



## **UROGENITALE ONCOLOGIE:**

INSPIRERENDE DECENNIA, UITDAGENDE TOEKOMST

**RONALD DE WIT**



# UROGENITALE ONCOLOGIE:

INSPIRERENDE DECENNIA, UITDAGENDE TOEKOMST

Oplage 1000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0670-5

© Ronald de Wit, oratiereeks Erasmus MC  
26 februari 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# UROGENITALE ONCOLOGIE:

INSPIRERENDE DECENNIA, UITDAGENDE TOEKOMST

REDE

In verkorte vorm uitgesproken  
ter gelegenheid van het aanvaarden  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
met als leeropdracht Experimentele  
Systeemtherapie van Urogenitale Tumoren  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 26 februari 2010

door

RONALD DE WIT



*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,  
Mijnheer de Decaan,  
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,  
Leden van het bestuur van de Daniel den Hoedstichting,  
Zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's, studenten en overige toehoorders*

## **Inleiding**

**O**p de Lijnbaansgracht in Amsterdam in de vijftiger jaren ben ik geboren en heb ik met mijn ouders en zus gewoond gedurende de eerste 18 jaar van mijn leven. De Lijnbaansgracht is de buitenste begrenzing van de Amsterdamse Jordaan en zoals u ziet in figuur 1 zijn daar de jongetjes al vroeg geïnteresseerd in het urogenitaal gebied. En bij sommige jongetjes gaat die fascinatie nooit meer voorbij.



Figuur 1. Lijnbaansgracht 148 Amsterdam

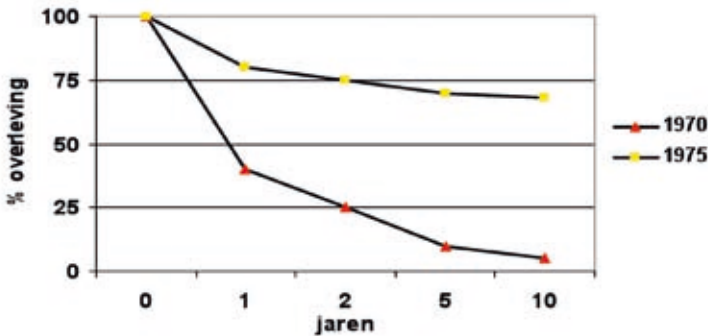
Het onderwerp voor vandaag is dan ook het urogenitale stelsel, in het bijzonder maligne tumoren. Dit betreft onder andere kanker van de nier, de blaas, prostaat en testis. Komen maligne tumoren van deze organen vaak voor? Inderdaad, het prostaatcarcinoom is bij de man de meest voorkomende invasieve kanker en ook het blaascarcinoom staat in de top tien op de vijfde plaats. Bij vrouwen komt blaascarcinoom minder vaak voor en staat daarmee niet in de top tien. Het niercarcinoom is bij beide seksen een betrekkelijk weinig voorkomende tumor met ongeveer 1.200 nieuwe gevallen per jaar.

Ook het testiscarcinoom is een betrekkelijk zeldzame kankersoort met ongeveer 1.000 nieuwe gevallen per jaar. Het is echter wel de meest voorkomende kanker bij jonge mannen en om onbekende redenen neemt de incidentie toe en is deze in de afgelopen 20 jaar verdubbeld.

In de afgelopen 2 decennia zijn er bij het testiscarcinoom, blaascarcinoom, prostaatcarcinoom en het niercelcarcinoom grote sprongen voorwaarts gemaakt. Deze ontwikkelingen zullen beschreven worden. Hierbij zal de focus liggen op de rol van het Erasmus MC en de tot stand gebrachte samenwerkingsverbanden. Tenslotte zal bij elk voor deze tumortypes een blik op de toekomst gegeven worden.



## Testiscarcinoom



Figuur 2. Overleving van patiënten met uitgezaaide zaadbalkanker voor en na de introductie van cisplatine

Figuur 2 toont welke impact de komst van cisplatine in de 70er jaren heeft gehad op de overleving van patiënten met uitgezaaide zaadbalkanker. Terwijl in de jaren 70 minder dan 10 procent van de patiënten met uitgezaaide ziekte na 10 jaar nog in leven was, bleek met de introductie van cisplatine uiteindelijk 70% van de patiënten met uitgezaaide ziekte te genezen.

Tot 1975 waren de meest gebruikte middelen het vinblastine en bleomycine. Toen in 1975 cisplatine beschikbaar kwam werd dat gebruikt in combinatie met vinblastine en bleomycine en zo ontstond het PVB-schema; zie figuur 3. In 1985 werd vinblastine vervangen door etoposide toen bleek dat dit BEP-schema effectiever was dan PVB en bovendien minder toxisch. Vanaf 1985 is BEP standaard chemotherapie bij gemetastaseerde zaadbalkanker.

In de afgelopen decennia hebben we geleerd dat de uiteindelijke genezingskans van patiënten met testiscarcinoom samenhangt met de uitgebreidheid van de ziekte, de lokalisatie van de ziekte en de mate van aanwezigheid van door de kankercellen gemaakte eiwitten in het bloed, de zogenaamde tumormerkstoffen.

Studie < 1975	1975 - 1985	1985 - heden
Vinblastine (V)	Cisplatine (P) V B	B Etoposide (E) P
Bleomycine (B)	(PVB)	(BEP)

Figuur 3: Vanaf 1985 BEP standaard chemotherapie bij uitgezaaide zaadbalkanker

Er is een internationale consensusindeling voor uitgezaaide zaadbalkanker in 3 groepen: (1)

- Goede prognose: 60% van alle patiënten met uitgezaaide ziekte met een 90% kans op langdurige ziektevrije overleving
- Een intermediaire groep: 25% van alle patiënten met 75% kans op ziektevrije overleving
- En een kleine groep ongunstige prognose: 15% van totaal met een minder dan 50% genezingskans

Wat is de afgelopen decennia onderzocht? We hebben bij goede prognose ziekte geprobeerd de bijwerkingen van 4 kuren BEP chemotherapie te verminderen, zonder daarbij aan effectiviteit in te boeten. Bij intermediaire en ongunstige prognose ziekte hebben we uiteraard getracht de overleving te verbeteren.

Goede prognose zaadbalkanker: allereerst is geprobeerd de bijwerkingen te verminderen door de bleomycine achterwege te laten. Bleomycine is een middel dat kan leiden tot longschade. Vervolgens is cisplatine vervangen door carboplatine. Carboplatine is minder schadelijk voor de nieren en geeft minder misselijkheid. Tenslotte is getracht het aantal kuren terug te brengen van 4 naar 3.

Ik wil vandaag de focus leggen op het weglaten van bleomycine en het verminderen van het aantal kuren.

Bij deze onderzoeken is internationaal samengewerkt vanuit de EORTC (Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker), een internationale organisatie waaraan een groot aantal ziekenhuizen uit zowel West- als Oost- Europese landen zijn aangesloten en met de Medical Research Council, een vergelijkbare organisatie, maar dan uitsluitend voor het Verenigd Koninkrijk. Juist bij het testscarcinoom met beperkte patiëntenaantallen is het noodzakelijk internationale samenwerking te zoeken om vergelijkende studies waar veelal honderden patiënten voor nodig zijn mogelijk te maken.


## Testiscarcinoom: Het weglaten van bleomycine en het verminderen van het aantal kuren.

Studie 1	Complete Respons	Overall overleving
4 PVB	94%	95%
(N=222)	NS	P=0,02
4 PV	89%	85%

Studie 2	Complete Respons	Progressievrije overleving
3 BEP	94%	86%
(n=171)	NS	P=0,01
3 EP	88%	69%

Studie 3	 Complete Respons	Progressievrije overleving
4 BE360P	95%	93%
(n=419)	P=0,007	NS
4 E360P	87%	90%

*Levi JCO 1993, Loehrer JCO 1995, De Wit JCO 1997*

Figuur 4. Optimale chemotherapie bij goede prognose zaadbalkanker

### Achterwege laten bleomycine

In 3 studies is het weglaten van bleomycine onderzocht; zie figuur 4. In alle 3 de studies bleek het weglaten van de bleomycine tot een slechtere uitkomst te leiden. De grootste studie, met 419 patiënten, was een studie geleid door de EORTC en toonde dat bleomycine in elk geval niet kon worden weggelaten uit het BEP schema dat we in het begin van de 90er jaren gebruikten met etoposide in een dosis van 360 mg/m<sup>2</sup> (2).

