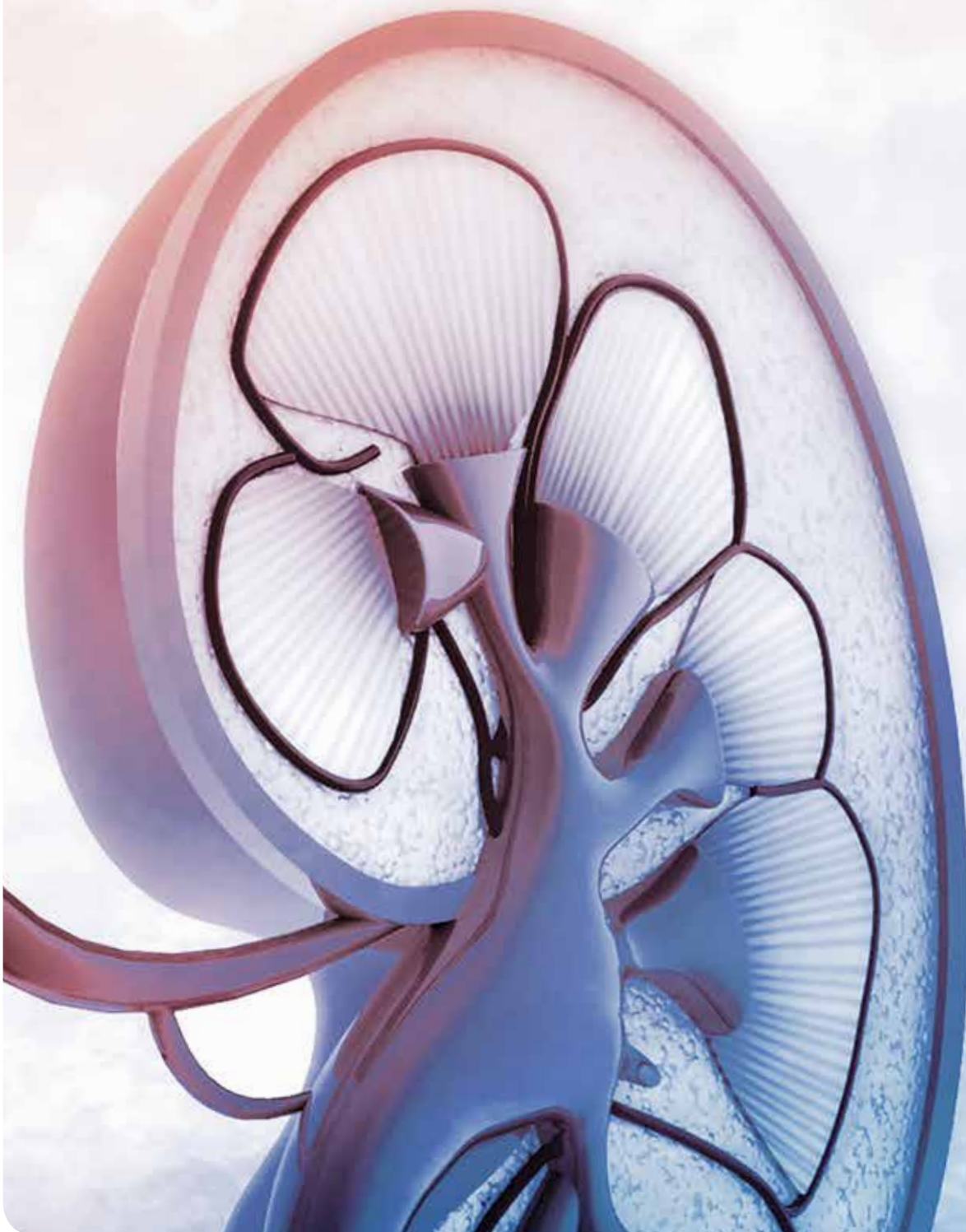


Multikinaseremming  
bij **GEMETASEERD  
NIERCELCARCINOOM**



# Inhoud

---

Voorwoord **3**

Nieuwe opties voor gemetastaseerd niercelcarcinoom **4**  
Hans van Thienen en Toni Choueiri

