

Targeted therapieën tegen kanker

INLEIDING

De toegenomen kennis over ontwikkeling en pathofysiologie van maligniteiten heeft ertoe geleid dat men sinds enige jaren geneesmiddelen ontwikkelt die aangrijpen op specifieke pathologische eigenschappen van de kankercel. Dit type behandelingen, die men wel doelgerichte of ‘targeted’ therapieën noemt, behoort inmiddels tot de standaardbehandelingen van veel solide en hematologische tumoren. De [tabel] geeft een overzicht van de nieuwe middelen die daarbij worden gebruikt. Targeted therapieën zijn geen klassieke chemo- of hormoontherapieën, maar kunnen toch wel degelijk ernstige bijwerkingen hebben.

U zult in de komende maanden een aantal bijdragen kunnen lezen over de plaats van deze nieuwe middelen bij de behandeling van de meest voorkomende vormen van kanker. Dit artikel geeft een introductie op het werkingsmechanisme van targeted therapie en schetst een globaal overzicht bij welke tumoren dit type behandeling wordt ingezet. Ook gaat het in op het type bijwerkingen waarmee u te maken kunt krijgen.

ACHTERGROND VAN TARGETED THERAPIE

Een cel kan zich maligne gaan gedragen als de controle op geordende en gereguleerde celdeling verstoord raakt. Bij de normale strikte controle zijn zeer veel verschillende eiwitten betrokken die een cascade aan reacties in werking kunnen zetten. Dit worden ook wel signaleringsroutes genoemd. Een voorbeeld hiervan is een receptor voor een groeifactor op de celmembraan, die na activatie de cel kan stimuleren tot

groei en proliferatie. In kankercellen zijn dergelijke signaleringsroutes ontspoord, zodat ze ongelimiteerd gaan delen en uitzaaien [figuur]. Twee belangrijke groepen geneesmiddelen richten zich tegen ontspoorde signaleringsroutes: de monoklonale antilichamen en de tyrosinekinaseremmers (TKI's).

Monoklonale antilichamen zijn immunoglobulinen die gericht zijn tegen één doelwit. Dit target kan zich bevinden op het buitenoppervlak van de kankercel, bijvoorbeeld een receptor voor een groeifactor, maar het kan ook de groeifactor zelf zijn. Het werkingsmechanisme berust op de blokkering van relevante signaleringsroutes nadat het antilichaam zich heeft gebonden aan de receptor of aan de groeifactor [figuur]. Soms bevindt het doelwit zich niet alleen op tumorcellen maar ook in normale weefsels. Er kunnen dan ongewenste bijwerkingen ontstaan.

Veel receptoren bevatten een intracellulair deel dat moet worden geactiveerd door middel van fosforylering. Dit zogenoemde ‘tyrosinekinasedomein’ is een aantrekkelijk doelwit voor therapie. TKI's zijn kleine moleculen die de celmembraan kunnen passeren en de fosforylering kunnen verhinderen [figuur]. Omdat ze vaak meerdere targets tegelijk remmen, kunnen ze een scala aan bijwerkingen hebben, soms ook afhankelijk van individuele verschillen in metabolisme. Een aantal TKI's wordt in de lever afgebroken door iso-enzym 3A4 van cytochroom P₄₅₀ (CYP3A4). Er zijn andere (voedings)middelen die de werking van CYP3A4 beïnvloeden, zoals grapefruitsap en macrolide antibiotica. De combinatie van TKI's met zulke stoffen kan ongewenste interacties veroorzaken en moet dus worden vermeden.

Er zijn grofweg drie soorten targeted therapieën, of dit nu monoklonale antilichamen of TKI's zijn: behandelingen gericht tegen signaleringsroutes in hematologische tumoren, tegen groeifactoren op epidermale weefsels en tegen vaatnieuwvorming (angiogenese).

Samenvatting

Boven E, Ossenkoppelle GJ. Targeted therapieën tegen kanker. Huisarts Wet 2011;54(5):266-71.

