

C.J.H. van de Velde  
W.T.A. van der Graaf  
J.H.J.M. van Krieken  
C.A.M. Marijnen

# Leerboek oncologie

Negende druk



Houten 2017

ISBN 978-90-368-0441-7  
DOI 10.1007/978-90-368-0442-4

ISBN 978-90-368-0442-4 (eBook)

© Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media B.V. 2017

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° 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.

NUR 870

Basisontwerp omslag: Studio Bassa, Culemborg

Automatische opmaak: Scientific Publishing Services (P) Ltd., Chennai, India

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

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

# Principes van de medicamenteuze antikankerbehandeling

*J. De Grève, S. Van Belle en S. Sleijfer*

- 9.1 Inleiding – 139**
- 9.2 Klassieke chemotherapie – 139**
  - 9.2.1 Chemotherapie en de celcyclus – 140
  - 9.2.2 Wisselwerking tussen de chemotherapie en de tumorbiologie – 140
- 9.3 Resistentie tegen behandeling – 141**
  - 9.3.1 Cellulaire resistentie – 141
  - 9.3.2 Klinische resistentie – 142
  - 9.3.3 Nieuw experimenteel inzicht in resistentie: het kankerstamcelmodel – 144
- 9.4 Toxiciteit van chemotherapie – 144**
- 9.5 Indeling en werkingsmechanismen van cytostatica – 144**
  - 9.5.1 Geneesmiddelen die de cel doden door het genomische DNA te beschadigen – 145
  - 9.5.2 Topo-isomerase-inhibitoren – 146
  - 9.5.3 Microtubulaire inhibitoren – 146
  - 9.5.4 Antimetabolieten – 147
- 9.6 Hormonen – 147**
- 9.7 Moleculaire doelgerichte behandelingen – 148**
  - 9.7.1 Hiërarchie in de doelwitten – 148
- 9.8 Moleculaire geneesmiddelen – 149**
  - 9.8.1 Monoklonale antilichamen – 151
  - 9.8.2 Kleine moleculen ('small molecules') – 152
  - 9.8.3 Enkele specifieke voorbeelden – 152
- 9.9 Immunotherapie – 155**
- 9.10 Toepassing in de kliniek – 156**
  - 9.10.1 Cyclisch gegeven chemotherapie – 156
  - 9.10.2 Combinatiechemotherapie – 156

- 9.10.3 Synergie met radiotherapie – 156
- 9.10.4 Dosisintensiteit – 157
- 9.10.5 Chemotherapie in bredere context – 157

**9.11 Samenvatting – 158**

**Literatuur – 159**

©Bohn Stafleu van Loghum

## 9.1 Inleiding

De systemische behandeling met geneesmiddelen vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met kanker en wordt meestal door de medisch oncoloog uitgevoerd. De medische oncologie, ook wel interne oncologie, is ontstaan binnen de interne geneeskunde en vormt daarbinnen een specifieke differentiatie in Nederland. In België is het een zelfstandig specialisme. De noodzaak voor een dergelijke specialisatie komt voort uit de complexiteit van de medicamenteuze kankerbehandeling. De complexiteit neemt toe door de snelle ontwikkeling van nieuwe antikankergeneesmiddelen en nieuwe indicaties, maar ook door de noodzaak om nieuwe ontwikkelingen in de palliatieve zorg op een efficiënte en kostenefficiënte wijze vroeg in de behandeling te incorporeren. De medisch oncologen zullen ook steeds meer aandacht moeten besteden aan de moleculaire typering van tumoren, vanwege de toenemende invloed op de keuze van therapie. Medisch oncologen zijn behalve van hun nationale organisaties (Belgian Society of Medical Oncology of BSMO en Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie of NVMO) lid van de European Society of Medical Oncology (ESMO; ► [www.esmo.org](http://www.esmo.org)), die een examen op Europees niveau organiseert.

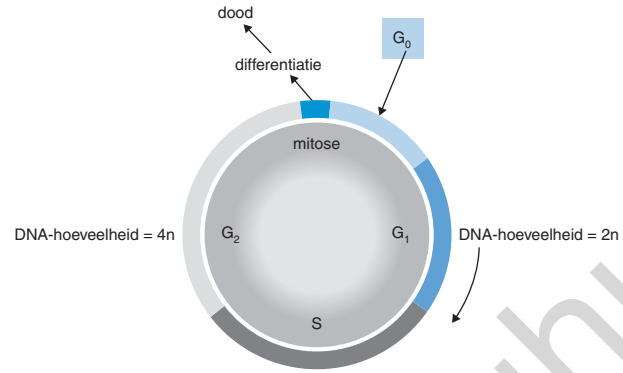
Voor een goed begrip van dit hoofdstuk is het belangrijk eerst ►H. 1 door te nemen. Deze aspecten, evenals de therapiegerichte onderwerpen in dit hoofdstuk, kunnen diepgaander worden bestudeerd in *Cancer: principles and practice of oncology* (DeVita en Rosenberg 2011).

Begrippen als celcyclus (►fig. 9.1), apoptose (actieve celdood) en signaaltransductiepaden (of 'signal transduction pathways') zijn essentieel voor het begrijpen van de werking van chemotherapie en andere antikankergeneesmiddelen.

De geneesmiddelen die ter beschikking zijn voor de behandeling van kanker kunnen we in vier categorieën indelen: klassieke chemotherapie met celdodende eigenschappen, hormonale behandelingen, doelgerichte (nieuwere) moleculen die ieder een specifiek proces in een tumorcel kunnen verstoren en behandelingen die de wisselwerking tussen de gastheer (patiënt) en de kanker beïnvloeden (immunotherapie, anti-angiogenese).

In dit hoofdstuk komen vooral de principes van de conventionele chemotherapie en de nieuwere moleculaire behandelingen aan de orde. De immunotherapie wordt in ►H. 10 beschreven. De hormonale behandelingen komen elders in dit boek meer uitgebreid aan bod. Deze zijn specifiek voor de behandeling van prostaatkanker en borstkanker.

Bij het bepalen van de multidisciplinaire behandelingsstrategie voor een nieuwe kankerpatiënt moet eerst en vooral een onderscheid worden gemaakt tussen enerzijds de ziekte met een redelijke kans op genezing en anderzijds de situaties die als palliatief beschouwd moeten worden. In het eerste geval zal men opteren voor een soms agressieve benadering die de kans op genezing zo groot mogelijk moet maken. In het tweede geval streeft men naar een goed evenwicht tussen de kwaliteit van leven en de levensverlenging. Een belangrijk middel om de kwaliteit van leven te verbeteren is een efficiënte antikankerbehandeling met een redelijk tolerantieprofiel. In de medisch



■ **Figuur 9.1** Celcyclus.

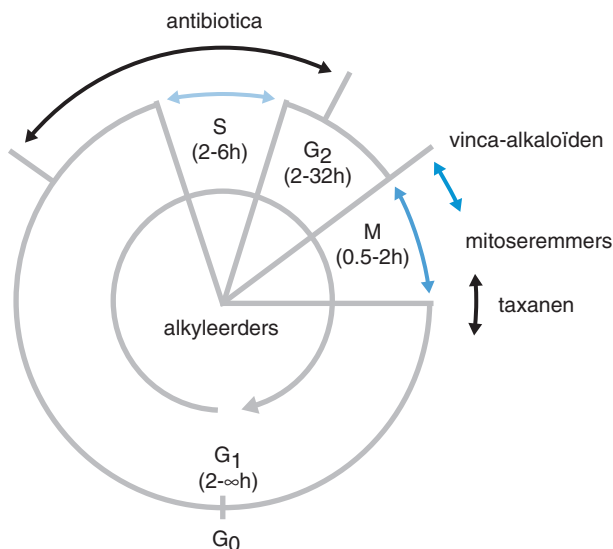
oncologische praktijk is het bereiken van een juist evenwicht tussen deze verschillende elementen het moeilijkst en vergt een combinatie van de toepassing van 'evidence-based' en empirische geneeskunde.

## 9.2 Klassieke chemotherapie

In enge zin bestaat de chemotherapie uit chemische of organische moleculen die voornamelijk delende cellen doden zonder a-prioriselectiviteit voor kwaadaardige cellen ten opzichte van normale lichaamscellen.

De meest klassieke empirische chemotherapeutica waren chemische substanties en moleculen geëxtraheerd uit planten en schimmels. Aanvankelijk vond ontdekking van deze stoffen vaak toevallig plaats. Mosterdgas werd bijvoorbeeld in de Eerste Wereldoorlog als wapen gebruikt en bij soldaten die blootgesteld waren aan mosterdgas werden atrofie van het lymfatisch systeem, leukopenie en beenmergplasie vastgesteld. Tijdens en na de Tweede Wereldoorlog werd het verder ontwikkeld als behandeling voor lymfomen (mechlorethamine) en het multipale myeloom (melfalan). Een ander voorbeeld is cisplatine. In 1965 werd bij een onderzoek waarbij elektrische stroom door platina-elektroden werd geleid, ontdekt dat platina de proliferatie van bacteriën kon remmen. Vervolgens werd cisplatine onderzocht op zijn werking op tumorcellen, wat uiteindelijk leidde tot een van de meest toegepaste chemotherapeutica.

Later werd aan het National Cancer Institute, een afdeling van het National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Verenigde Staten, een screeningsmethode opgezet om op grote schaal substanties te identificeren die kankercellen kunnen doden. Daarbij werd geput uit het ruime jaarlijkse aanbod van synthetische en uit natuurlijke bronnen geëxtraheerde moleculen. Aanvankelijk werden hiervoor snel delende muizenleukemiecellen (zoals de L1210-celijn) gebruikt, wat leidde tot de identificatie van verschillende actieve stoffen. Het gebruik van dit leukemiemodel heeft aanleiding gegeven tot de ontdekking van middelen die hun grootste activiteit tegen hematologische kwaadaardige aandoeningen (leukemie en lymfomen) hadden. De meeste van deze geneesmiddelen hebben het nucleaire DNA als rechtstreeks doelwit.



■ **Figuur 9.2** Aangrijpingspunten van chemotherapie op de celcyclus.

Na 1980 is men erin geslaagd een aantal permanente cellijnen afgeleid van verschillende menselijke ‘solide’ tumoren te genereren en te gebruiken voor de systematische screening van aangeboden substanties om nieuwe actieve geneesmiddelen te ontdekken. Sindsdien zijn er dan ook verschillende chemotherapeutica met andere cellulaire aangrijpingspunten dan het DNA geïdentificeerd.

Behalve toevallige vondsten worden nu steeds meer verbeteringen van bestaande moleculen of nieuwe biologische en synthetische substanties getest, bijvoorbeeld gericht op specifieke moleculaire doelwitten. Doordat deze speciaal ontworpen moleculen vaak heel specifieke functies blokkeren, worden deze medicijnen niet alleen meer gescreend op cellijnen, maar ook op hun vermogen om specifieke signaaltransductiepaden, die belangrijk zijn in de tumorbiologie, te remmen.

Het zijn de oudste geneesmiddelen, waaronder de alkylende agentia, die het meest actief zijn tegen kanker, maar ook de meest ernstige bijwerkingen veroorzaken. De meer recente geneesmiddelen (ontdekt via menselijke tumorcellijnen) leiden vaak trager tot een respons en vertonen over het algemeen minder ernstige bijwerkingen. Een voorbeeld hiervan zijn de antimetaboliëten.

### 9.2.1 Chemotherapie en de celcyclus

De meeste cytostatica werken in op processen die betrokken zijn bij de actieve celdeling. Delende cellen zijn immers gevoeliger dan cellen in rust, onder andere omdat ze vanwege een actieve stofwisseling minder tijd hebben om schade aangebracht aan het DNA te herstellen.

Sommige middelen zijn specifiek voor een bepaalde fase van de celcyclus (■ fig. 9.2): antimetaboliëten van de DNA-synthese, zoals cytarabine, en topo-isomeraseremmers doden cellen uitsluitend tijdens de DNA-verdubbeling (S-fase), terwijl vinca-alkaloïden en taxanen voornamelijk werkzaam zijn tijdens het feitelijke celdelingsproces. Deze

celcyclusfase-specifieke middelen moeten bij voorkeur gedurende langere tijd (via continu infuus) of frequent worden toegediend. Alkylerende middelen en antibiotica, die permanent schade aan het DNA toebrengen, zijn minder fasespecifiek.

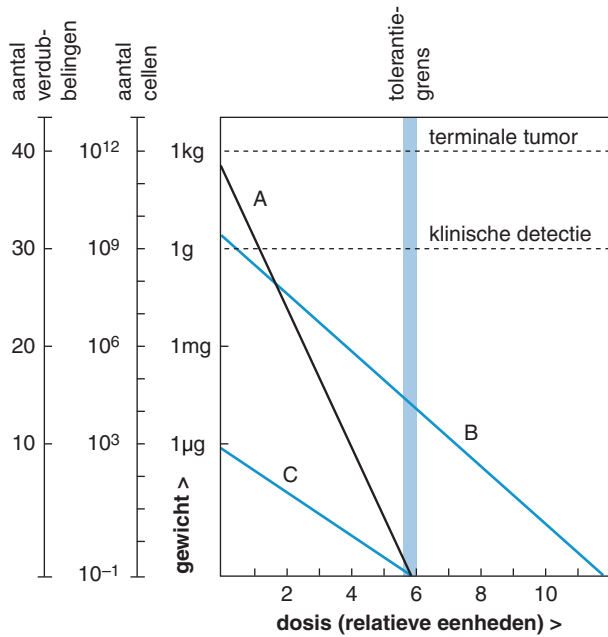
### 9.2.2 Wisselwerking tussen de chemotherapie en de tumorbiologie

Om te begrijpen wat er in een patiënt gebeurt, is het belangrijk de voornaamste elementen te kennen die de effecten van chemotherapie op een tumor kenmerken.

Om hierover een idee te krijgen, beschikken we over preklinische modellen zoals tumormodellen in dieren, cellijnen afgeleid van menselijke kankers en menselijke xenograft modellen, transplantaten van deze cellijnen of van tumoren in immuundeficiënte muizen. In veel preklinische modellen wordt met een bepaalde hoeveelheid chemotherapie steeds eenzelfde percentage (fractie) tumorcellen geëlimineerd. In een semilogaritmische curve (logaritme van het aantal cellen ten opzichte van de tijd) uitgetzet, is het resultaat een rechte lijn, de zogenoemde eerste-orde kinetiek. Daaruit kan men het begrip logaritmische celdodding of ‘log kill’ afleiden: de fractie cellen die door een gegeven dosis cytostaticum wordt vernietigd. Eén ‘log kill’ is een activiteit waarbij het aantal tumorcellen met één logaritme afneemt: bijvoorbeeld van  $10^7$  tot  $10^6$ , of 90 %. In snelgroeiende kankers met een klein volume, waarvan een belangrijke fractie van de cellen gevoelig en bereikbaar is voor de chemotherapie, kan een dergelijke behandeling soms uiteindelijk een curatief effect hebben, als men die maar een voldoende aantal malen kan herhalen.

Dit model is relevant voor bepaalde agressieve menselijke kankers, zoals acute leukemie, hooggradige lymfomen, het kleincellig bronchuscarcinoom en het testiscarcinoom, waarbij men dikwijls een belangrijke ‘log kill’ kan bereiken met de huidige behandelingsschema’s. Met uitzondering van het gemetastaseerd kleincellig bronchuscarcinoom, kan dit leiden tot blijvende genezing, zelfs wanneer de ziekte is gemetastaseerd.

Voor de meest voorkomende menselijke kankers gaat dit model echter slechts gedeeltelijk op. Het is namelijk alleen geldig als alle cellen in een tumor delen, terwijl men weet dat slechts een fractie van de tumor groeit. Dit is in 1960 door Mendelsohn als ‘groeifractie’ omschreven. Deze groeiende cellen bevinden zich voornamelijk in de periferie van het gezwel en/of in de buurt van neovascularisatie, terwijl zich in het centrum cellen in rust (G<sub>0</sub>-fase van de celcyclus) bevinden of er dood materiaal aanwezig is. Als gevolg hiervan vertonen de meeste menselijke tumoren een zogeheten gompertziaanse groeiwijze: een S-vormige curve die resulteert uit de som van het aantal groeiende cellen, het aantal afstervende cellen (door anoxie, apoptose en door therapie) en het aantal cellen in rust. Het begin van de curve loopt traag op (weinig cellen maar wel in groeifase), er is een steile tweede fase (veel cellen en hoge groeifractie) en een vlak derde deel (veel cellen, maar weinig in groeifase). Deze curve geeft het gedrag van de tumor in werkelijkheid weer en kan zeer verschillend zijn per type tumor of zelfs per metastatische lokalisatie.



■ **Figuur 9.3** De relatie tussen behandelingsdosis en het aantal overlevende tumorcellen in een grote, therapiegevoelige tumor A, een relatief ongevoelige tumor B en een kleine tumorrest C. Het aantal cellen in een tumor, het corresponderende tumorgewicht en het aantal tumorverdubbelingen zijn aangegeven op de verticale assen.

Hoe groter de groeifractie, hoe groter het effect van de chemotherapie (als alle andere gevoeligheidsparameters dezelfde blijven). De groeifractie is maximaal bij een tumorvolume van 37 % van de uiteindelijke maximale grootte (■ fig. 9.3).

Deze grotere groeifractie bij kleinere laesies verklaart waarom we bij één en dezelfde patiënt de kleinere letsels soms sneller zien reageren op een behandeling dan de grotere (een 'gemengde' respons). Dit is deels ook de reden waarom het nuttig kan zijn om voorafgaand aan de chemotherapie grote letsels heelkundig te verwijderen (debulking), zoals gebeurt bij het ovariumcarcinoom. Dat kleinere tumoren vaak gevoeliger zijn voor chemotherapie komt niet alleen door de hogere groeifractie, maar ook door de kleinere kans op reeds verworven resistentie (zie ► par. 9.3); het zogenaamde goldie-coldmanprincipe. Bepaalde vormen van resistentie ontstaan door een mutatie. Per 100.000 cellen ontstaat er bijvoorbeeld één ongevoelige mutant; dus hoe groter de tumor, des te meer kans dat er resistente cellen aanwezig zijn. Dit principe gaat ook op bij adjuvante therapie, waarbij men hoopt dat kleine microscopische metastasen een hoge groeifractie bevatten, en dus gevoeliger zijn voor therapie.

Klassieke chemotherapeutica worden verondersteld het meest actief te zijn bij die patiënten bij wie een duidelijke respons wordt gezien. Sinds de introductie van de moleculaire doelgerichte behandelingen, is echter het belang van een stabiele ziekte toegenomen. De antitumoractiviteit van deze middelen komt vaak niet tot uiting in een verkleining van de tumorletsels maar in langdurige stabilisatie van de ziekte.

Een complete remissie bij solide tumoren, wat niets meer betekent dan dat de ziekte niet meer detecteerbaar is, betekent in praktijk een reductie tot  $<10^9$  cellen ( $\leq$ ca.  $1 \text{ cm}^3$  volume)

op elke ziektelocalisatie. Een complete remissie betekent dus niet dat alle kwaadaardige cellen verdwenen zijn, wat verklaart waarom niet-onderhouden remissies meestal tijdelijk zijn (weken tot maanden). Alleen bij zeer gevoelige kankers (waar de logaritmische celdood veel verder is gegaan: meer dan of minstens een 2 log kill) zal soms sprake zijn van een heel lange of definitieve remissie. Maar ook hier, bijvoorbeeld in de behandeling van de ziekte van Hodgkin, wordt frequent na het vaststellen van een complete remissie met beeldvorming, de behandeling gecontinueerd in de vorm van een paar extra cycli chemotherapie of een aanvullende radiotherapie op de oorspronkelijke ziektelocalisaties om eventueel resterende kwaadaardige cellen te doden.

Het concept van dit fractionele model doet veronderstellen dat er haast altijd, zelfs bij een klinisch zeer succesvolle chemotherapie, toch nog cellen overblijven. Waarom patiënten met hooggevoelige uitgezaaide kankers (bijv. tumoren van de testis, ziekte van Hodgkin) genezen en met minder gevoelige kankers, zoals metastatische borstkanker, na het bereiken van een complete remissie vrijwel nooit definitief genezen, is daarom niet goed te verklaren.

Behalve deze tumorbiologische aspecten die de effecten van chemotherapie op kanker verklaren, zijn er vele andere factoren die ook van invloed zijn, zoals de farmacologie van het middel, hoe het wordt verdragen en de gevoeligheid van de kanker voor de chemotherapie of omgekeerd de resistentie van de kanker voor de chemotherapie.

## 9.3 Resistentie tegen behandeling

Resistentie tegen chemotherapie is bij veel patiënten het belangrijkste obstakel tot het bereiken van genezing. Men spreekt van primaire resistentie of *de novo drug resistance* als de resistentie van de cellen tegen de chemotherapie al vóór het geven van enige behandeling aanwezig is en van verworven of secundaire resistentie als die ontstaat onder druk van een behandeling. Daarnaast maakt men een onderscheid tussen de resistentie op cellulair niveau, die men in vitro kan vaststellen, en de resistentie die klinisch vastgesteld wordt en die veel meer oorzaken kan hebben.

### 9.3.1 Cellulaire resistentie

De gevoeligheid van een kanker voor een bepaald chemotherapeutikum is veel belangrijker dan de tumorgrootte. Dit verklaart waarom sommige tumoren met soms een groot ziektevolume bij presentatie, zoals het testiscarcinoom of acute leukemie, met chemotherapie te genezen zijn, terwijl kleine maar ongevoelige tumoren, zoals het melanoom, moeilijk behandelbaar kunnen zijn met chemotherapie.

Ondanks grote verschillen in structuur en werkingsmechanisme veroorzaken de meeste cytostatica uiteindelijk schade in het DNA in de vorm van adducten, crosslinks en enkel- of dubbelstrengsbreuken. Bepalend voor het uiteindelijke effect is daarom niet alleen de hoeveelheid schade, maar ook het vermogen van

de cel om DNA-schade te herkennen en te repareren en de tijd die hiervoor beschikbaar is, die weer afhankelijk is van de groeisnelheid van de tumor. Snelgroeïende kankers hebben inderdaad de neiging om gevoeliger te zijn voor chemotherapie. Ten slotte zal ook de capaciteit van de beschadigde tumorcel om bij een bepaalde hoeveelheid schade het proces van geprogrammeerde celdood (apoptose) te activeren of te inhiberen een rol spelen. Hoewel er zeker inzicht is in de verschillende onderliggende mechanismen van primaire resistentie, blijven de meeste oorzaken onopgehelderd. Er zijn dan ook geen predictieve testen die in de kliniek bruikbaar zijn en het nut van een bepaalde chemotherapie moet bij iedere patiënt steeds weer empirisch vastgesteld worden.

### Verworven resistentie

Naast verschillende oorzaken van *de novo*-resistentie, kennen we enkele specifieke oorzaken van verworven resistentie. Sommige van deze mechanismen spelen mogelijk ook een rol in de intrinsieke resistentie.

Er zijn vele mechanismen van verworven resistentie. Het kan gaan om verminderde import van het cytostaticum in de cel (bijv. methotrexaat), verminderde activatie (bijv. 5-fluorouracil tot 5-FUMP), toegenomen inactivatie (bijv. glutathion en metallothioneïne-eiwit voor alkylerende agentia), toegenomen DNA-herstel (alkylerende agentia), expressie van alternatieve pathways in de cel (methotrexaat en 5-FU), verhoogde export uit de cel (veel chemotherapeutica, o.a. door overexpressie van het P-glycoproteïne), overexpressie van het doelwitenzym van antimetaboliëten (thymidilaatsynthase (TS) voor 5-FU en DHFR voor methotrexaat) of mutatie van het doelwit (bijv. het aangrijpingspunt van taxanen op het tubuline of het topo-isomerase-enzym voor zijn inhibitoren).

Resistentie ontstaat door stabiele veranderingen in genexpressie of mutaties in genen, waarvan de producten de gevoeligheid voor een cytostaticum bepalen. De verandering kan betrekking hebben op vrijwel elke stap die nodig is voor het uiteindelijke effect van het cytostaticum op de tumorcel, zoals de opname en het metabolisme van het middel, het induceren van DNA-schade en het proces van apoptose.

Wanneer een cel resistent wordt tegen een bepaald chemotherapeutikum, wordt ze vaak tegelijkertijd resistent tegen de chemotherapeutica van dezelfde klasse. Dit noemt men *kruisresistentie*. Een belangrijk voorbeeld hiervan is die tussen carboplatine en cisplatine, de moederverbinding.

Belangrijk is dat de verschillende vormen van resistentie experimenteel kunnen worden geïnduceerd door cellen bloot te stellen aan progressief toenemende maar subletale concentraties chemotherapie. Wanneer ze onmiddellijk aan de letale dosis waren blootgesteld, zouden ze gedood zijn.

Deze vaststelling heeft belangrijke gevolgen voor de klinische praktijk. De kans dat in een enkele tumorcel gelijktijdig resistentie optreedt tegen twee middelen met een verschillende werking is kleiner. Dit uitgangspunt, naar analogie van de kruisresistentie van bacteriën tegen antibiotica, is de basis voor de behandeling met combinatiechemotherapie. Combinatiebehandeling heeft dus, naast een additieve of synergetische werking, als effect dat een cel die resistent is tegen middel A, alsnog gedood kan worden door middel B.

Een tweede gevolg is dat men chemotherapie in een maximale, klinisch haalbare dosis moet toedienen, om de blootstelling van kankercellen aan subletale doses zo klein mogelijk te houden. De eerstelijnsbehandeling is universeel de enige mogelijkheid tot genezing. Dit geldt voor adjuvante situaties, maar ook voor te genezen gevorderde ziekten, zoals testiscarcinoom en ziekte van Hodgkin.

Behalve de dosis is de frequentie waarmee chemotherapie gegeven wordt, de zogeheten dosisdensiteit, van belang voor de uiteindelijke uitkomst. Hoe korter de tumorcel immers heeft om schade te repareren, des te beter het celdodende effect van de chemotherapie zal zijn. De dosisintensiteit, de hoeveelheid cytostaticum die in een bepaalde tijd gegeven kan worden, omvat zowel de dosis als de dosisdensiteit en wordt vaak gebruikt om verschillende regimes te vergelijken.