Multidisciplinaire bespreking nierkankerpatiënt noodzakelijk voor goede zorg **7**  
Axel Bex

Drievoudige werking cabozantinib onderstreept belang remmen meerdere signaalroutes **10**  
Toni Choueiri

Voldoende interactie met patiënt noodzakelijk bij behandeling met cabozantinib **13**  
Susanne Osanto en Maarten van Vliet

# Colofon

---

Deze uitgave is een bijlage bij nummer 6 van *Oncologie Up-to-date* 2016, uitgegeven door Uitgeverij Jaap.

De special is financieel mogelijk gemaakt door IPSEN Farmaceutica B.V.

De meningen van de geïnterviewden die in deze special zijn opgenomen, zijn die van de geïnterviewden en hoeven derhalve niet overeen te stemmen met die van de uitgever of IPSEN Farmaceutica B.V.

## **Teksten**

Drs. Twan van Venrooij, wetenschapsjournalist

## **Fotografie**

Coverbeeld: iStockphoto.com  
NFP Photography en Antoni van Leeuwenhoek

## **Oplage**

5.000 stuks

## **Copyright**

© Uitgeverij Jaap, Almere.

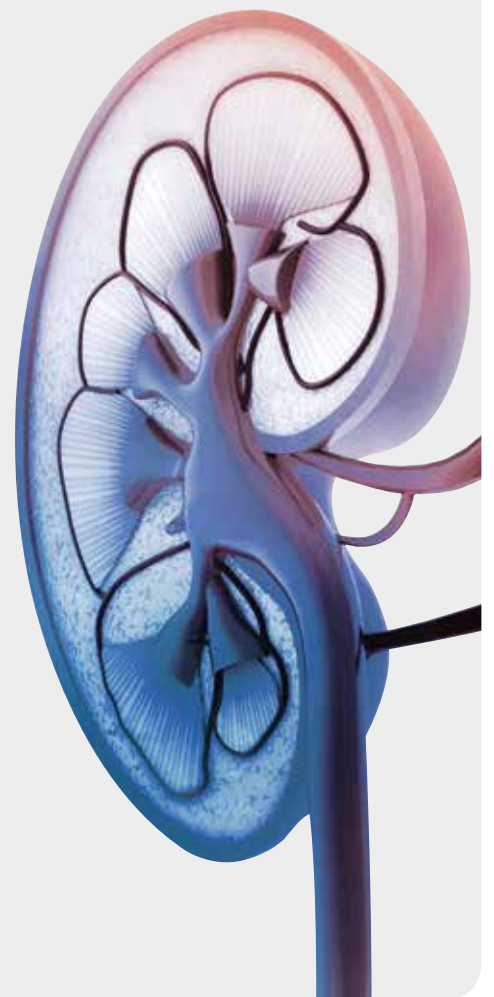
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

# Voorwoord

## MULTIKINASEREMMER CABOZANTINIB beschikbaar voor tweedelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom

De systemische behandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom is in de afgelopen jaren aanzienlijk veranderd. Waar grofweg tien jaar geleden cytokinen nog de enige, en wegens ernstige toxiciteit weinig aantrekkelijke optie waren, zijn sindsdien *targeted* therapieën gericht op VEGF en mTOR gemeengoed geworden. Sinds kort zijn de behandelopties weer verder uitgebreid, voornamelijk alleen voor eerder behandelde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. Naast immunotherapie gericht op PD-1, is de multikinaseremmer cabozantinib geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling in deze setting.