Er zijn de afgelopen jaren veel nieuwe medicijnen tegen kanker op de markt gekomen die specifieke signaleringsroutes in tumorcellen gericht blokkeren. Naast deze zogeheten ‘targeted’ therapieën is ook een aantal oude kankermedicijnen in een nieuw jasje gestoken, waardoor zij gemakkelijker kunnen worden toegediend of minder bijwerkingen hebben. De nieuwe therapieën hebben de overleving van kankerpatiënten sterk verbeterd, en huisarts zal deze nieuwe of vernieuwde geneesmiddelen dan ook vaker dan vroeger tegenkomen in de dagelijkse praktijk. Dit nascholingsartikel schetst het werkingsmechanisme van de targeted therapieën, geeft een globaal overzicht wanneer en bij welke tumoren zij worden ingezet en laat zien welke bijwerkingen de huisarts zou kunnen tegenkomen.

De kern

- De vooruitgang in de biotechnologie heeft geleid tot ontwikkeling van een nieuwe klasse geneesmiddelen die onder meer wordt ingezet in de behandeling van kanker: de targeted therapie.
- Targeted therapie is specifiek gericht tegen bepaalde processen in de kankercel, maar kan ook gezonde cellen beïnvloeden en bijwerkingen veroorzaken.
- Targeted therapieën hebben een snelle opmars gekend, en maken nu deel uit van de standaardbehandeling van veel solide en hematologische tumoren.
- Huisartsen hebben in hun praktijk meerdere patiënten die met dit type medicijnen behandeld worden. Enige achtergrondkennis over het werkingsmechanisme en bijwerkingen is een must.

HEMATOLOGISCHE MALIGNITEITEN

CML

Bij chronische myeloïde leukemie (CML) is al jaren geleden vastgesteld dat er een sterke associatie is met een chromosomale afwijking, de t(9;22)(q34;q11)-translocatie, waardoor het zogeheten philadelphia-chromosoom ontstaat.¹ Men heeft ontdekt dat dit chromosoom codeert voor een eiwit met tyrosinekinaseactiviteit, BCR-ABL. Dit eiwit bevindt zich in het cytoplasma van de leukemiecél en kan verschillende signaleringsroutes activeren die leiden tot celproliferatie, verminderde adhesie en bescherming tegen celdood. Vroeger bestond de behandeling uit chemotherapie en interferon-alfa, maar tegenwoordig beschikt men over imatinib, een TKI die de fosforyleringsplaats op BCR-ABL blokkeert. Imatinib geeft een betere respons, zowel hematologisch als cytogenetisch, blastencrisis treden minder snel op en de behandeling hoeft minder vaak gestaakt te worden vanwege bijwerkingen.² De – meestal milde – bijwerkingen zijn moeheid, gastro-intestinale klachten, vochtretentie, huiduitslag en myelosuppressie. Bij sommige CML-patiënten echter treedt primaire of secundaire resistentie tegen imatinib op.¹ Deze resistentie is vaak het gevolg van puntmutaties in het gen BCR-ABL, waardoor imatinib zich niet meer effectief aan de receptor kan binden. Om dit te ondervangen heeft men dasatinib en nilotinib ontwikkeld, zogeheten tweedegeneratie-TKI's die ook afwijkende vormen van BCR-ABL kunnen blokkeren [tabel].