Klinische evidentie voor het belang van dosisdensiteit is geleverd in de adjuvante behandeling van het agressieve 'basaal type' borstkanker.

### Multidrugresistentie

Bij het *multidrug resistance* of MDR-fenotype geldt dat weerstand tegen chemotherapeutica van verschillende klassen (meestal van een natuurlijke bron) wordt geïnduceerd door blootstelling aan slechts één bepaald chemotherapeutikum.

De klassieke vorm van MDR berust op een verhoogde expressie van exportmechanismen zoals het P-glycoproteïne. Dit eiwit fungeert als een pomp die vreemde stoffen uit de cel verwijdert en is vooral actief in het epitheel van de organen van het spijsverteringsstelsel en de nier. De relatieve ongevoeligheid voor chemotherapie van tumoren in deze organen wordt dan ook onder andere toegeschreven aan de fysiologisch hoge niveaus P-glycoproteïnen. Men heeft in het verleden getracht het MDR-fenotype te inhiberen door farmacologische remming, bijvoorbeeld met verapamil of cyclosporine. Het effect van deze interventies is echter alleen in modelsystemen overtuigend aangetoond, maar gaat gepaard met uitgesproken toxische bijwerkingen. Normale weefsels verdedigen zich namelijk met hetzelfde mechanisme tegen de chemotherapie. Er is dus geen winst in de therapeutische ratio. Bovendien zijn het MDR-mechanisme en de bijdrage van andere vormen van resistentie veelal niet bekend en voor een bepaalde tumor zeer moeilijk vooraf te bepalen.

#### 9.3.2 Klinische resistentie

Resistentie op klinisch niveau wordt veroorzaakt door hoofdzakelijk vier verschillende elementen: de kinetiek van de tumorgroei zoals hiervoor beschreven, de bereikbaarheid van de tumor voor het geneesmiddel, de mogelijke heterogeniteit van de kankercellen in vivo wat betreft hun intrinsieke gevoeligheid en de toxiciteit van de behandeling die maakt dat de dosis in vivo beperkt wordt, terwijl dit in vitro niet beperkend is. Uit meer recent experimenteel werk is ook naar voren gekomen dat het stroma waarin de tumorcellen zich bevinden resistentie tegen chemotherapie en andere behandelingen kan veroorzaken.



Zoals eerder vermeld werken cytostatica vooral in op prolifererende cellen. Bij een gezwel dat bestaat uit een kleine fractie delende cellen en een belangrijke fractie cellen in rust zal de efficiëntie van een celcyclusafhankelijke chemotherapie beperkt zijn. Empirisch kan men trouwens in kankers met een grote groeifractie, wat klinisch meestal overeenstemt met agressieve kankerontwikkeling, een snellere respons waarnemen. Grotere tumoren kunnen in hun centrum zeer slecht doorbloed zijn en dus constant in een toestand van anoxie verkeren. Dit heeft twee belangrijke gevolgen. Enerzijds kan dit leiden tot een beperkte aanvoer van het middel tot aan de kanker cel. Anderzijds zijn veel cellen in de hypoxische zones geremd in hun actieve proliferatie en dus ongevoelig voor behandeling. Deze ongevoeligheid heeft vooral betrekking op celfasespecifieke middelen. Intermitterende behandeling is in beginsel het antwoord op deze celkinetische resistentie. Eliminatie van een deel van de tumorcellen door de eerste dosis stelt de overlevende geblokkeerde cellen in staat tot groei (repopulatie), waardoor zij alsnog gevoelig worden voor een volgende dosis. Dit verschijnsel staat bekend als *rekrutering*.

Sommige tumorlokalisaties zijn wat men noemt 'sanctuary sites'. Deze zijn slecht bereikbaar voor de chemotherapie: de hersenen door de bloed-hersenbarrière, de testes door de bloed-testisbarrière. Voor de hersenen geldt dit vooral als de ziekte nog microscopisch is. Als de laesies zo groot zijn dat de bloed-hersenbarrière verstoord is, vertonen hersenmetastasen van bijvoorbeeld het mammacarcinoom of niet-kleincellig bronchuscarcinoom een gelijke respons op chemotherapie als ziekte lokalisaties in andere organen.

Een lokaal recidief van een primaire kanker na heekunde en/of radiotherapie reageert vaak slecht op chemotherapie door de fibrose en slechte vasculaire bereikbaarheid, zoals wel gezien wordt bij hoofd- en halstumoren of het rectumcarcinoom. De oorzaak klinische resistentie kan ook farmacokinetisch van aard zijn (wat een vorm van onbereikbaarheid van de tumor voor het middel is); dat wil zeggen, dat de verdeling van het middel in het lichaam of de halveringstijd van de actieve metabolieten in het lichaam ongunstig is. De halveringstijd van veel geneesmiddelen verschilt aanzienlijk tussen mensen, onder andere door verschil in activiteit van enzymen betrokken bij het metabolisme van het cytostaticum door polymorfisme in de coderende genen. Ook comediatie, voeding en roken hebben grote invloed op de halveringstijd van chemotherapie. Gelet op al deze factoren is het niet verwonderlijk dat de halveringstijd niet steeds hetzelfde is. Ook het chemotherapeutikum zelf kan van invloed zijn op het metabolisme. Bekend is dat herhaalde toediening van cyclofosfamide de lever stimuleert tot afbraak van dit middel.

Klinische resistentie kan slechts in uitzonderlijke gevallen worden omzeild: bijvoorbeeld door een aangepaste toedieningswijze ter vervanging van de conventionele intraveneuze toediening. Intra-arteriële infusie in de arteria hepatica voor de behandeling van levermetastasen van colorectale kanker of intrathecale toediening bij mingeale lokalisatie van tumoren, resulteert in hogere concentraties in het doelwitweefsel en kan belangrijke responsen veroorzaken, zelfs indien geen activiteit werd gezien met dezelfde chemotherapie systemisch intraveneus toegediend. Ook intraperitoneale toediening wordt

toegepast, bijvoorbeeld in de behandeling van het typisch in het peritoneum metastaserende ovariumcarcinoom. Ook met geïsoleerde lidmaatperfusie, door het aansluiten van de circulatie van het aangedane lidmaat op een hart-longmachine kunnen zeer hoge doseringen chemotherapie gegeven worden. De combinatie van melfalan en tumornecrosefactor- $\alpha$  induceert hoge responspercentages bij patiënten met een wekedelensarcinoom of een melanoom, waardoor soms een amputatie kan worden voorkomen.

Nog steeds is het bepalen van de gevoeligheid van een kanker voor chemotherapie in een individuele patiënt een empirische aangelegenheid. Men zal bij een patiënt in het kader van een palliatieve behandeling zo snel mogelijk (lieft al na een paar cycli) de respons trachten te bepalen, om de patiënt niet nodeloos aan toxiciteit bloot te stellen.

Vroeger heeft men getracht in het laboratorium op basis van tumormateriaal afgenomen van de patiënten de gevoeligheid van de verschillende chemotherapeutica te bepalen, om zo te komen tot een geïndividualiseerde behandeling (in vitro drug testing met MTT-assay en klonogene assay). Dit is geen succes geworden, onder meer om de eerder vermelde klinische redenen van resistentie die in vitro niet kunnen worden voorspeld en het beperkte aantal therapeutische alternatieven. Tegenwoordig wordt wel gepoogd om zogenaamde 'organoids' te maken. Uit tumormateriaal worden de vermeende kankerstemcellen geïsoleerd, waarna door speciale kweekmedia te gebruiken een kleine populatie cellen verkregen kan worden die veel eigenschappen gemeen hebben met de tumor van waaruit ze verkregen zijn. Studies waarbij de chemosensitiviteit van dergelijke 'organoids' bruikbaar zijn voor de kliniek zijn onderzocht. Op dit ogenblik wordt ook getracht responsen eerder vast te stellen, zoals met een PET-scan (metabole respons). In sommige studies is gebleken dat een vroege PET-respons een sterkere predictieve waarde heeft voor het behandelingsresultaat dan de latere radiologische RECIST-respons. Door het uitblijven van prospectieve studies die laten zien dat een verandering van therapie op basis van het uitblijven van een vroege PET-respons daadwerkelijk tot betere klinische resultaten leidt, wordt dit echter niet standaard toegepast. Er wordt ook onderzocht of het met behulp van een genexpressieprofiel van een tumor, vastgesteld met een microarray, mogelijk is te voorspellen wie wel en wie niet gebaat is bij een bepaalde chemotherapiebehandeling. Tot op heden zijn verschillende prognostische profielen gepubliceerd voor verschillende tumortypen en -behandelingen. Voor patiënten met een niet op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom zijn er verschillende genexpressieprofielen die steeds vaker worden gebruikt voor het inschatten van de prognose van een individuele patiënt en worden betrokken bij de besluitvorming of er wel of niet adjuvante chemotherapeutische behandeling geadviseerd wordt. Prospectief opgezette studies die laten zien dat genexpressieprofielen ook gebruikt kunnen worden om te bepalen welk middel gegeven zou moeten worden (predictieve waarde) ontbreken vooralsnog. Een belangrijke variabele in deze studies is de procedure gevolgd voor de *tissue banking*, de homogeniteit van de monsters (verhouding tumorcellen/normale cellen in elk monster) en de kwaliteit van het geïsoleerde RNA.

### 9.3.3 Nieuw experimenteel inzicht in resistentie: het kankerstamcelmodel

Het al besproken model dat resistentie verklaart door het optreden van nieuwe mutaties in subklonen van de kanker, wordt het *stochastische* model genoemd. Een nieuw model dat de laatste jaren in verschillende tumorsystemen door sterke experimentele bewijsvoering is onderbouwd is het *kankerstamcelmodel*. In dat model is slechts een zeer klein percentage van de kankercellen (tumorinitiërende cellen, TIC) in staat om onbeperkt te delen. De overgrote meerderheid van de zieke in een patiënt bestaat uit cellen die nakomelingen zijn van die stamcellen, maar een bepaalde differentiatie hebben ondergaan en aan kwaadaardig potentieel hebben ingeboet. In verschillende experimentele modellen, waaronder borstkanker, is aangetoond dat de kankerstamcel notoir resistent is voor chemotherapie en radiotherapie, terwijl de grote hoeveelheid dochtercellen wel gevoelig is.

In dit model kan een behandeling dus perfect tot een klinisch complete remissie leiden door eliminatie van de gevoelige cellen, maar de zeer kleine (klinisch onzichtbare) fractie kankerstamcellen ongemoeid laten. Deze kunnen na het beëindigen van een behandeling aanleiding geven tot het ontstaan van recidieven (door opnieuw een massa dochtercellen voort te brengen) of zelf zodanig in aantal toenemen dat ze een deel van de klinisch zichtbare ziekte vormen.

### 9.4 Toxiciteit van chemotherapie

We beperken ons hier tot een aantal inleidende en algemene begrippen en verwijzen voor specifieke bijwerkingen per molecuul naar ► par. 9.5.

De meeste actuele chemotherapeutica werden ontwikkeld op empirische basis. Chemotherapie heeft dan ook geen kwalitatieve tumorspecificiteit. De enig mogelijke specificiteit ligt in het feit dat in hoofdzaak delende cellen getroffen worden. Van veel chemotherapeutica kunnen we dan ook vaststellen dat ze ook de normale weefsels, waar celvernieuwing door celdeling belangrijk is, treffen en daardoor bijwerkingen veroorzaken.

De door chemotherapie geïnduceerde bijwerkingen kunnen ingedeeld worden op basis van hun optreden in de tijd (acuut, uitgesteld, of laat), of op basis van het aangetaste orgaan of stelsel. Sommige bijwerkingen komen in meer of mindere mate voor bij alle chemotherapeutica, zoals misselijkheid, braken en beenmergsuppressie, terwijl andere bijwerkingen soortspecifiek zijn. Voorbeelden hiervan zijn de pneumonitis, die vooral voorkomt bij bleomycine en de niertoxiciteit van cisplatine.

De belangrijkste en bekendste voorbeelden van acute toxiciteit zijn de inhibitie van uitgroei van de bloedvormende stamcellen in het beenmerg, de aantasting van de gastro-intestinale mucosa en van de haarfollikels. Veel chemotherapeutica veroorzaken dan ook een daling van het aantal bloedcellen (neutropenie, trombopenie en anemie), haarverlies (alopecia) en gastro-intestinale mucositis. Belangrijk is dat deze bijwerkingen meestal grotendeels omkeerbaar zijn.

Naast de acute toxiciteit kunnen veel chemotherapeutica een chronische en/of langetermijn toxiciteit veroorzaken. In curatieve situaties moet vooral met de toxiciteit op lange termijn rekening gehouden worden, om ze zoveel mogelijk te vermijden. Zo is bijvoorbeeld in de afgelopen jaren vastgesteld dat patiënten met een testiscarcinoom die door chemotherapie genezen zijn een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Ook persisterende vermoeidheid is een veelvoorkomend verschijnsel dat soms jaren na behandeling nog aanwezig is.

Zowel de acute als de chronische toxiciteit kan gerelateerd zijn aan het antitumorale werkingsmechanisme (bijv. mutageniciteit van alkylerende agentia). Veel bijwerkingen zijn echter niet hieraan gerelateerd (bijv. acute emetogene effecten van vele chemotherapeutica of de chronische cardiotoxiciteit van de antracyclines of de niertoxiciteit van cisplatine).

De omkeerbare acute toxiciteit, vooral de hematologische, dicteert de dosisdensiteit. Acute toxiciteit is voornamelijk dosisgebonden, terwijl de chronische toxiciteit vooral afhankelijk is van de cumulatieve dosering die een patiënt heeft gekregen. Daarnaast speelt individuele gevoeligheid voor toxiciteit een rol. De toxiciteit die het meest beperkend is in het escaleren van de dosis in fase I-studies, noemt men de dosislimiterende toxiciteit.

Voor chemotherapeutica is de therapeutische ratio (ratio tussen wat men kan geven en wat men nodig heeft om de kanker effectief te behandelen) erg nauw.

Een bijzondere toxiciteit van chemotherapie is de extravasatie. Dit is een gevreesde bijwerking door het paraveneus toedienen van chemotherapie of zelfs het druppelen uit een lek bloedvat. Behalve 5-fluorouracil hebben alle cytostatica een bijtend effect met mogelijk diepe necrose van de weefsels tot gevolg. Dit geldt in het bijzonder voor antracyclines en andere chemotherapeutica, zoals vinblastine.

Verscheidene bijwerkingen van de chemotherapie kunnen tegenwoordig goed opgevangen worden, wat de toediening ervan aanzienlijk heeft vergemakkelijkt en de impact op de afloop van de ziekte bij vele patiënten gunstig heeft beïnvloed. Een goed voorbeeld hiervan is de relatief effectieve preventie van misselijkheid en braken, waardoor vroegtijdig stoppen van een curatieve therapie kan worden voorkomen. Anderzijds heeft het onder controle krijgen van sommige vervelende bijwerkingen andere, zoals vermoeidheid, op de voorgrond geplaatst.

### 9.5 Indeling en werkingsmechanismen van cytostatica

De klassieke chemotherapeutica worden ingedeeld volgens hun aangrijpingspunt in de cel. De voornaamste aangrijpingspunten zijn het genomische DNA, rechtstreeks of indirect, en de microtubulaire structuren. Bij iedere groep geven we een paar voorbeelden van veelgebruikte middelen. Opvallende kenmerken van deze middelen worden hier vermeld. Wie deze geneesmiddelen echter wenst toe te passen, dient de toedieningswijze en de mogelijke bijwerkingen in detail te kennen. Voor deze details dient men zich verder te informeren via de bijsluiters, 'investigator brochures' en naslagwerken (DeVita en Rosenberg 2011).

### 9.5.1 Geneesmiddelen die de cel doden door het genomische DNA te beschadigen

#### Alkylerende middelen

De familie van de alkylerende middelen omvat een groot aantal derivaten van stikstofmosterd (onder meer melfalan, chloorambucil, cyclofosfamide) en de nitroso-urea. De vaak zeer complexe verbindingen hebben gemeen dat zij één of twee reactieve, alkylerende groepen bevatten. Deze kunnen een verbinding aangaan met DNA-basen, vooral met guanine, waarbij adducten gevormd worden. De vorming van crosslinks, dat wil zeggen het verbinden van twee DNA-ketens door een dubbele reactie, is voor de cytotoxiciteit het meest van belang.

Alkylerende agentia zijn niet alleen mutageen maar hebben ook een carcinogeen effect. Vooral de duur van blootstelling aan deze agentia bepaalt het risico. Wanneer tevens radiotherapie is toegepast, kan dit carcinogene effect in verhoogde mate worden vastgesteld in het bestraalde gebied. Een voorbeeldsituatie is de behandeling van patiënten met de ziekte van Hodgkin met het MOPP-schema (de nu verlaten pionierende standaardbehandeling van deze ziekte), die ook uitgebreide radiotherapie hebben ondergaan. Dit leidde tot een aanzienlijk percentage secundaire kankers in het bestraalde gebied (mantelveldbestraling: borstkanker, longkanker enz.). Sinds het invoeren van lagere doses radiotherapie, toegepast op kleinere velden en de invoering van minder mutagene chemotherapie (het ABVD-schema) is deze kans op secundaire kankers aanzienlijk kleiner.

De alkylerende agentia hebben een bij uitstek hematologische toxiciteit. De toxiciteit in andere organen wordt bepaald door het covalent aan de alkylgroep gebonden residu dat de verschillende moleculen onderscheidt. Voor deze moleculen is er een belangrijk verschil tussen de dosis die hematologische toxiciteit veroorzaakt (dosislimiterende toxiciteit) en de dosis die toxiciteit in andere organen veroorzaakt. Daarom zijn deze agentia de centrale spil in schema's voor hogedosischemotherapie, op voorwaarde dat de hematologische toxiciteit kan worden opgevangen door perifere stamceltransplantatie en groeifactoren. In modelonderzoek blijkt namelijk voor de meeste alkylerende cytostatica een steile dosis-responsrelatie te bestaan; dat wil zeggen dat een geringe toename in de dosering resulteert in een forse toename van het aantal tumorcellen dat gedood wordt.

Met betrekking tot hogedosischemotherapie is nogal wat klinisch onderzoek verricht en de techniek wordt nog toegepast bij lymfomen, leukemie, multipel myeloom, recidief van de ziekte van Hodgkin en resistente kiemceltumoren en sommige andere uitzonderlijke gevallen. In de andere solide tumoren, zoals borstkanker, is men er ondanks intensief klinisch onderzoek niet in geslaagd het nut van deze aanpak aan te tonen. Wellicht dat hogedosischemotherapie voor een subgroep van patiënten met een erg hoog risico op een recidief nog wel een plaats heeft, maar dit is onderwerp van lopend onderzoek.

Aanvankelijk was er de hoop met hogedosischemotherapie de relatieve intrinsieke resistentie te kunnen overwinnen en daardoor de prognose van vele kankerpatiënten te verbeteren.

Achteraf bekeken zijn er echter verschillende redenen om aan te nemen dat die verwachting niet realistisch was. Om te beginnen zijn er de mechanismen van klinische resistentie (zie eerder), waaraan dosisverhoging weinig kan verhelpen. Anderzijds is er de vaststelling dat een logaritmische dosisverhoging nodig is om resistente cellen in vitro te doden. In de kliniek kan men echter zelfs voor de alkylerende agentia op zijn best de dosis tien- à twintigmaal verhogen, vanwege dosislimiterende toxiciteit in andere organen, wat onvoldoende is om echte resistentie te overwinnen.

Cellulaire resistentie voor alkylerende middelen kan veroorzaakt zijn door verschillende mechanismen: overexpressie van DNA-herstelsystemen, verhoogde detoxificatie (glutathion) en verhoogde export.

#### Platinaverbindingen

De platina bevattende verbindingen cisplatine, carboplatine en oxaliplatine reageren ook met DNA, met als belangrijkste effect de vorming van DNA-adducten en -crosslinks. Het chemisch mechanisme berust echter niet op alkylering in strikte zin. In een waterig milieu met lage chlorideconcentratie verlaten de chlooratomen het molecuul en ontstaat een zeer reactief elektrofiel product, dat aan het DNA gaat binden. De platina-derivaten hebben een ommekeer veroorzaakt in de curatieve behandeling van het testiscarcinoom evenals een significante verbetering van de overleving van het ovariumcarcinoom. Cisplatine is ook actief in veel andere tumoren (longkanker, hoofd- en halstumoren, oesofaguscarcinoom enz.). Carboplatine is actief bij dezelfde ziekten, maar wat minder actief dan cisplatine, met uitzondering van het ovariumcarcinoom. Omdat carboplatine echter een toxiciteitsprofiel heeft dat over het algemeen als milder wordt beoordeeld dan dat van cisplatine, wordt carboplatine ook vaak gebruikt als alternatief, in het bijzonder bij patiënten met een wat verminderde conditie, een gestoorde nierfunctie of met een cardiale contra-indicatie voor de geforceerde hydratatie die nodig is voor de toediening van cisplatine. Oxaliplatine is het meest recent in de kliniek gekomen en wordt in combinatie met 5-fluorouracil gebruikt bij de behandeling van het colorectaal carcinoom.

De platinaverbindingen hebben een typisch toxiciteitsprofiel dat hen onderscheidt van andere middelen. Cisplatine heeft een potentieel sterke niertoxiciteit en dient dan ook met de nodige voorzorg (uitvoerige pre- en posthydratatie) toegediend te worden. Andere typische bijwerkingen van cisplatine zijn de oto- en neurotoxiciteit. Carboplatine is het meest myelotoxisch en wordt uitgescheiden via de nier. De dosis wordt dan ook berekend aan de hand van de nierfunctie, terwijl dit voor de meeste chemotherapeutica gebeurt op basis van de lichaamsoppervlakte. Oxaliplatine heeft een sterk cumulatieve neurosensorische, door koude geïnduceerde, toxiciteit die verschilt van de neurotoxiciteit van cisplatine. Deze neurotoxiciteit beperkt het aantal cycli dat cumulatief kan worden toegediend aan individuele patiënten. Vooral in adjuvante behandelingen (bijv. bij het coloncarcinoom) kan deze neurotoxiciteit zeer vervelend en pijnlijk zijn, omdat ze jaren voortduurt.

### 9.5.2 Topo-isomerase-inhibitoren

Een groot aantal cytostatica is oorspronkelijk geïsoleerd uit planten en micro-organismen, zo ook de topo-isomeraseremmers. Deze middelen en hun synthetische derivaten vormen een gevarieerde familie van natuurlijke producten. Topo-isomerasen zijn enzymen die gecontroleerde DNA-breuken aanbrengen die nodig zijn voor het ontwinden van het DNA, voor de DNA-replicatie of genexpressie.

Ze worden onderscheiden in topo-isomerase type I en II. Remming van topo-isomerase II door epipodofyllotoxinen (bijvoorbeeld etoposide) of door de antibiotica-achtige antracyclines, en van topo-isomerase I door topotecan en irinotecan resulteert in respectievelijk dubbelstrengs- en enkelstrengsbreuken.

#### Topo-isomerase II-remmers

Topo-isomerase II (topo-II) klieft een DNA-streng. Inhibitoren van topo-II (antracyclines en epipodofyllotoxinen) binden op het 5'fosfodiëster van de gekleefde DNA-keten en stabiliseren die breuk zo (op een omkeerbare wijze). Als vervolgens topo-II de andere streng klieft, zonder dat er eerst herstel heeft plaatsgevonden van de eerste strengbreuk, ontstaat er een dubbelstrengsbreuk en is sprake van mogelijk irreversibele DNA-beschadiging.

De antracyclines (doxorubicine, epirubicine) hebben een zeer breed spectrum van activiteit in vele kankers. De voornaamste cumulatieve toxiciteit van deze geneesmiddelen is congestief hartfalen, dat deels dosisgerelateerd is. Vandaar dat er een strikt maximaal cumulatieve dosis is vastgesteld. Om deze cardiotoxiciteit te omzeilen heeft men een liposomale formule van deze geneesmiddelen ontwikkeld.

#### Topo-isomerase I-remmers

Voorbeelden van topo-isomerase I-remmers zijn topotecan en irinotecan. Net als topo-II is topo-I een enzym dat een rol speelt in het remodeleren van het DNA als voorbereiding op de replicatieve DNA-synthese. Irinotecan vertoont als monotherapie of in combinatie met 5-fluorouracil, waarmee het een synergistische wisselwerking heeft, antitumoractiviteit bij het gevorderde coloncarcinoom en is tegenwoordig een belangrijke component in de behandeling van deze tumoren. Een bijzondere en gevaarlijke toxiciteit van irinotecan is het laat optreden van diarree (zie ►H. 21). Topotecan heeft zich een plaats verworven in de (tweedelijns) behandeling van het ovariumcarcinoom en is ook actief bij het kleincellig longcarcinoom en bij het cervixcarcinoom, samen met cisplatine.

### 9.5.3 Microtubulaire inhibitoren

Het microtubulaire systeem speelt een belangrijke rol in de celdeling, maar ook in het voor de cel essentiële transport van moleculen, de structuur van de cel (cytoskelet) en de locomotie van de cel. Ook deze cytostatica zijn oorspronkelijk geïsoleerd uit planten en micro-organismen. In deze groep vinden we twee soorten geneesmiddelen met een ruwweg tegengesteld

effect op de microtubuli: vinca-alkaloïden, geïsoleerd uit maagdenpalm, en taxanen (paclitaxel, docetaxel) geïsoleerd uit *taxus brevifolia*.

#### Vinca-alkaloïden

De vinca-alkaloïden zijn al relatief lang bekend en binden zich aan het tubuline (samenstellende molecuul van de microtubuli), waardoor ze de assemblage (polymerisatie) van het tubuline en de vorming van microtubuli verhinderen. Microtubuli spelen ook een belangrijke rol in het zenuwstelsel, onder meer in het transport van moleculen over lange afstand in axonen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat deze geneesmiddelen specifiek neurotoxisch zijn.

Voorbeelden zijn vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine en eribuline. De neurotoxiciteit is het grootst voor vincristine en is cumulatief. De behandeling met deze geneesmiddelen moet gestaakt worden, voordat er spierzwakte optreedt. Bij de meeste patiënten gaat het aanvankelijk om een sensorische perifere neuropathie. Er kan echter ook een autonome neuropathie optreden met onder meer constipatie en hypotensie.

