

## Prognostische waarde van palliatieve resectie van de primaire tumor bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom

**Bron:** Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2014 Nov 4 [Epub ahead of print].

**Auteurs:** drs. J. 't Lam-Boer, arts-onderzoeker heekunde, prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg, Radboudumc, en dr. M. Koopman, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:90-1)

### Achtergrond

De meerwaarde van een palliatieve resectie van de primaire tumor bij patiënten met een synchroon gemetastaseerd colorectaal carcinoom staat al langer ter discussie. Enerzijds kan colorectale chirurgie ernstige complicaties, zoals darmperforatie of -bloeding, voorkomen, waarbij electieve chirurgie een aanzienlijk lagere postoperatieve morbiditeit kent dan spoedoperaties. Anderzijds is chirurgisch ingrijpen slechts bij een klein deel van de patiënten met de primaire tumor in situ uiteindelijk echt medisch noodzakelijk. Postoperatieve complicaties kunnen daarnaast leiden tot uitstel van levensverlengende palliatieve systeemtherapie. Recente retrospectieve analyses van gerandomiseerde studies laten zien dat er mogelijk een overlevingsvoordeel is voor patiënten die een resectie ondergaan. Vaak betreffen deze onderzoeken echter kleine aantallen en geselecteerde patiëntengroepen. De studie van Tarantino et al. is de eerste grote studie op populatieniveau, waarin dit mogelijke overlevingsvoordeel wordt onderzocht.<sup>1</sup>

### Studieopzet en resultaten

Alle patiënten die tussen 1998 en 2009 werden gediagnosticeerd met een stadium IV colorectaal carcinoom en geen behandeling van metastasen ondergingen, werden geselecteerd uit de 'Surveillance, Epidemiology, and End Results' (SEER)-database. Van de 37.793 patiënten met een stadium IV-tumor ondergingen 23.004 patiënten (60,9%) een resectie van de primaire tumor. Met behulp van 'propensity score matching' werd gecorrigeerd voor verschillen in belangrijke prognostische factoren, waaronder leeftijd en

locatie van de tumor. Een multivariabele Cox-regressie-analyse liet een associatie zien tussen zowel resectie en algehele overleving (hazardratio (HR) 0,40; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,39-0,42), als ziektespecifieke overleving (HR 0,39; 95%-BI 0,38-0,40).

### Commentaar

De gevonden resultaten in deze studie komen overeen met eerdere retrospectieve analyses van fase 3-studies.<sup>2</sup> Hoewel het een goed uitgevoerde analyse betreft met als grootste pluspunt de 'propensity score matching' om te corrigeren voor 'baseline' verschillen, is hiermee de meerwaarde van een resectie nog niet onomstotelijk bewezen.

Eén van de grote nadelen van de SEER-database is dat er geen informatie beschikbaar is over systeemtherapie. Aangezien de selectiecriteria voor systeemtherapie en chirurgie grotendeels overeenkomen, bestaat de kans dat een groot percentage van de geopereerde patiënten tevens systeemtherapie kreeg. Omdat ook gegevens over comorbiditeit en 'performance status' ontbreken, laat dit percentage zich echter moeilijk schatten. Een vergelijkbare analyse vanuit Nederland laat zien dat de helft van de patiënten die geen resectie ondergaat ook geen systeemtherapie krijgt en dat deze groep een mediane overleving heeft van slechts 2 maanden.<sup>2</sup>

Een ander belangrijk nadeel is dat er geen gegevens beschikbaar zijn over kwaliteit van leven of postoperatieve morbiditeit; factoren die bepalend kunnen zijn in de discussie over resectie van de primaire tumor. Als laatste valt het te betreuren dat er geen informatie beschikbaar is over het aantal patiënten dat daadwerkelijk asymptomatisch was binnen deze groep en voor wie de discussie van wel of niet opereren dus daadwerkelijk opgaat.