### Het verminderen van het aantal kuren.

Een Amerikaanse studie toonde geen verschil aan tussen 3 en 4 kuren chemotherapie (figuur 5), maar deze studie was met 184 patiënten te klein van opzet om met zekerheid een klein, maar klinisch wel relevant verschil uit te sluiten. Daartoe werd in 1994 door de EORTC samen met de Medical Research Council een grote vergelijkende studie opgestart bij in totaal 812 patiënten, waarbij uiteindelijk met zekerheid kon worden uitgesloten dat 3 kuren minder effectief waren dan 4 kuren (3). Vanaf dat

moment is internationaal geaccepteerd dat 3 kuren BEP met etoposide in de volledige dosis van 500 mg/m<sup>2</sup> standaard chemotherapie is bij goede prognose zaadbalkanker. Ons onderzoek heeft aangetoond dat de 4e kuur veilig vermeden kan worden.

Studie Einhorn	Complete respons	Progressievrije overleving	Risico	Einhorn et al. JCO 1989
4 BEP	98%	92%	“gunstig”	
(n=184)	< 10%		Indiana	
3 BEP	97%	92%		




Studie De Wit	Complete respons	Progressievrije overleving	Risico	De Wit et al. JCO 2001
3 BEP-1 EP	75%	89%	IGCCCG	
(n=812)		<5%	goed	
3 BEP	73%	90%		

Figuur 5. Optimale chemotherapie bij goede prognose zaadbalkanker

## Testiscarcinoom: Intermediaire en ongunstige prognose ziekte

Bij intermediaire en ongunstige prognose hebben we geprobeerd de uitkomsten te verbeteren door de doseringen te verhogen, de intervallen tussen de kuren te verkorten en door nieuwe middelen te gebruiken.

Figuur 6 toont de uitkomsten van 4 studies: 2 Amerikaanse studies en opnieuw 2 studies vanuit de EORTC. In deze studies zijn de volgende wijzigingen op het standaard BEP schema onderzocht: verdubbeling van de dosis van cisplatine, intervalverkorting (kuren elke 10 dagen in plaats van elke 21 dagen), bleomycine is vervangen door ifosfamide en sequentiële schema's (3BOP, gevolgd door 3VIP kuren) zijn onderzocht. Geen van deze wijzigingen leidde tot een verbeterde effectiviteit ten opzichte van standaard BEP (4).

Studie	Aantal patiënten	Progressie-vrije overleving (%)	P	Overall overleving (%)	P	Einhorn et al. JCO 1989
4 BEP 200	159	63	NS	74	NS	
4 BEP		61		74		
4 VIP	304	64	NS	74	NS	
4 BEP		60		71		
4 VIP	84	74	NS	85	NS	
4 BEP		79		83		
3 BOP/3VIP-B	380	53	NS	71	NS	 
4 BEP-2 EP		60		76		

*Nichols JCO 1991; Nichols JCO 1998; De Wit BJG 1998; Kaye JCO 1998*

Figuur 6. Vergelijkende studies bij intermediaire / ongunstige prognose kiemcelkanker

## Testiscarcinoom: Nieuwe wegen voor onderzoek

Uiteraard is er een ratio voor het onderzoeken van de nieuwere generatie cytostatica. Bekend is dat paclitaxel (Taxol) in de tweede lijn, dat wil zeggen bij patiënten die gefaald hebben op een cisplatine-etoposide bevattend schema, alsnog tot een respons kan leiden. In de 2<sup>e</sup> helft van de 90er jaren is daarom het Erasmus MC in een samenwerkingsverband met het UMC Radboud en NKI AVL begonnen aan een onderzoek naar de optimale dosis van T-BEP, een schema waarbij paclitaxel in een 3-uurs infuus voorafgaat aan de start van het 5-daagse BEP schema; zie figuur 7. Er zijn in dit klinisch fase 1 onderzoek verschillende dosisniveaus onderzocht en uiteindelijk konden we vaststellen dat met beenmergondersteuning door een granulocyten groeifactor (G-CSF) een volledige dosis van 175 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel goed te combineren was met het standaard BEP-schema, met daarbij zelfs nog de volledige dosis van de etoposide van 500mg/m<sup>2</sup> (5).

Daarop is vervolgens een grote vergelijkende Fase 3 studie gestart vanuit de EORTC, gecoördineerd door het Erasmus MC, waarbij het T-BEP-schema wordt vergeleken met BEP bij patiënten met intermediaire prognose ziekte. Het doel van de studie is uiteraard het vaststellen van een verbetering van de ziektevrije overleving. Er zijn in totaal 360 patiënten in deze studie ingesloten en de analyse wordt eind 2010 verwacht.

Dosis niveaus onderzocht (dosis/m <sup>2</sup> ):			
Paclitaxel*	Etoposide	Cisplatine	Bleomycine
75	360	100	3 x 30
125	360	100	3 x 30
175	360	100	3 x 30
200	360	100	3 x 30
175	500	100	3 x 30



\* Paclitaxel (Taxol) 3-uurs infuus op dag 1 voorafgaande aan start BEP

Figuur 7. T-BEP onderzoek naar optimale dosis

## Late schade door de chemotherapie

In de wetenschap dat het merendeel van de patiënten met uitgezaaide zaadbalkanker thans is te genezen rijst natuurlijk de vraag of de patiënten, genezen van hun kanker, later alsnog een prijs moeten betalen voor de behandeling met chemotherapie. Het KWF heeft een aantal jaren geleden een subsidie toegekend aan het NKI AVL en het UMC Groningen, waar ook het Erasmus MC bij betrokken was. Dit onderzoek was gericht op de late toxiciteit. De bevindingen hebben geleid tot het proefschrift van Dr. Sandra van der Belt-Dusebout dat zij in september 2009 verdedigde aan de Vrije Universiteit van Amsterdam. Sandra stelde vast dat behandeling met chemotherapie voor uitgezaaide zaadbalkanker aanleiding gaf tot een verhoogde incidentie van late tweede tumoren, een Hazard Ratio (HR) van 1.6; zie figuur 8. Een HR van 1,6 komt ongeveer overeen met een risico in de grootte van de verhoogde kans op het krijgen van longkanker door het roken van sigaretten. Aanzienlijk dus! Dit Nederlandse onderzoek bij 2.700 patiënten is de tweede studie naast een vergelijkbare cohort studie in de Verenigde Staten waarbij een vergelijkbaar verhoogd risico werd gevonden (6, 7).

Kans op tweede maligne tumoren en late vaatschade		
N=40.567* (1943-2001)	Chemotherapie	HR 1,8 (1,3-2,5)
N=2.707** (1965-1995)	Chemotherapie	HR 1,6 (1,1-2,3)
UK*** N=992 Chemo N=852 (1965-1995)	Cardiovasculaire morbiditeit	HR 2,6 (1,2-5,8)
Nederland**** N=2.512 Chemo N=852 (1965-1995)	Cardiovasculaire morbiditeit	PVB: HR 1,9 (1,2-2,9) BEP: HR 1,5 (1,0-2,2)



\*Travis JNCI 2005 | \*\*van den Belt-Dusebout J Clin Oncol 2007 | \*\*\*Huddart JCO 2003 | \*\*\*\*van den Belt-Dusebout JCO 2006/ JCO 2007

Figuur 8. Late effecten van chemotherapie bij overlevenden na zaadbalkanker

Uit het onderzoek van Sandra bleek tevens dat behandeling met chemotherapie leidde tot cardiovasculaire schade; zie figuur 8. Patiënten die zijn behandeld met chemotherapie voor zaadbalkanker hebben vaker cardiovasculaire ziekten in de zin van klinisch manifest vaatlijden en hartinfarcten met een HR 1,5 na BEP (wederom overeenkomend met de toegenomen kans op het krijgen van hart- en vaatziekten door het roken van sigaretten). Hier is gelukkig nog secundaire preventie mogelijk, waarbij wij onze van kanker genezen patiënten gedurende 10 jaar blijven controleren op het eventuele ontstaan van overgewicht, nierschade en hoge bloeddruk, een verhoogd cholesterol en andere uitingen van metabool syndroom.



## Testiscarcinoom: De toekomst

**V**oortgaand op de indeling in prognostische groepen, zou het behulpzaam zijn als we voor de individuele patiënt de voorspelling van de genezingskans kunnen verbeteren op grond van biomerkers in het tumormateriaal van de testistumor zelf. Op dit gebied verricht de groep translationele pathologie van Prof. Dr. Wolter Oosterhuis en Prof. Dr. Leendert Looijenga van het Erasmus MC belangrijk onderzoek. Bij cohortstudies van materiaal uit onze eigen regio en enkele Duitse centra vonden zij dat een verhoogde expressie van BRAF, MicroRNA en/of Micro Satelliet Instabiliteit (MSI) samenhangt met een verminderde respons op chemotherapie. In het hoofdstuk blaaskanker wordt nader ingegaan op enkele mechanismen van celgroei bij kanker, voor nu kunt u het BRAF gen en het eiwit vooral beschouwen als een aansturingsmechanisme voor celactiviteit en celgroei. Het MicroRNA en het MSI hebben vooral te maken met de snelheid waarmee een kankercel in staat is subletale DNA schade aangebracht door chemotherapie weer te herstellen (8).