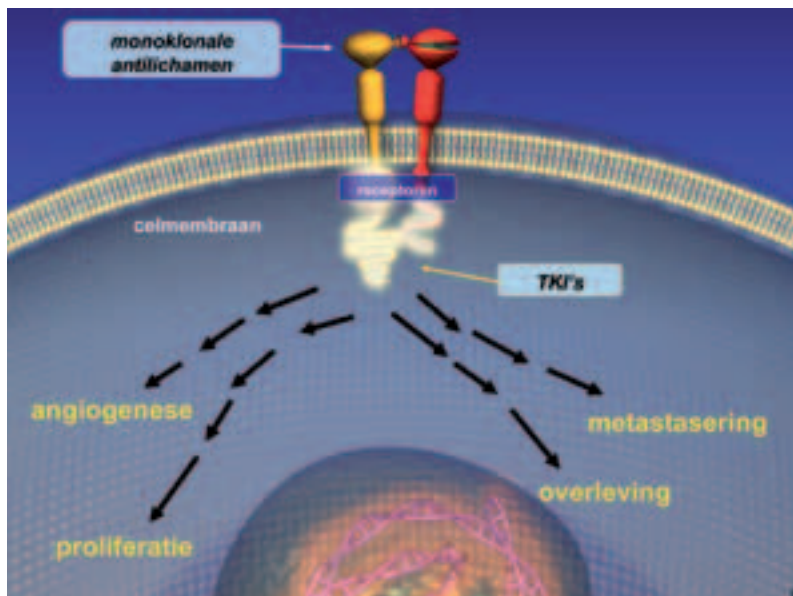
NHL

Het non-hodgkinlymfoom (NHL) is de meest voorkomende hematologische maligniteit bij volwassenen. Ongeveer 85% van de non-hodgkinlymfomen zijn B-cellymfomen, en bij meer dan 99% van deze B-non-hodgkinlymfomen is het membraaneiwit CD20 aan te tonen, dat een rol speelt bij de activatie, proliferatie en differentiatie van B-cellen.^{3,4} Inmiddels is gebleken dat CD20 een aantrekkelijk doelwit is voor therapie. Rituximab, een monoklonaal antilichaam dat CD20 blokkeert en celdood veroorzaakt,^{4,5} is sinds 1997 een vast onderdeel van de behandeling van B-non-hodgkinlymfoom. Het versterkt de werking van de chemotherapie en wordt na het bereiken van een respons vaak ingezet als onderhoudsbehandeling.⁵ De meeste patiënten verdragen rituximab goed. De belangrijkste bijwerking is een allergische reactie die tijdens het infuus kan optreden.

Multipel myeloom

Het kenmerk van multipel myeloom is de maligne proliferatie van plasmacellen.⁶ Onderzoek naar de pathogenese van deze ziekte heeft verschillende targets geïdentificeerd die voor therapie kunnen worden gebruikt. Zo is multipel myeloom geassocieerd met verhoogde spiegels van circulerende angiogene cytokines en toegenomen beenmergvascularisatie. Thalidomide, in het verleden voorgeschreven als slaapmiddel, heeft anti-angiogene eigenschappen en blijkt het effect van dexamethason en chemotherapie te ver-

Figuur Signaleringsroutes die het doelwit van een therapie kunnen zijn



Op de celmembran bevinden zich verschillende receptoren die betrokken zijn bij de groei en differentiatie van de cel. In kankercellen is de regulatie van deze signaleringsroutes verstoord, waardoor de cel zich ongelimiteerd kan delen en uitzaaien. Met targeted therapie probeert men de onregelde signaleringsroutes te blokkeren. Monoklonale antilichamen binden zich aan het buitenoppervlak van de receptor, tyrosinekinaseremmers grijpen aan op het intracellulaire deel van de receptor.

sterken. Omdat thalidomide nogal wat bijwerkingen heeft, is het analoog lenalidomide ontwikkeld.⁶ Lenalidomide veroorzaakt nauwelijks perifere neuropathie, maar wel neutropenie en huiduitslag en een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties. Een ander belangrijk eiwit dat bij multipel myeloom verhoogd tot expressie komt, is NF- κ B, dat onder andere zorgt voor de proliferatie van de plasmacellen. De expressie van NF- κ B wordt gereguleerd door het proteasoom, een eiwitcomplex in de cel. Bortezomib remt de werking van het proteasoom en kan als monotherapie of in combinatie met dexamethason worden ingezet bij de behandeling van multipel myeloom.^{6,7} Te verwachten bijwerkingen zijn perifere neuropathie, trombopenie en gastro-intestinale klachten.

Abstract

Boven E, Ossenkoppele GJ. Targeted cancer therapies. Huisarts Wet 2011;54(5):266-71.

Several new anti-cancer drugs that inhibit specific signalling systems in tumour cells are now available. In addition to these so-called targeted therapies, several older drugs are now available in new formulations that are easier to administer or have fewer side effects. The new therapies have greatly improved patient survival, and general practitioners will encounter these drugs more often in daily practice. This article describes the mechanism of action of targeted therapies, provides an overview of which agents should be used for which cancers, and mentions potential side effects that general practitioners might see in their patients.