Bij patiënten die al een premorbide aanleg voor neuropathie hebben, zoals alcoholici en diabetici, is grote voorzichtigheid vereist met deze geneesmiddelen. Vincristine kan bijvoorbeeld bij een alcoholist al na één toediening een irreversibele 'drop-foot' veroorzaken. Vincristine wordt vooral in de hematologie en bij de behandeling van bepaalde primaire hersentumoren en het ewingsarcoom gebruikt.

Vinblastine is minder neurotoxisch, maar meer myelotoxisch. Vinorelbine en eribuline zijn de actiefste moleculen en hebben bovendien een gunstiger tolerantieprofiel; ze worden bij vele typen kanker gebruikt (borst, long). Er worden nog steeds nieuwe vinca-alkaloïden ontwikkeld. Eribuline is de meest recente van deze klasse en wordt gebruikt bij patiënten met een gemetastaseerd mamma carcinoom. Eribuline is vooral myelotoxisch.

#### Taxanen

Taxanen (paclitaxel en docetaxel) hebben het tegenovergestelde effect: ze binden ook aan het tubuline, maar verhinderen de depolymerisatie (dynamisch evenwicht) van tubuline, zodat de cel blijft zitten met een gepolymeriseerde microtubulaire structuur, wat net zo letaal is voor de cel.

De taxanen hebben als voornaamste bijwerking alopecia (die vrij plotseling kan optreden en volledig is) aan het einde van cyclus 1 of in cyclus 2, neutropenie (dieptepunt ongeveer op dag 8, wat vroeg is vergeleken met veel andere chemotherapeutica) en eveneens neuropathie. Deze neuropathie kan uitgesproken zijn, vooral wanneer een taxaan wordt gecombineerd met een ander neurotoxisch cytostaticum. De neuropathie is echter in tegenstelling tot die bij de vinca-alkaloïden in belangrijke mate omkeerbaar en bouwt ook niet bijzonder op van de ene cyclus naar de volgende. Het beeld van oedeem als gevolg van capillaire lekkage is specifiek voor docetaxel.

Taxanen hebben een prominente plaats verworven in de behandeling van veelvoorkomende tumoren zoals long-, ovarium-, prostaat- en borstkanker. De activiteit en het

bijwerkingenprofiel van de taxanen blijken sterk afhankelijk te zijn van het schema. Zo is wekelijks paclitaxel meer actief dan het driewekelijkse schema bij patiënten met borstkanker. Wekelijkse behandelingen gaan vaker gepaard met minder beenmergsuppressie, maar binden de patiënt meer aan het ziekenhuis en veroorzaken mogelijk meer vermoeidheid.

Cabazitaxel is het nieuwste taxaan en is bewezen effectief in de behandeling van het castratieresistent prostaatacarcinoom na falen op docetaxel. De effectiviteit van cabazitaxel in andere tumorsoorten wordt momenteel onderzocht.

#### 9.5.4 Antimetabolieten

Antimetabolieten vormen een groep van natuurlijke of synthetische verbindingen die nauw verwant zijn aan de bouwstenen van nucleïneuren. Bekende vertegenwoordigers van deze familie zijn cytarabine en het verwante gemcitabine, 5-fluorouracil en methotrexaat. Deze verbindingen kunnen deelnemen aan de transportsystemen en de metabole processen van de natuurlijke precursors, totdat hun afwijkende structuur de verdere voortgang blokkeert. Ze zijn vooral actief in de S-fase van de celcyclus. De antimetabolieten worden gekenmerkt door een bijzonder goed tolerantieprofiel, zeker in vergelijking met de alkylerende agentia.

Methotrexaat (MTX) blokkeert het enzym dihydrofolaatreductase (DHFR) en inhibeert zo de aanmaak van thymidine bouwstenen. Dit enzym zorgt normaal voor de omzetting van het dihydrofolaat (DHF) naar tetrahydrofolaat (THF), dat nodig is voor de activiteit van thymidilaatsynthase (TS): ternair complex tussen fluorouracilmonofosfaat (FUMP), DHF en TS. In deze reactie wordt deoxyuridinemonofosfaat (dUMP) omgezet naar deoxythymidinemonofosfaat (dTMP) en wordt het THF opnieuw geoxideerd tot DHF. Als de voorraad van THF in de cel vermindert, zal de aanmaak van dTMP en ten slotte deoxythymidinetrifosfaat (dTTP) niet meer plaatsvinden en zal de DNA-synthese niet doorgaan, met celdood als gevolg.

MTX en zijn aangrijpingspunt hebben in het verleden model gestaan voor het aantonen van verworven drugresistentie. Initieel is er onder invloed van MTX een overexpressie van het DHFR en bij langere blootstelling zelfs een genamplificatie, wat resistentie veroorzaakt. Als de cellen langdurig zijn onttrokken aan blootstelling, kunnen ze die extra chromosomen (zeker in vitro) opnieuw verliezen en gevoelig worden voor MTX. In vivo is daarvoor echter allemaal geen tijd. MTX is een van de eerste middelen waarvan aangetoond werd dat het actief is bij de behandeling van borstkanker. Het wordt gebruikt bij een aantal indicaties, ook in de hematologie. Hogedosis-MTX wordt toegepast bij de behandeling van het osteosarcoom.

5-Fluorouracil (5-FU) is structureel verwant aan zowel de RNA-bouwsteen uracil als aan de DNA-bouwsteen thymine. 5-Fluorouracil is groeiremmend en celdodend, omdat het als foute base wordt ingebouwd in RNA en de aanmaak van bouwstenen voor DNA remt. 5-FU heeft als doelwit het thymidilaatsynthase (TS). Dit laatste effect is voor de cytostatische werking het belangrijkste.

5-FU is een van de meest gebruikte chemotherapeutica, niet zozeer omdat de activiteit zo groot zou zijn in de verschillende soorten kanker, als wel omdat het een relatief mild toxiciteitsprofiel heeft, zeker wanneer het wordt toegediend in de vorm van intermitterende continue infusen. Dit kan door het gebruik van ambulante infuuspompen en een portacath of VAP; bijvoorbeeld telkens gedurende 48 uur om de twee weken in de behandeling van het coloncarcinoom. Wanneer 5-FU in bolus wordt toegediend, is het én minder efficiënt én meer toxisch. Een recentere aanwinst is capecitabine. Dit is een prodrug van 5-fluorouracil die dagelijks oraal ingenomen wordt, gedurende twee weken in een cyclus van drie weken. Capecitabine wordt na absorptie in twee stappen, één in de lever en een tweede in de tumor door fosforylering geactiveerd tot 5-FU. Omdat het verantwoordelijke enzym meer aanwezig is in tumorweefsel dan in de normale weefsels, zou er theoretisch een zekere tumorspecificiteit kunnen zijn.

Een nadeel van capecitabine is het 'hand-foot'-syndroom (zie ook liposomale antracycline) dat vrij uitgesproken kan zijn.

Pemetrexed is een wat recentere folaat analoog. Het is 'multi targeted', omdat het drie enzymen inhibeert die betrokken zijn bij de purine- en pyrimidinesynthese – thymidilaatsynthase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR), en glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) – en zo de DNA- en RNA-synthese remt. De toediening vereist specifieke ondersteunende medicatie: de patiënten moeten foliumzuur en vitamine B12-supplementen krijgen, evenals corticoiden.

Gemcitabine is ongeveer het enige chemotherapeutikum dat een gunstige therapeutische ratio heeft (alweer niet in het minst door zijn vrij goede tolerantieprofiel) in de behandeling van het overigens zeer chemotherapieresistente pancreascarcinoom. Verder wordt gemcitabine in combinatie toegepast in het niet-kleincellig bronchuscarcinoom en vertoont antitumoractiviteit in borst- en ovariumkanker en wekedelensarcoom.

## 9.6 Hormonen

Borstkanker en prostaatkanker zijn voor hun groei afhankelijk van (geslachts)hormonen. Verwijdering van hormonale stimulering of het blokkeren van de werking van deze hormonen kan de groei van de tumoren remmen en zelfs remissies bewerkstelligen. Een voorwaarde hiervoor is dat de tumorcellen nog receptoren voor de betrokken hormonen bevatten. Omgekeerd garandeert de aanwezigheid van receptoren niet dat de hormonale behandeling zal aanslaan.

De hormonale (of beter: antihormonale) behandeling is gericht op het opheffen van de groeistimulering door de natuurlijke hormonen. Hiervoor staan de volgende mogelijkheden ter beschikking:

- operatieve verwijdering van de hormoonproducerende organen, bijvoorbeeld de eierstokken of testikels; in de historische beginjaren zelfs bijniere;

- blokkering van de hormoonwerking door synthetische antagonisten; deze binden zich aan de receptoren van de tumorcel en blokkeren de effectieve binding van natuurlijke hormonen (bijv. tamoxifen en fulvastrant bij het mammacarcinoom en enzalutamide bij het prostaatacarcinoom);
- remming van de hormoonproductie door stoffen die aangrijpen in de aanmaak van hormonen (aromatase-inhibitoren en abiraterone, chemische castratie door middel van LHRH-analogen bij mannen of bij premenopauzale vrouwen). We verwijzen hiervoor naar de hoofdstukken over de behandeling van het mammacarcinoom (►H. 25) en het prostaatacarcinoom (►H. 27).

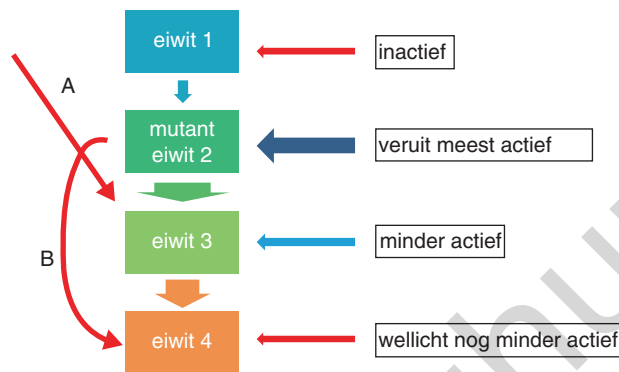
Hormonale behandeling wordt niet gecombineerd met chemotherapie, vanwege een mogelijk antagonisme. De hormonen kunnen de cellen namelijk uit hun cyclus halen en dus ongevoelig maken voor chemotherapie. Bij de behandeling van het hormoon-refractaire prostaatacarcinoom met docetaxel is het echter gebruikelijk de hormonale behandeling met LHRH-analogen te continueren.

Wanneer een kanker gevoelig is voor hormonen en er geen sprake is van een acuut levensbedreigende situatie, zal men patiënten in een palliatieve situatie zo lang mogelijk behandelen met hormonen, omdat deze geneesmiddelen in het algemeen beter te verdragen zijn dan chemotherapie.

## 9.7 Moleculaire doelgerichte behandelingen

De afgelopen jaren zijn er belangrijke vorderingen gemaakt in de rationele ontwikkeling van moleculen gericht op specifiek groeistimulerende factoren van kanker en op de signaaltransductiepaden waarmee deze factoren hun signalen binnen een cel doorgeven ('signal transduction pathways'). Dit gebeurt via cascades van eiwitten, die elkaar activeren en zo de schakels vormen in het doorgeven van het signaal van de buitenzijde van de cel naar de kern om daar de genexpressie te gaan beïnvloeden. Er zijn verschillende manieren waarop een eiwit in een signaaltransductiepad geactiveerd kan worden. Bijvoorbeeld door fosforylering door een kinase, een enzymatisch actief onderdeel van sommige eiwitten. Op die manier kan een signaal door de cel naar de celkern geleid worden, waarna er door regulatie van de transcriptie van effectorgenen iets met de cel kan gebeuren, bijvoorbeeld beweging, doodgaan (apoptose) of overleven, of starten met deling.

Alle componenten van een signaaltransductiepad die belangrijk zijn voor de biologie van kanker zijn potentiële doelwitten voor de ontwikkeling van een moleculaire doelgerichte behandeling. Dat gaat van groeifactoren via groeifactorreceptoren naar cytoplasmatische signaaltransductiemoleculen en ten slotte kerneiwitten, transcriptiefactoren en moleculen die de celcyclus sturen. Deze componenten kunnen zich zowel in de kankercel bevinden als in de gastheercellen (van de patiënt dus) die bijdragen aan de kankergroei. In het geval van groeifactoren bijvoorbeeld worden ze geproduceerd door endotheliale en stromale cellen. Probleem is echter dat er bij de meeste maligniteiten vele groeistimulerende paden tegelijk actief zijn



■ **Figuur 9.4** Voorspellen van de activiteit van doelgerichte geneesmiddelen. Eiwit 1–4 maken deel uit van een signaaltransductiepad (STP). Eiwit 2 is geactiveerd door mutatie en veroorzaakt een constitutieve activatie van het STP. Inhibitie van eiwit 1 is futiel of schadelijk. De meest indrukwekkende therapeutische resultaten worden verkregen door inhibitie van eiwit 2 (bijv. EGFR-inhibitoren). Ook daar is nog een hiërarchie in, aangezien genrearrangements en -mutaties die de enzymatische activiteit van een eiwit vergroten meer potente doelwitten zijn dan overexpressie door genamplificatie. Inhibitie van eiwit 3 kan ook nog leiden tot een therapeutisch resultaat, maar van geringere omvang (bijv. MEK-inhibitoren), omdat signalen B van eiwit 2 naar eiwit 4 eiwit 3 kortsluiten. Inhibitie van eiwit 4 biedt nog geringe therapeutische activiteit of futiel of omdat nog verder van mutant eiwit met nog meer waarschijnlijkheid van signaalverdunding door lateraal inkomende signalen (bijvoorbeeld mTOR-inhibitie). Pijl A geeft lateraal inkomend signaal stroomafwaarts van optimaal doelwit 2. Daardoor wordt zelfs het effect van de nochtans zeer krachtige inhibitie van eiwit 2 verzwakt. Het toevoegen van inhibitie van eiwit 3 aan inhibitie van eiwit 2 kan leiden tot een verhoogd therapeutisch effect (bijv. inhibitie van MEK samen met BRAF-inhibitie). Dit heeft nog als bijkomend voordeel dat schadelijke stroomopwaartse feedbackmechanismen vanaf eiwit 3 geblokkeerd worden (niet getoond in de figuur).

en dat remming van één of enkele paden niet voldoende is voor een volledig en definitief therapeutisch resultaat.

Een behandeling gericht tegen het mutant eiwit zelf zal leiden tot een grotere efficiëntie en specificiteit van de behandeling (voor de kankercellen ten opzichte van de normale cellen), dan wanneer stroomafwaartse schakels het doelwit zijn. Op deze stroomafwaartse schakels zullen namelijk ook andere signaaltransductiepaden convergeren die dan meteen geblokkeerd worden, ook als ze niet van belang zijn als therapeutisch doelwit én het stroomopwaartse mutant eiwit kan het stroomafwaartse doelwit omzeilen (■fig. 9.4).

### 9.7.1 Hiërarchie in de doelwitten

De doelwitten voor behandeling kunnen zich in de kankercel bevinden of in cellen van de gastheer.

#### Mutante eiwitten

Geactiveerde oncogenproducten zijn essentieel voor het maligne fenotype. De mutatie is een fundamentele stap in het ontstaan van de kanker, de kankercel is 'verslaafd' aan de mutatie en inhibitie van het doelwit zal tot belangrijke respons leiden. Sprekende voorbeelden zijn het c-kit eiwit, de receptor voor de stamcelfactor, dat door een mutatie in het coderende gen constant geactiveerd is in

gastro-intestinale stromale tumoren (GIST), HER2-amplificatie bij borst- en maagkanker, de 'epidermal growth factor receptor' (EGFR) in niet-kleincellige longkanker, aanwezigheid van BRAFV600-mutaties in het melanoom, de EML-ALK4-translocaties in het niet-kleincellig longcarcinoom en PTCH1 en SMO-mutaties die activatie geven van de hedgehog-siginaaltransductieroute in het basalecelcarcinoom.

Onder mutatie verstaan we breed: genmutatie (puntmutaties, insertie/deleties), genamplificatie of een genherschikking.

Het grote voordeel is dat we met deze mutaties, waarvan de producten als doelwitten fungeren, beschikken over predictieve biomarkers, die een sterke aanrijking van potentieel gevoelige kankersoorten toelaat. Behandelingen die op dit principe ontwikkeld worden kunnen zeer kosteneffectief zijn.

### Niet-mutante eiwitten

Sommige eiwitten spelen een belangrijke rol in de kankerbiologie, hoewel ze niet zo essentieel zijn voor de overleving van de kankercel. Het is mogelijk dat inhibitie van deze paden een rol speelt in de behandeling van kanker, maar wellicht moet men hiervan geen belangrijke responsen verwachten, eerder enige ziektestabilisatie. Een voorbeeld is EGFR in colorectale carcinoomen en hoofd- en halstumoren. De inhibitie van EGFR veroorzaakt een onderbreking van een groeifactorcircuit. Dit circuit stimuleert de kankercellen in hun groei, doordat ze de receptor bezitten en de ligand zelf aanmaken (autocrien) of betrekken uit de stromale cellen in de tumor (paracrien) of uit de circulatie (endocrien). Het is echter verre van zeker of het opportuun is kankers zonder activering van het doelwit te behandelen met doelgerichte geneesmiddelen. Er zijn bijvoorbeeld vergelijkende studies die aantonen dat anti-EGFR-behandeling van niet-geselecteerde patiënten met longkanker inferieur is aan placebo.

### Doelwitten in ondersteunende cellen

Een derde categorie zijn de doelwitten in de stromale cellen en de endotheliale cellen die noodzakelijk zijn voor kankergroei, bijvoorbeeld via de neoangiogenese. Inhibitie van deze doelwitten kan een respons veroorzaken. Een voorbeeld is de vasculaire-endothelcelgroeifactor (VEGF) en zijn receptor (VEGFR), alsook de PDGFR, aanwezig op de pericyten die het endotheel 'voeden'.

In ovariumkanker en nierkanker hebben de angiogenese-inhibitoren een zeker succes. Maar er zijn nog geen predictieve biomarkers beschikbaar.

### Niet-specifieke doelwitten

Niet-specifieke doelwitten zijn moleculen die interfereren met het metabolisme van eiwitten en transcriptieprocessen. Een inhibitor van het ubiquitine/proteasoomsysteem is in gebruik in de behandeling van het multipel myeloom (bortezomib); voorbeelden van de tweede categorie zijn nog niet in de klinische praktijk, maar wel in vroege ontwikkeling (histone deacetylase (HDAC-)inhibitoren). De mechanismen die hier het doelwit zijn van de behandeling zijn niet specifiek voor de kankercel, hoewel hun inhibitie om allerlei redenen toch vrij selectief kan zijn voor de kankercel. Zo zal bortezomib leiden

tot een intracellulaire stapeling van het immuunglobuline, wat dodelijk is voor de plasmacel. Met de inhibitoren van HDAC kan bijvoorbeeld de somatisch-epigenetische onderdrukking van de expressie van tumorsuppressorgenen (wat selectief in kankercellen gebeurt) ongedaan gemaakt worden en zo antitumoractiviteit uitoefenen. De klinische vertaling hiervan is nog zeer miniem.

### Synthetische letaliteit

Een apart mechanisme is de werking van olaparib, een PARP1-inhibitor. In kankersoorten met een BRCA1/2-mutatie veroorzaakt de inhibitie van het PARP1-enzym dubbelstrengs DNA-breuken, die door de deficiëntie in homologe recombinitie niet hersteld worden, waardoor de kankercel afsterft. In normale cellen, inclusief de normale cellen van BRCA1/2-mutatiedragers, omdat ze nog een actief wild-type allel hebben, is het effect van PARP-inhibitie veel onschuldiger en wordt het effect van olaparib tenietgedaan door de bewaarde homologe recombinitie.

## 9.8 Moleculaire geneesmiddelen

In vergelijking met chemotherapie vertonen de geneesmiddelen die een specifiek doelwit hebben een compleet ander tolerantieprofiel. Hun belangrijkste toxiciteit heeft te maken met de aanwezigheid van hun doelwit of doelwitten in normale weefsels. Men noemt dit een mechanisme gebonden toxiciteit. EGFR-inhibitoren zullen bijvoorbeeld vooral huidtoxiciteit (acne-achtige huidletsels) en diarree veroorzaken, omdat EGFR een belangrijke rol speelt in de huid en de darmmucosa. Remmers van VEGF of van VEGFR veroorzaken bijvoorbeeld vaak hypertensie. VEGFR-kinaseremmers, die helaas minder specifiek zijn dan aanvankelijk werd gehoopt, kunnen ook bijwerkingen als cardiotoxiciteit en hypothyreoïdie veroorzaken door remming van nog niet opgehelderde doelwitten. Daarnaast kunnen ze, zoals ieder geneesmiddel, bijwerkingen hebben die te maken hebben met hun chemische structuur. Die zijn echter meestal mild, hoewel er bij deze relatief jonge klasse van geneesmiddelen nog geen volledig zicht is op de langetermijn toxiciteit. De lage toxiciteit maakt een chronische behandeling (vaak levenslang) mogelijk.

De afgelopen jaren zijn verschillende van deze moleculen in de klinische praktijk geïntegreerd (▣ tab. 9.1, wellicht onvolledig omdat er nu regelmatig nieuwe moleculen bij komen; in het bijzonder voor de moleculen die in de hematologische oncologie gebruikt worden verwijzen we naar dit specifieke hoofdstuk). Sommige hebben de resultaten van de behandeling van specifieke kankers drastisch veranderd.

Ondanks de soms spectaculaire effecten van deze behandelingen, vertonen de kankers *de novo* of vroeg of laat verworven resistentie, zoals ook gezien wordt bij chemotherapie. De mechanismen van resistentie worden nu intensief onderzocht. Slechts een deel van de kankers (meestal wel een meerderheid) die een geactiveerd doelwit bezitten, reageert effectief op de hierop gerichte behandeling.

Tabel 9.1 Voorbeelden van in de praktijk geïntegreerde moleculaire behandelingen (2014).

geneesmiddel	relevant doelwit	activering	ziekte	gedefinieerde toepassing (2014)
<i>monoklonale antilichamen</i>				
trastuzumab	HER2/neu	genamplificatie (20 %)	borstkanker maagkanker	met/zonder chemotherapie
pertuzumab	HER2/neu	genamplificatie (20 %)	borstkanker	in combinatie met trastuzumab
T-DM1	HER2/neu	genamplificatie (20 %)	borstkanker	monotherapie
rituximab	CD20	geen (normale B-celmarker)	non-hodgkinlymfoom	antilichaambinding veroorzaakt lysis van <i>alle</i> B-cellen met chemotherapie
cetuximab panitumumab	EGFR	genpolysomie/amplificatie	colon en hoofd- en halskanker	met chemotherapie of monotherapie
bevacizumab	VEGF	indirecte constitutieve activatie van de VEGF pathway	colonkanker ovariumkanker nierkanker	met/zonder chemotherapie
aflibercept	VEGF	indirecte constitutieve activatie van de VEGF pathway	colonkanker	potentiëring chemotherapie
ramucirumab	VEGFR2	overexpressie	maagkanker	monotherapie
denosumab	RANK ligand	overexpressie	reusceltumor bot	monotherapie
ipilimumab	CTLA-4 op T-cellen	inhibeert T-celrespons	melanoom	monotherapie
<i>kleine moleculen</i>				
imatinib	c-Kit PDGFR	mutatie	GIST	monotherapie
imatinib	BCR-ABL	fusie-eiwit door translocatie	CML	monotherapie (philadelphischromosoom)
imatinib	PDGFR	mutatie/herschikking	hypereosinofiel syndroom, dermatofibroma protuberans	monotherapie
nilotinib	BCR-ABL	fusie-eiwit door genherschikking	CML	monotherapie
erlotinib	EGFR	mutatie (<10 %)	longkanker (adenocarcinoom)	monotherapie, eerste of tweede lijn
gefitinib	EGFR	mutatie (<10 %)	longkanker (adenocarcinoom)	monotherapie, eerste of tweede lijn
afatinib	EGFR	mutatie (<5 %)	longkanker (adenocarcinoom)	monotherapie, eerste of tweede lijn
crizotinib	MET ALK ROS	genherschikking ALK, ROS1	longkanker (adenocarcinoom)	monotherapie
ceritinib	ALK	genherschikking ALK	longkanker (adenocarcinoom)	monotherapie
lapatinib	HER2 EGFR	genamplificatie HER2	borstkanker	tweede lijn na trastuzumab falen
sunitinib	VEGFR	indirecte constitutionele activatie VEGF pathway	nierkanker neuro-endocriene carcinomen	monotherapie
pazopanib	VEGFR	indirecte constitutionele activatie VEGF pathway	nierkanker sarcomen	monotherapie
axitinib	VEGFR	indirecte constitutionele activatie VEGF pathway	nierkanker	monotherapie, tweede lijn



Tabel 9.1 vervolg

geneesmiddel	relevant doelwit	activering	ziekte	gedefinieerde toepassing (2014)
sorafenib	VEGFR	indirecte constitutieve activatie VEGF pathway	nierkanker, hepatocel-lulair carcinoom schildklierkanker	monotherapie
cabozan-tinib	VEGFR	indirecte constitutieve activatie VEGF pathway	schildklierkanker	monotherapie
temsiroli-mus	mTOR	indirect	nierkanker	monotherapie
everolimus	mTOR	indirect	nierkanker borstkanker	monotherapie met hormoontherapie
vandetanib	VEGFR RET	indirecte activatie VEGF pathway RET-mutatie	medullair schildklier carcinoom	monotherapie
vemurafenib	BRAF	mutatie	melanoma andere	monotherapie of met MEK inhibitor
dabrafenib	BRAF	mutatie	melanoma longkanker andere	monotherapie of met MEK-inhibitor
trametinib	MEK	door stroomopwaarts BRAF-mutatie	melanoma	monotherapie of met BRAF-inhibitor
vismodegib	smoothened receptor (SMO)	activatie Hedgehog (Hh) pathway door mutaties van zijn componenten	basalecelcarcinoom	monotherapie
olaparib	PARP1	synthetische letaliteit met BRCA1/2-mutatie	BRCA1/2-mutant ovariumcarcinoom	monotherapie

Een groot verschil met klassieke chemotherapeutica betreft de dosis die nodig is om een antitumoreffect te verkrijgen. Terwijl voor chemotherapie de MTD (maximaal tolereerbare dosis) nagestreefd wordt, teneinde een zo groot mogelijke werking te hebben, is dit mogelijk niet noodzakelijk voor deze moleculair gerichte behandelingen, zeker niet voor die met mutante doelwitten, die vaak gevoeliger zijn voor inhibitie door het doelgericht geneesmiddel dan het overeenstemmende wild-type eiwit. Door deze geneesmiddelen is het mogelijk geworden een toenemend aantal patiënten met voorheen beperkte levensverwachting een perspectief op langere overleving te bieden met een acceptabele kwaliteit van leven. Door het gunstige tolerantieprofiel is het bovendien mogelijk zwakkere of oudere patiënten (die voorheen als te broos werden beschouwd voor optimale chemotherapie) even goed te behandelen als de meer fitte en jongere patiënt.