We hebben het oorspronkelijke tumorweefsel van de failures en van gematchte controles uit de EORTC studie met 812 patiënten (3 versus 4 kuren studie bij goede prognose ziekte) opgevraagd en bestudeerd op deze en andere eiwitten, teneinde onze eerdere uitkomsten te valideren. Hierbij lijkt BRAF als prognostische factor te kunnen worden bevestigd, maar hebben we meer en beter materiaal nodig voor de andere twee merkers. Daartoe zullen binnenkort ook de databases worden opgevraagd van de TBEP versus BEP studie en een derde studie van de EORTC bij ongunstige prognose patiënten.

Pas dan kan met meer zekerheid vastgesteld worden of het werkelijk mogelijk is met het bepalen van bepaalde genen en hun eiwitten in de nog onbehandelde primaire tumor, beter te kunnen voorspellen welke patiënt goed te genezen is met chemotherapie, of bij welke patiënt, zeker in geval van betrekkelijk gelokaliseerde ziekte, bijvoorbeeld ziekte beperkt tot de retroperitoneale lymfeklierregio (achter in de buik gelegen lymfeklieren), misschien beter gekozen kan worden voor chirurgie.

## Blaascarcinoom

Ook bij het blaascarcinoom weten we al jaren dat chemotherapie in zekere mate effectief is. Middelen als cisplatine en methotrexaat geven bij ongeveer 30% van de patiënten een respons. Wat is nu precies een respons? Op CT-beelden ziet u doorsneden van bijvoorbeeld de borstholte van een patiënt met een tumorproces in de borstholte. Er wordt van een partiele respons gesproken als de tumormassa na 2 kuren chemotherapie meer dan 30% kleiner is geworden, gemeten in de grootste diameter. Als er na verloop van een aantal kuren tenslotte geen restafwijking meer zichtbaar is, spreken we van een complete respons. Dat wil niet zeggen dat er geen kanker meer is, maar de kanker is zo klein dat we hem niet meer zien. Microscopisch is er veelal dan nog wel vitaal kanker aanwezig.

Het zal u niet verbazen dat de snelste respons in het urogenitale gebied bij mannen (zichtbare verkleining of zelfs verdwijning) verkregen wordt door een dompeling in ijswater; zie figuur 9.




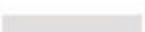


Figuur 9. Dompeling in ijswater

Vervolgens zijn de meest effectieve middelen met elkaar gecombineerd. Combinatie van cisplatine en methotrexaat resulteert in een hogere responskans (8); zie figuur 10. Hetzelfde geldt voor andere schema's die vervolgens zijn uitgetest, CMV, het CISCA schema en tenslotte MVAC, een combinatie van 4 middelen met een hoge responskans van 72% en een mediane overleving van voor het eerst meer dan een jaar. Bij latere studies is dat respons percentage wat lager gebleken, maar de mediane overleving van 12 tot 14 maanden is gebleven. MVAC is jaren standaard chemotherapie gebleven (9).

Cisplatine bevattende chemotherapie	Etoposide	Cisplatine	Bleomycine
CM	46	23	8
CMV	56	28	8
CISCA (CAP)	39 - 64	20 - 36	6 - 9
MVAC q4weken	72	36	13
Latere studies (N>1.000)	50	20	11 - 14

Figuur 10. chemotherapie bij uitgezaaide blaaskanker

Prognostische factoren	Aantal patiënten	Mediane overleving	Bajorin et al. J Clin Oncol 1999
Goede PS, viscerale uitzaaiingen –	65	33,0	
Goede PS, viscerale uitzaaiingen +	53	13,4	
Matige PS, viscerale uitzaaiingen –	36	13,6	
Matige PS, viscerale uitzaaiingen +	45	9,3	

*PS = performance score; visceeraal = long-, lever- en bot*

Figuur 11. Chemotherapie bij uitgezaaide blaaskanker; prognostische factoren bij 199 patiënten die behandeld zijn met MVAC

Ook bij het blaascarcinoom zijn er prognostische factoren die de kans op baat bij chemotherapie bepalen. Uit een Amerikaans onderzoek bij 199 patiënten die met MVAC waren behandeld bleek dat patiënten in een goede conditie, zonder aanwijzingen voor lever, long of botmetastasen na behandeling met MVAC een mediane overleving hadden van 33 maanden, terwijl patiënten in een minder goede conditie, met bijvoorbeeld longmetastasen (dus beide ongunstige factoren aanwezig), met precies dezelfde MVAC chemotherapie een overleving hadden van slechts 9 maanden (10); zie figuur 11.

In de afgelopen 20 jaar heeft het onderzoek zich verder gericht op de plaatsbepaling van de nieuwe generatie cytotoxische middelen. Ook hier heeft het Erasmus MC bijgedragen door onderzoek te verrichten met middelen zoals piritrexim, docetaxel en met carboplatine; zie figuur 12.

In verschillende internationale studies zijn deze middelen weer gecombineerd met cisplatine en uiteindelijk is de combinatie gemcitabine-cisplatine in een fase 3 studie direct vergeleken met MVAC. De overleving was met 14 maanden in beide studiegroepen gelijk (11).

Auteur	Middel	Aantal patiënten	Eerdere chemotherapie	RR (%)
De Wit	Piritrexim	29	nee	38
Khorsand	Piritrexim	17	ja	18
Roth	Paclitaxel	26	nee	42
Broome	Paclitaxel	30	ja	7
De Wit	Docetaxel	30	nee	38
Mc Caffrey	Docetaxel	30	ja	13
Diverse	Gemcitabine	146	nee / ja	27
Diverse	Cisplatine	>300	nee	17
Diverse	Carboplatine	174	nee	12

Figuur 12. Nieuwe werkzame middelen bij blaaskanker

Het gemcitabine-cisplatine schema bleek echter aanzienlijk minder toxisch; er was minder vaak neutropene koorts, er was aanzienlijk minder slijmvlies schade en er waren derhalve minder ziekenhuisopnames vanwege complicaties; zie figuur 13. Sinds 1998 wordt het gemcitabine-cisplatine schema beschouwd als een gelijkwaardig alternatief voor MVAC, maar met een aanzienlijk gunstiger bijwerkingenprofiel (9).

Met het vaststellen van gemcitabine-cisplatine als nieuwe standaard chemotherapie heeft de EORTC in de 2<sup>e</sup> helft van de 90er jaren besloten tot de volgende strategie (12):

- Allereerst het verbeteren van de effectiviteit van de chemotherapie bij blaaskanker bij vitale patiënten, met als doel de overleving te verbeteren. Daarbij is gekozen te onderzoeken of toevoeging van het derde middel paclitaxel aan gemcitabine-cisplatine ten opzichte van gemcitabine-cisplatine een overlevingsvoordeel zou kunnen geven. Daartoe is studie EORTC 30987 gestart.
- De 2<sup>e</sup> strategie betrof het verbeteren van palliatieve chemotherapie bij de minder vitale patiënt, gericht op een risk-benefit voordeel. Hier is gekozen voor de combinatie van gemcitabine-carboplatine versus het in Europa vaak gebruikte M-CAVI, een eveneens carboplatine-bevattend schema. Dit werd studie EORTC 30986.

Bijwerking	GC	MVAC
Neutropene koorts	2 %	14 %
Mucositis	1%	22 %
Sterfte aan bijwerking(en)	1%	3%

Figuur 13. Belangrijkste verschillen in bijwerkingen tussen gemcitabine/cisplatine en MVAC.

## Strategie 2 EORTC

**N**et als bij T-BEP moest ook voor gemcitabine-carboplatine bij minder vitale patiënten met blaaskanker eerst het optimale schema worden vastgesteld. Daartoe heeft het Erasmus MC samengewerkt met het universitair ziekenhuis Vall D'Hebron in Barcelona.

Het optimale schema werd onderzocht bij de uiteindelijke doelgroep te weten patiënten met een verminderde conditie, dan wel patiënten met een minder goede nierfunctie waar cisplatine niet meer mogelijk was (13). Het optimale schema werd vastgesteld op gemcitabine 1.000 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak op dag 1 en dag 8, en carboplatine AUC 4,5 op dag 1, met een schema-interval van 21 dagen. Dit schema werd vervolgens vanuit de EORTC in een fase 2/3 studie vergeleken met het bij deze patiëntengroep vaak gebruikte (eveneens op carboplatine gebaseerde) schema M-CAVI, bij patiënten met gemetastaseerd blaascarcinoom met een minder goede conditie, dan wel een verminderde nierfunctie.