Vanwege deze restricties, die in retrospectief onderzoek altijd deels zullen blijven spelen, blijft de noodzaak van een prospectieve gerandomiseerde studie bestaan. In Nederland wordt daarom momenteel de CAIRO4-studie uitgevoerd: een multicentrum gerandomiseerde fase 3-studie, die de meerwaarde van palliatieve resectie van de primaire tumor bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom onderzoekt.<sup>4</sup>

## Referenties

1. Tarantino I, Warschcow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2014 Nov 4 [Epub ahead of print].

2. Venderbosch S, De Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-60.

3. 't Lam-Boer J, Van der Geest LG, Verhoef C, et al. Palliative resection of the primary tumour is associated with increased survival in patients with synchronous metastatic colorectal cancer: a nationwide population-based study from The Netherlands. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 2):ii110, O-0014.

4. 't Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C, et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer – a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014;14:741.

### Vectibix® - panitumumab – verkorte productinformatie.

**Samenstelling:** 20 mg panitumumab per ml concentraat voor oplossing voor infusie. **Afleveringsvorm:** Verpakking van 1 flacon met 5 ml (100 mg) of 20 ml (400 mg). **Farmacotherapeutische groep:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC08. **Indicaties:** Voor de behandeling van volwassen patiënten met wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC); • in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX • in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan) • als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapie-regimes. Bewijs van de wild-type RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met Vectibix wordt aangevangen. De mutatiestatus moet door een ervaren laboratorium worden bepaald met gevalideerde testmethoden voor de detectie van KRAS- (exons 2, 3 en 4) en NRAS- (exons 2, 3 en 4) mutaties. **Contra-indicaties:** Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose. De combinatie van Vectibix en oxaliplatine-bevattende chemotherapie bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de mCRC niet bekend is. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Dermatologische reacties en weke delen toxiciteit:** Als een patiënt dermatologische reacties graad 3 (CTCAE v 4.0) of hoger ontwikkelt, of wanneer deze als ondraaglijk worden ervaren, wordt een dosisaanpassing aanbevolen. Zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Vectibix in de post-marketing setting. **Onthoud of staak de behandeling met Vectibix in het geval van dermatologische of weke delen toxiciteit geassocieerd met ernstige of levensbedreigende inflammatoire of infectieuze complicaties. Pulmonale complicaties:** In geval van acuut ontstaan van vererping van pulmonale symptomen dient de Vectibix behandeling te worden onderbroken en dienen de symptomen onmiddellijk te worden onderzocht. Wanneer LD wordt waargenomen, dient de Vectibix-toediening permanent te worden beëindigd of dient de patiënt adequaat te worden behandeld. Bij patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose in de voorgeschiedenis, moeten de voordelen van behandeling met panitumumab zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op pulmonale complicaties. **Elektrolytstoornissen:** Bij sommige patiënten zijn progressief dalende serummagnesiumspiegels waargenomen, wat leidde tot ernstige hypomagnesiëmie (graad 4). Patiënten dienen periodiek te worden gecontroleerd op hypomagnesiëmie en hiermee gepaard gaande hypocalciëmie voordat de behandeling met Vectibix wordt gestart en daarna periodiek tot 8 weken na het voltooien van de behandeling. Waar nodig is repletie van magnesium en andere elektrolyten aanbevolen. **Infusiereleaterde reacties:** Infusiereleaterde reacties (voorkomend binnen 24 uur na een infusie) zijn gerapporteerd. In de post-marketing setting zijn ernstige infusiereleaterde reacties gemeld waaronder zeldzame post-marketing meldingen met een fatale afloop. Er zijn overgevoeligheidsreacties gerapporteerd die meer dan 24 uur na infusie optreden. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van het ontstaan van een late reactie. Vectibix dient permanent gestaakt te worden wanneer tijdens of na infusie een ernstige of levensbedreigende reactie optreedt. **Acuut nierfalen** is waargenomen bij patiënten die ernstige diarree en dehydratie ontwikkelden. Patiënten die ernstige diarree ervaren, dienen te worden geïnstrueerd om met spoed een arts of verpleegkundige te raadplegen. **Andere voorzorgsmaatregelen:** Vectibix dient niet in combinatie met IFL of bevacizumab-bevattende regimes te worden toegediend. In een aantal zeldzame gevallen in de post-marketing setting zijn ernstige gevallen van keratitis en keratitis ulcerosa gerapporteerd. Patiënten met tekenen en symptomen die duiden op keratitis, dienen onmiddellijk te worden doorverwezen naar een oogarts. Staak of onderbreek de behandeling indien de diagnose keratitis ulcerosa gesteld wordt. Bij patiënten met een ECOG-performance status van 2 is geen positieve baten-risicoverhouding gedocumenteerd voor de behandeling van mCRC met Vectibix in combinatie met chemotherapie. Er zijn geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid vastgesteld bij oudere patiënten (> 65 jaar) die behandeld werden met Vectibix monotherapie. Er is echter een toegenomen aantal ernstige bijwerkingen gerapporteerd in oudere patiënten die werden behandeld met Vectibix in combinatie met FOLFIRI of FOLFOX chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: anemie, conjunctivitis, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis, obstipatie, vermoeidheid, pyrie, asthenie, slijmvliesontsteking, perifer oedeem, paronychia, gewichtsverlies, hypocalciëmie, anorexie, hypomagnesiëmie, ngugin, slapeloosheid, dyspneu, hoesten, acneiforme dermatitis, huiduitslag, erythem, pruritus, droge huid, huidkloven, acne, alopecia. Vaak: leukopenie, tachycardie, bifaritis, groei van de oogwimpers, verhoogde traanafscheiding, oculaire hypermie, droge ogen, oogpruritus, oogirritatie, rectale bloeding, droge mond, dyspepsie, afteuze stomatitis, cheilitis, gastro-oesofageale refluxziekte, pijn op de borst, pijn, koude rillingen, overgevoeligheid, pustulaire huiduitslag, cellulitis, folliculitis, getokaliseerde infectie, verlaagde magnesium-waarden in het bloed, hypocalciëmie, dehydratie, hyperglykemie, hypofosfatemie, pijn in de extremiteiten, hoofdpijn, duizeligheid, angstgevoelens, longembolie, bloedneus, hand-voet syndroom, huidzweer, wondkorsten, hypertrichose, onychodisias, nagelaandoening, diepeneus trombose, hypotensie, hypertensie, blozen. Soms: cyanoose, ooglidirritatie, keratitis, gebarsten lippen, infusiereleaterde reacties, ooginfectie, oculodifunctie, bronchospasme, droge neus, angio-oedeem, hirsutisme, ingegroeide nagel, onycholyse. Zelden: keratitis ulcerosa, anafylactische reactie, huidnecrose, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse. **Niet bekende frequentie:** interstitiële longziekte. **Aflevering en verpakking:** UR. Vectibix is een intramuraal geneesmiddel. Voor prijzen zie Z-index. Gebaseerd op SmPC april 2014/ PMO-NLD-AMG-624-2014-June-NP. Amgen B.V., Minervum 7061, 4817 ZK te Breda, tel. 076-5732500. Zie voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Deze productinformatie wordt regelmatig aangepast. Voor de meest recente versie van de productinformatie verwijzen wij u daarom naar onze website [www.amgen.nl](http://www.amgen.nl). PMO-NLD-AMG-036-2015-January-P

**Referenties:** 1. Douillard J-Y et al. *N Engl J Med* 2013;369:1029-1034. 2. Douillard J-Y et al. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 4):iv25-iv50, poster discussion PD – 0024. 3. Peeters M et al. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-4712. 4. Peeters M et al. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 3): abstract LBA387.

**Vectibix®**  
panitumumab

TARGETED  
PERSONALISED  
MEDICINE.

