endometriumcarcinoom en ovariumcarcinoom	173
	<i>Prof. dr. R.H.M. Verheijen</i>	
10	Niercelcarcinoom	193
	<i>Prof. dr. J.B.A.G. Haanen en dr. A. Bex</i>	

11	Slokdarmcarcinoom	203
	<i>Dr. B.P.L. Wijnhoven, dr. A. van der Gaast, drs. C.M. van Rij, dr. M.C.W. Spaander en prof. dr. J.J.B. van Lanschot</i>	
12	Maagcarcinoom	215
	<i>Dr. B.P.L. Wijnhoven, dr. A. van der Gaast, drs. M.C.W. Spaander en prof. dr. J.J.B. van Lanschot</i>	
13	Pancreascarcinoom	231
	<i>Prof. dr. D.J. Gouma, dr. O.R.C. Busch, dr J.W. Wilmink en prof. dr. T.M. van Gulik</i>	
14	Tumoren van de galwegen	243
	<i>Prof. dr. D.J. Gouma, prof. dr. O.R.C. Busch, dr J.W. Wilmink en prof. dr. T.M. van Gulik</i>	
15	Hoofd-halstumoren	251
	<i>Prof. dr. M.A.W. Merkx en dr. F.J.A. van den Hoogen</i>	
16	Hersentumoren	269
	<i>Drs. M.H.M.E. Anten, prof. dr. C.M.F. Dirven en prof. dr. M.J. van den Bent</i>	
17	Leukemie	307
	<i>Dr. J.J.W.M. Janssen</i>	
18	Multipel myeloom en lymfoplasmocytoid lymfoom ...	325
	<i>Prof. dr. S. Zweegman en dr. M.J. Kersten</i>	
19	Lymfomen	349
	<i>Dr. J.M. Zijlstra-Baalbergen</i>	
20	Wekedelentumoren	361
	<i>Dr. F. van Coevorden</i>	
21	Gastro-intestinale stromaceltumoren	375
	<i>Dr. F. van Coevorden</i>	

Bijlagen

Bijlage 1	388
Bijlage 2	389
Geneesmidelenoverzicht	390
Register	407

Algemene aspecten van kanker en principes van systemische antikankerbehandeling


Dr. F.A.L.M. Eskens, dr. M.J.A. de Jonge, prof. dr. S. Sleijfer en prof. dr. W.R. Gerritsen

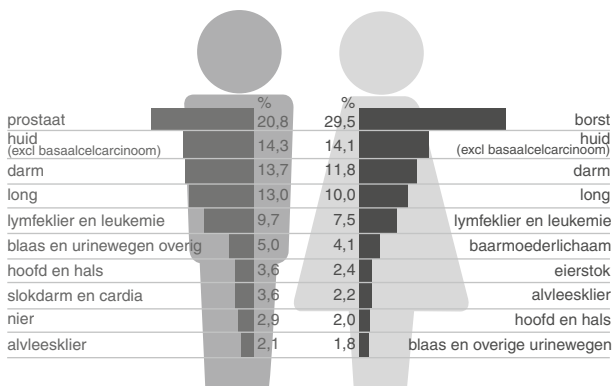
1.1 Algemene aspecten van kanker

Een kwaadaardig gezwel wordt gekenmerkt door ongebreidelde groei met invasie in normaal weefsel plus de eigenschap zich te kunnen verspreiden naar andere plaatsen in het lichaam. Deze verspreiding van kankercellen kan verlopen via de lymfeklieren of via de bloedbaan, waardoor uitzaaiingen kunnen ontstaan in vitale organen zoals lever, longen en botten enzovoort.

Kanker is vooral een ziekte van de oudere mens; hoe hoger de leeftijd, hoe groter de kans op het krijgen van kanker. In Nederland wordt 70% van alle nieuwe gevallen gediagnosticeerd bij mensen boven de 60 jaar. De vergrijzing van de Nederlandse bevolking maakt dat artsen steeds vaker geconfronteerd worden met patiënten met de diagnose kanker. Bij ongeveer 10-15% van de kankerpatiënten wordt later nog een tweede vorm van kanker vastgesteld.