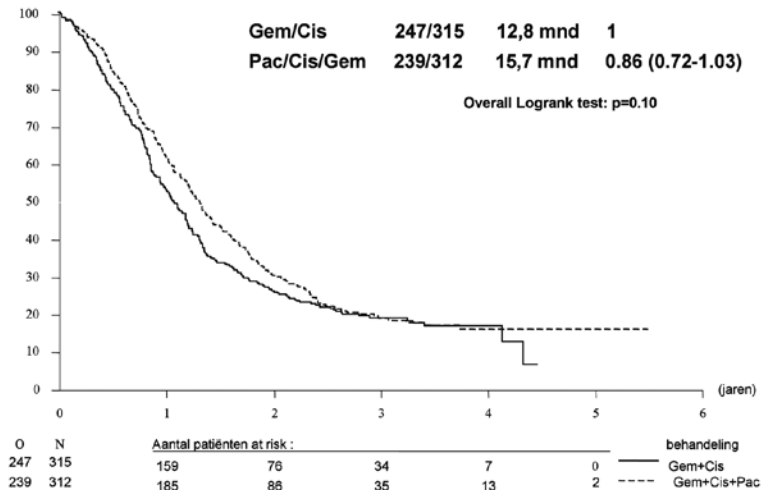
Figuur 14 toont de belangrijke bevindingen uit het gerandomiseerde fase 2 gedeelte van de studie, respons en toxiciteit, die onlangs zijn verschenen in de Journal of Clinical Oncology (14). Wij vonden bij de patiënten indien sprake was van één van de negatieve factoren, verminderde conditie, of verminderde nierfunctie, een alleszins redelijke responskans van 40% en tevens een acceptabel percentage ernstige acute bijwerkingen (15%). Indien echter sprake was van zowel een verminderde conditie, als een slechte nierfunctie, dan wel beide eerder genoemde ongunstige factoren; verminderde conditie en ziektelocalisaties in lever, long en/of bot, de responskans slechts 26, respectievelijk 20% bedroeg en de frequentie van ernstige acute bijwerkingen met 26, respectievelijk 25% eigenlijk onaanvaardbaar hoog was. De belangrijkste conclusie van deze studie is dan ook dat als sprake is van meerdere prognostisch ongunstige factoren er wellicht beter van behandeling met chemotherapie dient te worden afgezien.

Stratificatie parameters en Bajorin classificatie (10)	Relatief Risico (%)	Ernstige acute toxiciteit (%)
Verminderde conditie of GFR < 60ml/min	40	15
Verminderde conditie + GFR < 60ml/min	26	26
0 factoren	47	16
1 factor	39	16
2 factoren (verminderde conditie + viscerale uitzaaiingen)	20	25

Figuur 14. fase 2 resultaten van gemcitabine/carboplatine versus M-CAVI bij minder vitale patiënten met blaaskanker (EORTC 30986) | GFR; glomerular filtration rate.

Mediane FU = 3,2 jaar  
Maximum FU = 5,5 jaar

## Overall overlevingsduur



Figuur 15. Overall overlevingsduur na behandeling met triplet schema paclitaxel-cisplatine-gemcitabine versus gemcitabine-cisplatine bij de vitale patiënt met blaaskanker (EORTC 30987)

## Strategie 1 EORTC

Figuur 15 toont de mediane overlevingscurves van studie EORTC 30987 bij de vitale patiënt waar we het triplet schema met paclitaxel-cisplatine-gemcitabine hebben vergeleken met het doublet schema gemcitabine-cisplatine.

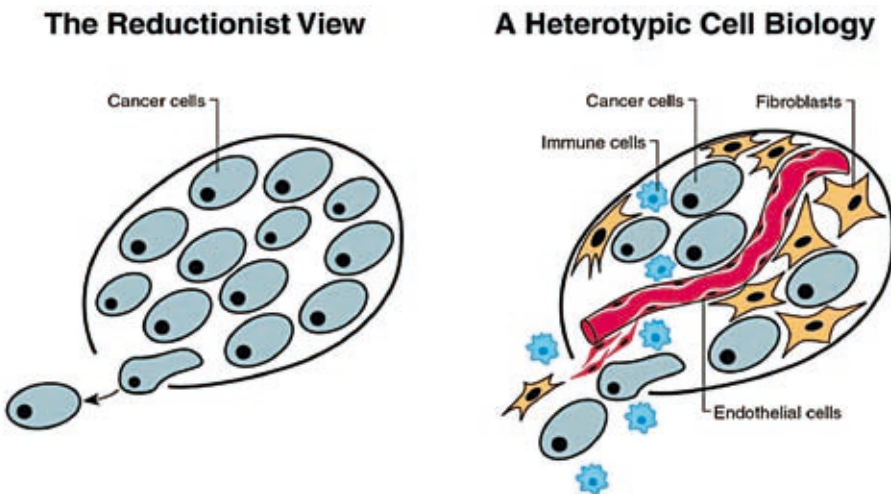
De curve van de triplet toont weliswaar een iets betere overleving dan het doublet schema, maar het verschil is niet statistisch significant.

## Blaascarcinoom: nieuwe studies

De uitkomst van deze laatste studie maakt wel duidelijk dat er nog altijd een goede ratio bestaat voor het toetsen naar de mogelijke aanvullende waarde van een derde middel bij het gemcitabine-cisplatine schema. In 2010 gaat het Erasmus MC deelnemen aan een gerandomiseerde fase 2 studie waarbij de toevoeging wordt onderzocht van het nieuwere generatie taxaan, erubiline mesylaat, aan het gemcitabine-cisplatine schema.

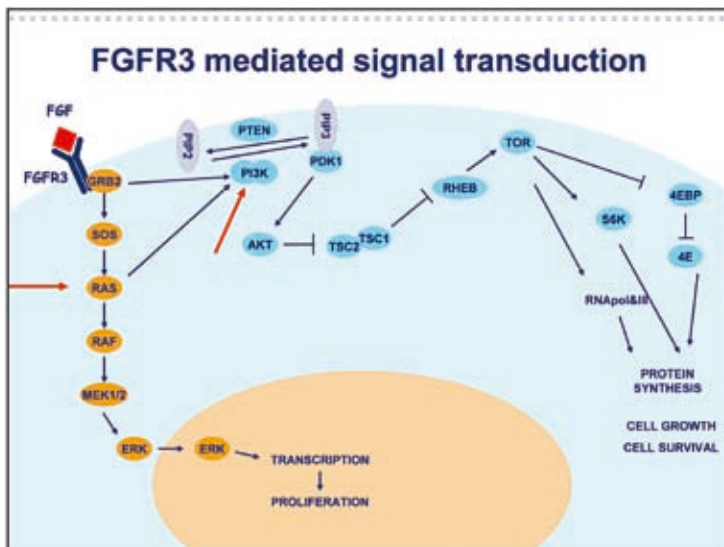
Bij blaaskanker gaat het Erasmus MC ook onderzoek verrichten naar de nieuwere generatie moleculair gerichte middelen. Hier is een stukje uitleg over de huidige inzichten in de groei en regulatie van kanker op zijn plaats.

Jarenlang werd gedacht dat kanker weinig anders was dan een autonome groei van ontaarde cellen, waarbij af en toe een cel losraakt en via bloed- of lymfebanen tot een uitzaaiing kan leiden; zie figuur 16. Tegenwoordig weten we dat kanker alleen maar kan gedijen als de omgevingsfactoren deze groei toelaten en omgekeerd dat de kanker alleen kan groeien als het zelf in staat is om zijn omgeving te beïnvloeden. De omgeving bestaande uit steunweefsel en bloedvaten moet uiteindelijk de kanker van nieuwe bloedcapillairen en dus van bloed voorzien; “zonder bloed geen groei van kanker en evenmin groei van uitzaaiingen”.



Figuur 16. Kankergroei is afhankelijk van omgevingsfactoren





Figuur 17. FGFR3 bij blaaskanker (Prof. Dr. Zwarthof, Pathologie Erasmus MC)

Hoe beïnvloeden kankercellen en omgevingscellen elkaar nu precies? Cellen staan onder invloed van signalen van buiten en geven zelf ook signalen af naar hun omgeving. Signalen van buiten stimuleren een heel specifieke receptor (vergelijk een sleutel die op een slot past) op het celoppervlak en via signaaltransductie (een keten van signaaloverdracht) wordt de cel aangestuurd en vindt beïnvloeding plaats van activiteit van de cel (rust, geprogrammeerde celdood, of juist eiwitsynthese en eventuele celdeling). Medicamenteus is deze keten te beïnvloeden door bijvoorbeeld deze specifieke omgevingsignalen gericht te binden, door de receptor te bezetten zodat deze niet door de externe signalen geactiveerd kan worden (een sleutel die wel past maar niet het slot omdraait), dan wel van binnenuit de cel de signaaloverdracht, waarbij specifieke enzymen, tyrosinekinases, betrokken zijn, te remmen. Deze middelen noemen we dan ook tyrosinekinaseremmers. Dit erg vereenvoudigd weergegeven mechanisme is van toepassing bij zowel de kankercel als bij de normale cellen in ons lichaam.