Deze klasse van geneesmiddelen bestaat uit twee soorten: de monoklonale antilichamen en de kleine moleculen (tab. 9.1). Zij hebben vaak dezelfde doelwitten, maar hun aangrijpingspunt in het doelwit is verschillend en hun intrinsieke eigenschappen zijn eveneens verschillend. Men kan dan ook niet van beide typen geneesmiddelen dezelfde effecten verwachten (tab. 9.2). Zo zal van een antilichaam in het extracellulaire domein van een receptor die door een mutatie ter hoogte van het intracellulaire kinasedomein is geactiveerd,

geen effect te verwachten zijn, tenzij rekrutering van het immuunsysteem mogelijk is. Dit zou dan theoretisch wel weer voor antitumoractiviteit kunnen zorgen.

### 9.8.1 Monoklonale antilichamen

De monoklonale antilichamen (aangemaakt in muizen) werden 35 jaar geleden ontdekt en al snel als 'magic bullets' bestempeld. Ze zijn echter in de jaren tachtig van de vorige eeuw van het toneel verdwenen vanwege hun immunogeniciteit. Dit probleem is later opgelost doordat men ze gehumaniseerd heeft. Dit betekent dat ze een menselijke aminozuursequentie bevatten, uitgezonderd het kleine domein dat contact maakt met het epitoom; sommige zijn nu zelfs volledig humaan. Doordat ze weinig of niet immunogeen zijn, kunnen de monoklonale antilichamen herhaaldelijk en chronisch toegediend worden, wat de sleutel tot hun succes is geweest.

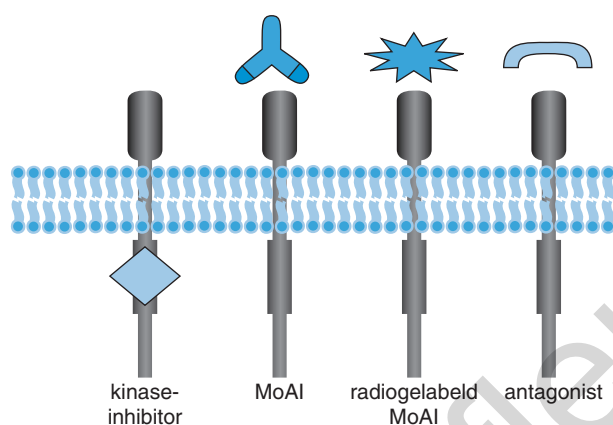
Monoklonale antilichamen kunnen gericht zijn tegen het extracellulaire domein van geactiveerde groeifactorreceptoren (bijvoorbeeld tegen de EGFR-familie) of tegen liganden die een belangrijke rol spelen in de biologie van bepaalde kankersoorten zoals VEGF (fig. 9.5 en tab. 9.1).

Behalve het blokkeren van een groeibevorderende signaleringsroute, zijn er steeds meer aanwijzingen dat rekrutering van immuuncellen naar de tumorcel bijdraagt aan het

Tabel 9.2 Moleculaire doelgerichte behandelingen: vergelijking eigenschappen.

gehumaniseerde MoAI	receptor tyrosinekinase-inhibitoren
specifiek	multispecificiteit mogelijk
internaliseren receptor	meestal reversibel/soms covalent bindend en irreversibel
rekrutering CTC mogelijk	niet
intraveneus of subcutaan en intermitterend	oraal en dagelijks
hypersensitiviteit	geen
gevoelig voor status extracellulaire domein	niet
genamplificatie	gevoelig voor activatiestatus doelwit
alleen oppervlaktereceptoren	ook intracellulaire doelwitten
niet actief in hersenmetastasen	vaak even actief in hersenmetastasen

CTC: cytotoxische T-cellen; MoAI: monoklonale antilichamen.



Figuur 9.5 Moleculaire doelgerichte behandelingen: aangrijpingspunten.

uiteindelijk therapeutische resultaat. Het gebruik van die antilichamen als carrier voor een toxische lading (een radio-isotoop of een toxisch product) is recent ook mogelijk. Een eerste succes is het middel T-DM1. Dit middel bestaat uit het antilichaam trastuzumab, gericht tegen HER2, waaraan het cytotoxische middel emtansine (DM1, een derivaat van maytansine) gekoppeld is. Na binding aan kankercellen met HER2-overexpressie en internalisering, komt emtansine los van trastuzumab. In een gerandomiseerde studie bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met overexpressie van HER2 en na falen op behandeling van trastuzumab en een taxaan, bleek T-DM1 een overlevingsvoordeel te geven ten opzichte van de combinatie van lapatinib en capecitabine. Veel andere geladen antilichamen zijn nu in ontwikkeling.

### 9.8.2 Kleine moleculen ('small molecules')

Kleine moleculen zijn ontworpen chemische substanties die zich nestelen in het ATPase-domein van de geactiveerde kinasen (tyrosinekinasen, soms serine-treoninekinasen) en die via orale weg kunnen worden ingenomen (fig. 9.5 en tab. 9.1).

Deze middelen kunnen gericht zijn tegen het kinasedomein van een geactiveerde groeifactorreceptor, maar ook tegen eiwitten die verder stroomafwaarts op de intracellulaire signaaltransductiepaden liggen.

### 9.8.3 Enkele specifieke voorbeelden

#### Antilichamen

Trastuzumab, een monokonaal antilichaam gericht tegen de HER2/neu-receptor die door genamplificatie een overexpressie heeft in 20–25 % van alle borstkankers, is sinds ongeveer vijftien jaar geïncorporeerd in de behandeling van deze groep van patiënten.

Het antilichaam wordt wekelijks of eenmaal per drie weken toegediend en wordt uitstekend verdragen. Cardiotoxiciteit kan een probleem zijn bij een relatief beperkt aantal patiënten, voornamelijk als trastuzumab wordt gecombineerd met chemotherapie.

Als monotherapie produceert trastuzumab een responspercentage van 15–20 %. Aangezien HER2/neu een rol kan spelen bij cellulaire resistentie tegen vele cytostatica, toont het antilichaam in vitro synergie met een hele reeks chemotherapeutica en in het bijzonder de microtubulaire inhibitoren. Bij patiënten met gemetastaseerde HER2/neu-positieve borstkanker is aangetoond dat het in combinatie met een taxaan de uitkomst in vergelijking met alleen een taxaan aanzienlijk verbetert. Ook in de adjuvante setting verbetert de overleving als trastuzumab aan chemotherapie wordt toegevoegd.

Er moet nog wel een aantal belangrijke vraagstukken opgelost worden. Eén daarvan betreft de optimale behandelingsduur. In de routineaanpak van een metastatische borstkanker met amplificatie van het HER2/neu-oncogen wordt de combinatie taxaan-trastuzumab nu als eerste keuze aangehouden. Men gaat dan tot een maximale respons. Dit is over het algemeen een periode van ongeveer zes maanden (op geleide van de tolerantie en het al dan niet verder in remissie gaan van de patiënte). Bij het verkrijgen van een maximale respons wordt

alleen de goed verdragen behandeling met trastuzumab voortgezet tot ziekteprogressie. Ook in de adjuvante behandeling wordt trastuzumab vaak gelijktijdig met een taxaan gegeven en vervolgens als monotherapie nog een jaar voortgezet. Er zijn nog steeds gerandomiseerde studies gaande die kortere periodes van behandeling met trastuzumab onderzoeken, bijvoorbeeld alleen concomitant met de chemotherapie. Dit is niet alleen belangrijk voor de kwaliteit van leven van een patiënt, maar ook voor het kostenaspect. Tot nu is er echter geen bewijs dat niet aan efficiëntie wordt ingeboet.

Meer recent werd de behandeling van HER2/neu-positieve borstkanker verder verbeterd met onder meer pertuzumab (inhibeert de functioneel belangrijke heterodimerisatie tussen HER2 en HER) en T-DM1 (trastuzumab met eraan gebonden maytansine, een sterk microtubulair toxine), waarover meer in ►H. 25. En bovendien is er sinds 2014 een subcutaan toegediende vorm van trastuzumab beschikbaar, wat het comfort van sommige patiënten kan verbeteren.

Andere antilichamen die al een vaste plaats in de kliniek hebben gekregen zijn bevacizumab en cetuximab. Net als bij trastuzumab wordt de beste antitumoractiviteit gezien als deze middelen gecombineerd worden met chemotherapie. Bevacizumab, een antilichaam gericht tegen VEGF, verbetert ten opzichte van chemotherapie alleen de progressievrije overleving en de totale overleving bij patiënten met colorectale carcinomen, in andere tumortypen wordt vooralsnog alleen een effect op de progressievrije overleving gezien.

Tot op heden ontbreekt een predictieve marker die selectie van patiënten mogelijk maakt die baat zullen hebben van deze (dure) behandeling, die ook niet zonder bijwerkingen is.

Cetuximab is een antilichaam gericht tegen EGFR. Gecombineerd met 5-FU en cisplatine verbetert het de totale overleving bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied en, eveneens geassocieerd met cisplatine, bij niet-kleincellige longkanker. Ook bij het colorectale carcinoom vertoont cetuximab activiteit, zowel als monotherapie als in combinatie met irinotecan. In tumoren waarin het KRAS- of NRAS-gen gemuteerd is (een negatieve predictieve biomarker) werkt cetuximab niet. Een bijzondere nieuwe klasse van antilichamen zijn de immuun checkpoint inhibitoren (zie ►H. 11).

Samengevat kan gesteld worden dat monoklonale antilichamen een zeer belangrijke rol hebben gekregen bij de behandeling van kanker. Het ligt in de lijn der verwachting dat deze rol in de toekomst nog verder zal uitbreiden. De recente ontwikkeling van efficiënte antilichaam-toxineverbindingen en subcutane toedieningsvormen opent belangrijke nieuwe perspectieven.

### Kinase-inhibitoren, kleine moleculen

In de afgelopen vijftien jaar zijn er verschillende kinaseremmers geregistreerd. Kinaseremmers binden aan het kinasedomein van eiwitten die betrokken zijn bij de maligne signaaltransductie. Kinaseremmers kunnen onderverdeeld worden naar tyrosinekinase- en treonine-serinekinaseremmers, afhankelijk van de plaats waar autofosforylatie van het kinasedomein plaatsvindt.

Imatinib, de pionier, is een klein molecuul, dat verschillende doelwitten heeft. Twee belangrijke zijn de c-Kit-receptor en de PDGF- ('platelet derived growth factor') receptor.

Gastro-intestinale stromatumoren (GIST) waren vroeger zeldzaam, mede doordat zij ondergediagnosticeerd werden. Sinds de ontdekking van een gerichte en werkzame behandeling, is de aandacht voor de diagnose en bijgevolg de incidentie sterk toegenomen. Ongeveer 85–90 % van de GIST heeft namelijk een activerende mutatie van het Kit-tyrosinekinase, meestal in exon 11, soms in andere exonen. Een kleine groep (ongeveer 5 %) heeft mutaties in de gerelateerde PDGFR- $\alpha$ . Slechts een minderheid (5 %) heeft geen mutatie in die receptoren. GIST met een mutatie in één van deze twee RTK's zijn in hoge mate afhankelijk van deze mutatie, en inhibitie van de kinaseactiviteit leidt tot snelle apoptose van de tumorcellen. Hierbij wordt de tumormassa vervangen door een amorfe hyaliene massa. Het fase III-onderzoek toonde ziektecontrole in 85 % van de gevallen (50 % PR (partiële remissie) en 30 % SD (stable disease)). De activiteit van imatinib correleert sterk met de locatie van de mutatie in de receptor. Gerandomiseerde studies tonen ook aan dat de behandeling levenslang dient te worden voortgezet, ook als de patiënten een langdurige en diepe remissie hebben bereikt.

Ondanks het grote succes van imatinib bij GIST, zullen de meeste patiënten met gemetastaseerde ziekte uiteindelijk resistentie tegen imatinib ontwikkelen. Hoewel vele mechanismen hierin waarschijnlijk een rol spelen, is het meest belangrijke het ontstaan van secundaire mutaties in het c-Kit-gen die uiteindelijk resulteren in een c-Kit-molecuul dat niet meer door imatinib geremd kan worden. Andere tyrosinekinaseremmers die aangrijpen op c-Kit, zoals sunitinib of regorafenib, zijn in dit soort omstandigheden soms nog actief. Bij focale progressie (veroorzaakt door een lokaal ontstane celkloon met een resistentiemutatie) wordt de behandeling eveneens voortgezet, met zo mogelijk daaraan toegevoegd een lokale behandeling.

De introductie van imatinib is een revolutie geweest in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerde GIST en heeft de mediane overleving verlengd van negen maanden naar meer dan vijf jaar. Imatinib wordt ook gedurende drie jaar gegeven als adjuvante behandeling na resectie van een GIST met hoog risico op recidief en soms zelfs als neoadjuvante behandeling om de resectie mogelijk of gemakkelijker te maken.

In de chronische fase van chronische myeloïde leukemie (CML) leidt imatinib tot 95 % hematologische respons en 30–60 % majeure cytogenetische respons. In de geacceleerde en blastfase is de respons beduidend lager. Het geneesmiddel is nu dan ook de essentie van de eerstelijnsbehandeling van CML, gebaseerd op spectaculaire fase III-onderzoeksresultaten. Net als bij GIST dient de behandeling levenslang voortgezet te worden. Bij het onderbreken van de behandeling wordt binnen korte tijd een recidief vastgesteld, zelfs bij patiënten met een complete genetische respons. Het is niet onmogelijk dat sommige CML-patiënten definitief genezen met imatinib.

Imatinib is ook werkzaam bij zeldzame aandoeningen, zoals sommige patiënten met het hypereosinofiel syndroom (HES) met activering van de PDGFR- $\beta$  en bij dermatofibrosarcoma protuberans (COL1A1-PDGFR- $\beta$  fusie-eiwit).

■ Tabel 9.3 Uitdagingen en mogelijk gedeeltelijke oplossingen voor de betaalbaarheid van nieuwe doelgerichte behandelingen bij kanker.

uitdagingen	oplossingen
predictieve biomarkers niet steeds bekend	verder onderzoek compulsieve inclusie van mogelijke markers in het design van de prospectieve studies belonen van predictief biomarkeronderzoek door 'pay for value' in de 'market access'
verschillende resistentiemechanismen per doelwit leiden tot verdere fragmentatie van de patiëntenpopulatie; klinische ontwikkelingspaden zijn op dit moment niet aangepast aan deze uitdaging	kleinere studies voor geneesmiddelen met hoge activiteit, leidend tot conditionele registratie en markttoegang, gevolgd door verdere studies voor validatie en expansie van de veiligheidsinformatie
kosten	lagere ontwikkelingskosten door kleinere studies competitieve marketing voor geneesmiddelen met hetzelfde therapeutisch doelwit, ook in de nog beschermde fase maximaliseren gebruik generieken en biosimilairen minder futiele klinische studies uitvoeren

De afgelopen jaren is het adenocarcinoom van de long, voornamelijk bij niet-rokers, het prototype geworden van gepersonaliseerde geneeskunde gestuurd door genmutaties die selecteren voor gevoeligheid voor specifieke kleine moleculen. De eerste voorbeelden waren erlotinib en gefitinib, die beide EGFR inhiberen. In niet-kleincellige longkanker is EGFR-expressie vaak beschreven, maar met erlotinib en gefitinib kan bij slechts 1–10 % van de patiënten een belangrijke objectieve respons worden verkregen. Aanvullend onderzoek toonde aan dat deze patiënten een activerende en sensibiliserende mutatie in het EGFR-gen hebben.

Zo kan een groep patiënten die duidelijk voordeel heeft van behandeling met deze tyrosinekinaseremmers prospectief geselecteerd worden. Dit is tegenwoordig de eerstelijnsbehandeling voor deze patiënten. Patiënten zonder een activerende EGFR-mutatie hebben geen voordeel van deze behandeling: in gerandomiseerd onderzoek is gebleken dat bij niet-geselecteerde patiënten soms slechtere resultaten worden verkregen dan met placebo. In tegenstelling tot de resultaten met antilichamen, bleek in verschillende grote gerandomiseerde studies dat het toevoegen van chemotherapie aan deze tyrosinekinase-inhibitoren geen duidelijke responsverbetering brengt.

Inmiddels is een dozijn mechanismen van resistentie tegen erlotinib of gefitinib bekend. Voorbeelden zijn een tweede mutatie in het kinasedomein (T790M) in de helft van de gevallen, of een constitutieve activatie van een andere groeifactor pathway (bijv. de MET-receptor) die de EGFR pathway stroomafwaarts overneemt. Ook hier gaat het onderzoek verder.

Afatinib, een irreversibele pan-HER-inhibitor, is als derde molecuul gevalideerd in dezelfde populatie.

De drie voorhanden zijnde TKI's (gefitinib, erlotinib, afatinib) verschillen van elkaar in sterkte en bijwerkingen (voornamelijk verschillende gradaties in acne en diarree).

Inmiddels zijn ook kleine moleculen voor andere mutante eiwitten in longkanker ontwikkeld of in ontwikkeling (zie ►H. 17). Daarmee is het model gezet voor de ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen in kanker oftewel gepersonaliseerde geneeskunde.

Deze behandelingen hebben ook nieuwe uitdagingen gecreëerd: wat zijn de geschikte diagnostische technieken (waarbij

'next generation sequencing' of 'NGS', die vele genen tegelijkertijd kan onderzoeken, sterk in opmars is tegenover de zogenoemde 'companion diagnostics', die slechts één therapeutisch doelwit testen); de problemen rond voldoende tumorweefsel voor analyse; de universeel optredende resistentie; de kosten en de betaalbaarheid van deze behandelingen (►tab. 9.3).

Andere EMA-geregistreerde tyrosinekinaseremmers zijn onder andere pazopanib, sunitinib en sorafenib. Deze inhiberen verschillende eiwitten, waaronder VEGFR, c-Kit, PDGFR en RET. Sunitinib en pazopanib zijn geregistreerd als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, pazopanib voor tweede en latere lijn bij het wekedelensarcoom. Pazopanib heeft een duidelijk beter tolerantieprofiel en is niet inferieur aan sunitinib. Dat is ook duidelijk geworden in gerandomiseerde studies die, naast uiteraard de vergelijkende werkzaamheid, de patiëntenvoorkeur hebben gemeten. Dat tolerantieprofiel hangt af van het aantal doelwitten dat getroffen wordt, ook in de normale cel. Sunitinib is een zeer promiscue molecuul die veel doelwitten treft die niet bijdragen aan het therapeutisch resultaat, wel aan de toxiciteit. Dus ook hier zien we geleidelijk het verschijnen van verschillende kleine moleculen voor eenzelfde moleculair doelwit. Sorafenib is behalve als tweedelijns therapie na falen van de op cytokine gebaseerde therapie bij het heldercellig niercelcarcinoom, geregistreerd als behandeling voor patiënten met een hepatocellulair carcinoom en schildkliercarcinoom. Opvallend voor de anti-angiogene doelgerichte behandelingen is het toxiciteitsprofiel dat met bijwerkingen zoals hypothyreoïdie en hypertensie compleet anders is dan dat van conventionele cytostatica. Hypertensie is overigens een bijwerking van alle anti-angiogene behandelingen, ook van de antilichamen. Men spreekt van mechanismegebonden toxiciteit: de toxiciteit die veroorzaakt wordt door het inhiberen van hetzelfde wild-type target in de normale cellen.

Temsirolimus en everolimus zijn serine-treoninekinaseremmers en hebben onder andere de 'mammalian Target of Rapamycin' (mTOR) als doelwit. Beide middelen vertonen activiteit in het niercelcarcinoom: als eerstelijnsbehandeling van het niercelcarcinoom met slechte prognostische kenmerken en als tweedelijnsbehandeling na falen van behandeling met

VEGFR-tyrosinekinaseremmers. Ook deze middelen hebben weer karakteristieke bijwerkingen, zoals metabole stoornissen (hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie en hyperglykemie) en stomatitis.

mTOR wordt aangedreven door (hypothetische, niet-geïdentificeerde) geactiveerde groeifactor signaaltransductiepaden, bijvoorbeeld in borstkanker. Everolimus is geregistreerd in combinatie met tweedelijns hormonale behandeling (exemestaan) van borstkanker.

De afgelopen jaren is er een aantal nieuwe tyrosinekinaseremmers bij gekomen (zie [tab. 9.1](#)). De introductie van BRAF-remmers bij het melanoom behoren zeker tot de meest revolutionaire. Ongeveer 50–60 % van de gemetasteerde melanomen heeft een BRAF-mutatie, meestal een BRAFV600E-mutatie. Ten opzichte van de oude standaard, chemotherapie met dacarbazine, leidde in een gerandomiseerde studie de behandeling met vemurafenib tot een zesvoudige verbetering van het responspercentage, een viervoudige in PFS en een drie maanden langere totale overleving, waarbij opgemerkt dient te worden dat patiënten die faalden op dacarbazine vervolgens vemurafenib konden krijgen. Ondanks deze duidelijk verbeterde uitkomsten, blijft de prognose van patiënten met een gemetastaseerd melanoom matig. Patiënten zonder BRAF-mutatie in hun melanoom hebben op dacarbazine een mediane PFS van ongeveer twee maanden en die met een BRAFV600-mutatie van ongeveer zes maanden met vemurafenib. Inzicht in veelvoudig gedefinieerde resistentiemechanismen geeft hier echter ook aanleiding tot mogelijk betere behandelingen. Sommige van deze mechanismen veroorzaken activatie van het eiwit MEK dat stroomafwaarts van BRAF in de RAF-MEK-ERK-sigitaaltransductieroute ligt. Een gerandomiseerde fase II-studie heeft laten zien dat de combinatie van een BRAF- en een MEK-remmer waarschijnlijk veel effectiever is bij patiënten met een BRAFV600-gemuteerd melanoom dan BRAF-inhibitie alleen. Daarbij bleek ook dat een van de meest vervelende bijwerkingen van BRAF-inhibitie alleen, het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen in zo'n 20 % van de populatie, duidelijk verminderde. Als deze data binnenkort bevestigd kunnen worden in gerandomiseerde fase III-studies, dan zal combinatiebehandeling de nieuwe standaard gaan worden voor het BRAF-gemuteerde melanoom. De toepassing van BRAF-remming en de gecombineerde BRAF/MEK-remming wordt momenteel ook in de adjuvante setting onderzocht.

Er zijn op dit ogenblik nog vele kleine moleculen en antilichamen in verschillende fasen van ontwikkeling die nog niet opgenomen zijn in de overzichtstabel ([tab. 9.1](#)). We verwachten daar veel van in de nabije toekomst, wellicht zijn er al nieuwe bekend bij het verschijnen van dit boek. Deze zeer efficiënte behandelingen brengen ook een aantal uitdagingen. Een schaduwzijde is de zeer hoge kostprijs van deze geneesmiddelen en de lange behandelingsduur (soms jaren), mogelijk gemaakt door hun hoge efficiëntie en gunstige tolerantieprofiel. De kosteneffectiviteit van dergelijke middelen wordt steeds meer meegenomen in de besluitvorming of deze middelen wel vergoed moeten gaan worden. Om de kosteneffectiviteit van deze behandelingen te verbeteren, is het absoluut noodzakelijk zoveel mogelijk inzicht te verkrijgen in de predictieve

biomarkers, die de uitkomst van de therapie kunnen voorspellen. Door het toepassen van zulke selectiefactoren kunnen groepen patiënten geïdentificeerd worden die duidelijk baat hebben bij dergelijke behandelingen.

## 9.9 Immunotherapie

De fundamentele wetenschap heeft de afgelopen jaren inzichten gebracht in de complexiteit van het immuunsysteem en de wisselwerking met kanker. De klinische vertaling van dit werk neemt sinds vrij recent concrete vormen aan.

Hierbij zijn er verschillende strategieën die het versterken van de bestaande maar onvoldoende immuunrespons tegen kanker beogen: therapeutische vaccinatie met onder meer dendritische celtherapie, het genetisch manipuleren van T-cellen en de checkpoint inhibitoren ([tab. 9.4](#)). Aspecten hiervan zullen in [►H. 11](#) verder uitgewerkt worden. Genetisch gemanipuleerde autologe T-cellen beleven op dit ogenblik een doorbraak in de hematologische oncologie. Zowel de T-celreceptor als de antigeenreceptor kan genetisch gemodificeerd worden, evenals hun signaaltransductiepaden. Deze cellen kunnen jarenlang aanwezig blijven en zorgen voor een therapeutisch effect. Er worden zelfs zelfdodingsgenen ingebouwd om eventueel dodelijke auto-immuniteit te verhinderen. Het is echter nog onzeker hoe gemakkelijk dit concept zal kunnen toegepast worden bij de complexere solide tumoren. De therapeutische kankervaccinatie is nog onderwerp van intensief. Voor het melanoom werd al een 'proof of concept' geleverd en voor prostaatkanker is één vaccin geregistreerd (Provenge<sup>®</sup>), maar voorlopig niet beschikbaar in Europa. Het lijkt erop dat de vaccinatiestrategieën vooral nuttig zullen zijn voor patiënten die een minimaal ziektevolume hebben.

De grote doorbraak zijn de 'checkpoint' inhibitoren. In het immuunsysteem zijn er veel 'checks en balances', teneinde een correct evenwicht te hebben tussen nuttige immuunafweer en het ontzien van het eigen weefsel. Bij auto-immuniteit is deze balans uit evenwicht.