Tabel Nieuwe middelen voor de behandeling van kanker

Geneesmiddel	Type middel	Target	Indicatie
<i>Hematologische aandoeningen</i>			
■ imatinib	TKI	BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph+ CML ■ Ph+ ALL ■ myelodysplastische ziekte geassocieerd met activatie van PDGFR
■ dasatinib	TKI	BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> ■ CML, imatinibresistent of intolerant ■ Ph+ ALL en lymfoïde blasten-CML, imatinibresistent of intolerant
■ nilotinib	TKI	BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph+ CML, imatinibresistent of intolerant
■ alemtuzumab	MAB	CD52	<ul style="list-style-type: none"> ■ B-cel CLL
■ rituximab	MAB	CD20	<ul style="list-style-type: none"> ■ folliculair lymfoom, evt in combinatie met chemotherapie ■ diffuus grootcellig B-cellymfoom in combinatie met chemotherapie ■ CLL in combinatie met chemotherapie
■ ibritumomab tiuxetan	MAB	CD20	<ul style="list-style-type: none"> ■ rituximabresistent of recidief folliculair lymfoom ■ consolidatietherapie na remissie-inductie bij folliculair lymfoom
■ temsirolimus		mTOR	<ul style="list-style-type: none"> ■ recidief of refractair mantelcellymfoom
■ lenalidomide			<ul style="list-style-type: none"> ■ multipel myeloom in combinatie met dexamethason
■ bortezomib		proteasoom	<ul style="list-style-type: none"> ■ multipel myeloom in combinatie met melfalan en prednison ■ progressief multipel myeloom na eerdere behandeling
<i>Gericht tegen EGFR of HER2</i>			
■ cetuximab	MAB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd colorectaal carcinoom ■ in combinatie met radiotherapie of chemotherapie bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied
■ panitumumab	MAB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd colorectaal carcinoom
■ erlotinib	TKI	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd NSCLC ■ in combinatie met gemcitabine bij pancreascarcinoom
■ gefitinib	TKI	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd NSCLC
■ trastuzumab	MAB	HER2	<ul style="list-style-type: none"> ■ in combinatie met chemotherapie bij mammacarcinoom ■ in combinatie met een aromataseremmer bij gemetastaseerd mammacarcinoom in de postmenopauze
■ lapatinib	TKI	HER2	<ul style="list-style-type: none"> ■ in combinatie met capecitabine bij gemetastaseerd mammacarcinoom na eerdere behandeling
<i>Gericht tegen angiogenese</i>			
■ bevacizumab	MAB	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> ■ in combinatie met chemotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, NSCLC ■ in combinatie met interferon-alfa bij niercelcarcinoom
■ sunitinib	TKI	VEGFR, PDGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd niercelcarcinoom
■ sorafenib	TKI	VEGFR, PDGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van cytokine ■ inoperabel hepatocellulair carcinoom
■ temsirolimus		mTOR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd niercelcarcinoom met ongunstige prognose
■ everolimus		mTOR	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd niercelcarcinoom na eerdere VEGF-gerichte therapie
<i>Andere targets</i>			
■ imatinib	TKI	KIT	<ul style="list-style-type: none"> ■ gastro-intestinale stromale tumor
		PDGFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ dermatofibrosarcoma protuberans
■ sunitinib	TKI	KIT	<ul style="list-style-type: none"> ■ gastro-intestinale stromale tumor, na imatinib
■ sorafenib	TKI	MET, BRAF	<ul style="list-style-type: none"> ■ niet-medullair schildkliercarcinoom, therapieresistent
<i>Nieuwe toedieningsvormen</i>			
■ capecitabine	prodrug		<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd colorectaal, mamma- of maagcancer, al of niet in combinatie met andere middelen ■ adjuvante therapie van coloncancer, al of niet in combinatie met een ander middel
■ doxorubicine, gepegyleerd	liposomaal		<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd mammacarcinoom, ovariumcancer, kaposi sarcoom, multipel myeloom
■ doxorubicine, niet-gepegyleerd	liposomaal		<ul style="list-style-type: none"> ■ gemetastaseerd mammacarcinoom