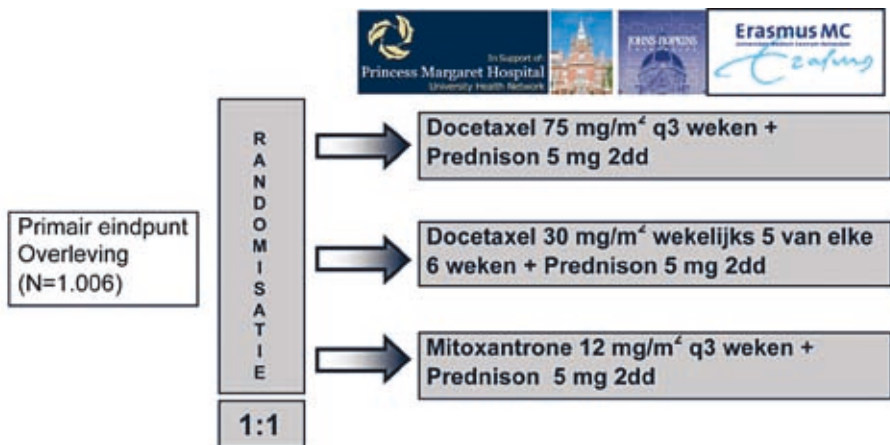
De afdeling Pathologie van het Erasmus MC, de groep van Prof. Dr. Ellen Zwarthoff, heeft de afgelopen jaren veel onderzoek verricht naar dergelijke mechanismen bij blaaskanker. Zij stelde vast dat de Fibroblast Groeifactor Receptor 3 (FGFR3) een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van blaaskanker; zie figuur 17. FGFR3 zet via

verschillende overdracht systemen de cel aan tot activiteit en tot deling en overleving. Een nieuw geneesmiddel in onderzoek, de tyrosinekinaseremmer TKI 258 remt meerdere tyrosinekinases, waaronder FGFR3 en zou daarmee dus een interessante insteek kunnen zijn bij de behandeling van het blaascarcinoom; het remmen van FGFR3 zou een proliferatiearrest in de blaaskankercel kunnen bewerkstelligen, terwijl het tevens remmen van FGFR1 en 2, VEGF en PDGF de omgevende cellen zouden kunnen weerhouden de tumorgroei te faciliteren door onder andere bloedvaten aan te maken. Dit voorjaar gaat het Erasmus MC deelnemen aan een nieuwe gerandomiseerde fase 2 studie met TKI 258 bij patiënten die eerder zijn behandeld met de gemcitabine-cisplatine en hierbij wordt beoogd het bijbehorende translationeel onderzoek door de afdeling Pathologie van het Erasmus MC te laten verrichten.

## Het prostaatcarcinoom

**B**ij het prostaatcarcinoom wordt in het geval van uitgezaaide ziekte de behandeling al 50 jaar gedomineerd door chirurgische of medicamenteuze castratie. De groei van prostaatkanker wordt aangestuurd door androgenen. Het wegnemen van testosteron blijkt bij verreweg de meeste mannen een erg effectieve behandeling om uitzaaiingen terug te dringen en pijnklachten van botuitzaaiingen te verlichten. Helaas is het effect van een castratie echter maar beperkt tot gemiddeld anderhalf jaar. Tot 2004 was er geen behandeling waarvan kon worden aangenomen dat het de overleving verlengde van patiënten met zogenaamd castratieresistent prostaatcarcinoom. In totaal 26 studies met chemotherapie zijn negatief gebleken. Nadat 2 vergelijkende studies met mitoxantrone plus prednison versus prednison alleen wel hadden aangetoond dat de mitoxantrone plus prednison behandeling bij 1 op de 3 patiënten resulteerde in een goede pijnverlichting van botmetastasen, werd mitoxantrone-prednison een gebruikelijke behandeling. De 2 studies waren echter te klein in opzet om een effect op de overleving te onderzoeken. De mediane overleving van de patiënten in beide studies bedroeg slechts 12 maanden.

Tegelijkertijd met de mitoxantrone studies werden fase 1 en 2 studies verricht met de taxanen paclitaxel en docetaxel. Hierbij werden hogere responspercentages vastgesteld dan bij de eerdere chemotherapiestudies en bij enkele onderzoeken leek de behaalde mediane overleving van 17 tot wel 23 maanden gunstiger dan de 12 maanden bekend uit de mitoxantrone studies.

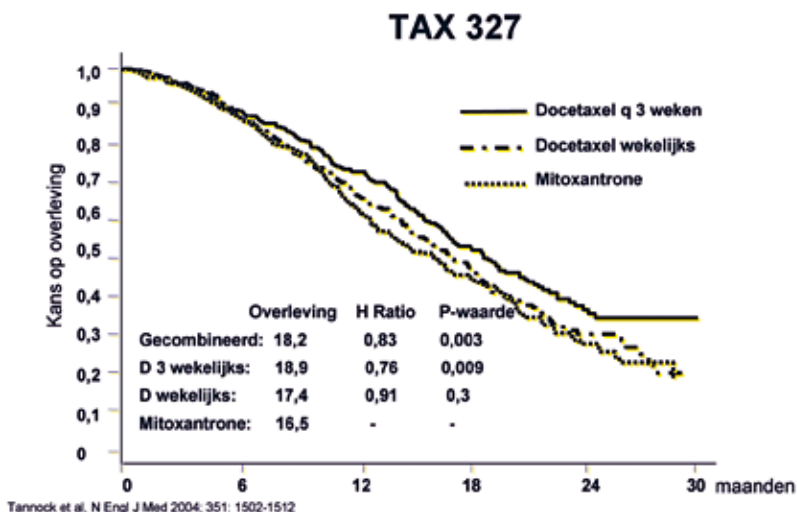


Figuur 18. TAX 327, Transatlantische fase 3 studie in 24 landen (Sanofi-Aventis).

Deze gunstige aanwijzingen hebben aanleiding gegeven in 1998 te starten met een grote vergelijkende fase 3 studie (studie TAX327), waarin docetaxel eens per 3 weken en docetaxel wekelijks werden vergeleken met de standaard behandeling mitoxantrone, eens per 3 weken; zie figuur 18. Alledrie de studiearmen bevatten tevens prednison en de behandelduur betrof 30 weken. Dit was een studie bij 1.006 patiënten, met als doel het vaststellen van een verbetering van de overleving.

Deze studie werd gecoördineerd vanuit het Princess Margaret Hospital, Toronto voor de Canadese centra, het Johns Hopkins University Hospital, Baltimore (VS) voor de deelnemende Amerikaanse ziekenhuizen en het Erasmus MC als coördinerend centrum voor de deelnemende centra uit West- en Oost-Europese landen.

Destijds was het “breaking news” toen bleek dat de behandeling met docetaxel eens per 3 weken inderdaad resulteerde in een significant overlevingsvoordeel (15, 16); zie figuur 19. Het overlevingsvoordeel betrof 2,9 maanden ten opzichte van mitoxantrone en dit betreft een overlevingsvoordeel ten opzichte van een bestaande actieve behandeling, namelijk mitoxantrone, en ondanks maar liefst 30% cross-over naar docetaxel bij de patiënten in de mitoxantrone studie groep na falen van hun behandeling. Een dergelijke cross-over tussen behandelarmen, waarbij patiënten in de controlegroep alsnog het meest actieve middel krijgen verkleint het uiteindelijke



Figuur 19. Overleving na behandeling met docetaxel 3 wekelijks vergeleken met docetaxel wekelijks en mitoxantrone patiënten met uitgezaaide prostaatkanker (TAX 327).

overlevingsverschil, of kan een overlevingsverschil zelfs geheel teniet doen. Bovendien bleek bij deze oudere patiëntengroep de behandeling met docetaxel eens per 3 weken goed te hanteren; de kans op complicaties, zoals ziekenhuisopname wegens koorts tijdens neutropenie was minder dan 3%.