Het vaststellen van kanker op een leeftijd boven de 60 jaar maakt dat we vaak te maken hebben met patiënten met comorbiditeit. Dit bepaalt vaak ook de keuzen voor therapie van kanker.

De meest voorkomende vormen van kanker in Nederland zijn weergegeven in  figuur 1.1. Bij mannen komt kanker iets frequenter voor dan bij vrouwen, met een incidentie van 5,3 per 1.000. Bij mannen ziet men vooral prostaatkanker, gevolgd door huidkanker, darmkanker en longkanker. Huidtumoren (niet-melanoom en mela-

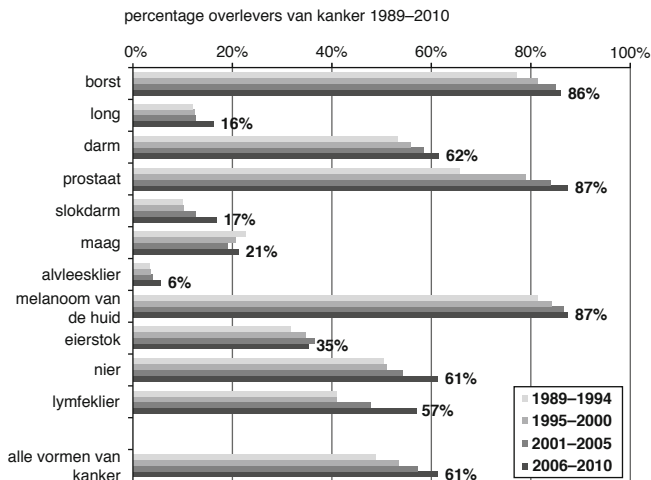


■ **Figuur 1.1** Relatief aandeel en rangorde van de tien meest voorkomende vormen van kanker bij mannen en vrouwen in 2013.

Bron: Integraal Kankercentrum Amsterdam (IKNL).

noom) komen vaak voor bij zowel mannen als vrouwen. Bij vrouwen is de incidentie 4,8 per 1.000. De meest voorkomende kankers bij vrouwen zijn borstkanker, dikkedarmkanker en longkanker.

Patiënten hebben de neiging om alle soorten kanker op een hoop te gooien en hebben de vrees dat elke kanker eindigt met de dood. De getallen van de vijfjaarsoverleving zoals weergegeven door het Integraal Kankercentrum Nederland (■ figuur 1.2) laten echter zien dat dit voor veel tumorsoorten niet het geval is. Zeer veel tumoren hebben een vijfjaarsoverleving van meer dan 50%, wat inhoudt dat meer dan 50% van de patiënten vijf jaar na de primaire behandeling van hun kanker nog in leven is. ■ Figuur 1.2 illustreert ook de veranderingen in overleving in de loop van vijftien jaar. Voor de meeste kankers neemt de overleving toe met enkele procenten. Een toename in overleving van meer dan 10% wordt gezien bij kankers van strottenhoofd, borst en prostaat. De verbeterde overleving is



■ **Figuur 1.2** Relatieve vijfjaarsoverleving naar lokalisatie en periode van diagnose.

Bron: IKNL 2013

het gevolg van het vroeger stellen van de diagnose en verbeterde behandelopties.

Bij een gezondere levensstijl (niet roken, gematigd gebruik van alcohol (max. 2 E/dag), meer bewegen en minder overgewicht) zou de incidentie met 40-60% kunnen verminderen.

1.2 Ontstaan van kanker

Elke cel in ons lichaam bezit hetzelfde genenpakket, maar niet alle genen worden geactiveerd. Welke genen tot expressie komen, hangt af van waar de cel zich bevindt (bijvoorbeeld lever, long, hersenen). Een huidcel deelt heel snel (elke twee weken), terwijl een hersencel

bijna niet deelt. Daarnaast bepaalt de omgeving van de cel ook mede het gedrag van de cel. De omgeving maakt vaak groeifactoren die weer binden aan een cel en zo het gedrag van de cel bepalen. Het proces van celdeling is nauwkeurig gereguleerd; er worden net zoveel cellen vervangen als er doodgaan. Bij het regulatieproces zijn drie soorten genen betrokken: oncogenen, suppressorgenen en DNA-reparatiegenen. Kanker ontstaat doordat er mutaties optreden in het DNA die doorgegeven worden aan de dochtercellen. Mutaties in oncogenen zetten cellen aan tot ongebreidelde deling, suppressorgenen onderdrukken de vorming van kanker en mutaties heffen de remming op. De DNA-reparatiegenen zorgen voor herstel van mutaties. Zeer regelmatig vinden er mutaties plaats en deze worden weer effectief gerepareerd. Bij de meeste vormen van kanker moeten er meer dan vijf genen veranderd zijn voordat een tumor gaat groeien.