In deze special bespreken verschillende experts de huidige uitdagingen bij de behandeling van (gevorderd) niercelcarcinoom, met een focus op cabozantinib en de opties in de tweede lijn. Zo gaan **dr. Hans van Thienen** (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) en **dr. Toni Choueiri** (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Verenigde Staten) in op de plaats van cabozantinib bij de behandeling van niercelcarcinoom. **Dr. Axel Bex** (Antoni van Leeuwenhoek) belicht de behandeling vanuit multidisciplinair perspectief. Dr. Choueiri vertelt vervolgens over de ratio achter cabozantinib en het werkingsmechanisme van deze multikinaseremmer. Ten slotte bespreekt **prof. dr. Susanne Osanto** (Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden) het bijwerkingenprofiel van de behandeling en gaat verpleegkundig specialist **dr. Maarten van Vliet** (Radboudumc, Nijmegen) in op de maatregelen die genomen kunnen worden om toxiciteit te beperken.





## NIEUWE OPTIES voor gemetastaseerd niercelcarcinoom

**De METEOR-studie toont aan dat bij de tweedelijs-behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, cabozantinib leidt tot een significant betere overleving dan everolimus. Met het bekend worden van de positieve resultaten, gelijktijdig met een studie met een PD-1-remmer in dezelfde setting, zijn de behandelopties nu aanmerkelijk groter. Dr. Hans van Thienen (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) en dr. Toni Choueiri (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Verenigde Staten) bespreken de huidige mogelijkheden.**

De METEOR-studie werd eind 2015 gepresenteerd en gelijktijdig gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine*.<sup>1</sup> Het onderzoek toonde aan dat de multi-kinaseremmer cabozantinib beter presteerde dan de mTOR-remmer everolimus bij patiënten met een ge-

metastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) die progressie hadden na een eerstelijsbehandeling. Ten opzichte van everolimus ging behandeling met cabozantinib gepaard met een relatieve afname van 49% van het risico op progressie of overlijden (mediane PFS 7,4 versus 3,9 maanden; HR 0,51; zie *Figuur 1*), een hoger responspercentage (17% versus 3%) en een vergelijkbare hoeveelheid ernstige bijwerkingen (SAE's; 39% versus 41%). Tijdens deze eerste analyse werd al een trend gezien richting een betere overleving en dat werd bij een latere follow-up definitief bevestigd (mediaan 21,4 versus 16,5 maanden; HR 0,66; zie *Figuur 2*, op pagina 6).<sup>2</sup>

“Europese richtlijnen verkiezen zowel cabozantinib als nivolumab boven everolimus”



Hans van Thienen

De resultaten mogen we wel een kleine doorbraak noemen, stelt Hans van Thienen, internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, één van de centra waar de METEOR-studie liep. “Vijf maanden overlevingswinst is meer dan we in lange tijd gezien hebben. Dat er uit deze studie ook echt een totaal-overlevingsvoordeel blijkt, is mooi, zeker als je dit vergelijkt met studies in de afgelopen jaren.”

Gelijktijdig met de publicatie van de METEOR-studie was er nog meer goed nieuws voor patiënten met gevorderd niercelcarcinoom. Ook de CHECKMATE-025, waarin nivolumab werd getest in dezelfde setting ten opzichte van everolimus, had een positief resultaat.<sup>3</sup> Van Thienen: “De METEOR-studie is aanvankelijk in *The New England Journal of Medicine* gepubliceerd, *back-to-back* met de CHECKMATE-025-studie. Maar destijds waren van de METEOR-studie de resultaten over de overleving nog niet volledig bekend. Dat is in een latere publicatie in *The Lancet Oncology* duidelijk naar voren gekomen, eigenlijk met een vergelijkbare winst in totale overleving als bij nivolumab.”<sup>2,3</sup>

## Twee nieuwe opties

Daarmee zijn er voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom nu twee nieuwe opties beschikbaar. De resultaten behaald in de studies met deze middelen zijn bovendien redelijk vergelijkbaar en beide worden dan ook als een goede keus beschouwd, vertelt Van Thienen. “De Europese richtlijnen van de EAU (European Association of Urology) zijn geüpdatet ten tijde van het verschijnen van de resultaten.<sup>4</sup> Zij hebben gezegd dat zowel cabozantinib als nivolumab verkozen moet worden boven everolimus. Daarbij hebben ze aan de hand van het graad 3/4-toxiciteitsprofiel gesteld dat het erop lijkt dat nivolumab beter te verdragen is.”