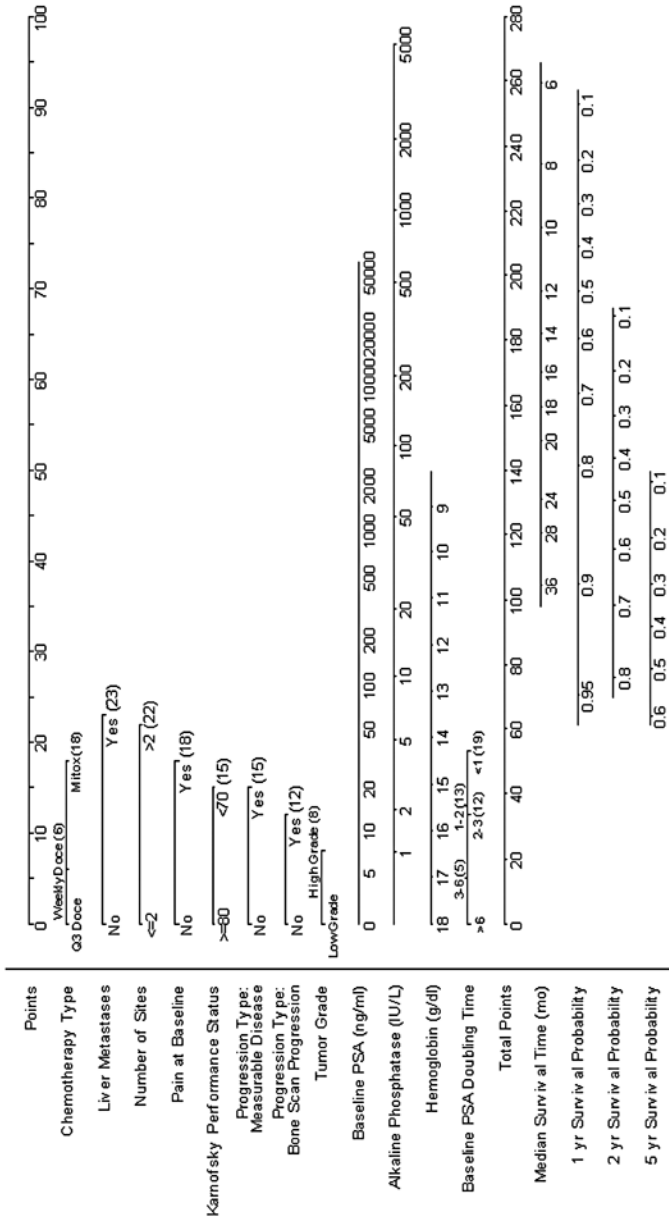
Bij nadere analyses hebben we onderzocht of bepaalde subgroepen meer of juist minder overlevingsvoordeel van de behandeling met docetaxel hadden (16). Daarbij bleek dat alle onderzochte groepen, oudere patiënten ten opzichte van jongere patiënten, betere of minder goede conditie, pijn of geen pijn ten tijde van start van de behandeling met chemotherapie, een vergelijkbaar overlevingsvoordeel hadden op docetaxel (16). Er is dan ook geen groep waarbij de behandeling met docetaxel minder of niet aangewezen is.

Er zijn echter wel grote verschillen in overleving tussen de individuele patiënten. Daarom is met gebruikmaking van de TAX 327 database een multivariate analyse verricht, gericht op het vaststellen van onafhankelijke prognostische factoren voor overleving. Er blijken diverse onafhankelijke factoren te zijn die kans op verdere ziekteprogressie en overlijden sterk bepalen. Deze factoren zijn uit te zetten in een rekenmodel; een nomogram (17); zie figuur 20.

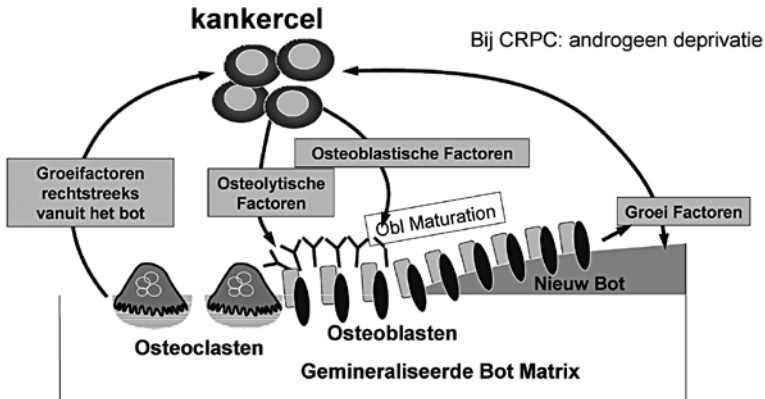
Voor elk van de factoren die u in het bovenste deel van dit nomogram ziet, zoals bijvoorbeeld voor een hemoglobine gehalte van 13 g/dl (8,1 mmol/l), is met een verticale lijn naar boven een puntenscore te bepalen van 26. Voor elk van de factoren is op dezelfde wijze een score te meten en de te verwachten 1, 2 en 5 jaars overleving is te berekenen uit de som van alle scores in het onderste deel van het nomogram. Bijvoorbeeld een totale score van 120 punten leidt tot een mediane overlevingstijd van 28 maanden en een kans op 1-jaarsoverleving van 0,85.

Daarmee is bij een individuele patiënt die op dat moment nog geen pijnklachten heeft te bepalen of er factoren zijn die samenhangen met een wellicht kortere overlevingsverwachting (af te leiden uit een hoge somscore) en die uitstel van chemotherapie minder wenselijk maken, dan wel wijzen in de richting van een meer indolent ziektebeloop, hetgeen rechtvaardigt enkele maanden expectatief te blijven en dan opnieuw de parameters te beoordelen (18).

Wat zijn bij prostaatkarcinoom nu de nieuwe richtingen? Uiteraard het combineren van docetaxel met andere nieuwe middelen en ik noemde u al de invloed van kanker op zijn omgeving en signaaltransductie. Juist hier is een uitstekend voorbeeld van interactie tussen prostaatkankercellen in het bot en de omgevende botcellen. De prikkeling van de aanwezigheid van kankercellen in het bot veroorzaakt een reactie van het omgevende botweefsel. Botweefsel dat bovendien toch al in verhoogde staat van ombouw en afbraak is als direct gevolg van de castratie behandeling. Immers, castratie bij een man leidt net als bij de menopauze van een vrouw tot botverlies; zie figuur 21.



Figuur 20. Nomogram bij uitgezaaide CRPC.



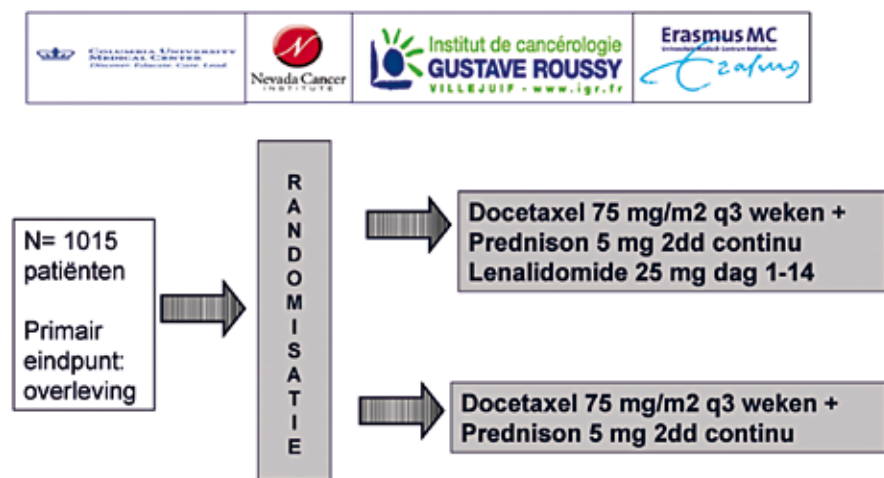
Figuur 21. Tumor-botcel interacties: een vicieuze cirkel

Er is dus sowieso al sprake van een verhoogde turnover van het skelet en de in het bot aanwezige prostaatkankercellen worden nu paracrien gestimuleerd door een cascade van groeifactoren, rechtstreeks vanuit het bot afkomstig. Deze vicieuze cirkel is te blokkeren met medicijnen die we bisfosfonaten noemen. De Nederlandse NEPRO studie die nu loopt in 42 ziekenhuizen, met het Erasmus MC als coördinerend centrum, onderzoekt de toevoeging van het bisfosfonaat risedroninezuur aan de standaard behandeling met docetaxel-prednison eens per 3 weken. Deze studie beoogt 590 patiënten in te sluiten en op dit moment zijn reeds 570 patiënten geïncludeerd. De studie is dus bijna voltooid. De onmiddellijke vraag rijst dan ook: wat gaan we hierna doen? In ons volgend onderzoek gaan we het focus leggen op het remmen van de bloedvatnieuwvorming, de angiogenese.

Kankercellen beïnvloeden hun omgeving, waardoor de aanmaak van nieuwe bloedvaten en kanker kan alleen maar gedijen als dat lukt. Van thalidomide, vroeger nog bekend als Softenon, weten we dat het de angiogenese krachtig remt. Een Amerikaans onderzoek met een beperkt aantal patiënten met uitgezaaide prostaatkanker heeft eerder aangetoond dat de toevoeging van thalidomide aan docetaxel de overleving lijkt te verbeteren. Dit onderzoek is te kleinschalig om werkelijk een effect op overleving te kunnen beoordelen, maar het is beslist een reden voor verder onderzoek.