Mutaties in genen kunnen ontstaan door schadelijke agentia zoals bestraling, chemische stoffen, maar vooral door genotmiddelen zoals tabak, alcohol en voeding. De schattingen zijn dat 30% van de kankers worden veroorzaakt door verkeerde voeding (inclusief alcohol), en 25% door roken. Een huisarts is als geen ander op de hoogte van de levensstijl van mensen in zijn praktijk en goede voorlichting hierover zou kunnen helpen om kanker te voorkomen!

1.3 Opsporen van kanker

Er zijn geen specifieke symptomen die wijzen op kanker. Dit is de valkuil voor elke huisarts/specialist, want bijna elke kankerpatiënt vraagt of de diagnose kanker niet eerder gesteld had kunnen worden. Een logische en terechte vraag van de kant van de patiënt, die niet weet dat een gezwel zich in vele maanden ontwikkelt en vreest dat elke dag uitstel van behandeling leidt tot een grotere kans op het ontstaan van uitzaaiingen. Het belangrijkste onderzoek is en blijft de anamnese. Vandaar dat de huisarts een zeer belangrijke rol speelt, omdat hij op basis van de anamnese het beste de afweging

kan maken van mogelijke symptomen wijzend op een kanker. We vragen nog speciale aandacht voor de volgende symptomen bij jongere patiënten omdat deze populatie zich regelmatig met verder gevorderde kanker presenteert bij de specialist:

- onbegrepen hoofdpijn, misselijkheid/braken, in de ochtend of neurologische uitval; deze symptomen kunnen wijzen op een hersentumor;
- blijvende hoest of heesheid, eventueel met hemoptoë; heesheid kan veroorzaakt worden door een gezwel op de stemband of door een druk op de nervus recurrens die in het mediastinum loopt. Langdurig hoesten, vooral in combinatie met hemoptoë, kan wijzen op longkanker;
- slikklachten; niet goed passeren van voedsel kan wijzen op een slokdarmcarcinoom of maagcarcinoom;
- maagklachten niet-reagerend op maagzuurremmers verdienen nadere diagnostiek;
- verandering aan moedervlekken of jeuk of bloedingen; verdient aandacht en een biopsie;
- veranderingen in de huid; schilferend plekje of verhevenheid kan wijzen op basaalcelcarcinoom en bij twijfel is een verwijzing naar een dermatoloog aangewezen;
- knobbel in de borst; hoewel de meeste zwellingen goedaardig zijn, moet een analyse bestaan uit lichamelijk onderzoek, mammografie en eventueel echografie en een biopsie op basis van anamnese en onderzoek;
- vergrote, niet-pijnlijke lymfeklieren kunnen wijzen op een lymfoom of een locoregionaal gemetastaseerde tumor, verwijzing naar een hematoloog is meestal aangewezen;
- vergrote zaadbal; weinig mannen melden spontaan een vergrote zaadbal! Echter, bij elke verdenking van een veranderde grootte verdient een verwijzing naar de uroloog aanbeveling;
- ongewoon vaginaal bloedverlies of abnormale afscheiding kan wijzen op een tumor in vagina, baarmoederhals of baarmoeder zelf, bij twijfel over oorzaak verwijzen naar gynaecoloog;