De interactie tussen enerzijds de antigeen presenterende dendritische cellen en de cytotoxische T-cellen en anderzijds deze cytotoxische T-cellen met de kankercellen is inmiddels verder uitgewerkt. Ook zijn er tal van receptoren en overeenstemmende liganden bekend geworden die die interacties in positieve en negatieve zin reguleren. Vooral het opheffen van de negatieve regulatoren heeft recent voor een therapeutische doorbraak gezorgd. Eerst waren er de anti-CTLA4-antilichamen, die de interactie tussen dendritische cellen en T-cellen versterken, en nu recenter de anti-PD-1- en anti-PD-L1-antilichamen die de interactie tussen T-cel en tumorcel versterken. De laatstgenoemde zijn specifiek in hun werking en veroorzaken minder auto-immuniteit dan de anti-CTLA4-antilichamen. Ze lijken hogere responsen te geven dan anti-CTLA4. In het bijzonder bij longkanker en melanoom leidt dit tot spectaculaire doorbraken en zelfs langetermijn remissies. De fase III-studies lopen momenteel.

Tabel 9.4 Verschillende vormen van immunotherapie van kanker.

modaliteiten	status 2014
niet-specifieke immuunstimulatie	grotendeels gefaald
'checkpoint' inhibitoren	anti-CTLA4 (ipilimumab): geregistreerd voor melanoom anti PD1/PD-L1: klinische ontwikkeling alle tumoren
therapeutische vaccinatie	geladen dendritische cellen, RNA, peptiden: klinische ontwikkeling
genetisch gemanipuleerde T-cellen	klinische ontwikkeling

## 9.10 Toepassing in de kliniek

### 9.10.1 Cyclisch gegeven chemotherapie

Aangezien op ieder ogenblik slechts een fractie van alle cellen gevoelig is voor de chemotherapie, is het zinvol chemotherapie herhaaldelijk toe te passen, om zo de cellen die vandaag niet getroffen worden de volgende maal te treffen. Men spreekt over cyclische chemotherapie. Een cyclus kan bestaan uit één toediening, bijvoorbeeld om de drie of vier weken. De intervallen zijn nodig voor het herstel van de acute toxiciteit, vooral de hematologische. Andere behandelingen worden tweewekelijks, wekelijks of zelfs dagelijks uitgevoerd of op een aantal opeenvolgende dagen met een cyclus van drie weken, enzovoort.

De duur van een chemotherapiesessie varieert meestal van vijftien minuten tot enkele uren of zelfs een paar dagen. Dergelijke behandelingen worden toegediend op een daartoe uitgeruste afdeling. Soms wordt de chemotherapie over meer dagen toegediend, dan spreekt men van een continu infuus, ook kan continue chemotherapie over een draagbare pomp worden gegeven.

### 9.10.2 Combinatiechemotherapie

Chemotherapie wordt vaak in combinatie gegeven, zeker wanneer er een curatieve intentie is. Nu is dat ook het geval voor combinaties van chemotherapie en doelgerichte behandelingen en meer recent ook combinaties van doelgerichte behandelingen onderling, zonder dat er nog chemotherapie aan te pas komt. En binnenkort wellicht nog uit te werken combinaties met immunotherapie. Bij combinatiebehandeling met middelen die verschillen in hun toxische bijwerking neemt idealiter de antitumorwerking in evenredigheid toe, maar niet de toxiciteit. De combinatie van cytarabine en vincristine is daarom additief in zijn antileukemische werking, omdat zowel cellen in de DNA-synthese als in de mitose worden gedood. Cytarabine voegt echter niets toe aan de neurotoxiciteit van vincristine. Een ander voorbeeld: de combinatie cisplatine-paclitaxel in de behandeling van het ovariumcarcinoom. Cisplatine heeft nauwelijks acute hematologische toxiciteit, paclitaxel wel (uitgesproken neutropenie; cisplatine is potentieel nefrotoxisch, paclitaxel niet; cisplatine is zeer emetogeen, paclitaxel weinig

enz.). Vaak is er toch enige overlap van toxiciteit, in dit geval de neurotoxiciteit: die van cisplatine is geleidelijk cumulatief, die van paclitaxel grotendeels omkeerbaar en niet cumulatief.

Een zeer belangrijke rationale voor het combineren van geneesmiddelen is het bestrijden of voorkómen van resistente varianten. De kans dat in een chemonaïeve tumor *de novo* een resistentie zou bestaan voor twee verschillende middelen, is uiteraard kleiner dan de waarschijnlijkheid dat er resistentie is voor één middel.

Voor het samenstellen van combinaties gelden een paar principes. De componenten moeten: (1) Bij voorkeur activiteit hebben als 'single agent'; (2) liefst een verschillend werkingsmechanisme hebben; en (3) liefst een verschillende dosislimiterende toxiciteit. Synergie van bepaalde combinaties wordt vaak gesuggereerd, maar is zelden duidelijk aangetoond. Pas met sommige moleculaire middelen kon een duidelijke synergie worden aangetoond. Een van de meest frappante voorbeelden is de al vermelde associatie van trastuzumab (gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat gebruikt wordt bij borstkanker met een overexpressie van het HER2/neu-gen) met verschillende chemotherapeutica.

In de niet-curatieve setting worden ook wel combinaties gebruikt, zeker indien er synergie bestaat tussen de geneesmiddelen of als de zachtere moleculaire behandelingen in de combinatie zijn opgenomen. Vaker zal men hier liever werken met opeenvolgende enkelvoudige behandelingen, zeker bij de minder gevoelige kankers of bij zwakkere patiënten.

### 9.10.3 Synergie met radiotherapie

Veel chemotherapeutica hebben een radiosensibiliserend effect. De gecombineerde chemotherapie en radiotherapie (chemoradiatie) als behandeling voor kankers met locoregionale uitbreiding is in een aantal gevallen een alternatief voor resectie van de tumor, vooral als deze een beperkte genezingskans geeft of te veel morbiditeit veroorzaakt. Meestal worden dergelijke gecombineerde behandelingen toegepast bij patiënten die om een of andere reden inoperabel zijn of een niet-reseceerbare tumor hebben (bijv. longkanker, hoofd-halstumor, cervixcarcinoom, slokdarmcarcinoom). Chemoradiatie wordt ook wel toegepast met orgaansparing als opzet (bijv. anuscarcinoom, larynxcarcinoom, hypofarynxcarcinoom). In sommige gevallen kan men zich zelfs afvragen of chemoradiatie niet minstens even goed

is als de resectie (bijv. oesofaguscarcinoom of blaascarcinoom). Helaas is het om een aantal redenen moeilijk gebleken deze belangrijke vragen in gerandomiseerde studies op te lossen.

Deze wisselwerking tussen chemotherapie en radiotherapie vraagt ook om voorzichtigheid bij het gebruik van sommige cytotoxische middelen tijdens de radiotherapie. Zo wordt belangrijke toxiciteit gezien bij het gelijktijdig gebruik van gemcitabine en radiotherapie op de long. Ook bij het gebruik van gemcitabine in combinatie met radiotherapie bij het pancreascarcinoom dient de dosis gemcitabine drastisch verminderd te worden. Dit geldt eveneens bij gebruik van deze combinatie in het hoofd-halsgebied.

In palliatieve situaties is het dan ook altijd beter de chemotherapie op te schorten als een palliatieve bestraling nodig is. Als de patiënt een bestraling van het centraal zenuwstelsel nodig heeft, is het zelfs noodzakelijk om de chemotherapie uit te stellen tot een paar weken na de bestraling.

#### 9.10.4 Dosisintensiteit

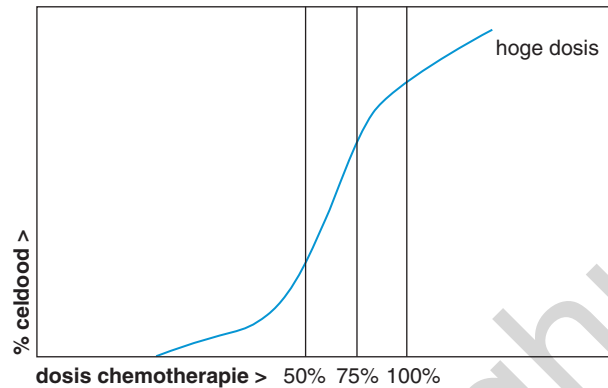
Zowel de totale dosis als de snelheid waarmee de opeenvolgende cycli chemotherapie worden toegediend, is van belang. De dosisintensiteit wordt uitgedrukt in toegediende  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ .

Voor de meeste solide tumoren en binnen de klinisch maximaal tolereerbare doses, is er een steile dosis-responscurve (fig. 9.6). In curatieve situaties is het streven naar een maximale dosisintensiteit van essentieel belang. Onnodige dosisvermindering of therapie-uitstel moet in curatieve situaties (ziekte van Hodgkin, het testiscarcinoom of locoregionale borstkanker) zoveel mogelijk vermeden worden. Vaak is het raadzaam om bij het begin van de behandeling de patiënt in die richting te coachen: de langetermijnoverleving is belangrijker dan de grotendeels omkeerbare acute toxiciteit.

In palliatieve situaties ligt dat anders. Daar streeft men meer naar een evenwicht tussen efficiëntie van de behandeling en levenskwaliteit en is al vaker sprake van compromissen tussen die twee aspecten. Dit wil echter niet zeggen, dat men de behandelingen onbeperkt kan terugschroeven. Door de steile dosis-responscurve vervalt men namelijk al snel in een inactieve en dus nutteloze behandeling, wat vermeden moet worden met het oog op de kwaliteit van leven. De meeste chemotherapeutica hebben een drempeldosis, waaronder de klinische activiteit verwaarloosbaar wordt en de behandeling dus futiel. Bovendien is de beste palliatie voor kankersymptomen een efficiënte behandeling.

#### 9.10.5 Chemotherapie in bredere context

Het is belangrijk om van meet af aan de strategie van de behandeling en het doel van de behandeling te definiëren. Hiervoor worden verschillende terminologieën gebruikt. Deze zijn zowel van toepassing op de chemotherapie, de moleculaire behandelingen als op de hormoontherapie.



**Figuur 9.6** Chemotherapie geeft een steile dosis-responscurve. De aanbevolen dosis is 100% (op basis van fase I-studies) voor de chemotherapie. Dosisverminderingen, bijvoorbeeld vanwege hematologische toxiciteit leiden vaak tot een significante daling van het antitumorale effect. De grootte van het bijkomend celdodende effect van doses hoger dan de aanbevolen dosis, toegediend met hematopoëtische stamcelondersteuning is onbekend.

#### Adjuvante behandeling

Een adjuvante behandeling is een behandeling die de lokale behandeling (operatie of bestraling) aanvult bij een patiënt met een lokale of locoregionale ziekte. Het doel van deze behandeling is klinisch niet-detecteerbare metastatische ziekte (ook 'microscopische ziekte' genoemd) te elimineren. De geneesmiddelen die als adjuvantia worden gebruikt, zijn geselecteerd op hun potentie om remissies te induceren bij macroscopische metastasen. Het nut van de adjuvante behandeling kan alleen aangetoond worden in grote gerandomiseerde studies met honderden of duizenden patiënten, bij wie een verbetering van de totale overleving wordt aangetoond.

Een variëteit hierop is de *neoadjuvante* behandeling, waarbij de systemische behandeling aan de lokale behandeling voorafgaat. Een mogelijk voordeel is dat deze behandeling een meer sparende chirurgie en zelfs curatieve chirurgie mogelijk maakt van aanvankelijk lokaal onbehandelbare tumoren. In tegenstelling tot de postoperatieve behandeling kan het effect van de geneesmiddelen immers onmiddellijk geëvalueerd worden aan de hand van veranderingen in de tumorgrootte. Bij geen respons kan dan zelfs overgeschakeld worden op een tweedelijnsbehandeling, meestal na de lokale behandeling, om te vermijden dat verder uitstel bij onzekere respons de lokale behandeling nog meer bemoeilijkt.

De neoadjuvante strategie is ook belangrijk voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. In korte tijdsintervallen kunnen pathologische responsen worden gecorreleerd met biomarkers en kunnen behandelingen ook vergelijkend worden onderzocht in een situatie die minder versturende factoren heeft dan de metastatische situatie. In die situatie kunnen een variabele algemene toestand of uitgebreidheid van de ziekte de kwaliteit van de respons immers mede beïnvloeden.

Het bereiken van een pCR (pathologische complete respons) met een neoadjuvante behandeling heeft voor verschillende tumoren een sterk positief prognostische betekenis.

## Behandeling van gevorderde ziekte met een curatief doel

Van een aantal kankers is de systemische behandeling de centrale factor om een genezing op lange termijn te bereiken, zelfs als deze patiënten een uitgezaaide ziekte hebben. Voorbeelden zijn het testiscarcinoom, de ziekte van Hodgkin, maar ook het kleincellig bronchuscarcinoom. In deze gevallen is optimale dosering van de chemotherapie een absolute noodzaak. Gelukkig is dat tegenwoordig door de ondersteunende behandelingen veel gemakkelijker dan twintig jaar geleden, toen sommige patiënten zelfs hun behandeling staakten vanwege de bijwerkingen.

Er moet wel een onderscheid gemaakt worden tussen acute toxiciteit, die meestal goed controleerbaar is, en de late of chronische toxiciteit. Langetermijntoxiciteit moet absoluut tot een minimum beperkt worden.

Doordat men de voor- en nadelen van bepaalde strategieën pas na jaren kan beoordelen, verloopt de ontwikkeling van nieuwe behandelingen soms traag, zeker als de reeds behaalde resultaten al vrij goed zijn. Een goed voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van de behandeling van de ziekte van Hodgkin. Hier tracht men de prognose van de hoogrisicogroepen te verbeteren door agressievere behandelingen, die echter soms een dodelijke toxiciteit tot gevolg hebben, die pas jaren later tot uiting komt en zo de overleving negatief kan beïnvloeden.

## Behandeling van gevorderde ziekte met een levensverlengend doel

In de palliatieve context wordt de behandeling nog steeds maximaal gegeven, omdat men zo veel mogelijk levensverlenging nastreeft. Zoals eerder gezegd zullen er echter gemakkelijker compromissen worden gesloten over de dosis of het schema, als dit de kwaliteit van leven van de patiënt ten goede komt. In de palliatieve setting is het vaak de vraag hoelang een behandeling die een remissie veroorzaakt voortgezet moet worden. Het antwoord is zeer wisselend, naargelang de tolerantie voor de behandeling. Bij toxische behandelingen beperkt men zich al gauw tot vier à zes cycli. Belangrijk is te onthouden dat door progressief opbouwende resistentie, de voortgezette chemotherapie progressief minder werkzaam wordt en dus steeds minder zal bijdragen aan een verdere verbetering van de levensverwachting. Dit echter niet steeds zo. Bijvoorbeeld het ovariumcarcinoom en het coloncarcinoom kunnen gedurende lange tijd, zelfs jaren gevoelig blijven voor één en dezelfde chemotherapie. Door het geven van bijvoorbeeld 'drug holidays' kan men toch een goede balans krijgen tussen levenskwaliteit en antitumorale werking.

Ook met de moleculaire behandelingen kan men vaak jaren doorgaan, zolang de remissietoestand voortduurt. Orale of subcutane toediening zijn hierbij gemakkelijker te verdragen dan cyclische intraveneuze behandelingen.

## Beoordeling van het nut van een behandeling

Het nut van een medicamenteuze behandeling bij kanker wordt bepaald door verschillende elementen. Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte zal men bij iedere individuele patiënt naar een positief evenwicht moeten zoeken tussen de voordelen

(verdwijnen ziektesymptomen en ziektekenen, psychologisch) en de nadelen van de behandeling (bijwerkingen, belasting, kosten).

Voor een objectieve beoordeling van het effect van een behandeling maakt men onderscheid naar meetbare letsels en niet-meetbare letsels. Een voorbeeld van een niet-meetbaar letsel is maligne pleuravocht. Een voorbeeld van een meetbaar letsel is een klinisch of radiologisch zichtbare tumor waarvan men de diameter kan meten volgens RECIST-criteria. Na twee of drie behandelingscycli wordt opnieuw gemeten. Wanneer de diameter met 30 % of meer is verminderd, spreekt men van een partiële remissie (PR). Wanneer de diameter met 20 % of meer is toegenomen, spreekt men over een progressieve ziekte ('progressive disease' of 'PD'). Tussen progressieve ziekte en partiële remissie spreekt men over stabiele ziekte ('stable disease' of 'SD'). Wanneer alle letsels volledig verdwenen zijn, is er sprake van een complete remissie (CR).

## 9.11 Samenvatting

Er zijn de afgelopen jaren belangrijke doorbraken geweest in de behandeling van kanker, vooral door het beschikbaar komen van moleculaire doelgerichte geneesmiddelen. Recent hebben ook nieuwe immunotherapieën een grote doorbraak bereikt met antilichamen die de anergie van het immuunsysteem kunnen doorbreken. De impact die dat gaat hebben op de behandeling van tumoren zal de komende jaren moeten blijken, maar zal wellicht groot zijn.

Veel van deze geneesmiddelen zullen chronisch toegediend moeten worden, wat geen geringe invloed op de prijs van deze behandelingen zal hebben. Aangezien doelgerichte geneesmiddelen een specifiek doelwit en werkingsmechanisme hebben, is het mogelijk predictieve markers te gebruiken en zo de behandelingen te beperken tot potentieel gevoelige kankersoorten. Dit is van het grootste belang, om nodeloze toxiciteit en kosten te besparen voor de patiënten en de maatschappij.

Het tijdperk van de moleculaire behandelingen en de immunotherapie betekent helemaal niet het einde van de chemotherapie en hormonale behandelingen. Ook hier zijn nog innovaties te verwachten.

Vaak is een geïntegreerde strategie steunend op synergie tussen de doelgerichte moleculaire behandeling, de chemotherapie en binnenkort ook de immunotherapie aan te bevelen, waarbij bijvoorbeeld de combinatie als een inductiebehandeling wordt gezien en de moleculaire behandeling als de chronische onderhoudsbehandeling.

Essentieel voor de oncologische praktijk wordt de systematische weefselbanking. Met het oog op de snelle ontwikkelingen in de moleculaire behandelingen wordt het van steeds groter belang dat bij elke patiënt ook een genomisch profiel (genmutaties, gen rearrangements en genamplificaties) van de tumor wordt aangemaakt. Dit is even belangrijk geworden als de pathologische diagnose en geeft patiënten de kans om, indien nodig, in de loop van hun ziektegeschiedenis maximaal te profiteren van moleculaire behandelingen die passen bij het genotype van hun kanker.



In de behandelingsstrategie is het nodig een onderscheid te maken tussen behandelingen met een curatieve intentie en de palliatieve levensverlengende toestanden. Daarbij moet men steeds in gedachten houden dat het beste middel om de levenskwaliteit van een gevorderde kankerpatiënt te verbeteren, een goede respons is en daardoor vermindering van de ziektesymptomen.

### Kernpunten

- Vier categorieën geneesmiddelen staan ter beschikking voor de behandeling van kanker: cytotoxische chemotherapie, hormonen, doelgerichte geneesmiddelen en immunotherapie.
- De medische behandeling wordt gestuurd door de internist-oncoloog of medisch oncoloog en maakt integraal deel uit van de globale behandelingsstrategie. De intensiteit van deze strategie dient rekening te houden met de verwachte uitkomst: potentieel curatief of palliatief en levensverlengend.
- Chemotherapeutica hebben verschillende doelwitten, maar niet specifiek voor de kankercel.
- Toepassing van chemotherapie houdt rekening met de tumorbiologie.
- Chemotherapeutica met een verbeterde therapeutische ratio en betere opvang van de bijwerkingen leiden tot bredere toepasbaarheid en betere resultaten.
- Verschillende vormen van resistentie en progressief escalerende toxiciteit beperken in de regel de duur van chemotherapie.
- Moleculaire doelgerichte behandelingen met gehumaniseerde monoklonale antilichamen en kleine moleculen zijn gericht tegen schakels in signaaltransductiepaden. De meest spectaculaire effecten worden behaald wanneer het doelwit constitutief is geactiveerd.
- De medische behandeling wordt geplaatst in een bredere context, waarvan ook de heelkunde en radiotherapie deel uitmaken. De wisselwerking tussen de medische behandeling, de heelkunde en radiotherapie heeft vele facetten, waarbij de relatieve timing van de modaliteiten en synergie in werkzaamheid en toxiciteit belangrijke implicaties heeft.
- De immunotherapie is aan een grote doorbraak begonnen en zal geïntegreerd moeten worden in de globale behandelingsstrategie.

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- Gogas H, Polyzos A, Kirkwood J. Immunotherapy for advanced melanoma: fulfilling the promise. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):879–85.
- Minckwitz G von, Bois A du, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03–05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1999–2006.
- Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5300–9.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumours to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306–11.
- Pegram M, Ngo D. Application and potential limitations of animal models utilized in the development of trastuzumab (Herceptin): a case study. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58(5–6):723–34.
- Reinbolt RE, Hays JL. The role of PARP inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *Front Oncol*. 2013;3:237.
- Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):813–23.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast cancer international research group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–83.
- Sleijfer S, Wiemer E, Verweij J. Drug insight: gastrointestinal stromal tumors (GIST) – the solid tumor model for cancer-specific treatment. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(2):102–11.
- Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Gentle C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(3):219–34.
- Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urba WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1291:1–13.

### Literatuur

- Banerjee S, Kaye SB, Ashworth A. Making the best of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(9):508–19.
- Das S, Srikanth M, Kessler JA. Cancer stem cells and glioma. *Review. Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(8):427–35.
- DeVita VHS, Rosenberg S. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2011.

Leerboek oncologie

©Bohn Stafleu van Loghum



#### Toegang tot de website

Aan ieder exemplaar van *Leerboek oncologie* is een unieke inlogcode toegekend die gratis en onbeperkt toegang geeft tot de online versie van het boek. Op de bijbehorende website staan artikelen, volledige teksten, extra afbeeldingen, extra tabellen en richtlijnen. Surf naar [▶extras.bsl.nl/oncologie](https://extras.bsl.nl/oncologie), registreer je met onderstaande activeringscode en maak je eigen account aan.

#### Activeringscode:

Let op: op de activeringscode waarmee je je registreert kan slechts **eenmaal gebruikt** worden. Mocht je dit boek verkopen dan is deze code door de nieuwe eigenaar niet opnieuw te gebruiken om toegang te krijgen tot de website.

#### Technische ondersteuning nodig?

Heb je problemen met inloggen of andere technische problemen met het gebruik van de website? Neem dan contact op met: [onlineklantenservice@bsl.nl](mailto:onlineklantenservice@bsl.nl)

Deze uitgave werd gesteund door subsidie van:

KWF Kankerbestrijding



## Voorwoord

---

Kanker is in Nederland sinds 2009 doodsoorzaak nummer 1. Tegelijkertijd is, door verbeteringen in diagnostiek en therapie, de levensverwachting voor patiënten met kanker toegenomen. Niet alleen is er een groeiende kennis op cellulair en biotechnologisch gebied maar steeds meer bestaat de mogelijkheid van therapie-op-maat gericht op specifieke eigenschappen van kankercellen. Als gevolg van de nieuwe inzichten en mogelijkheden worden in versneld tempo ook de diagnostische en behandelrichtlijnen aangepast en uitgebreid. De toenemende mogelijkheden vergroten het belang van specialistische multidisciplinaire teams waarin het diagnostisch- en therapeutisch traject van de patiënt besproken wordt om zorg te dragen voor optimale zorg in de totale oncologische keten. In de nieuwe druk van het *Leerboek oncologie* is de multidisciplinaire benadering in de speciële hoofdstukken opgenomen en zo veel mogelijk zichtbaar gemaakt doordat de auteurs representanten zijn van de diverse relevante vakgebieden.

Vele auteurs zijn toegetreden tot de groep in Nederland en België die belangenloos bijdraagt aan dit boek en zowel nationaal als internationaal veelal gezichtsbepalend zijn voor hun vakgebied. De doelgroep is naast de medicus (in opleiding) ook meer en meer de gespecialiseerde verpleegkundige die op de hoogte wil zijn van de alledaagse praktijk. Het leerboek vormt derhalve vooral een actueel didactisch overzicht

van oncologische vraagstellingen op het gebied van ontstaan van kanker, genetische predispositie, diagnostiek, behandeling, begeleiding en nieuwe ontwikkelingen van deze ziekte en er is speciale aandacht voor de manier waarop de zorg in Nederland is georganiseerd. De KWF Kankerbestrijding zorgt er door middel van een subsidie voor dat dit boek beschikbaar is voor een breed mogelijke doelgroep. BSL heeft zorg gedragen voor begeleiding en een fraaie uitvoering in een nieuw jasje. We danken alle betrokkenen en hopen met deze nieuwste druk op andere wijze dan door middel van de internationale boeken inzicht te verschaffen in de diversiteit van de oncologische problematiek en een goed begrip te kweken voor de mogelijkheden en onmogelijkheden bij de bestrijding van kanker.

**Cock van de Velde**  
**Winette van der Graaf**  
**Han van Krieken**  
**Corrie Marijnen**

voorjaar 2016



## Voorwoord van de uitgever

---

Bij deze nieuwe druk van het *Leerboek oncologie* zijn veel aanpassingen doorgevoerd door een redactie en een auteursteam, waarin de diversiteit van het vakgebied naar voren komt. Wij zijn alle auteurs en de redactie bijzonder erkentelijk voor hun bijdrage aan deze herziening.

Het vakgebied is continue in ontwikkeling en dit is onder andere de reden dat bij deze editie een online toegang wordt verstrekt via [extras.bsl.nl/oncologie](http://extras.bsl.nl/oncologie). Via de scratchcode die u voorin dit boek vindt, kunt u toegang krijgen tot deze site. Op deze site is de totale inhoud van het boek opgenomen, per hoofdstuk te benaderen en eenvoudig doorzoekbaar. Tevens bieden we via deze site de mogelijkheid om actuele ontwikkelingen die zich voordoen binnen het specialisme Oncologie een plek te geven gedurende de looptijd van het boek.

Reacties van gebruikers stellen we op prijs. Mocht u vragen of opmerkingen hebben, dan nodigen wij u uit deze per mail bij ons bekend te maken via [leerboekoncologie@gmail.com](mailto:leerboekoncologie@gmail.com).

**Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum**

©Bohn Stafleu van Loghum

# Inhoud

## Deel I: Algemene aspecten

1	<b>Fundamentele aspecten van kanker</b> .....	3
	<i>J.H.J.M. Krieken en R.H. Medema</i>	
1.1	<b>Inleiding</b> .....	5
1.2	<b>Kenmerken van gezwelgroei</b> .....	5
1.2.1	Goedaardige en kwaadaardige gezwellen .....	5
1.2.2	Architectuur van gezwellen .....	5
1.2.3	Morfologie van kankercellen .....	6
1.2.4	Classificatie van gezwellen .....	6
1.3	<b>Klinische verschijnselen van gezwelgroei</b> .....	7
1.4	<b>Tumorcelgroei</b> .....	8
1.5	<b>Invasie en metastasering</b> .....	11
1.5.1	Infiltratieve groei .....	11
1.5.2	Metastasering .....	12
1.6	<b>Het ontstaan van kanker</b> .....	15
1.6.1	Oncogenese .....	15
1.6.2	Oncogene factoren .....	16
1.6.3	Fysische oorzaken van kanker .....	18
1.6.4	Biologische oorzaken van kanker .....	18
1.7	<b>Moleculair-genetische aspecten van carcinogenese</b> .....	20
1.7.1	Oncogenen .....	20
1.7.2	Tumorsuppressorgenen .....	22
1.7.3	Genen betrokken bij herstelprocessen .....	24
1.7.4	Genen betrokken bij apoptose .....	24
1.8	<b>Telomerase</b> .....	24
1.9	<b>Genetische instabiliteit, tumorheterogeniteit en tumorprogressie</b> .....	25
1.10	<b>De stromareactie, angiogenese</b> .....	25
1.11	<b>Factoren die het ontstaan van kanker beïnvloeden</b> .....	26
1.11.1	Hormonale factoren .....	26
1.11.2	Immunologische factoren .....	26
1.12	<b>Conclusies</b> .....	27
	<b>Literatuur</b> .....	28
2	<b>Klinisch-genetische aspecten van kanker</b> .....	29
	<i>H.F.A. Vasen, E.B. Gómez García en N. Hoogerbrugge</i>	
2.1	<b>Inleiding</b> .....	31
2.2	<b>Klinische oncogenetica</b> .....	31
2.2.1	Basisbegrippen .....	31
2.2.2	Moleculair-genetisch onderzoek .....	32
2.3	<b>Erfelijke vormen van mammacarcinoom</b> .....	32
2.3.1	Erfelijk mamma-(ovarium)carcinoom .....	32
2.4	<b>Familiaal mammacarcinoom</b> .....	33
2.5	<b>Erfelijke vormen van colorectaal carcinoom</b> .....	34
2.5.1	Lynchsyndroom (voorheen HNPCC genoemd) .....	34
2.5.2	Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) .....	36
2.5.3	Polyposis geassocieerd met MUTYH-genmutaties (MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)) .....	37
2.5.4	Familiaal colorectaal carcinoom .....	37
2.6	<b>Erfelijke maagkanker</b> .....	38
2.6.1	Genetische en klinische kenmerken .....	38
2.6.2	Diagnostische criteria .....	38
2.6.3	Periodiek onderzoek en therapie .....	39

2.7	<b>Erfelijk pancreascarcinoom</b> .....	39
2.7.1	Klinische kenmerken .....	39
2.7.2	Diagnostische criteria .....	39
2.7.3	Periodiek onderzoek en therapie .....	39
2.8	<b>Erfelijk prostaatacarcinoom</b> .....	39
2.8.1	Klinische kenmerken .....	39
2.8.2	Diagnostische criteria en periodiek onderzoek .....	40
2.9	<b>Erfelijke melanomen (familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM-syndroom))</b> .....	40
2.9.1	Klinische kenmerken .....	40
2.9.2	Diagnostische criteria en DNA-onderzoek .....	40
2.9.3	Periodiek onderzoek .....	41
2.10	<b>Overige erfelijke tumoren</b> .....	41
2.11	<b>Poliklinieken voor patiënten met erfelijke tumoren</b> .....	41
2.12	<b>Landelijke erfelijke kankerregistratie</b> .....	41
2.13	<b>Conclusie</b> .....	43
	<b>Literatuur</b> .....	43
3	<b>Epidemiologie van kanker</b> .....	45
	<i>V.E.P.P. Lemmens en A.M. May</i>	
3.1	<b>Inleiding</b> .....	46
3.2	<b>Incidentie van kanker</b> .....	46
3.2.1	Incidentie van kanker wereldwijd .....	46
3.2.2	Incidentie van kanker in Europa .....	49
3.2.3	Incidentie van kanker in Nederland .....	49
3.2.4	Incidentie van kanker naar leeftijd .....	54
3.3	<b>Overleving na kanker</b> .....	54
3.4	<b>Typen risicofactoren</b> .....	60
3.5	<b>Onderzoek naar modificeerbare risicofactoren</b> .....	60
3.5.1	Modificeerbare risicofactoren en de relatie met kanker .....	61
	<b>Literatuur</b> .....	63
4	<b>Beeldvorming</b> .....	67
	<i>W.V. Vogel, I.J.C. Hartmann, M.G.E.H. Lam en M.R. Meijerink</i>	
4.1	<b>Inleiding</b> .....	68
4.1.1	Beeldkwaliteit .....	68
4.1.2	Belasting voor de patiënt .....	68
4.2	<b>Soorten beeldvorming</b> .....	70
4.2.1	Anatomische beeldvorming .....	70
4.2.2	Functionele beeldvorming .....	70
4.2.3	Multimodale beeldvorming .....	71
4.2.4	Diagnostische strategie .....	72
4.3	<b>Beeldvormende technieken</b> .....	72
4.3.1	Röntgenonderzoek .....	72
4.3.2	Echografie .....	74
4.3.3	Computertomografie .....	75
4.3.4	Magnetische resonantie beeldvorming .....	77
4.3.5	Scintigrafische technieken .....	79
4.4	<b>Beeldgestuurde interventies</b> .....	82
4.4.1	Punctie, biopsie en drainage .....	83
4.4.2	Beeldgestuurde behandeling .....	83
4.4.3	Kathetergestuurde behandeling .....	84
4.4.4	Radiotherapieplanning .....	85
4.4.5	Plaats in het diagnostisch en therapeutisch traject .....	86
4.5	<b>Toepassingen van beeldvorming</b> .....	86
4.5.1	Screening bij gezonde mensen .....	86
4.5.2	Analyse van klachten .....	87
4.5.3	Aantonen van maligniteit .....	87

4.5.4	Stadiëring	87
4.5.5	Karakteriseren van tumor	90
4.5.6	Diagnostische trajecten	91
4.5.7	Respons op behandeling	92
4.5.8	Controle na behandeling	93
4.5.9	Bijbevindingen	94
4.6	<b>Conclusie</b>	94
	<b>Literatuur</b>	95
5	<b>Pathologische diagnostiek van kanker</b>	97
	<i>F.J. van Kemenade, C.J.M. van Noesel en A. Mooyaart</i>	
5.1	<b>Methoden om cel- en weefselmateriaal te verkrijgen ten behoeve van de primaire diagnostiek</b>	98
5.1.1	Cytologisch onderzoek (cytologie)	98
5.1.2	Histologisch onderzoek (bipten)	99
5.1.3	Histologisch onderzoek (resecties)	99
5.2	<b>Microscopische beoordeling</b>	100
5.2.1	Hematoxyline-eosine (HE-)kleuring en aanvullende kleuringen	100
5.2.2	Immunohistochemie	100
5.2.3	Immunocytochemie	102
5.2.4	Immunofluorescentie	102
5.3	<b>Moleculaire pathologie</b>	103
5.3.1	DNA of mRNA uit vers of gefixeerd weefsel?	103
5.3.2	De meest voorkomende moleculair diagnostische bepalingen	104
5.3.3	De betekenis van immunohistochemie in de moleculaire diagnostiek	105
6	<b>Klinische onderzoeksmethodologie in de oncologie</b>	107
	<i>J.H.M. Schellens en A.H.J. Mathijssen</i>	
6.1	<b>Inleiding</b>	108
6.2	<b>Preklinische fase</b>	108
6.2.1	Translatieel onderzoek	108
6.3	<b>Praktijk van het onderzoek</b>	109
6.3.1	Onderzoek bij gezonde vrijwilligers	109
6.3.2	Fase 0-onderzoek	110
6.3.3	Fase I-onderzoek	110
6.3.4	Fase II-onderzoek	110
6.3.5	Fase III-onderzoek	111
6.3.6	Gerandomiseerd versus niet-gerandomiseerd onderzoek	111
6.3.7	Fase IV-onderzoek	112
6.4	<b>Ethische aspecten van klinisch onderzoek</b>	112
6.4.1	Medisch-ethische toetsingscommissies	112
6.5	<b>Enkele kanttekeningen bij het doen van onderzoek</b>	113
6.6	<b>Samenvatting</b>	113
	<b>Literatuur</b>	114
7	<b>Chirurgisch-oncologische behandelingsprincipes</b>	115
	<i>H.J. Hoekstra en C. Verhoef</i>	
7.1	<b>Inleiding</b>	116
7.2	<b>Chirurgische behandeling</b>	116
7.2.1	Biopsie	116
7.2.2	Curatieve of palliatieve chirurgie	117
7.2.3	Minimaal invasieve chirurgie	118
7.2.4	Neoadjuvante therapie	119
7.2.5	Profylactische chirurgie	119
7.2.6	Reconstructieve chirurgie	119
7.2.7	Metastasechirurgie	119



7.2.8	Debulkingchirurgie	120
7.2.9	Toegangschirurgie	120
7.2.10	Regionale chemotherapie	120
7.2.11	Robot- en beeldgestuurde chirurgie	120
7.2.12	Chirurgie bij oncologische complicaties	121
7.3	Follow-up	122
7.4	Kwaliteit kankerzorg	122
7.5	Samenvatting	123
	Literatuur	123
8	<b>De rol van radiotherapie bij de behandeling van kanker</b>	125
	<i>M. Verheij en J.W. Leer</i>	
8.1	Inleiding	126
8.2	<b>Biologische aspecten van radiotherapie</b>	126
8.2.1	Effecten van ioniserende straling in de cel	126
8.2.2	Celoverlevingscurve	127
8.2.3	Gefractioneerde bestraling	128
8.2.4	Effecten van bestraling op weefsel en organen	128
8.2.5	Klinische consequenties van moderne radiobiologische inzichten	128
8.2.6	Combinatietherapieën: chemo- en bioradiotherapie	129
8.3	<b>Fysische en technische aspecten van radiotherapie</b>	130
8.3.1	Soorten radiotherapie en toedieningsvormen	130
8.3.2	Bestralingsvoorbereiding	132
8.3.3	Bestralingsuitvoering	132
8.4	<b>Klinische aspecten van radiotherapie</b>	133
8.4.1	De rol van radiotherapie bij in opzet curatieve behandelingen	133
8.4.2	Enkele voorbeelden van in opzet curatieve radiotherapie	134
8.4.3	Curatieve radiotherapie in combinatie met andere behandelingsvormen	134
8.4.4	De rol van radiotherapie bij palliatieve behandelingen	134
8.4.5	Bijwerkingen van bestraling en de verschillende behandelingsvormen	135
8.5	<b>Toekomstige ontwikkelingen</b>	135
8.6	Samenvatting	136
	Literatuur	136
9	<b>Principes van de medicamenteuze antikankerbehandeling</b>	137
	<i>J. De Grève, S. Van Belle en S. Sleijfer</i>	
9.1	Inleiding	139
9.2	<b>Klassieke chemotherapie</b>	139
9.2.1	Chemotherapie en de celcyclus	140
9.2.2	Wisselwerking tussen de chemotherapie en de tumorbiologie	140
9.3	<b>Resistentie tegen behandeling</b>	141
9.3.1	Cellulaire resistentie	141
9.3.2	Klinische resistentie	142
9.3.3	Nieuw experimenteel inzicht in resistentie: het kankerstemcelmodel	144
9.4	<b>Toxiciteit van chemotherapie</b>	144
9.5	<b>Indeling en werkingsmechanismen van cytostatica</b>	144
9.5.1	Geneesmiddelen die de cel doden door het genomische DNA te beschadigen	145
9.5.2	Topo-isomerase-inhibitoren	146
9.5.3	Microtubulaire inhibitoren	146
9.5.4	Antimetabolieten	147
9.6	<b>Hormonen</b>	147
9.7	<b>Moleculaire doelgerichte behandelingen</b>	148
9.7.1	Hiërarchie in de doelwitten	148
9.8	<b>Moleculaire geneesmiddelen</b>	149
9.8.1	Monoklonale antilichamen	151
9.8.2	Kleine moleculen ('small molecules')	152
9.8.3	Enkele specifieke voorbeelden	152

9.9	<b>Immunotherapie</b> .....	155
9.10	<b>Toepassing in de kliniek</b> .....	156
9.10.1	Cyclisch gegeven chemotherapie .....	156
9.10.2	Combinatiechemotherapie .....	156
9.10.3	Synergie met radiotherapie .....	156
9.10.4	Dosisintensiteit .....	157
9.10.5	Chemotherapie in bredere context .....	157
9.11	<b>Samenvatting</b> .....	158
	<b>Literatuur</b> .....	159
10	<b>Basisprincipes van 'targeted therapy', inclusief hormonale therapie</b> .....	161
	<i>A.J. Gelderblom, M.P.J.K. Lolkema en V.C.G. Tjan-Heijnen</i>	
10.1	<b>Inleiding</b> .....	163
10.2	<b>Hormonale therapie</b> .....	163
10.2.1	Erfelijke vormen van geslachtshormoonrelateerde tumoren .....	164
10.3	<b>Receptoren voor steroidhormonen</b> .....	164
10.4	<b>Principes van hormonale therapie</b> .....	165
10.4.1	Uitschakeling van de gonadale functie .....	165
10.4.2	Gevolgen van gonadale uitval .....	167
10.4.3	Aromataseremmers .....	167
10.4.4	Antihormonen .....	168
10.4.5	Totale liganddepletie .....	168
10.5	<b>Regressie van tumoren door endocriene therapie; flare-up</b> .....	168
10.6	<b>Receptoren en effect van endocriene therapie</b> .....	169
10.7	<b>Ontwikkeling van ongevoeligheid voor een toegepaste endocriene therapie: resistentie of adaptatie?</b> .....	170
10.8	<b>Van palliatieve tot (neo)adjuvante endocriene therapie</b> .....	170
10.8.1	Receptoren en effect van adjuvante endocriene en chemotherapie bij borstkanker .....	170
10.9	<b>Nieuwe targeted behandelingen</b> .....	172
10.9.1	Remming van de ligand van de RTK: voorbeeld bevacizumab .....	172
10.9.2	Remming van extracellulaire remming van de RTK door antilichamen: voorbeeld HER2 .....	172
10.9.3	Remming van het intracellulaire domein van de RTK door een <i>small molecule</i> : voorbeeld imatinib .....	175
10.9.4	Enkele voorbeelden van nieuwe targeted therapieën: EML4-ALK-translocaties en BRAF-mutaties .....	175
10.9.5	Doelgerichte therapie voorbij de steroidhormoonreceptor .....	176
10.9.6	De uitdagingen van diagnostische testen voor nieuwe behandelingen .....	177
10.9.7	Specifieke bijwerkingen van doelgerichte therapieën .....	177
10.10	<b>Samenvatting</b> .....	178
	<b>Literatuur</b> .....	178
11	<b>Immunotherapie van kanker</b> .....	181
	<i>W.R. Gerritsen, H. Westdorp en J.B. Haanen</i>	
11.1	<b>Inleiding</b> .....	182
11.2	<b>Cancer-immunity cycle</b> .....	182
11.2.1	Vrijkomen van tumorgeassocieerde antigenen (TAA's) .....	182
11.2.2	Tumorantigeenpresentatie .....	182
11.2.3	Inductie van een T-celrespons .....	182
11.2.4	Migratie van T-cellen naar de tumor en infiltratie in de tumor .....	183
11.2.5	Herkenning van tumorcellen door T-cellen .....	184
11.2.6	Doden van de tumorcellen door T-cellen .....	184
11.3	<b>Therapeutische interventies tijdens de 'cancer-immunity cycle'</b> .....	184
11.3.1	Vaccinaties .....	184
11.3.2	T-celtherapie .....	185
11.3.3	Overview monoklonale antilichamen .....	186
11.3.4	Cytokines .....	188
11.3.5	Radiotherapie .....	188
11.3.6	Chemotherapie .....	189
	<b>Literatuur</b> .....	189

12	<b>Paraneoplastische syndromen</b> .....	191
	<i>P.A.E. Sillevs Smitt en D.L.A.L. Schrijvers</i>	
12.1	<b>Inleiding</b> .....	192
12.2	<b>Paraneoplastische neurologische syndromen</b> .....	192
12.2.1	Inleiding .....	192
12.2.2	Incidentie .....	192
12.2.3	Diagnose .....	192
12.2.4	Paraneoplastische antistoffen .....	193
12.2.5	Behandeling en prognose .....	193
12.3	<b>Klassieke paraneoplastische neurologische syndromen</b> .....	195
12.3.1	Encefalomyelitis .....	195
12.3.2	Cerebellaire degeneratie .....	195
12.3.3	Limbische encefalitis .....	195
12.3.4	Subacute sensore neuronopathie .....	196
12.3.5	Opsoclonus-myoclonus .....	196
12.3.6	Lambert-eaton myastheen syndroom .....	196
12.3.7	Retinopathie .....	196
12.3.8	Dermatomyositis .....	197
12.4	<b>Dermatologische paraneoplastische verschijnselen</b> .....	197
12.4.1	Inleiding .....	197
12.4.2	Erytroquameuze huidafwijkingen .....	197
12.4.3	Ulcerobulleuze huidafwijkingen .....	200
12.4.4	Overige paraneoplastische dermatologische aandoeningen .....	201
12.5	<b>Endocriene en metabole paraneoplastische verschijnselen</b> .....	202
12.5.1	Inleiding .....	202
12.5.2	Endocriene paraneoplastische verschijnselen .....	202
12.5.3	Metabole paraneoplastische verschijnselen .....	204
12.6	<b>Hematologische paraneoplastische verschijnselen</b> .....	205
12.6.1	Inleiding .....	205
12.6.2	Hematologische cellulaire paraneoplastische verschijnselen .....	205
12.6.3	Paraneoplastische stollingsstoornissen .....	206
	<b>Literatuur</b> .....	207
13	<b>Spoeisende oncologie</b> .....	209
	<i>H.J. Hoekstra, W.T.A. van der Graaf en Y.M. van der Linden</i>	
13.1	<b>Inleiding</b> .....	210
13.2	<b>Chirurgische aspecten</b> .....	210
13.2.1	Darmobstructie .....	210
13.2.2	Darmporatie .....	210
13.2.3	Bloeding .....	211
13.2.4	Infectie .....	211
13.2.5	Bestralingsenteritis .....	211
13.2.6	Galwegobstructie .....	212
13.2.7	Angiogeneseremmers .....	212
13.3	<b>Internistische aspecten</b> .....	212
13.3.1	Hypercalciëmie .....	212
13.3.2	Hyponatriëmie .....	213
13.3.3	Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie .....	213
13.3.4	Tumorlyssyndroom .....	214
13.3.5	Koorts en infectieuze problemen .....	214
13.3.6	Trombo-embolische processen .....	214
13.3.7	Checkpoint inhibitoren .....	215
13.4	<b>Maligne effusies: ascites, pleuravocht en pericardvocht</b> .....	215
13.4.1	Ascites .....	215
13.4.2	Pleuravocht .....	215
13.4.3	Pericardvocht .....	216

13.5	<b>Radiotherapeutische aspecten</b> .....	216
13.5.1	Neurologische uitvalsverschijnselen .....	217
13.5.2	Venacavasuperiorsyndroom (VCSS) .....	219
13.5.3	Bloedingen door tumoringroei .....	219
13.5.4	Verhoogde intracranieële druk met dreigende inklemming .....	220
13.5.5	Visusverlies door intraoculaire metastasen of botmetastasen in de orbita .....	220
13.5.6	Pijn door metastasen in bot of weke delen .....	220
13.5.7	Multipele hersenmetastasen .....	220
13.5.8	Perifeer lymfoedeem .....	220
13.5.9	Slikklachten .....	221
13.6	<b>Ethische aspecten</b> .....	221
13.7	<b>Conclusie</b> .....	221
	<b>Literatuur</b> .....	222
14	<b>Late effecten van kanker</b> .....	223
	<i>J. Nuver, J.A. Gietema, Y. Benoit en L.C.M. Kremer</i>	
14.1	<b>Inleiding</b> .....	224
14.2	<b>Late effecten na de behandeling van kinderkanker</b> .....	224
14.2.1	Morbiditeit en mortaliteit bij overlevenden van kinderkanker .....	224
14.2.2	Secundaire maligniteiten .....	225
14.2.3	Cardiovasculaire schade .....	225
14.2.4	Pulmonale en renale schade .....	226
14.2.5	Endocriene en gonadale schade .....	226
14.2.6	Cognitieve en psychosociale late effecten .....	227
14.2.7	Follow-up en nazorg voor overlevenden van kinderkanker .....	227
14.3	<b>Late effecten van in opzet curatieve behandelingen bij volwassen patiënten</b> .....	229
14.3.1	Secundaire tumoren .....	229
14.3.2	Cardiovasculaire schade .....	229
14.3.3	Endocriene en gonadale schade .....	230
14.3.4	Organisatie en inhoud van follow-up .....	231
	<b>Literatuur</b> .....	232
15	<b>Geriatrische oncologie</b> .....	233
	<i>A.N.M. Wymenga en H.J. Rutten</i>	
15.1	<b>Inleiding</b> .....	234
15.2	<b>Epidemiologie</b> .....	234
15.2.1	Veroudering van de bevolking/demografische gegevens .....	234
15.2.2	Maligne aandoeningen in de bevolking .....	234
15.3	<b>Prognose bij ouderen</b> .....	234
15.4	<b>Levensverwachting</b> .....	235
15.5	<b>Diagnostiek</b> .....	236
15.6	<b>Gebrek aan gegevens</b> .....	236
15.7	<b>Acceptatie van een behandeling</b> .....	236
15.8	<b>Comorbiditeit</b> .....	237
15.9	<b>Functionele status</b> .....	237
15.10	<b>Kwetsbaarheid</b> .....	238
15.11	<b>Comprehensive Geriatric Assessment</b> .....	238
15.12	<b>Verwijzingsfilters</b> .....	240
15.13	<b>Chemotherapie bij ouderen</b> .....	240
15.13.1	Farmacokinetiek .....	240
15.14	<b>Chirurgie bij ouderen</b> .....	241
15.14.1	Introductie .....	241
15.14.2	Comorbiditeit .....	241
15.14.3	Risicoprofielen .....	244
15.15	<b>Radiotherapie</b> .....	247
	<b>Literatuur</b> .....	247

## Deel II: Specieële oncologie: vroege opsporing, diagnostiek en behandeling van kanker

16	<b>Hoofd-halstumoren</b> .....	251
	<i>J.L.N. Roodenburg, R.J. Baatenburg de Jong, C.M.L. van Herpen, C.G. van Laer, J.A. Langendijk, H. Reintsema en H.F.E. Vermeersch</i>	
16.1	<b>Algemene aspecten</b> .....	254
16.1.1	Werkterrein .....	254
16.1.2	Voorkomen .....	254
16.1.3	Etiologische factoren .....	254
16.1.4	Onderzoek .....	254
16.1.5	Classificatie .....	254
16.1.6	Weefselonderzoek .....	254
16.1.7	Principes van de behandeling .....	256
16.1.8	Teambehandeling .....	257
16.2	<b>Zwellingen in de hals</b> .....	257
16.2.1	Voorkomen en etiologie .....	257
16.2.2	Pathologie .....	258
16.2.3	Onderzoek .....	258
16.2.4	Behandeling .....	259
16.3	<b>Huidtumoren</b> .....	261
16.4	<b>Tumoren van de neus en de neusbijholten</b> .....	262
16.4.1	Epidemiologie .....	262
16.4.2	Premaligne afwijking .....	262
16.4.3	Symptomatologie .....	262
16.4.4	Diagnostiek en stadiëring .....	262
16.4.5	Behandeling en prognose .....	262
16.4.6	Follow-up .....	263
16.5	<b>Lipcarcinoom</b> .....	263
16.5.1	Voorkomen en etiologie .....	263
16.5.2	Pathologie .....	263
16.5.3	Klinisch beeld, symptomatologie en onderzoek .....	263
16.5.4	Behandeling .....	264
16.5.5	Prognose .....	264
16.5.6	Follow-up .....	265
16.6	<b>Mondholtecarcinomen – algemeen</b> .....	265
16.6.1	Voorkomen en etiologie .....	267
16.6.2	Pathologie en metastasering .....	267
16.6.3	Symptomatologie .....	268
16.6.4	Onderzoek .....	268
16.6.5	Behandeling .....	269
16.6.6	Prognose .....	270
16.6.7	Follow-up .....	270
16.7	<b>Tumoren in de nasofarynx</b> .....	270
16.7.1	Epidemiologie .....	270
16.7.2	Symptomatologie .....	270
16.7.3	Diagnostiek en stadiëring .....	271
16.7.4	Behandeling en prognose .....	271
16.7.5	Follow-up .....	271
16.8	<b>Tumoren van de orofarynx</b> .....	271
16.8.1	Epidemiologie .....	271
16.8.2	Symptomatologie .....	272
16.8.3	Diagnostiek en stadiëring .....	272
16.8.4	Behandeling en prognose .....	272
16.8.5	Follow-up .....	272
16.9	<b>Tumoren van de larynx</b> .....	273
16.9.1	Epidemiologie .....	273
16.9.2	Premaligne slijmvliesafwijkingen .....	273