ALL = acute lymfatische leukemie; CLL = chronische lymfatische leukemie; CML = chronische myeloïde leukemie; EGFR = epidermale groeifactorreceptor; HER2 = humane epidermale receptor-2; MAB = monoklonaal antilichaam; mTOR = mammalian target of rapamycin; NSCLC = niet-kleincellig longcancer; PDGFR = platelet-derived groeifactorreceptor; Ph+ = philadelphia-chromosoom-positief; TKI = tyrosinekinaseremmer; VEGF(R) = vasculaire endotheliale groeifactor(receptor).

DE HER-FAMILIE: EPIDERMALERE GROEIFACTORRECEPTOREN

Groei en differentiatie van epidermale weefsels zoals huid, colon en mamma worden gecontroleerd door de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Binding van een groeifactor aan de EGFR activeert signaleringsroutes die betrokken zijn bij genexpressie, proliferatie en overleving van de cel [figuur]. De mens heeft een aantal epidermale groeifactorreceptoren, men spreekt ook wel over de 'EGFR-familie', oftewel de 'HER-familie'.^{8,9} Receptoren uit deze familie komen bij veel tumoren verhoogd tot expressie, zoals EGFR (= HER1) bij colorectaal carcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en hoofd-halscarcinoom, en HER2 bij mammacarcinoom. Het enthousiasme was dan ook groot toen met het monoklonale antilichaam cetuximab voor het eerst werd aangetoond dat tumorcellen met overexpressie van EGFR in groei konden worden geremd.⁸

EGFR

Er zijn twee monoklonale antilichamen op de markt voor de behandeling van tumoren met EGFR-expressie, te weten cetuximab en panitumumab.¹⁰ Beide zijn geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom dat het normale, oftewel wild-type, KRAS bevat.¹¹ Patiënten met een mutatie in het KRAS-gen (circa 35%), hebben geen baat bij deze middelen. Cetuximab heeft, in combinatie met radiotherapie, ook een plaats verworven in de behandeling van gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.¹²

Het intracellulaire tyrosinekinasedomein van de epidermale groeifactorreceptor kan worden geremd door een TKI, bijvoorbeeld erlotinib of gefitinib.¹³ Met beide middelen zijn veel onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. Daaruit werd duidelijk dat alleen patiënten met een activerende EGFR-mutatie in de tumor baat hebben bij een behandeling met TKI's.¹⁴ Bij ongeveer 10% van alle patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom kan zo'n activerende mutatie worden aangetroffen.

De belangrijkste bijwerking van een behandeling gericht op de EGFR is huidtoxiciteit, aangezien de receptor ook door huidcellen tot expressie wordt gebracht. Deze huidafwijkingen zijn acneïform en bestaan uit roodheid (rash), jeuk, papels, tot soms een uitgebreide papulopustulaire huidruptie met bloedingen. De ernst van de huidtoxiciteit wordt beschouwd als een voorspellende factor voor de effectiviteit van de behandeling.^{11,13} Er zijn verschillende aanbevelingen in omloop op welke manier de huidafwijkingen het beste kunnen worden verzorgd.^{15,16} Zodra men de behandeling staakt, treedt vlot herstel op. Ook diarree komt vaak voor bij de TKI's die aangrijpen op de EGFR.¹⁷

HER2

Bij 20 tot 25% van de patiënten met mammacarcinoom wordt overexpressie van HER2 aangetroffen.¹⁸ Het monoklonale antilichaam trastuzumab bindt aan het extracellulaire domein van de HER2-receptor, waardoor de intracellulaire signale-

ringsroutes worden geremd. Als monotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom is trastuzumab niet erg effectief, maar in combinatie met een taxaan kan het de overleving significant verbeteren. Ook is bewezen dat de overleving significant verbetert als men trastuzumab toevoegt aan (neo) adjuvante chemotherapie voor of na resectie van een HER2-positief mammacarcinoom. Patiënten verdragen trastuzumab over het algemeen goed. De belangrijkste bijwerking is daling van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF). Het is gebruikelijk om tijdens de behandeling de LVEF elke drie maanden te controleren.