- toegenomen buikomvang kan wijzen op ascites, welke diagnose door lichamelijk onderzoek of echografie vastgesteld kan worden;
- blijvende verandering in de stoelgang zonder duidelijke aanleiding of ongewoon bloedverlies en/of slijm bij de ontlasting kan wijzen op dikkedarmkanker en is reden voor doorverwijzing voor een coloscopie;
- urinewegproblemen bij mannen wijzen meestal op een goedaardige vergroting van de prostaat, maar aanvullend digitaal rectaal onderzoek van de prostaat en een PSA-bepaling kunnen helpen om de diagnose prostaatkanker te stellen. Bedenk dat 25% van de prostaatkankers wordt vastgesteld bij een normaal PSA;
- onbegrepen gewichtsverlies is altijd een alarmsymptoom voor nader onderzoek;
- onbegrepen, langdurige zwelling na sporttrauma; een sporttrauma maakt plotseling duidelijk dat er een pijnlijke zwelling is die maar niet weggaat. Vooral nachtelijke pijn moet een waarschuwing zijn dat er meer aan de hand is;
- een bottumor of een wekedelentumor heeft een veel betere prognose indien hij kleiner is dan 5 cm, vandaar dat snelle diagnostiek veel winst kan opleveren.

1.4 Stadiëring

Als de diagnose kanker gesteld is, moet het stadium van de ziekte worden vastgesteld; in vakjargon wordt veelal over stadiëring gesproken. Pas als weefselonderzoek een diagnose heeft opgeleverd en met het stadiëringsonderzoek de uitgebreidheid van de tumor is vastgesteld, kan een behandelplan worden opgesteld. De stadiëring vindt plaats volgens de TNM-classificatie; de T staat voor tumor-grootte, de N voor het aantal positieve lymfeklieren en de M voor metastasen op afstand. De gevoeligheid van onderzoeken verschilt nogal; lichamelijk onderzoek is minder gevoelig dan een echografie;

een CT-scan of MRI is het gevoeligst. Een PET-scan (radio-isotopenonderzoek met vooral glucose) geeft weer meer informatie en is nu standaard voor de stadiëring van bijvoorbeeld longkanker. Bedenk dat de moderne apparaten steeds minder belastend zijn. Een goede stadiëring is essentieel en er lijkt zich een tendens te ontwikkelen dat voorafgaande aan de primaire behandeling van een patiënt de gegevens van het weefselonderzoek en het stadiëringsonderzoek multidisciplinair (door een team waarin in ieder geval de orgaanspecialist, patholoog, radioloog, chirurg-oncoloog, internist-oncoloog en radiotherapeut zitting hebben) besproken worden en de patiënt daarna een advies over de voorgenoemde behandeling krijgt. De chirurgische en radiotherapeutische aspecten van de behandeling worden besproken in de hoofdstukken over specifieke tumoren. Hier gaan we nu de specifieke aspecten bespreken van systemische therapie, die veelal door de internist-oncoloog wordt toegediend.

1.5 Systemische behandeling van kanker

Voor veel patiënten zal op enig moment een behandeling met systemisch toe te dienen antikankermiddelen aan de orde zijn. De doelstelling van deze behandeling kan heel divers zijn. Wanneer een dergelijke behandeling plaatsvindt in aansluiting op of voorafgaand aan chirurgie waarbij de tumor volledig is of wordt verwijderd, spreekt men van respectievelijk adjuvante of neoadjuvante behandeling. Ook kan deze behandeling, al of niet samen met radiotherapie, als enige modaliteit van behandeling gericht zijn op genezing.

Systemische behandeling kan ook (alleen) gericht zijn op bestrijding van symptomen van ziekte en verlenging van het leven zonder dat genezing nog mogelijk is bij patiënten met gemetastaseerde ziekte. In dit geval spreekt men van palliatieve behandeling. In toenemende mate is systemische antikankerbehandeling een onderdeel van een breder plan van aanpak waarbij ook (op enig moment)

lokale behandelmodaliteiten zoals bestraling en/of operatie gepland kunnen zijn.

De antikankermiddelen die worden toegepast, kunnen globaal worden onderverdeeld in vier groepen:

1. cytotoxische chemotherapie;
2. hormonale therapie;
3. immunotherapie;
4. kankercelspecifieke therapie.

De naamgeving van de laatste groep middelen berust op het gegeven dat deze specifiek aangrijpen op bepaalde receptoren of doelwiteitwitten in de kankercel. De introductie van deze groep middelen heeft geleid tot een grote verandering in de manier waarop naar (uitgezaaide) kanker wordt gekeken; immers niet langer is alleen het bereiken van afname van tumoromvang belangrijk, ook het behalen van langdurige remming van kankergroei met daarbij het behoud van goede kwaliteit van leven is een belangrijke doelstelling geworden van de vaak continu gegeven behandeling met deze middelen. Een aantal van deze middelen vormt nu, alleen of in combinatie met cytotoxische of hormonale therapie, een vast onderdeel van de behandeling van patiënten met kanker.