Lenalidomide, de opvolger van thalidomide, is minstens even effectief in het remmen van angiogenese en het heeft bovendien immunomodulerende eigenschappen. Er gaat thans een grote opnieuw transatlantische fase 3 studie bij 1.015 patiënten van start, waarbij de toevoeging van lenalidomide aan de combinatie docetaxel-prednison wordt onderzocht. Ook deze studie wordt vanuit enkele grote centra gecoördineerd, waaronder het Columbia University Hospital, New York en het Nevada Cancer Institute, Las Vegas voor de Amerikaanse centra en het Institute Gustave Roussy, Parijs en opnieuw het Erasmus MC voor de West-en Oost Europese onderzoekers; zie figuur 22. Deze studie wordt de opvolger van de Nederlandse NEPRO studie.

Tot slot, er zijn meerdere potentiële wegen voor het behandelen van castratieresistente prostaatcarcinoom. Bij prostaatcarcinoom is er veelal een defect van PTEN, dat normaliter juist functioneert als een tumor suppressorgen. Het ontbreken van de “rem” op ontsporing geeft andere genen, zoals mTOR, meer kans om de machinerie van de kankercel te ontregelen. mTOR is dus overactief indien PTEN ontbreekt. Bij verschillende vormen van kanker wordt op dit moment onderzoek verricht naar het effect van deze zogenoemde mTORremmers. Juist bij castratieresistent prostaatcarcinoom is deze benadering rationeel, niet alleen omdat de PTEN/mTOR route actief is, maar ook omdat er sterke aanwijzingen zijn dat juist mTOR betrokken is bij het hypergevoelig maken van de androgeenreceptor voor het kleine beetje testosteron wat nog door de bijniere wordt gemaakt na castratie.



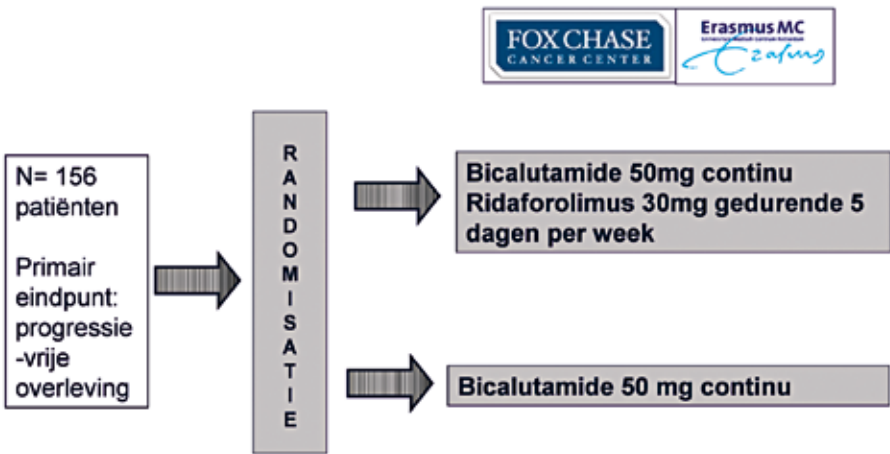
Figuur 22. Nieuw onderzoek: docetaxel +/- lenalidomide, fase 3 studie (Celgene)



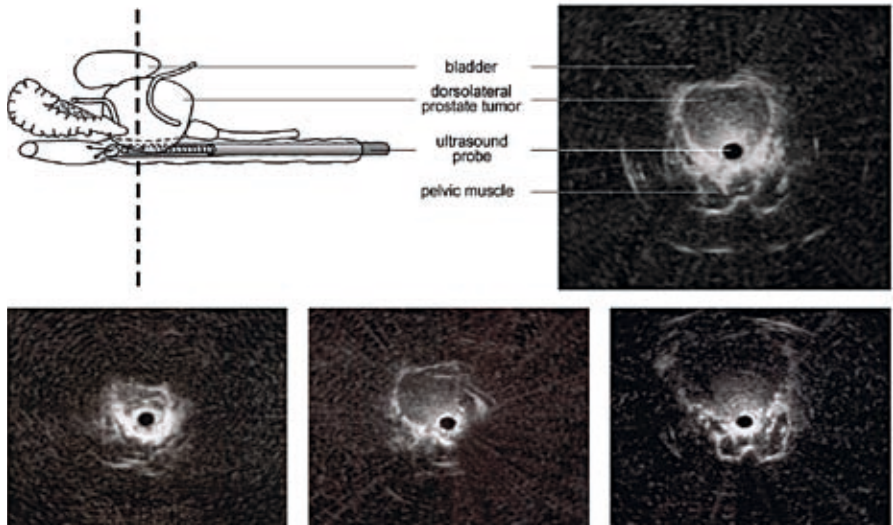
Het Erasmus MC en het Fox Chase Cancer Center, Philadelphia (VS) geven thans leiding aan een internationale studie waarbij de toevoeging van de mTORremmer ridaforolimus aan de antiandrogeen bicalutamide wordt verleden met bicalutamide alleen bij patiënten met betrekkelijk indolent verlopende castratieresistente ziekte en bij wie de start met docetaxel nog kan worden uitgesteld; zie figuur 23.

Tot slot wil ik u noemen het prostaatlaboratorium van Dr. Wytse van Weerden van de afdeling Urologie van het Erasmus MC, dat beschikt over 13 volledig gekarakteriseerde humane prostaatkankercellijnen die kunnen worden getransplanteerd in de prostaat van naakte muizen.

Met behulp van ultrasone apparatuur kan vervolgens de groei van tumoren in de prostaat worden gevolgd; zie figuur 24. Nieuwe middelen kunnen in dergelijke modellen worden getest op hun werkzaamheid alleen of in combinatie, alvorens de middelen of de combinaties in de kliniek nader te onderzoeken (19).



Figuur 23. Nieuw onderzoek: bicalutamide +/- mTORremmer ridaforolimus, fase 2 studie (MSD)



Figuur 24. Volgen van tumorgroei bij de naakte muis: transrectale echografie.

## Niercelcarcinoom

Van het niercelcarcinoom weten we al decennia dat deze tumor niet gevoelig is voor chemotherapie. Interferon alfa heeft een bescheiden effectiviteit en wordt wel gebruikt. Hier echter is een belangrijke rol weggelegd voor de eerder genoemde moleculair gerichte middelen. Immers bij het heldercellig niercarcinoom is sprake van een genetisch defect waarbij het Von Hippel Lindau tumorsuppressor gen ontbreekt en daarmee de weg openstaat voor activatie van tumorgroei bevorderende activiteiten, zoals het stimuleren van de omgeving tot angiogenese. Er zijn verschillende manieren om hierop in te grijpen. Ik noemde u al het blokkeren van het signaaleiwit, in dit geval vaatendotheel groeifactor (VEGF) genoemd, met het geneesmiddel bevacizumab, dan wel het remmen van de signaaltransductie in de omgevende endotheelcel door een middel als sunitinib, waardoor de aanzet tot vaatnieuwvorming geblokkeerd wordt. Met bevacizumab en sunitinib en enkele andere middelen is inmiddels aangetoond dat het de uitkomst voor patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercarcinoom aanzienlijk verbetert. Fase 3 studies hebben een betere progressievrije overleving en overleving laten zien met sunitinib ten opzichte van interferon en met de combinatie van bevacizumab en interferon, in vergelijking met interferon alleen (20, 21).

Ook hier zijn alweer nieuwere middelen in onderzoek, de tyrosinekinaseremmer pazopanib, dat nu in een grote fase 3 studie wordt vergeleken met sunitinib. Aan dit onderzoek doet het Erasmus MC zelf niet mee met patiënteninclusie, omdat het Erasmus MC hier de belangrijke rol vervult van het voorzitterschap van de Onafhankelijke Data Monitoring Commissie, die samen met de firma de voortgang van de studie en de kwaliteit van de gegevens bewaakt.

Desalniettemin zitten we niet stil, want de werkgroep translationele farmacologie van Dr. Ron Mathijssen, van onze afdeling Interne Oncologie, is druk doende het metabolisme van nieuwe middelen zoals sunitinib te ontrafelen. Er zijn eiwitten betrokken bij de opname, de omzetting en de uitscheiding van geneesmiddelen als sunitinib. We hebben samen met enkele andere ziekenhuizen in Nederland (LUMC, VUMC, NKI-AVL en UMCG) een relatie gevonden tussen specifieke genpolymorfismen en de bijwerkingen van het middel (22) en mogelijk ook met de effectiviteit. De vraag die nu moet worden beantwoord, is of de activiteit van dergelijke eiwitten direct invloed heeft op de bloedspiegels van het middel en of we aan de hand van farmacokinetiekmetingen bij de individuele patiënt straks wellicht kunnen voorspellen welke dosis optimaal is. Daartoe verrichten we nu prospectief onderzoek, samen met het AMC en het Westmead Hospital in Sydney naar de bij onze patiënten gemeten bloedspiegels en uitkomsten.