Lapatinib is een orale TKI die bindt aan de tyrosinekinasedomeinen van zowel HER2 als EGFR.¹⁹ Het wordt, in combinatie met capecitabine, gebruikt bij gemetastaseerd mammacarcinoom wanneer eerdere therapieën hebben gefaald. In tegenstelling tot trastuzumab kan lapatinib door de bloed-hersenbarrière dringen en er zijn aanwijzingen dat het middel het ontstaan of de progressie van hersenmetastasen kan vertragen.¹⁹ Lapatinib wordt meestal goed verdragen.

ANGIOGENESE

Een noodzakelijke voorwaarde voor tumorgroei is angiogenese, de vorming van nieuwe bloedvaatjes. In normale situaties, zoals tijdens de embryogenese en bij fysiologische processen zoals wondgenezing en de menstruatiecycclus, wordt dit proces strikt gereguleerd door endogene activerende en remmende factoren. In pathologische situaties, zoals bij de ontwikkeling van een primaire tumor en bij metastasering, slaat deze balans om. Er vormen zich nieuwe bloedvaatjes, die zuurstof en nutriënten aanvoeren en verdere tumorgroei mogelijk maken. De gedachte dat het remmen van dit proces mogelijk een behandeling voor kanker zou kunnen zijn, is al in 1971 geopperd door de Amerikaanse chirurg Judah Folkman.²⁰ Zijn pionierswerk in het laboratorium heeft ertoe geleid dat de signaleringsroutes die bij dit proces zijn betrokken tegenwoordig goed bekend zijn. Er zijn inmiddels enkele angiogeneseremmers geregistreerd.

De belangrijkste groeifactor die betrokken is bij de vaatnieuwvorming is de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF).²⁰ Tumorcellen produceren vooral VEGF wanneer ze zuurstof tekortkomen. VEGF stimuleert, via receptoren op de celmembranen van endotheelcellen (VEGFR's), intracellulaire signaleringsroutes die ervoor zorgen dat de endotheelcel gaat migreren en prolifereren, en dat de nieuw gevormde vaatjes zuurstof en nutriënten doorlaten.

Monoklonale antilichamen

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan VEGF. Het middel is, in combinatie met chemotherapie, geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom, mammacarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom. In combinatie met interferon-alfa wordt het toegepast bij gemetastaseerd niercelcarcinoom. Een bescheiden winst in overleving is aangetoond, vooral bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom.²¹

TKI's

Een kenmerk van niercelcarcinomen is de hoge vaatdichtheid. Het veel voorkomende 'clear-cell' subtype produceert namelijk niet alleen VEGF maar ook 'platelet-derived' groeifactor (PDGF). Jarenlang kon een gemetastaseerd niercelcarcinoom alleen behandeld worden met cytokines, zoals interferon-alfa, maar sinds kort zijn er verschillende TKI's geregistreerd voor de behandeling van niercelcarcinoom [tabel].^{22,23}

Andere targets

Het eiwit 'mammalian target of rapamycin' (mTOR) speelt in de cel een belangrijke rol bij de angiogenese en bij andere processen die relevant zijn voor niercelcarcinomen.²⁴ Deze ontdekking heeft geleid tot het ontwikkelen van mTOR-remmers, die worden ingezet bij de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom [tabel].

Bijwerkingen van angiogeneseremmers

De bijwerkingen van middelen tegen de VEGFR-signaleringsroute overlappen elkaar. VEGF is belangrijk voor de regulatie van de bloeddruk, dus remming leidt tot hypertensie. In sommige onderzoeken is gerapporteerd dat de bloeddrukstijging samenhangt met een langere overleving.²⁵ Tijdens een behandeling met angiogeneseremmers moet men dus de bloeddruk controleren, waar nodig antihypertensiva inzetten en die bij het staken van de angiogeneseremmer weer afbouwen.