1.5.1 Cytotoxische chemotherapie

Het basisprincipe van cytotoxische chemotherapie bestaat uit het gegeven dat chemische of organische moleculen snel delende, kwaadaardige cellen beschadigen waardoor een antitumoreffect wordt bereikt. Hoewel chemotherapie effectief is in het doden van tumorcellen, is er slechts een zeer beperkt aantal tumoren dat, indien uitgezaaid, kan worden genezen door een dergelijke behandeling. Voorbeelden hiervan zijn het choriocarcinoom bij de vrouw en testiscarcinoom bij de man. Ook bij hematologische maligniteiten zoals de ziekte van Hodgkin, het non-hodgkinlymfoom en

acute leukemie wordt vaak curatie bereikt met cytotoxische chemotherapie.

De meeste cytotoxische chemotherapeutica zijn chemische substanties (bijvoorbeeld mosterdgas) of moleculen die worden gewonnen uit planten, schimmels en sponzen. Veel ontdekkingen die leidden tot de toepassing van deze stoffen in de behandeling van kanker berustten op toeval; mosterdgas werd in de Eerste Wereldoorlog gebruikt in de loopgraven en bij getroffen soldaten werd atrofie van het lymfatisch systeem, leukopenie en beenmergaplasie vastgesteld. Tijdens en na de Tweede Wereldoorlog werd mosterdgas, een alkylerende stof, daarom verder onderzocht op zijn waarde in de behandeling van hematologische maligniteiten. En tot op de dag van vandaag vormen alkylerende stoffen een essentieel onderdeel van de behandeling van diverse soorten kanker. Een ander voorbeeld is cisplatine. In 1965 werd ontdekt dat stroom door platinaelektroden bacteriële celdeling remde, en in de daaropvolgende periode werd ontdekt dat niet de elektriciteit maar de cisplatine van de elektroden hiervan de oorzaak was. Vervolgens bleek dat cisplatine een duidelijke celdodende werking had, hetgeen uiteindelijk leidde tot de ontwikkeling en toepassing van een van de meest gebruikte chemotherapeutica.

Heden ten dage worden veel nieuwe chemotherapeutica, ook de cytotoxische middelen, specifiek ontworpen en worden bestaande moleculen continu verder ontwikkeld en verbeterd om met name het bijwerkingenprofiel te optimaliseren. Een interessante recente ontwikkeling is de koppeling van cytotoxische chemotherapeutica aan monoklonale antilichamen die gericht zijn op specifieke receptoren van kankercellen. Deze antilichamen functioneren dan als transporter om de cytotoxische middelen zo direct mogelijk in de kankercellen hun werk te laten doen. De eerste van deze zogenaamde antilichaam-geneesmiddelconjugaten vinden nu hun toepassing in de kliniek. Een voorbeeld hiervan is het middel T-DM1, een conjugaat van het antilichaam trastuzumab gekoppeld aan het cytotoxische middel emtansine, dat recent geregistreerd is voor de

1

■ Tabel 1.1 Alkylerende middelen

stikstofmosterdderivaten	chloorambucil cyclofosfamide ifosfamide estramustine melfalan
ethyleeniminederivaat	thiotepa
alkylsulfonzuurderivaat	busulfan
nitrosureumderivaat	lomustine
overige	dacarbazine procarbazine temozolomide

behandeling van patiënten met een HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom na falen op trastuzumabbevattende therapie.

Veel van de gebruikte chemotherapeutica hebben hun aangrijpingspunt op een specifiek onderdeel van de celcyclus, en daarom ligt het voor de hand om diverse (groepen van) chemotherapeutica met elkaar te combineren om zo te komen tot een optimale celdodende werking. In de praktijk worden inderdaad bijna altijd chemotherapiekuren gegeven die bestaan uit twee of meer (soms wel zes!) middelen, die ieder hun eigen specifieke aangrijpingspunt hebben.