Dit brengt mij nu aan het eind van de bespreking van de 4 tumortypes, de huidige stand van zaken, dat wat er nu aan onderzoek speelt en met wie we dit onderzoek allemaal doen. Ik denk dat we een duidelijke vooruitgang hebben geboekt in de

afgelopen 20 jaar. Ik heb u vrijwel alles samengevat van hetgeen er heeft gespeeld en nu gaande is en het zal u niet ontgaan zijn dat bij minstens de helft van alle ontwikkelingen die in de afgelopen 20 jaar internationaal daadwerkelijk de behandeling van deze 4 tumortypes hebben beïnvloed, het Erasmus MC een belangrijke rol, zo niet een sleutelrolpositie heeft gehad.

Successen van academische afdelingen zoals de onze komen soms ook weer als een boemerang op je terug. Immers, als we kijken naar de oncologische patiënt in Nederland in 2010, dan hebben we nu bij de meeste kankersoorten een standaard eerste- en soms ook tweede lijns systeemtherapie beschikbaar; zie figuur 25. Denk aan gemcitabine-cisplatine bij blaaskanker, docetaxel bij prostaatacarcinoom en een middel als sunitinib bij het niercelcarcinoom. Dat heeft ertoe geleid dat patiënten thans veelal behandeld worden in de grote regionale ziekenhuizen, die zich in de afgelopen jaren steeds nadrukkelijker zijn gaan toeleggen op de behandeling van patiënten met oncologische aandoeningen.



Figuur 25. Bedreigingen voor klinisch onderzoek in Nederland

Dat betekent dat er helaas minder patiënten worden verwezen naar het Erasmus MC, ook wanneer wij goede onderzoeksprotocollen hebben. We hebben geprobeerd de handen ineen te slaan met de ziekenhuizen om ons heen, om gezamenlijk dergelijke onderzoeken te verrichten, maar dit is de afgelopen jaren volledig gefrustreerd geraakt door de toenemende bureaucratie van geneesmiddelenonderzoek in de EU-landen. En tot overmaat van ramp hebben we nu Ab Klink, of beter gezegd; we hadden Ab Klink. Ab Klink met de marktwerking in de gezondheidszorg, de DBC-systematiek die op een veel te complexe en volstrekt onlogische manier is opgebouwd en waarbij sommige DBC's gunstig en andere financieel ongunstig uitpakken en waarbij begrijpelijkerwijze aarzeling ontstaat om patiënten te verwijzen met een financieel gunstige DBC als uit dezelfde pot ook de ongunstige DBC's moeten worden bekostigd.

We hebben in het Erasmus MC veel neergezet; zie figuur 26. We hebben een schitterende afdeling Interne Oncologie, een uitstekende samenwerking met even zo goede afdelingen als de Urologie, Pathologie, de onderzoekers op het Josephine Nefkens Instituut, samenwerking met andere onderzoeksinstituten in Nederland, in Europa, Amerika, Canada tot Australië toe, evenals met talloze innovatieve farmaceutische bedrijven met een groot portfolio aan veelbelovende middelen.



Figuur 26. Samenwerking met andere centra

Maar essentieel in 2010 is dat wij patiënten blijven zien, dat wij de verwijzingen weten te behouden uit de ons omgevende ziekenhuizen om ons lopend klinisch wetenschappelijk onderzoek voort te kunnen zetten. De bereidheid bij onze collega's is er wel, maar geldstromen gaan meespelen en het is een politieke beslissing of we het hoogstaande wetenschappelijk onderzoek in Nederland laten verkommeren in het geweld van marktwerking in de zorg, of dat hopelijk het nieuwe kabinet de klinisch wetenschappelijke onderzoeksprogramma's wil behouden en daartoe actief maatregelen neemt.

## Dankwoord

Het spreekt voor zich dat zonder de besturen van de Stichting Daniel den Hoed Kliniek, de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Erasmus Universiteit, de Decaan en de leden van de Structuur- en Benoemingscommissie de instelling van deze leerstoel niet mogelijk was geweest en ik dank hen voor het in mij gestelde vertrouwen.

Emeritus Hoogleraar Gerrit Stoter en het huidige afdelingshoofd van onze afdeling Interne Oncologie, Prof. Dr. Jaap Verweij, beste Gerrit, beste Jaap, ik wil jullie in een adem noemen als de twee bouwers van onze uitstekende afdeling, alsmede jullie gave anderen de credits van het werk te gunnen.

Ik wil alle collega's en alle andere medewerkers van onze afdeling bedanken. Eigenlijk staan we hier vandaag met de hele medische staf van de afdeling, immers zonder jullie bereidheid telkens voor mij in te vallen als ik weer eens naar het buitenland moest, was deze leerstoel er nooit gekomen.

Ik wil de duizenden patiënten bedanken die bereid waren deel te nemen aan de vandaag besproken studies en die zo'n belangrijke steen hebben bijgedragen aan de bereikte resultaten.

Ik dank Laurence Collette en Linda de Prijck die als statisticus en datamanager bij de EORTC in Brussel al die jaren betrokken zijn geweest met de dataverzameling en de analyses van de studies.

Van alle farmaceutische bedrijven met wie ik heb samengewerkt wil ik met name MSD, Sanofi-Aventis, Lilly en BMS bedanken, omdat zij mij altijd de kans hebben geboden de studies uit te zetten die wij wilden.

Ik wil mijn ouders danken, die dit helaas niet meer meemaken en zonder wiens onvoorwaardelijke liefde en steun ik hier vandaag ook nooit gestaan had.

En tenslotte, wie anders, Marja, mijn maatje boven en onder water.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- <sup>1</sup> International Germ Cell Cancer Collaborative Group. The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell courses. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
- <sup>2</sup> De Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, Ten Bokkel Huinink WW, Rea LA, Collette L, Sylvester R. Importance of Bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis testicular non-seminoma; a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1837-1843.
- <sup>3</sup> De Wit R, Roberts T, Wilkinson PM, De Mulder PHM, Mead GM, Fosså SD, Cook P, De Prijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of 3 or 4 cycles of BEP chemotherapy administered on a 3 or 5 day schedule in good prognosis germ cell cancer, a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-1640.
- <sup>4</sup> De Wit R. Treatment of disseminated non-seminomatous testicular cancer: the European experience. *Semin Surg Oncol* 1999;17(4): 250-256.
- <sup>5</sup> De Wit R, Louwerens M, De Mulder PHM, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate prognosis germ cell cancer; results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999; 83 (6): 831-833.
- <sup>6</sup> Van de Belt-Dusebout AW, Nuver J, De Wit R, Gietema JA, Ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR, Schimmel EC, Aleman BMP, Van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24: 467-475.
- <sup>7</sup> Van den Belt-Dusebout AW, De Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman M, Ribot J, Hoekstra HJ, Ouwens G, Aleman BMP, Van Leeuwen FE. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer (CTA). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4370-4378.
- <sup>8</sup> Honnecker F, Wermann H, Mayer F, Gillis AJM, Stoop H, van Gurp RJLM, Oechsle K, Steyerberg E, Hartmann JTH, Dinjens WNM, Oosterhuis JW, Bokemeyer C, Looijenga LHJ. Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and BRAF mutation in treatment-resistant germ cell tumors. *J Clin Onc* 2009; 27: 2129-2136.
- <sup>9</sup> De Wit R, Bellmunt J. Chemotherapy in metastatic urothelial cancer. *Current and Future Treatment Options. Am J Cancer* 2002; 1: 23-31.
- <sup>10</sup> Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173-3181.
- <sup>11</sup> Van der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18: 3068-3077.
- <sup>12</sup> De Wit R. Overview of bladder cancer trials in the European Organization for Research and Treatment. *Cancer* 2003; 97: 2120 – 2126.
- <sup>13</sup> Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in 'unfit' patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2212-2215.
- <sup>14</sup> De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Skoneczna I, Marreaud S, De Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5634-5639.



- <sup>15</sup> Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
- <sup>16</sup> Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-245.
- <sup>17</sup> Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Ou Yang YC, De Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with Hormone-Refractory metastatic Prostate Cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6396-6403.
- <sup>18</sup> Hamberg P, Verhagen PCMS, De Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer* 2008; 44:1193-1197.
- <sup>19</sup> Van Weerden WM, Bangma C, De Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer. *Br J Cancer*; 2009; 100:13-18.
- <sup>20</sup> Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.
- <sup>21</sup> Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for Sunitinib compared with Interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
- <sup>22</sup> van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AK, Mathijssen RH, Boven E, van der Straaten T, Baak-Pablo RF, Wessels JA, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of Sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4406-4412.





*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0670-5