**AMGEN**  
Oncology

### Verkorte productinformatie Xtandi™ (enzalutamide) 40 mg zachte capsules

**Xtandi™**  
enzalutamide

**Samenstelling:** Elke capsule bevat 40 mg enzalutamide. **Therapeutische indicatie:** De behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is; de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij wie de ziekte progressief was tijdens of na behandeling met docetaxel. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosis is 160 mg enzalutamide (vier capsules van 40 mg) als eenmaal daagse orale dosis met of zonder voedsel. Bij patiënten die niet operatief zijn gecastreerd, dient chemische castratie met een LHRH-analoog tijdens de behandeling te worden voortgezet. Bij een  $\geq$  Gr 3 toxiciteit of onverdraaglijke bijwerking, dient de behandeling gedurende een week gestopt te worden of tot symptomen verbeteren tot  $\leq$  graad 2. Voorzichtigheid is geboden bij matige leverinsufficiëntie en gebruik is niet aanbevolen bij ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor enzalutamide of een van de hulpstoffen; vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulinen of andere predisponerende factoren. Tevens kan het risico op insulinen groter zijn bij gelijktijdig gebruik van insuldrempel verlagende geneesmiddelen. Xtandi is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot verlies van werkzaamheid of plasma concentraties. Xtandi is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot verlies van werkzaamheid van geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, of UGT1A1. Een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen dient uitgevoerd te worden bij de start van behandeling. Gelijktijdig gebruik dient over het algemeen vermeden te worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasma concentraties. Bij gelijktijdig gebruik dienen patiënten beoordeeld te worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van behandeling met Xtandi. Indien nodig dient een dosisaanpassing overwogen te worden. Effecten op enzymen kunnen gedurende een maand of langer na het stoppen met Xtandi aanhouden. Een geleidelijke dosisverlaging van het gelijktijdig toegevoerde geneesmiddel kan noodzakelijk zijn wanneer er wordt gestopt met de Xtandi behandeling. Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarine-achtige anticoagulantia dient te worden vermeden en bij gelijktijdige toediening met een door CYP2C9 gemetaboliseerde anticoagulantia dient extra INR monitoring te worden uitgevoerd. Er dient rekening gehouden te worden met het feit dat in de klinische studies geen patiënten ingesloten werden met een recent MI (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de NYHA behalve bij een LVEF  $\geq$  45%, bradycardie of ongecontroleerde hypertensie. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen, dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes, te evalueren voorafgaand aan de start van Xtandi. De veiligheid en werkzaamheid van Xtandi in combinatie met chemotherapie zijn niet vastgesteld. Patiënten met fructose-intolerantie dienen Xtandi niet te gebruiken. **Interacties:** Gelijktijdige toediening met sterke CYP2C8 remmers dient vermeden te worden. Indien niet mogelijk dient de dosering Xtandi in combinatie met remmers verlaagd te worden naar 80 mg. Naast verwachte interactie met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 of UGT1A1, kunnen P-gp, MRP2, BCRP en OAT1B1 ook geïndiceerd worden. Geneesmiddelen met een nauw therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp dienen met voorzichtigheid gelijktijdig gebruikt te worden. **Bijwerkingen:** zeer vaak ( $\geq$  1/10) vermoeidheid, hoofdpijn, opvliegers, hypertensie; vaak ( $\geq$  1/10 tot < 1/10) gynaecomastie, restless leg syndroom, angst, geheugenstoornissen, amnesie, aandachtstoornis, droge huid, pruritus, fracturen, vallen; soms ( $\geq$  1/10 tot < 1/10) cognitieve vaardigheden, leukopenie, neutropenie, visuele hallucinaties, insult; niet bekend: QT-verlenging. **Aard en inhoud van de verpakking:** Een kartonnen etui met daarin blisterverpakkingen met 28 zachte capsules. Elke doos bevat 4 etuis (112 zachte capsules). **Afleveringsstatus:** UR. **Volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar bij:** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Telefoonnummer: 071-5455854 Fax: 071-5455850 **Datum SmPC:** 16 januari 2015.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

**Referenties:** 1. Kerst JM et al, NMO-commissie BOM, *Med Oncol* 2014;17(7):57-59; 2. Xtandi Summary of Product Characteristics, 16 Januari 2015; 3. Beer TM et al. *N Engl J Med* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. 15-XTA-002A

**astellas**  
Leading Light for Life