16.9.3	Symptomatologie .....	274
16.9.4	Diagnostiek en stadiëring .....	274
16.9.5	Behandeling en prognose .....	275
16.9.6	Follow-up .....	278
16.10	<b>Tumoren van de hypofarynx</b> .....	278
16.10.1	Epidemiologie .....	278
16.10.2	Symptomatologie .....	279
16.10.3	Diagnostiek en stadiëring .....	279
16.10.4	Behandeling en prognose .....	279
16.10.5	Follow-up .....	279
16.11	<b>Speekselklier tumoren</b> .....	279
16.11.1	Voorkomen en etiologie .....	279
16.11.2	Pathologie .....	280
16.11.3	Klinisch beeld en symptomatologie .....	280
16.11.4	Onderzoek .....	280
16.11.5	Aanvullend onderzoek .....	281
16.11.6	Differentiële diagnose .....	281
16.11.7	Definitieve diagnose en behandeling .....	282
16.11.8	Prognose .....	283
16.11.9	Follow-up .....	283
16.12	<b>Bottumoren</b> .....	283
16.13	<b>Reconstructie en rehabilitatie in het hoofd-halsgebied</b> .....	283
16.13.1	Algemeen .....	283
16.13.2	Mogelijkheden .....	284
16.13.3	Neus .....	285
16.13.4	Wang .....	287
16.13.5	Oorschelp .....	287
16.13.6	Bovenkaak .....	287
16.13.7	Mandibula .....	287
16.13.8	Larynx, farynx en cervicale oesofagus .....	289
16.14	<b>Palliatie van de hoofd-halskankerpatiënt</b> .....	289
16.15	<b>Samenvatting</b> .....	290
	<b>Literatuur</b> .....	290
17	<b>Tumoren van de long, mediastinum en pleura</b> .....	293
	<i>F.M.N.H. Schramel, J.G.J.V. Aerts, G.J.M. Herder, F.N. Hofman, J.A. Kummer, C.A. Seldenrijk, S. Senan, E.F. Smit en F.O.B. Spoelstra</i>	
17.1	<b>Inleiding</b> .....	295
17.2	<b>Epidemiologie en etiologie</b> .....	295
17.3	<b>Pathologie</b> .....	295
17.3.1	Pre-invasieve laesies .....	295
17.3.2	Maligne longtumoren .....	296
17.4	<b>Klinische verschijnselen</b> .....	299
17.5	<b>Diagnostisch proces</b> .....	301
17.5.1	Sputumonderzoek .....	302
17.5.2	Röntgenonderzoek .....	302
17.5.3	Computed tomografie van de thorax en bovenbuik .....	302
17.5.4	Magnetic resonance imaging (MRI) van de thorax .....	302
17.5.5	CT/MRI hersenen .....	302
17.5.6	Positronemissietomografie (PET) .....	302
17.5.7	Botscan .....	303
17.5.8	Bronchoscopie .....	303
17.5.9	Transthoracale punctie .....	303
17.5.10	Slokdarmechografie (EUS-FNA) .....	303
17.5.11	Endobronchiale echografie (EBUS-FNA) .....	303
17.5.12	Pleurapunctie en medische thoracoscopie .....	303
17.5.13	Mediastinoscopie .....	305
17.5.14	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) .....	305

17.6	<b>Classificatie en stadiëring</b> .....	305
17.7	<b>Prognostische factoren</b> .....	305
17.7.1	Niet-kleincellig longcarcinoom .....	305
17.7.2	Kleincellig longcarcinoom .....	306
17.8	<b>Therapie</b> .....	307
17.8.1	Niet-kleincellig longcarcinoom .....	307
17.8.2	Kleincellig longcarcinoom .....	313
17.9	<b>Tumoren van het mediastinum</b> .....	314
17.9.1	Thymusvergrotingen .....	314
17.9.2	Kiemceltumoren .....	316
17.9.3	Neurogene tumoren .....	317
17.10	<b>Tumoren van de pleura</b> .....	317
17.10.1	Pleuritis carcinomatosa .....	317
17.10.2	Mesothelioom .....	318
	<b>Literatuur</b> .....	319
18	<b>Oesofaguscarcinoom</b> .....	321
	<i>B.P.L. Wijnhoven, K. Haustermans en P.D. Siersema</i>	
18.1	<b>Inleiding</b> .....	322
18.2	<b>Epidemiologie en etiologie</b> .....	322
18.2.1	Epidemiologie .....	322
18.2.2	Etiologie .....	322
18.3	<b>Klinische verschijnselen</b> .....	323
18.4	<b>Diagnostisch proces</b> .....	324
18.5	<b>Classificatie en stadiëring</b> .....	324
18.5.1	Metastasering .....	326
18.6	<b>Prognostische factoren</b> .....	326
18.7	<b>Therapie</b> .....	327
18.7.1	Endoscopische behandeling .....	327
18.7.2	Chirurgie .....	327
18.7.3	Neoadjuvante therapie .....	329
18.7.4	Definitieve chemoradiotherapie .....	330
18.7.5	Palliatieve behandeling .....	330
18.8	<b>Bijzonderheden: kwaliteit van leven</b> .....	331
18.9	<b>Samenvatting</b> .....	332
	<b>Literatuur</b> .....	332
19	<b>Maagcarcinoom</b> .....	333
	<i>A. Cats, M. Verheij, N.C.T. van Grieken en C.J.H. van de Velde</i>	
19.1	<b>Inleiding</b> .....	334
19.2	<b>Epidemiologie en etiologie</b> .....	334
19.3	<b>Klinische verschijnselen</b> .....	335
19.4	<b>Diagnostisch proces</b> .....	336
19.5	<b>Classificatie en stadiëring</b> .....	336
19.6	<b>Prognostische factoren</b> .....	337
19.7	<b>Curatieve therapie</b> .....	338
19.7.1	Endoscopie .....	338
19.7.2	Chirurgie .....	338
19.7.3	Adjuvante behandeling .....	339
19.8	<b>Palliatieve therapie</b> .....	340
19.8.1	Chirurgie .....	340
19.8.2	Radiotherapie .....	340
19.8.3	Systemische therapie .....	340
19.9	<b>Follow-up</b> .....	341
19.10	<b>Samenvatting</b> .....	341
	<b>Literatuur</b> .....	341

20	<b>Tumoren van lever, galwegen en pancreas</b> .....	343
	<i>T.M. van Gulik, J.W. Wilmink en O.R.C. Busch</i>	
20.1	<b>Inleiding</b> .....	344
20.2	<b>Levertumoren</b> .....	344
20.2.1	Inleiding .....	344
20.2.2	Hepatocellulair carcinoom (HCC) .....	344
20.2.3	Secundaire levertumoren: metastasen .....	347
20.3	<b>Galblaascarcinoom</b> .....	350
20.3.1	Inleiding .....	350
20.3.2	Epidemiologie en etiologie .....	350
20.3.3	Klinische verschijnselen .....	351
20.3.4	Diagnostisch proces .....	351
20.3.5	Classificatie en stadiëring .....	351
20.3.6	Therapie .....	352
20.4	<b>Galwegcarcinoom</b> .....	352
20.4.1	Inleiding .....	352
20.4.2	Epidemiologie en etiologie .....	353
20.4.3	Klinische verschijnselen .....	353
20.4.4	Diagnostisch proces .....	354
20.4.5	Classificatie en stadiëring .....	354
20.4.6	Prognostische factoren .....	354
20.4.7	Therapie .....	355
20.4.8	Samenvatting .....	355
20.5	<b>Periampullair en pancreascarcinoom</b> .....	356
20.5.1	Inleiding .....	356
20.5.2	Epidemiologie en etiologie .....	356
20.5.3	Klinische verschijnselen .....	356
20.5.4	Diagnostisch proces .....	356
20.5.5	Classificatie en stadiëring .....	358
20.5.6	Prognostische factoren .....	358
20.5.7	Therapie .....	358
20.5.8	Samenvatting .....	360
	<b>Literatuur</b> .....	360
21	<b>Tumoren van dunne en dikke darm</b> .....	361
	<i>P.J. Tanis, R.G.H. Beets-Tan, C.A.M. Marijnen, I.D. Nagtegaal en C.J.A. Punt</i>	
21.1	<b>Tumoren van de dunne darm</b> .....	362
21.1.1	Inleiding .....	362
21.1.2	Epidemiologie en etiologie .....	362
21.1.3	Klinische verschijnselen .....	363
21.1.4	Diagnostisch proces .....	363
21.1.5	Classificatie en stadiëring .....	363
21.1.6	Prognostische factoren .....	364
21.1.7	Therapie .....	364
21.2	<b>Tumoren van de dikke darm en endeldarm</b> .....	365
21.2.1	Inleiding .....	365
21.2.2	Epidemiologie en etiologie .....	365
21.2.3	Klinische verschijnselen .....	366
21.2.4	Diagnostisch proces .....	367
21.2.5	Screening en surveillance .....	367
21.2.6	Classificatie en stadiëring .....	367
21.2.7	Prognostische factoren .....	369
21.2.8	Therapie .....	369
21.2.9	Basisprincipes chirurgische behandeling colorectaal carcinoom .....	369
21.2.10	Chirurgische behandeling coloncarcinoom .....	370
21.2.11	Chirurgische behandeling rectumcarcinoom .....	371
21.2.12	Chirurgie voor metastasen of locoregionaal recidief .....	372
21.2.13	Radiotherapie .....	373



21.2.14	Endoscopische behandelingen	374
21.2.15	Adjuvante chemotherapie	374
21.2.16	Palliatieve systemische therapie	375
21.2.17	Follow-up	375
21.3	<b>Samenvatting</b>	376
	<b>Literatuur</b>	377
22	<b>Maligne beentumoren</b>	379
	<i>A.J. Gelderblom, P.C.W. Hogendoorn, J.L. Bloem en P.D.S. Dijkstra</i>	
22.1	<b>Inleiding</b>	380
22.2	<b>Epidemiologie en etiologie</b>	380
22.3	<b>Klinische verschijnselen</b>	383
22.4	<b>Diagnostisch proces</b>	383
22.4.1	Lokale beeldvorming	384
22.4.2	Beeldvorming van afstandsmetastasen	385
22.4.3	Biopsie	385
22.4.4	Laboratoriumonderzoek	386
22.5	<b>Classificatie en stadiëring</b>	386
22.6	<b>Prognostische factoren</b>	386
22.7	<b>Therapie</b>	386
22.8	<b>Bijzonderheden</b>	388
22.8.1	Laaggradige tumoren	388
22.8.2	Bottransplantatie	388
22.8.3	Prothese	388
22.8.4	Omkeerplastiek	388
22.8.5	Langetermijnbijwerkingen	388
22.8.6	Prognose	389
22.8.7	Metastasering	389
22.9	<b>Samenvatting</b>	389
	<b>Literatuur</b>	389
23	<b>Maligne tumoren van de weke delen</b>	391
	<i>W.T.A. van der Graaf, J.V.M.G. Bovée, R. Haas en H.J. Hoekstra</i>	
23.1	<b>Inleiding</b>	392
23.2	<b>Achtergrond</b>	392
23.2.1	Onderscheid naar leeftijd	392
23.2.2	Onderscheid naar lokalisatie	392
23.2.3	Onderscheid naar histologisch (sub)type en graad	392
23.3	<b>Zeldzame sarcomen met bijzondere kenmerken</b>	393
23.3.1	Desmoïd-type fibromatose	393
23.3.2	Kaposisaroom	394
23.3.3	Dermatofibrosarcoma protuberans	394
23.3.4	Radiotherapiegeassocieerd sarcoom (RAS)	395
23.3.5	Gastro-intestinale stromatumor (GIST)	395
23.3.6	Weke delen sarcomen in het kader van genetische syndromen	395
23.3.7	Retroperitoneale sarcomen	396
23.4	<b>Symptomen</b>	396
23.5	<b>Diagnostiek</b>	397
23.5.1	Radiologisch	397
23.5.2	Histologisch	397
23.6	<b>Behandeling</b>	398
23.6.1	Chirurgie	398
23.6.2	Metastasectomie	398
23.6.3	Radiotherapie	399
23.6.4	Late gevolgen van gecombineerde chirurgie en radiotherapie	400
23.6.5	Chemotherapie	400
23.7	<b>Samenvatting</b>	400
	<b>Literatuur</b>	402

24	<b>Huidtumoren</b> .....	403
	<i>W. Bergman, M.R. van Dijk, R. van Doorn, H.W. Kapiteijn en J.H.W. de Wilt</i>	
24.1	<b>Algemene aspecten</b> .....	404
24.1.1	Inleiding .....	404
24.1.2	Etiologische factoren .....	404
24.2	<b>Premaligne dermatosen en voorloperlaesies</b> .....	404
24.3	<b>Maligne huidtumoren</b> .....	405
24.3.1	Diagnose .....	405
24.3.2	Differentiaaldiagnostiek .....	406
24.3.3	Waarschuwingssymptomen .....	406
24.3.4	Behandelingsprincipes .....	406
24.4	<b>Frequent voorkomende huidtumoren</b> .....	407
24.4.1	Basalecelcarcinoom .....	407
24.4.2	Plaveiselcelcarcinoom .....	409
24.4.3	Melanoom .....	410
24.4.4	Cutane lymfomen .....	416
24.4.5	Kaposisarcoom .....	417
24.5	<b>Samenvatting</b> .....	418
	<b>Literatuur</b> .....	418
25	<b>Mammatumoren</b> .....	419
	<i>C.J.H. van de Velde, C.J. van Asperen, P.J. van Diest, P.H.M. Elkhuisen, S.C. Linn, H.M. Zonderland en G.J. Liefers</i>	
25.1	<b>Inleiding</b> .....	421
25.2	<b>Risicofactoren</b> .....	421
25.2.1	Voorkomen van mammacarcinoom in de familie .....	421
25.2.2	Niet-maligne mamma-afwijkingen .....	422
25.2.3	Eerder doorgemaakt mammacarcinoom en radiotherapie .....	422
25.2.4	Hormonale factoren .....	423
25.2.5	Leefstijl .....	424
25.3	<b>Preventie</b> .....	424
25.3.1	Bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom .....	424
25.3.2	Screening buiten het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek .....	425
25.4	<b>Biologie van het mammacarcinoom</b> .....	425
25.4.1	Factoren geassocieerd met een slechte prognose .....	426
25.5	<b>Diagnostiek van mammacarcinoom</b> .....	428
25.5.1	Klinisch borstonderzoek .....	428
25.5.2	Beeldvormende diagnostiek van de mamma .....	428
25.5.3	Aanvullende diagnostiek .....	430
25.6	<b>Benigne afwijkingen</b> .....	431
25.6.1	Fibroadenoom .....	431
25.6.2	Fibrocysteuze afwijkingen .....	431
25.6.3	Tepeluitvloed .....	431
25.7	<b>Maligne afwijkingen, pathologie en stadiëring</b> .....	431
25.7.1	Mammacarcinoom bij de man .....	432
25.7.2	De ziekte van Paget van de tepel .....	432
25.7.3	Lobulair carcinoma in situ .....	432
25.7.4	Ductaal carcinoma in situ .....	432
25.7.5	Infiltrerende carcinomen .....	433
25.7.6	Lokaal ver voortgeschreden mammacarcinoom .....	433
25.8	<b>Therapie</b> .....	433
25.8.1	Chirurgie .....	433
25.8.2	Radiotherapie .....	434
25.8.3	Adjuvante systemische therapie .....	435
25.8.4	Therapie van het ver voortgeschreden mammacarcinoom .....	438

25.9	<b>Zorg na de primaire therapie en follow-up</b>	439
25.9.1	Directe postoperatieve zorg	439
25.9.2	Follow-up	439
25.9.3	Lymfoedeem	439
25.9.4	Reconstructie na mastectomie	439
25.9.5	Locoregionaal recidief	440
25.10	<b>Metastasering op afstand</b>	440
25.10.1	Keuze palliatieve antitumortherapie	441
25.10.2	Lokale therapie	442
25.10.3	Psychosociale begeleiding	442
25.11	<b>Samenvatting</b>	442
25.12	<b>Folders en adressen</b>	443
	<b>Literatuur</b>	443
26	<b>Tumoren van de vrouwelijke geslachtsorganen</b>	445
	<i>J.B.M.Z. Trimbos, R.F.P.M. Kruitwagen, V.T.H.B.M. Smit en C.L. Creutzberg</i>	
26.1	<b>Inleiding</b>	447
26.2	<b>Cervixcarcinoom</b>	447
26.2.1	Morfologie van het cervixcarcinoom	449
26.2.2	Screeningsonderzoek naar (voorstadia van) cervixcarcinoom	451
26.2.3	Diagnostiek	452
26.2.4	Stadiumindeling	453
26.2.5	Therapie	454
26.2.6	Prognose	455
26.2.7	Follow-up, complicaties en begeleiding	455
26.3	<b>Endometriumcarcinoom (tumoren van het corpus uteri)</b>	456
26.3.1	Morfologie van hyperplasie, endometriumcarcinoom en mesenchymale tumoren van de uterus	457
26.3.2	Diagnostiek	458
26.3.3	Stadiumindeling	459
26.3.4	Therapie	460
26.3.5	Prognose	461
26.3.6	Follow-up en recidiefbehandeling	461
26.4	<b>Maligne tumoren van het ovarium</b>	461
26.4.1	Morfologie en indeling van de ovariumtumoren	462
26.4.2	Diagnostiek	464
26.4.3	Stadiumindeling	465
26.4.4	Therapie	465
26.4.5	Prognose	466
26.4.6	Follow-up, complicaties en begeleiding	466
26.4.7	Tubacarcinoom	467
26.5	<b>Tumoren van de vulva</b>	467
26.5.1	Morfologie en indeling van de vulvatumoren	467
26.5.2	Diagnostiek	468
26.5.3	Stadiëring	468
26.5.4	Therapie	468
26.5.5	Prognose	469
26.5.6	Follow-up, complicaties, controle en begeleiding	470
26.6	<b>Vaginacarcinoom</b>	470
26.6.1	Therapie	470
26.7	<b>Choriocarcinoom</b>	470
26.7.1	Diagnostiek	470
26.7.2	Therapie	471
26.7.3	Prognose	471
26.7.4	Follow-up, complicaties en begeleiding	471
26.8	<b>Samenvatting</b>	471
	<b>Literatuur</b>	472

27	<b>Tumoren van de urinewegen</b> .....	473
	<i>R.J.A. van Moorselaar, M.C.C.M. Hulshof, G.J.L.H. van Leenders, W.R. Gerritsen en H. van Poppel</i>	
27.1	<b>Inleiding</b> .....	475
27.2	<b>Niercelcarcinoom</b> .....	475
27.2.1	Epidemiologie en etiologie .....	475
27.2.2	Pathologie .....	475
27.2.3	Symptomatologie .....	476
27.2.4	Diagnostiek .....	476
27.2.5	Metastasering .....	477
27.2.6	Chirurgische therapie .....	477
27.2.7	Radiotherapie .....	478
27.2.8	Actief opvolgen .....	478
27.2.9	Medicamenteuze therapie .....	478
27.2.10	Prognose .....	478
27.2.11	Follow-up .....	479
27.3	<b>Blaascarcinoom</b> .....	479
27.3.1	Epidemiologie en etiologie .....	479
27.3.2	Pathologie .....	479
27.3.3	Symptomen en diagnostiek .....	480
27.3.4	Behandeling .....	481
27.3.5	Follow-up en prognose .....	483
27.4	<b>Prostaatcarcinoom</b> .....	483
27.4.1	Epidemiologie .....	483
27.4.2	Etiologie .....	483
27.4.3	Pathologie .....	484
27.4.4	Symptomatologie .....	484
27.4.5	Diagnostiek .....	484
27.4.6	Therapie .....	485
27.4.7	Prognose .....	488
27.4.8	Follow-up .....	488
27.5	<b>Peniscarcinoom</b> .....	489
27.5.1	Epidemiologie en etiologie .....	489
27.5.2	Pathologie en metastasering .....	489
27.5.3	Symptomatologie en differentiaaldiagnose .....	489
27.5.4	Stadiëring .....	489
27.5.5	Therapie .....	490
27.5.6	Prognose .....	490
	<b>Literatuur</b> .....	491
28	<b>Kiemceltumoren van de testis</b> .....	493
	<i>J.A. Gietema, A.J.H. Suurmeijer en H.J. Hoekstra</i>	
28.1	<b>Inleiding</b> .....	494
28.2	<b>Epidemiologie</b> .....	494
28.3	<b>Etiologie</b> .....	494
28.4	<b>Pathologie</b> .....	494
28.5	<b>Metastasering</b> .....	495
28.6	<b>Symptomatologie</b> .....	495
28.7	<b>Diagnostiek</b> .....	495
28.8	<b>Differentiaaldiagnostiek</b> .....	496
28.9	<b>Diagnose en therapie</b> .....	496
28.9.1	Exploratie van de testikel c.q. orchidectomie .....	496
28.9.2	Stadiëringsonderzoek .....	496
28.9.3	Seminomen .....	496
28.9.4	Non-seminomen .....	497
28.10	<b>Prognose</b> .....	497

28.11	<b>Follow-up</b> .....	497
28.12	<b>Samenvatting</b> .....	498
	<b>Literatuur</b> .....	498
29	<b>Tumoren van het zenuwstelsel</b> .....	499
	<i>C.M.F. Dirven, M.J. van den Bent, L.J.A. Stalpers, P. Wesseling en W.P. Vandertop</i>	
29.1	<b>Inleiding</b> .....	500
29.2	<b>Etiologie en risicofactoren</b> .....	500
29.3	<b>Symptomen, verschijnselen en diagnostiek van hersentumoren</b> .....	500
29.4	<b>Neuro-epitheliale hersentumoren</b> .....	502
29.4.1	Gliomen .....	502
29.4.2	Embryonale tumoren .....	505
29.4.3	Zeldzame tumoren .....	506
29.5	<b>Tumoren van craniale en perifere zenuwen</b> .....	506
29.6	<b>Meningeomen</b> .....	506
29.6.1	Behandeling .....	507
29.6.2	Prognose .....	507
29.7	<b>Metastasen</b> .....	508
29.7.1	Behandeling .....	508
29.7.2	Prognose .....	508
29.8	<b>Spinale tumoren</b> .....	509
29.8.1	Intraduraal-extramedullaire tumoren .....	509
29.9	<b>Wervelmetastasen</b> .....	510
29.10	<b>Samenvatting</b> .....	511
	<b>Literatuur</b> .....	511
30	<b>Endocriene tumoren</b> .....	513
	<i>A.M. Pereira Arias, J.W.A. Smit, J. Kievit, E. Kapiteijn, P.T.A.M. Lips, C.J. Lips, H.R. Haak, E.P.M. van der Kleij-Corssmit, O.M. Dekkers, R.A. Feelders, N.R. Biermasz, W. de Herder, H.F. ten Kroode en Th.P. Links</i>	
30.1	<b>Inleiding</b> .....	515
30.1.1	Indeling van het endocriene systeem .....	515
30.1.2	Het endocriene communicatiesysteem .....	515
30.1.3	Indeling van endocriene tumoren .....	515
30.1.4	Mutaties die aanleiding geven tot het ontstaan van de primaire tumorcel .....	516
30.1.5	Progressie in celdeling door additionele mutaties in de primaire tumorcel .....	516
30.1.6	Betekenis van inzichten in de tumorgenese voor de behandeling .....	516
30.1.7	Moleculaire biomarkers en expressieprofielen .....	517
30.2	<b>Schildkliertumoren</b> .....	518
30.2.1	Inleiding .....	518
30.2.2	Goedaardige tumoren .....	520
30.2.3	Schildklier carcinoom .....	520
30.3	<b>Bijschildkliertumoren en hypercalciëmie bij kanker</b> .....	526
30.3.1	Hyperparathyreoidie .....	526
30.3.2	Bijschildklier carcinoom .....	528
30.3.3	Hypercalciëmie bij kanker .....	528
30.4	<b>Bijnier tumoren</b> .....	530
30.4.1	Tumoren van de bijnierschors .....	530
30.4.2	Tumoren van het bijniermerg en paragangliomen .....	532
30.4.3	Incidentaloom bijnier .....	534
30.5	<b>Syndroom van Cushing</b> .....	537
30.5.1	Epidemiologie .....	537
30.5.2	Symptomatologie .....	537
30.5.3	Diagnostiek .....	537
30.5.4	Therapie .....	539
30.5.5	Follow-up .....	539
30.5.6	Behandeling bij recidief ziekte van Cushing .....	539
30.6	<b>Tumoren van de hypofyse en directe omgeving</b> .....	540

30.6.1	Acromegalie	540
30.6.2	Prolactinoom	541
30.6.3	Klinisch niet-functionerend hypofyseadenoom	542
30.6.4	Gonadotropinoom	543
30.6.5	Thyreotropinoom	543
30.6.6	Craniofaryngioom	543
30.7	<b>Neuro-endocriene tumoren van het pancreas en de tractus digestivus en respiratorius (carcinoïden)</b>	544
30.7.1	Introductie	544
30.7.2	Neuro-endocriene pancreastumoren	544
30.7.3	Laaggradige neuro-endocriene tumoren van de tractus digestivus (carcinoïden)	547
30.8	<b>Erfelijke endocriene tumorsyndromen</b>	553
30.8.1	Familiaire endocriene tumorsyndromen en de genen die voor de aanleg verantwoordelijk zijn	553
30.8.2	Specifieke syndromen	554
30.8.3	Verschillen en overeenkomsten	571
30.8.4	Algemene beschouwing	572
30.8.5	Differentiële diagnostiek	573
	<b>Literatuur</b>	574
31	<b>Tumoren van de oogleden, ogen en orbita</b>	577
	<i>R.M. Verdijk, G.P.M. Luyten, A.C. Moll en A.D.A. Paridaens</i>	
31.1	<b>Inleiding</b>	578
31.2	<b>Ooglidtumoren</b>	578
31.2.1	Basaalcelcarcinoom	578
31.2.2	Plaveiselcelcarcinoom	579
31.2.3	Talgkliercarcinoom	579
31.2.4	Melanoom	579
31.3	<b>Tumoren van de traanklieren en het traanwegsysteem</b>	579
31.4	<b>Conjunctivatumoren</b>	579
31.4.1	Ocular surface squamous neoplasia (OSSN)	580
31.4.2	Melanosen	580
31.4.3	Melanoom	581
31.5	<b>Intraoculaire tumor</b>	581
31.5.1	Retinoblastoom	581
31.5.2	Melanoom	582
31.6	<b>Orbitatumoren</b>	583
31.6.1	Tumoren bij kinderen	584
31.6.2	Tumoren bij volwassenen	584
31.7	<b>Samenvatting</b>	585
	<b>Literatuur</b>	585
32	<b>Leukemieën en myelodysplasie</b>	587
	<i>G.J. Ossenkuppele, J.J. Cornelissen en P. Sonneveld</i>	
32.1	<b>Inleiding</b>	588
32.2	<b>Ontstaan van leukemie</b>	588
32.3	<b>Acute leukemie</b>	591
32.3.1	Acute myeloïde leukemie	591
32.3.2	Acute lymfatische leukemie	593
32.4	<b>Myelodysplastische syndromen</b>	594
32.4.1	Diagnose en klinische verschijnselen	594
32.5	<b>Chronische myeloproliferatieve aandoeningen, chronische myeloïde leukemie</b>	596
32.5.1	Diagnose en klinische verschijnselen	596
32.5.2	Laboratoriumonderzoek	596
32.5.3	Therapie en beloop	596
32.6	<b>Chronische lymfatische leukemie</b>	597
32.6.1	Pathogenese	597
32.7	<b>CLL-varianten</b>	599
32.8	<b>Haarcelleukemie</b>	600
	<b>Literatuur</b>	600