Hierna zijn de meest gebruikte cytotoxische chemotherapeutica ingedeeld naar werkingsmechanisme en zullen van de genoemde middelen frequent gebruikte toepassingen en de kenmerkendste bijwerkingen worden beschreven.

■ Alkylerende middelen (■ tabel 1.1)

Deze chemotherapeutica omvatten zowel een groot aantal derivaten van stikstofmosterd als afgeleiden van diverse andere chemische

verbindingen. De stikstofmosterdderivaten vinden hun toepassing bij hematologische maligniteiten zoals het non-hodgkinlymfoom en de ziekte van Hodgkin, Waldenström en het multipele myeloom, en diverse vormen van acute en chronische leukemie. Bij solide tumoren vinden de stikstofmosterdderivaten cyclofosfamide en ifosfamide toepassing bij onder meer de behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom, wekedelentumoren (sarcomen), osteosarcomen, testis- en ovariumcarcinoom, terwijl estramustine wel werd toegepast bij het prostaatcarcinoom, maar in steeds mindere mate gezien de komst van nieuwere en actievere stoffen. Lomustine, procarbazine en temozolomide worden tegenwoordig vooral gebruikt bij de behandeling van primaire hersentumoren, waarbij temozolomide in toenemende mate wordt gecombineerd met bestraling om de effectiviteit hiervan te verbeteren. Dacarbazine wordt vooral toegepast als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd melanoom, maar bij steeds minder patiënten door de opkomst van de kankercelspecifieke middelen en de immunotherapie.

De bijwerkingen van alkylerende middelen bestaan vooral uit hematologische toxiciteit met leukopenie, neutropenie en trombocytopenie. De toxiciteit in andere organen bestaat voornamelijk uit maag-darmklachten met misselijkheid en braken, en moeheid bij langdurige expositie. Hoewel de meeste alkylerende stoffen vooral intraveneus worden toegediend in schema's waarbij er sprake is van een interval tussen de diverse toedieningen, is temozolomide alleen beschikbaar als orale toediening waarbij het langere tijd aaneengesloten wordt toegediend.

■ **Platinaverbindingen** (■ tabel 1.2)

De platinabevattende verbindingen cisplatine, carboplatine en oxaliplatine reageren met DNA, met als belangrijkste effect de vorming van DNA-adducten en -crosslinks die ertoe leiden dat DNA-replicatie en synthese irreversibel worden geblokkeerd en snel delende cellen te gronde gaan.

Cisplatine heeft een ommekeer veroorzaakt in de (curatieve) behandelingsmogelijkheden van het testiscarcinoom en speelt verder

1 **Tabel 1.2** Platinaverbindingen

platinaverbindingen	cisplatine carboplatine oxaliplatine
---------------------	--

een belangrijke rol in de behandeling van diverse tumoren zoals het kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom, ovarium-, cervix- en blaascarcinoom, hoofd-halstumoren, en maag- en slokdarmcarcinoom. Bij alle genoemde indicaties wordt cisplatine meestentijds toegepast in combinaties met diverse andere chemotherapeutica ter optimalisering van de effectiviteit. Gelijktijdige toepassing van cisplatine met bestraling, zoals bij niet-gemetastaseerde hoofd-halskanker of cervixcarcinoom, of in combinatie met lokale warmte (hyperthermie), zoals bij het recidiverend cervixcarcinoom na eerdere radiotherapie, wordt steeds vaker toegepast. Hoewel bij de behandeling van mammacarcinoom cisplatine in de praktijk weinig wordt toegepast, wordt het gebruik van platinaderivaten meer en meer onderzocht in specifieke subgroepen van borstkanker zoals bij tripelnegatief borstkanker (borstkanker met afwezigheid van receptoren voor oestrogenen, progesteron en HER2-neu). Bij de behandeling van colorectaal carcinoom is er geen bewezen indicatie voor het gebruik van cisplatine.