Een andere bijwerking is de kans op bloedingen. Patiënten met een verhoogde kans op bloedingen komen meestal niet in aanmerking voor angiogeneseremmers en men moet combinaties met medicamenten die de stolling beïnvloeden vermijden. Bevacizumab moet vanwege zijn lange halfwaardetijd enkele weken voor een electieve chirurgische ingreep worden gestaakt, TKI's enkele dagen van tevoren.

Angiogeneseremmers kunnen trombo-embolische complicaties veroorzaken. Met name voor bevacizumab is beschreven dat proteïnurie kan optreden en dat er een kleine kans is op perforaties in het maag-darmkanaal. Omdat TKI's gericht tegen angiogenese op meerdere doelwitten aangrijpen, kunnen ze ook huidreacties, moeheid en diarree veroorzaken. Het hand-voetsyndroom (roodheid, pijn, jeuk en schilfering van de handen en voeten) komt regelmatig voor.

OUDE MIDDELEN IN EEN NIEUWE JAS**5-fluoro-uracil (5-FU) in tabletvorm**

Capecitabine is een prodrug, in tabletvorm, van 5-fluoro-uracil, een bekend intraveneus chemotherapeutikum bij mammacarcinoom, colorectaal carcinoom en maagcarcinoom.^{26,27} De lever zet capecitabine in verschillende stappen om tot het actieve 5-fluorouracil.²⁶

Patiënten nemen capecitabine thuis in, tweemaal per dag gedurende twee weken, al dan niet in combinatie met een ander middel. Voor de afbraak is dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) nodig. Sommige patiënten hebben een genetisch

tekort aan DPD en ondervinden daardoor meer bijwerkingen. Dit geldt ook voor patiënten met een nierfunctiestoornis, omdat capecitabine en metabolieten door de nier moeten worden geklaard. De belangrijkste bijwerking van capecitabine is het hand-voetsyndroom. Daarnaast kunnen gastro-intestinale klachten optreden, zoals misselijkheid, overgeven en diarree. Een zeldzame bijwerking is vaatspasme van de coronaria, wat zich uit als angina pectoris.

Liposomaal doxorubicine

Liposomaal doxorubicine is even effectief als het bekende doxorubicine maar met minder cardiale bijwerkingen. Het liposoom 'draagt' doxorubicine als het ware naar het tumorweefsel en zorgt ervoor dat het daar vertraagd beschikbaar komt. Er zijn twee formuleringen, al dan niet gebonden aan polyethyleenglycol ('gepegyleerd'). Beide zijn geregistreerd voor gemetastaseerd mammacarcinoom,^{28,29} en de gepegyleerde formulering wordt ook ingezet bij gemetastaseerd ovariumcarcinoom.³⁰

Gepegyleerd doxorubicine kan hand-voetsyndroom en mucositis veroorzaken. Haaruitval, gastro-intestinale klachten en myelotoxiciteit komen in geringe mate voor. De niet-gepegyleerde formulering heeft in principe dezelfde bijwerkingen als doxorubicine.

TOT SLOT

Er zijn de laatste tien jaar veel nieuwe geneesmiddelen tot de markt toegelaten die gericht aangrijpen op verschillende typen kanker, en het zoeken naar nieuwe middelen met meer effect en minder bijwerkingen gaat op grote schaal door. Deze targeted therapieën kunnen op een aantal manieren worden ingezet. Eén daarvan is een aanvankelijk inoperabele tumor zodanig te verkleinen dat resectie alsnog mogelijk wordt. Een andere toepassing is als adjuvante behandeling van primair operabele patiënten om de kans op terugkeer van de ziekte te verkleinen. Men onderzoekt ook het effect van combinaties van middelen tegen verschillende targets tegelijk.³¹ Monoklonale antilichamen zijn relatief veilig te combineren met de standaard chemotherapie, maar bij TKI's is dit minder eenvoudig.

Het is onvermijdelijk dat patiënten resistentie zullen ontwikkelen tegen de nieuwe targeted therapieën.^{31,32} Die resistentie kan intrinsiek aanwezig zijn, of bijvoorbeeld ontstaan doordat alternatieve tyrosinekinases actief worden. Men zal deze resistentiemechanismen moeten uitpluizen om nieuwe geneesmiddelen te kunnen blijven ontwikkelen.