33	<b>Maligne aandoeningen van het lymfatische systeem</b> .....	601
	<i>D. de Jong, J.M.M. Raemaekers, M.J. Kersten en B.M.P. Aleman</i>	
33.1	<b>Inleiding</b> .....	602
33.2	<b>Epidemiologie en etiologie</b> .....	602
33.3	<b>Pathologie</b> .....	603
33.4	<b>Kliniek en stadiëring</b> .....	604
33.5	<b>Principes van behandeling</b> .....	606
33.6	<b>Hodgkinlymfoom</b> .....	606
33.6.1	Klassiek hodgkinlymfoom .....	607
33.6.2	Nodulair lymfocytenrijk hodgkinlymfoom .....	611
33.7	<b>Non-hodgkinlymfomen</b> .....	611
33.7.1	Diffuus grootcellig B-cellymfoom .....	612
33.7.2	Folliculair lymfoom .....	614
33.7.3	Enkele bijzondere lymfoomentiteiten .....	615
33.8	<b>Samenvatting</b> .....	620
	<b>Literatuur</b> .....	620
34	<b>Oncologie bij kinderen en jongvolwassenen</b> .....	623
	<i>J.H.M. Merks, C. van den Bos en W.T.A. van der Graaf</i>	
34.1	<b>Inleiding</b> .....	624
34.1.1	Maligniteiten op de kinderleeftijd .....	624
34.1.2	Organisatie van de zorg voor kinderen met kanker in Nederland .....	624
34.2	<b>Leukemie bij kinderen</b> .....	626
34.2.1	ALL .....	627
34.3	<b>Hersentumoren op de kinderleeftijd</b> .....	628
34.3.1	Medulloblastoom .....	628
34.4	<b>Solide tumoren</b> .....	628
34.4.1	Rabdomyosarcoom .....	629
34.5	<b>Adolescenten en jongvolwassenen (AYA's)</b> .....	630
34.6	<b>Samenvatting</b> .....	630
	<b>Literatuur</b> .....	631
<b>Deel III: Begeleiding, verpleging en palliatie</b>		
35	<b>Psychosociale zorg voor de patiënt met kanker</b> .....	635
	<i>J.E.H.M. Hoekstra-Weebers en M.H.M. van der Linden</i>	
35.1	<b>Inleiding</b> .....	636
35.2	<b>Ziektraject</b> .....	636
35.2.1	Prediagnostische fase .....	636
35.2.2	Periode van diagnosestelling .....	637
35.2.3	Behandeling .....	637
35.2.4	Controleperiode .....	638
35.2.5	'Survivors' .....	639
35.2.6	Palliatieve en terminale fase .....	639
35.3	<b>Zorg voor patiënten met kanker</b> .....	639
35.3.1	Continuïteit van zorg .....	639
35.3.2	Informatie en voorlichting .....	640
35.3.3	Kwaliteit van leven en noodzaak van psychosociale zorg .....	640
35.3.4	Detecteren van distress en zorgbehoefte .....	641
35.3.5	Psychosociale en fysieke interventies .....	642
35.4	<b>Relevante anderen</b> .....	645
35.5	<b>Samenvatting</b> .....	645
	<b>Literatuur</b> .....	645
36	<b>Onderzoek naar de kwaliteit van leven van kankerpatiënten</b> .....	647
	<i>L.V. van de Poll-Franse, J.B. Prins en I.M. Verdonck-de Leeuw</i>	
36.1	<b>Inleiding</b> .....	648
36.2	<b>Wat is kwaliteit van leven?</b> .....	648

36.3	<b>Eigenschappen van vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten</b> .....	648
36.4	<b>Soorten vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten</b> .....	648
36.5	<b>Het meten van kwaliteit van leven in verschillende settings</b> .....	649
36.5.1	Trials en observationele studies: evaluatie geneeskundige interventies .....	649
36.5.2	Meten van kwaliteit van leven bij 'cancer survivors' .....	650
36.5.3	Belang van vergelijking met een normpopulatie .....	651
36.5.4	Trials en observationele studies: evaluatie psychologische behandelingen en revalidatieprogramma's .....	651
36.5.5	Meten van kwaliteit van leven in de dagelijkse klinische praktijk .....	651
36.5.6	Meten van kwaliteit van leven in palliatieve zorg .....	651
36.6	<b>Klinische relevantie en statistische significantie in verschillen in kwaliteit-van-leven-scores</b> .....	653
36.7	<b>Kostenevaluatie (QALY's)</b> .....	653
36.8	<b>Wijze van verzamelen van gegevens over kwaliteit van leven</b> .....	653
36.8.1	Wie beoordeelt kwaliteit van leven: professional, patiënt of proxy? .....	653
36.8.2	Hoe afnemen: mondeling, op papier of online? .....	653
36.8.3	Computerized Adaptive Testing (CAT) en Item Response Theory (IRT) .....	655
	<b>Literatuur</b> .....	656
37	<b>Behandeling van pijn en andere symptomen bij de patiënt met kanker</b> .....	657
	<i>A. de Graeff en K.C.P. Vissers</i>	
37.1	<b>Inleiding</b> .....	659
37.2	<b>Symptomen en symptoombehandeling</b> .....	659
37.3	<b>Pijn</b> .....	660
37.3.1	Inleiding .....	660
37.3.2	Ontstaanswijze en etiologie .....	660
37.3.3	Diagnostiek .....	661
37.3.4	Behandeling .....	661
37.4	<b>Vermoeidheid</b> .....	664
37.4.1	Inleiding .....	664
37.4.2	Pathofysiologie en etiologie .....	665
37.4.3	Diagnostiek .....	665
37.4.4	Behandeling .....	665
37.5	<b>Misselijkheid en braken</b> .....	666
37.5.1	Inleiding .....	666
37.5.2	Ontstaanswijze en etiologie .....	666
37.5.3	Diagnostiek .....	667
37.5.4	Behandeling .....	667
37.6	<b>Obstipatie</b> .....	667
37.6.1	Inleiding .....	667
37.6.2	Ontstaanswijze en etiologie .....	668
37.6.3	Diagnostiek .....	668
37.6.4	Preventie .....	668
37.6.5	Behandeling .....	668
37.7	<b>Dyspneu</b> .....	669
37.7.1	Inleiding .....	669
37.7.2	Ontstaanswijze en etiologie .....	669
37.7.3	Diagnostiek .....	670
37.7.4	Behandeling .....	670
37.8	<b>De terminale fase</b> .....	670
37.8.1	Inleiding .....	670
37.8.2	Terminale zorg .....	671
37.8.3	Delier in de terminale fase .....	671
37.9	<b>Beslissingen rond het levenseinde</b> .....	672
37.9.1	Inleiding .....	672
37.9.2	Palliatieve sedatie .....	672
37.9.3	Euthanasie en hulp bij zelfdoding .....	673
	<b>Literatuur</b> .....	674



38	<b>Voeding en de patiënt met kanker</b> .....	677
	<i>S. Beijer, J. Vogel-Boezeman, N. Doornink, R. Winkels en E. Kampman</i>	
38.1	<b>Voeding en preventie van kanker</b> .....	678
38.1.1	Inleiding .....	678
38.1.2	Wetenschappelijke inzichten .....	678
38.1.3	Resultaten en aanbevelingen .....	678
38.1.4	Conclusie .....	680
38.2	<b>Voeding bij kanker en behandeling</b> .....	681
38.2.1	Inleiding .....	681
38.2.2	Voedingstoestand en lichaamssamenstelling .....	681
38.2.3	Kankergelateerde ondervoeding .....	681
38.2.4	Diagnostiek .....	683
38.2.5	Behandeling .....	685
38.2.6	Voedingsmaatregelen .....	686
38.2.7	Voedingsadviezen .....	687
38.2.8	Voeding in de palliatieve fase .....	688
38.3	<b>Voeding in de periode van nazorg en overleving</b> .....	689
38.3.1	Inleiding .....	689
38.3.2	Wetenschappelijke inzichten .....	689
38.3.3	Borstkanker .....	689
38.3.4	Darmkanker .....	690
38.3.5	Prostaatkanker .....	691
38.3.6	Aanbevelingen .....	691
38.3.7	Conclusies .....	691
	<b>Literatuur</b> .....	692
39	<b>Oncologieverpleegkunde</b> .....	693
	<i>M.E.W.J. Peters, S.C.C.M. Teunissen en G.A. Huizinga</i>	
39.1	<b>Inleiding</b> .....	694
39.2	<b>De CanMEDS-competenties</b> .....	694
39.2.1	Vakinhoudelijk handelen .....	694
39.2.2	Communicatie .....	696
39.2.3	Samenwerking .....	698
39.2.4	Kennis en wetenschap .....	698
39.2.5	Maatschappelijk handelen .....	699
39.2.6	Organisatielidmaatschap .....	700
39.2.7	Professionaliteit en kwaliteit .....	700
39.3	<b>Samenvatting</b> .....	701
	<b>Literatuur</b> .....	701
40	<b>Gebruik van niet-reguliere behandelwijzen voor kanker naast reguliere behandeling</b> .....	703
	<i>N. van der Zouwe, F.S.A.M. van Dam en T.P.C. Dorlo</i>	
40.1	<b>Inleiding</b> .....	704
40.2	<b>Internationaal overzicht van het gebruik van niet-reguliere behandelwijzen door kankerpatiënten</b> .....	704
40.3	<b>Beloop van het gebruik van niet-reguliere behandelwijzen voor kanker in Nederland</b> .....	705
40.3.1	Verschillen tussen (ex-)gebruikers en niet-gebruikers .....	705
40.3.2	Motieven .....	706
40.3.3	Kosten van niet-reguliere behandelwijzen .....	706
40.4	<b>Interacties tussen kruiden en antikankergeneesmiddelen</b> .....	707
40.5	<b>Kwaliteit van informatie over niet-reguliere behandelwijzen</b> .....	707
40.6	<b>Beschrijving van enkele niet-reguliere behandelwijzen voor kanker</b> .....	708
40.6.1	Bio-elektrische behandelwijzen .....	708
40.6.2	Dendritische-celbehandeling .....	708
40.6.3	Gezondheidsproducten .....	709
40.6.4	Homeopathie .....	709
40.6.5	Antikankerdiëten, het moerman- en het houtsmullerdiët .....	709
40.6.6	Hulda Clark .....	709

40.6.7	Isador® .....	710
40.6.8	Macrobiotisch dieet .....	710
40.6.9	Natriumbicarbonaat (bica)(zuiveringszout) .....	710
40.6.10	Paranormale geneeswijzen .....	710
40.6.11	Niet-reguliere technieken gericht op welbevinden en bij palliatieve zorg .....	711
40.7	<b>Beschouwing</b> .....	711
	<b>Literatuur</b> .....	713
41	<b>De zorg voor patiënten met kanker in de huisartspraktijk</b> .....	715
	<i>M.E.T.C. van den Muijsenbergh en B.S. Wanrooij</i>	
41.1	<b>Inleiding</b> .....	716
41.2	<b>Epidemiologie: hoe vaak komt kanker voor in een huisartspraktijk?</b> .....	716
41.3	<b>De rol van de huisarts en de wensen van patiënten met kanker</b> .....	716
41.4	<b>Communicatie tussen huisarts, patiënt en familie</b> .....	717
41.5	<b>Samenwerking tussen huisarts en medisch specialist en tussen huisarts en andere hulpverleners</b> .....	717
41.6	<b>De rol van de huisarts bij preventie en vroege opsporing van kanker</b> .....	718
41.7	<b>De rol van de huisarts bij diagnostiek en behandeling</b> .....	718
41.8	<b>Na de behandeling</b> .....	719
41.9	<b>De palliatieve fase</b> .....	720
41.10	<b>Het sterven</b> .....	721
41.11	<b>De rol van de huisarts na het overlijden</b> .....	721
41.12	<b>Samenvatting</b> .....	722
	<b>Literatuur</b> .....	722
42	<b>De rol van KWF in de strijd tegen kanker</b> .....	723
	<i>M.T. Rudolphie</i>	
42.1	<b>Inleiding</b> .....	724
42.2	<b>KWF kankerbestrijding</b> .....	724
42.2.1	Historie .....	724
42.2.2	Missie en doelstelling .....	724
42.2.3	Organisatie .....	724
42.2.4	Fondsenwerving en vrijwilligers .....	724
42.2.5	Doelbesteding .....	725
42.3	<b>Samenwerking</b> .....	726
42.3.1	Nationale samenwerking .....	726
42.3.2	Internationale samenwerking .....	726
	<b>Literatuur</b> .....	727
43	<b>Organisatie van de oncologische zorg in Nederland</b> .....	729
	<i>J.J.M. van der Hoeven, M.W.J.M. Wouters en M.L.E.A. Jansen-Landheer</i>	
43.1	<b>Inleiding</b> .....	730
43.2	<b>Ziekenhuizen en specialisatie in kankerbehandeling</b> .....	730
43.3	<b>Integrale kankercentra en oncologische consulentenschappen</b> .....	730
43.3.1	Andere taken van de integrale kankercentra/IKNL .....	730
43.4	<b>Transparantie en normering</b> .....	731
43.5	<b>Palliatieve zorg</b> .....	732
43.6	<b>Bevolkingsonderzoek en vaccinaties</b> .....	732
43.7	<b>Waar gaat het naartoe, comprehensive cancer centers of netwerken?</b> .....	732
43.8	<b>Samenvatting</b> .....	732
	<b>Literatuur</b> .....	732
	<b>Bijlagen</b> .....	733
	Register .....	734

## Lijst van redacteuren en auteurs

---

### Redacteuren

Mw. Prof. dr. W.T.A. van der Graaf

Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. J.H.J.M. van Krieken

Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. C.A.M. Marijnen

Hoogleraar (Klinische) Radiotherapie, Klinische oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. C.J.H. van de Velde

Chirurg, Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

### Auteurs

Dr. J.G.J.V. Aerts

Longarts, Amphia ziekenhuis, Breda

Mw. Dr. B.M.P. Aleman

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Mw. Prof. dr. R.G.H. Beets-Tan

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Mw. S. Beijer

Oncologisch diëtist, IKZ, Eindhoven

Prof. dr. S. Van Belle

Gent, Belgium

Prof. dr. Y. Benoit

Universitair Ziekenhuis Gent

Prof. dr. M.J. van den Bent

Neurochirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. W. Bergman

Dermatologie en Venerologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

M. van den Bosch

UMC Utrecht, Utrecht

Mw. Prof. dr. J.V.M.G. Bovée

Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. O.R.C. Busch

Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. A. Cats

MDL-arts, Maag-, Darm- en Leverziekten, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. J.J. Cornelissen

Internist-hematoloog, Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Prof. dr. C.L. Creutzberg

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. em. F.S.A.M. van Dam

Psycholoog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. O. Dekkers

Internist-endocrinoloog, Endocrinologie/epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Leiden Prof. dr. P.J. van Diest

Pathologie, UMC Utrecht

M.R. van Dijk

UMC Utrecht, Utrecht

Dr. P.D.S. Dijkstra

Orthopedie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. C.M.F. Dirven

Strategisch hoogleraar, Neurochirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

R. van Doorn

LUMC, Leiden

Mw. N. Doornink

Oncologisch diëtist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. T.P.C. Dorlo

AMC, Amsterdam

Mw. Dr. P.H.M. Elkhuizen

Psychosociaal onderzoek, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. R.A. Feelders

Internist-endocrinoloog, afdeling Endocrinologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. A.J. Gelderblom

Internist-oncoloog, Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. W.R. Gerritsen

Internist-oncoloog, Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen

## Lijst van redacteuren en auteurs

Prof. dr. J.A. Gietema  
Medische Oncologie, UMC Groningen

Dr. E.B. Gómez García  
Sectie Klinische genetica, Maastricht UMC, Maastricht

Mw. Prof. dr. W.T.A. van der Graaf  
Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Dr. A. de Graeff  
Interne Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht

Prof. dr. J. De Grève  
Medische Oncologie, Academisch Ziekenhuis van de Vrije  
Universiteit, Brussel

Mw. Dr. N.C.T. van Grieken  
Klinisch patholoog, Pathologie, VUmc, Amsterdam

Prof. dr. T.M. van Gulik  
Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. H.R. Haak  
Internist-endocrinoloog, Interne geneeskunde, Máxima  
Medisch Centrum, locatie Eindhoven, Eindhoven

Prof. J. Haanen  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis - NKI, Amsterdam

Dr. R.L.M. Haas  
Psychosociaal onderzoek, Antoni van Leeuwenhoek  
Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. I.J.C. Hartmann  
Radiologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

Mw. Prof. dr. K. Haustermans  
Dienst Radiotherapie-Oncologie, UZ Leuven, locatie  
Gasthuisberg, Leuven

Dr. G.J.M. Herder  
Longarts, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Dr. W. de Herder  
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Erasmus Medisch  
Centrum, Rotterdam

Mw. Dr. C.M.L. van Herpen  
Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. H.J. Hoekstra  
Chirurgie, UMC Groningen

Mw. Dr. J.E.H.M. Hoekstra-Weebers  
Integraal Kankercentrum Noord Oost, UMC Groningen

Prof. dr. Ir. J.J.M. van der Hoeven  
Internist-oncoloog, Klinische oncologie, Leids Universitair  
Medisch Centrum, Leiden; Radboudumc, Nijmegen

Drs. F.N. Hofman  
Chirurg, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn patholoog, Pathologie, Leids  
Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw. Prof. dr. N. Hoogerbrugge  
Hoogleraar Erfelijke kanker, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Dr. G.A. Huizinga  
UMCG, Rijkuniversiteit Groningen, Groningen

Dr. M.C.C.M Hulshof  
Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. M.L.E.A. Jansen-Landheer  
Adviseur, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. R.J. Baatenburg de Jong  
KNO, Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Dr. D. de Jong  
Pathologie, VUmc, Amsterdam

Mw. Prof. dr. Ir. E. Kampman  
Division of Human Nutrition, Wageningen Universiteit,  
Wageningen

E. Kapiteijn  
Radioloog, Leiden

Mw. Dr. H.W. Kapiteijn  
Medisch oncoloog, Centrum Endocriene Tumoren Leiden,  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. F.J. van Kemenade  
Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Prof. dr. M.J. Kersten  
Internist-hematoloog, Academisch Medisch Centrum,  
Amsterdam

Prof. dr. J. Kievit  
Chirurg, Medische Besliskunde, Heelkunde en Medische  
Besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. E.P.M. van der Kleij-Corssmit  
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Leids Universitair  
Medisch Centrum, Leiden

S.M. Kloezen  
KWF, Amsterdam

Mw. L.C.M. Kremer  
AMC, Amsterdam

Prof. dr. J.H.J.M. van Krieken  
Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

H.F. ten Kroode  
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen  
Maastricht UMC, Maastricht

Dr. J.A. Kummer  
Patholoog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Dr. C.G. van Laer  
KNO/Hoofd-hals chirurgie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

C.H.C. van Laer  
Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, Belgium

Dr. M.G.E.H. Lam  
Radiologie en nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. J.A. Langendijk  
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapie, UMC Groningen

Dr. G.J.L.H. van Leenders  
Universitair hoofddocent, Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. J.-W.H. Leer  
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag

Mw. Prof. dr. F.E. van Leeuwen  
EMGO Instituut, VUmc, Amsterdam

Prof. dr. V. Lemmens  
Epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, sector Onderzoek, Eindhoven; Erasmus MC Rotterdam

Mw. Dr. M.H.M. van der Linden  
Klinisch psycholoog, Medische Oncologie, VUmc, Amsterdam

Dr. Y.M. van der Linden  
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden

Prof. dr. Th.P. Links  
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Mw. Prof. dr. S.C. Linn  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. C.J.M. Lips  
Internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Benoordenhout, Den Haag

Dr. M.P.J.K. Lolkema  
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. G.P.M. Luyten  
Oogarts, Oogheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw. Prof. dr. C.A.M. Marijnen  
Hoofd Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. A.H.J. Mathijssen  
Erasmus MC, Rotterdam

A.M. May  
Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Epidemiology, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. R.H. Medema  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. M.R. Meijerink  
Radiologie, VUmc, Amsterdam

Dr. J.H.M. Merks  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Prof. dr. A.C. Moll oogarts, VUmc, Amsterdam

Dr. R.J.A. van Moorselaar  
Uroloog, Urologie, VUmc, Amsterdam

Dr. A. Mooyaart  
AIOS, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

Mw. Dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh  
Huisarts-onderzoeker, Huisartsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. I.D. Nagtegaal  
Patholoog, Radboudumc, Nijmegen

B. van Nesselrooij  
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. C.J.M. van Noesel  
Moleculair patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. J. Nuver  
UMC Groningen

- Prof. dr. G.J. Ossenkoppele  
VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. A.D.A. Paridaens  
Oogarts, Het Oogziekenhuis, Rotterdam
- Prof. dr. A.M. Pereira  
Arias Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. M.E.W.J. Peters  
Verpleegkundig expert medische oncologie/junior onderzoeker, Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. Prof. dr. L.V. van de Poll-Franse  
TS Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg
- Prof. dr. H. van Poppel  
UZ Leuven, Leuven, Belgium
- Mw. Prof. dr. J.B. Prins  
Medisch psycholoog, Medische Psychologie, Radboudumc, Nijmegen
- Prof. dr. C.J.A. Punt  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. B.P. van Putte  
Chirurg, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. J.M.M. Raemaekers  
Internist-hematoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Dr. H. Reintsema  
Tandarts-maxillofaciaal prothetist, Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, Kaakchirurgie, UMC Groningen
- Prof. dr. J.L.N. Roodenburg  
Kaakchirurg-oncoloog, Kaakchirurgie, sectie Oncologie, UMC Groningen
- Drs. M.T. Rudolphie  
Directeur, KWF Kankerbestrijding, Amsterdam
- Prof. dr. H.J. Rutten  
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Prof. dr. J.H.M. Schellens  
Hoogleraar, Klinische farmacologie, Division Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam
- Dr. F.M.N.H. Schramel  
Longarts, Longziekten, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. D.L.A.L. Schrijvers  
Medische oncologie, ZNA Middelheim, Antwerpen
- Dr. C.A. Seldenrijk  
Patholoog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Prof. dr. S. Senan  
Radiotherapeut, VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. P.D. Siersema  
Hoofd Maag-, Darm- en Leverziekten, UMC Utrecht
- Prof. dr. P.A.E. Sillevius Smitt  
Neuroloog, Hersentumorcentrum, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. S. Sleijffer  
Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. E.F. Smit  
Longarts, VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. V.T.H.B.M. Smit  
Patholoog, Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. J.W.A. Smit  
Internist-endocrinoloog, Laboratorium voor pathologie, Dordrecht
- Prof. dr. P. Sonneveld  
Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. Dr. F.O.B. Spoelstra  
Radiotherapeute, VUmc, Amsterdam
- Dr. L.J.A. Stalpers  
Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. A.J.H. Suurmeijer  
UMC Groningen
- Dr. P.J. Tanis  
Chirurg, Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Prof. dr. S.C.C.M. Teunissen  
UMC Utrecht
- Mw. Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen  
Medisch oncoloog, Medische Oncologie, Maastricht UMC, Maastricht
- Prof. dr. J.B.M.Z. Trimbos  
Verloskunde en Gynaecologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. G.D. Valk  
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. W.P. Vandertop  
Neurochirurg, Neurochirurgie, Academisch Medisch  
Centrum, Amsterdam

Prof. dr. H.F.A. Vasen  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. C.J.H. van de Velde  
Chirurg, Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum,  
Leiden

Dr. R.M. Verdijk  
Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Prof. dr. I.M. Verdonck-de Leeuw  
Klinische Psychologie, VUmc, Amsterdam

Prof. dr. M. Verheij  
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapie, Antoni van  
Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. C. Verhoef  
Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. H.F.E. Vermeersch  
Plastisch chirurg, Dienst Hoofd en Halschirurgie, Universiteit  
Gent

Prof. dr. K.C.P. Vissers  
Anesthesiologie, Pijn en Palliatieve Geneeskunde,  
Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. E. Voest  
Raad van Bestuur, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI,  
Amsterdam

Dr. W.V. Vogel  
Nucleair geneeskundige, Nucleaire geneeskunde en afdeling  
Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Mw. J. Vogel-Boezeman  
Oncologisch diëtist, Instituut Verbeeten, Tilburg

Mw. Drs. B.S. Wanrooij  
Rijnstate, Arnhem

Prof. dr. P. Wesseling  
Radboudumc, Nijmegen

Drs. H. Westdorp  
Radboudumc, Nijmegen

Drs. L.M. Wijgengangs  
RIVM, Bilthoven

Dr. B.P.L. Wijnhoven  
Chirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. J.W. Wilmink  
AMC, Amsterdam

Prof. dr. J.H.W. de Wilt  
Chirurg, Radboudumc, Nijmegen

Mw. R. Winkels  
Voedingsdeskundige, Houten

Dr. M.W.J.M. Wouters  
Chirurg-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek  
Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Mw. Dr. A.N.M. Wymenga  
Interne geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Mw. Dr. H.M. Zonderland  
Radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. N. van der Zouwe  
GGD Hollands Midden, Leiden