Naast bijwerkingen die in meer of mindere mate bij alle cytostatica worden gezien, zoals hematologische toxiciteit en misselijkheid en braken, wordt cisplatine gekenmerkt door een aantal specifieke bijwerkingen. Een van deze is nefrotoxiciteit, reden waarom de toediening van cisplatine altijd met de nodige voorzorgen (uitvoerende pre- en posthydratatie) gepaard dient te gaan. In de praktijk betekent dit vrijwel altijd dat een toediening van cisplatine dient plaats te vinden tijdens een opname in het ziekenhuis. Naast de nefrotoxiciteit zijn ook schade aan de gehoorszenuw (ototoxiciteit) en schade aan de perifere sensibele zenuwen (neurotoxiciteit) bekende bijwerkingen van cisplatine, waarbij deze bijwerkingen vaker

optreden naarmate er meer en hoger gedoseerde toedieningen hebben plaatsgevonden. De gehoorschade door cisplatine vindt bijna altijd plaats in het gebied van de hoge tonen, waardoor mensen vooral beperkingen ondervinden in het voeren van een gesprek in ruimtes met veel achtergrondgeluid, zoals in cafés of restaurants. Cisplatine is een van de sterkst emetogene stoffen die we kennen. Goed gebruik van anti-emetica is dan ook een integraal onderdeel van de ondersteuning die wordt gegeven tijdens gebruik van cisplatine. Door de introductie van nieuwe anti-emetica zoals de 5HT₃-antagonisten en de neurokinine-1-receptorantagonisten is dit echter een minder groot probleem geworden.

Voor veel van de genoemde indicaties waarvoor cisplatine effectief is, is carboplatine dat ook. Van belang hierbij is echter aan te geven dat voor de in opzet curatieve behandeling van testiscarcinoom duidelijk is aangetoond dat carboplatine minder effectief is dan cisplatine. Slechts bij hoge uitzondering zal bij deze indicatie dan ook gekozen worden voor carboplatine. Omdat carboplatine wordt gekenmerkt door een toxiciteitsprofiel dat over het algemeen als milder wordt beoordeeld dan dat van cisplatine, wordt carboplatine steeds vaker gebruikt voor de palliatieve behandeling van andere kankersoorten. Omdat carboplatine minder schadelijk is voor de nierfunctie dan cisplatine, en pre- en posthydratie niet nodig zijn, kan toediening van carboplatine in principe poliklinisch plaatsvinden, hetgeen voor patiënten een belangrijk voordeel is. Carboplatine wordt met name gekenmerkt door hematologische toxiciteit en is een stuk minder emetogeen dan cisplatine. Goede ondersteuning met anti-emetica is echter ook noodzakelijk bij gebruik van carboplatine. Omdat de klaring van carboplatine vrijwel uitsluitend renaal geschiedt, wordt de dosering van carboplatine bepaald aan de hand van de actuele nierfunctie van de patiënt en niet, zoals bij vrijwel alle andere cytotoxische chemotherapeutica, op basis van het lichaamsoppervlak.

Van de huidige platinaverbindingen is oxaliplatine als laatste in de kliniek geïntroduceerd. Oxaliplatine wordt altijd gecombineerd met 5-fluorouracil of capecitabine vanwege de synergistische wer-

■ Tabel 1.3 Topo-isomeraseremmers

topo-isomerase-II-remmers	etoposide teniposide antibiotica-achtige antracyclines
topo-isomerase-I-remmers	irinotecan topotecan

king van deze combinatie. Oxaliplatine is geregistreerd voor de behandeling van colorectaal carcinoom in één van de genoemde combinaties. Deze combinaties vertonen ook antitumoractiviteit bij andere maligniteiten uitgaande van de tractus digestivus. Ook bij het niet te cureren pancreascarcinoom wordt oxaliplatine gebruikt in combinatie met 5-FU en irinotecan.

Opvallend in het bijwerkingenprofiel van oxaliplatine is de neurotoxiciteit. Deze sensorische toxiciteit met het ontstaan van dove en slapende voeten en vingers is vrijwel altijd beperkend voor het aantal cycli dat kan worden toegediend aan individuele patiënten. Deze klachten worden vaak uitgelokt door expositie aan koude. Verder klagen veel patiënten tijdens het toedienen van oxaliplatine over een koud en pijnlijk gevoel in het verloop van de ader waarin oxaliplatine wordt toegediend. Dit kan deels worden voorkomen door warme omslagen om de arm te leggen tijdens het infuus.