Naast de targeted therapieën die gericht zijn op de tumorcel en de angiogenese staan ook immunotherapieën nog steeds in de belangstelling. Een voorbeeld is het monoklonale antilichaam tegen cytotoxisch-T-lymfocytantigeen (CTLA-4), dat de T-celactivatie herstelt.³³ Recent is aangetoond dat ipilimumab gericht tegen CTLA-4 bij patiënten met gemetastaseerd melanoom de overleving verbetert.³⁴ De behandeling kan echter auto-immuungerelateerde bijwerkingen hebben, zoals enterocolitis.³⁵

Er is de laatste jaren veel vooruitgang geboekt in de preventie en vroegtijdige ontdekking van kanker, en de mogelijkheden voor langere overleving of zelfs genezing zijn sterk verbeterd.³⁶ Daardoor wordt de huisarts veel vaker geconfronteerd met kankerpatiënten die langdurige behandelingen (hebben) ondergaan, en dus ook met de verschillende bijwerkingen van die behandelingen. Wij hopen enig inzicht te hebben gegeven in de plaats van de nieuwe, gerichte geneesmiddelen in het therapeutische arsenaal voor de meest voorkomende ziektebeelden. ■

LITERATUUR

- Cilloni D, Saglio G. CML: A model for targeted therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:285-94.
- Goldman JM. Treatment strategies for CML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:303-13.
- Migkou M, Dimopoulos MA, Gavriatopoulou M, Terpos E. Applications of monoclonal antibodies for the treatment of hematological malignancies. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:207-20.
- Winter MC, Hancock BW. Ten years of rituximab in NHL. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:223-35.
- Van Meerten T, Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: A breakthrough in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med*. 2009;67:251-9.
- Laubach JP, Mahindra A, Mitsiades CS, Schlossman RL, Munshi NC, Ghorbali IM, et al. The use of novel agents in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2222-32.
- Shah JJ, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:1964-79.
- Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19:6550-65.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J* 2010;277:301-8.
- Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy. *FEBS J* 2010;277:309-15.
- Chau I, Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: What, when and how? *Br J Cancer* 2009;100:1704-19.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
- Rukazenzov Y, Speake C, Marshall G, Anderton J, Davies BR, Wilkinson RW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Similar but different? *Anticancer Drugs* 2009;20:856-66.
- Jackman D, Pao W, Riely CJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:357-60.
- Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies. Canadian recommendations. *Current Oncol* 2009;16:16-26.
- Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Surenda BM, Von Pawel J, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash; future directions for management and investigation outcomes from HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
- Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009;10:470-81.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5838-47.
- Tevaarwerk AJ, Kolesar JM. Lapatinib: A small-molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 tyrosine kinases used in the treatment of breast cancer. *Clin Ther* 2009;31:2332-48.
- Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for inhibition. *MAbs* 2010;2:165-75.
- Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;8:507-18.
- Patel NS, Muneer A, Blick C, Arya M, Harris AL. Targeting vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 2009;30:292-9.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: Many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 2009;27:3225-34.
- Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br J Cancer* 2010;102:8-18.
- Aprile G, Mazzer M, Moroso S, Puglisi F. Pharmacology and therapeutic efficacy of capecitabine. Focus on breast and colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2009;20:217-29.
- Comella P, Franco L, Casaretti R, De Portu S, Menditto E. Emerging role of capecitabine in gastric cancer. *Pharmacotherapy* 2009;29:318-30.
- Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2002;4:95-9.
- O'Brien MER. Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2008;19:1-7.
- Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117:152-8.
- Gossage L, Eisen T. Targeting multiple kinase pathways. Change in paradigm. *Clin Cancer Res* 2010;16:1973-8.
- Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to targeted therapies: Refining anticancer therapy in the era of molecular oncology. *Clin Cancer Res* 2009;15:7471-8.
- Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18:206-13.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24:2283-9.
- Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, Dubey S, Smith S, Thomas C, et al. Clinical cancer advances 2009: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening - a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:6052-69.

Deze nascholing is de eerste aflevering van de serie 'Oncologie'. De afleveringen in deze serie verschijnen maandelijks tot H&W 11, het themanummer over oncologie.