■ Topo-isomeraseremmers (■ tabel 1.3)

Topo-isomerasen zijn enzymen die gecontroleerd breuken aanbrengen in de DNA-keten. Deze breuken zijn nodig voor het ontwinden van het DNA, hetgeen nodig is voor het proces van duplicatie. Topo-isomerasen worden onderscheiden in topo-isomerase type II en I. Remming van topo-isomerase II door epipodofyllotoxinen (etoposide) of door de antibiotica-achtige antracyclines, en van topo-isomerase I door topotecan en irinotecan resulteert in

respectievelijk dubbelstrengs- en enkelstrengs-DNA-breuken waardoor delende cellen te gronde gaan.

Topo-isomerase-II-remmers De klassieke topo-isomerase-II-remmers, zoals etoposide, worden voornamelijk toegepast bij de behandeling van testiscarcinoom (als onderdeel van de BEP-combinatie, die bestaat uit cisplatine, etoposide en bleomycine), (niet-)kleinellig longcarcinomen, neuro-endocriene carcinomen en zogenaamd *small blue round cell sarcomas* zoals ewingsarcomen en embryonale rhabdomyosarcomen. Deze middelen worden altijd in combinatie toegediend. Van etoposide bestaat een intraveneus en een oraal toe te dienen variant, in de praktijk wordt het middel vrijwel altijd intraveneus toegediend. Teniposide vindt vooral toepassing bij de behandeling van hematologische toxiciteiten zoals de ziekte van Hodgkin en het non-hodgkinlymfoom.

De bijwerkingen van de topo-isomerase-II-remmers bestaan vooral uit hematologische toxiciteit en maag-darmbezwaren zoals misselijkheid en braken.

Topo-isomerase-I-remmers De topo-isomerase-I-remmers topotecan en irinotecan worden voornamelijk toegepast bij de behandeling van ovarium- en kleinellig longcarcinoom en bij de behandeling van colorectaal carcinoom. Topotecan en irinotecan kunnen zowel als monotherapie als in combinatie met andere chemotherapeutica worden gegeven. Topotecan kan zowel oraal als intraveneus worden gegeven, maar irinotecan bestaat uitsluitend als intraveneuze formulering.

De bijwerkingen van de topo-isomerase-I-remmers bestaan vooral uit hematologische toxiciteit en misselijkheid en braken. Irinotecan geeft tevens zeer frequent aanleiding tot het optreden van een zogenaamd acuut cholinerg syndroom, dat bestaat uit een combinatie van transpireren, rillerigheid, bloeddrukverlaging, buikkramp en het acuut ontstaan van diarree. Om dit syndroom te voorkomen wordt een subcutane injectie met atropine bij aanvang van de behandeling gegeven. Behalve de acute diarree in het kader

1 ■ **Tabel 1.4** Antimitotische chemotherapeutica

vinca-alkaloïden	vincristine vinorelbine vinblastine
taxanen	docetaxel paclitaxel cabazitaxel

van het cholinerg syndroom is een bijzondere en potentieel levensbedreigende bijwerking van irinotecan het optreden van verlate diarree; zeker indien dit samenvalt met het optreden van neutropenie. Loperamide in hoger dan de gebruikelijke dosering is meestal effectief in de behandeling van deze verlate diarree. Patiënten dienen bij aanvang van de behandeling loperamide beschikbaar te hebben.

■ **Antimitotische chemotherapeutica** (■ tabel 1.4)

Het systeem van microtubuli speelt een belangrijke rol in de mitose of celdeling omdat het verdelen over twee dochtercellen van het dubbele DNA hierdoor wordt gereguleerd.

De antimitotische cytostatica zijn oorspronkelijk geïsoleerd uit planten, zoals de taxusboom en de maagdenpalm, en micro-organismen. Tegenwoordig wordt soms een gedeelte van het molecuul synthetisch gemaakt. In deze groep vinden we twee soorten geneesmiddelen met een ruwweg tegengesteld effect op de microtubuli: vinca-alkaloïden, en taxanen.

Vinca-alkaloïden De vinca-alkaloïden binden zich aan tubuline (samenstellende molecuul van de microtubuli) en remmen de vorming (polymerisatie) van tubuline en microtubuli. Vincristine vindt vooral toepassing bij de behandeling van hematologische maligniteiten, hersentumoren en bepaalde sarcomen. Het wordt intra-