“Maar daarbij moet opgemerkt worden dat het niet goed mogelijk is om studieresultaten direct met elkaar te vergelijken”, benadrukt Van Thienen. “Ook dr. Axel Bex heeft daarop gewezen in een commentaar op de studie dat in *The Lancet Oncology* werd gepubliceerd.<sup>5</sup>



Toni Choueiri

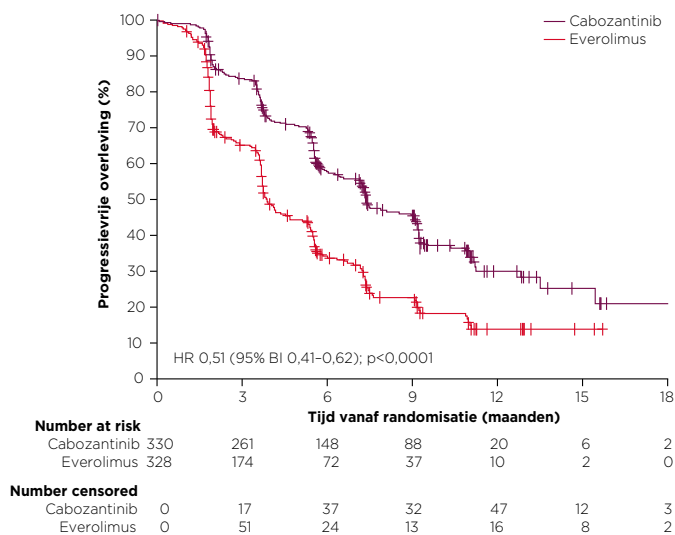
## Geen eenduidige richtlijn

Ook Toni Choueiri, *principal investigator* van de METEOR-studie, stelt dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn dat voor bepaalde patiënten één van beide behandelingen beter is. “Het is lastig hier iets over te zeggen. Het enige wat je zou kunnen beargumenteren, is dat wanneer iemand relatief ernstig ziek is, je snel de ziekteprogressie tot stilstand moet brengen. Dan is cabozantinib mogelijk wat effectiever omdat dit in de studie gepaard ging met een klein aantal patiënten met progressieve ziekte. Daar staat tegenover dat het bijwerkingenprofiel gunstiger lijkt bij nivolumab. Maar eenduidige richtlijnen zijn niet te geven. Het is gewoonweg zo dat beide middelen een voordeel opleveren wat betreft overleving en responspercentages. De data geven hier geen richting.”

## Lastige keuze

Daarbij toonden ook subgroepanalyses dat het voordeel van de behandeling met cabozantinib onafhankelijk was van factoren zoals de risicogroep van de patiënt, de aanwezigheid van metastasen en de duur of het type van eerdere behandeling met VEGFR-TKI's of PD-1-/PD-L1-gerichte therapie. Van Thienen: “Het lijkt er bij de werkzaamheid van cabozantinib niet op dat er een verschil is wat betreft patiënten met een *good*, *intermediate* of *poor risk*. Het lijkt bij al die subgroepen wel een goed effect te hebben. Het is niet zo dat

**Figuur 1.** Kaplan-Meier-curve van de progressievrije overleving in de METEOR-studie.



Hij wees erop dat het registreren van de toxiciteit in de studies verschilde. In de METEOR-studie is de totale hoeveelheid bijwerkingen bijgehouden, of dit nu wel of niet gerelateerd was aan de studiemedicatie, en in de CHECKMATE 025-studie niet. Dat maakt het vergelijken lastig.”

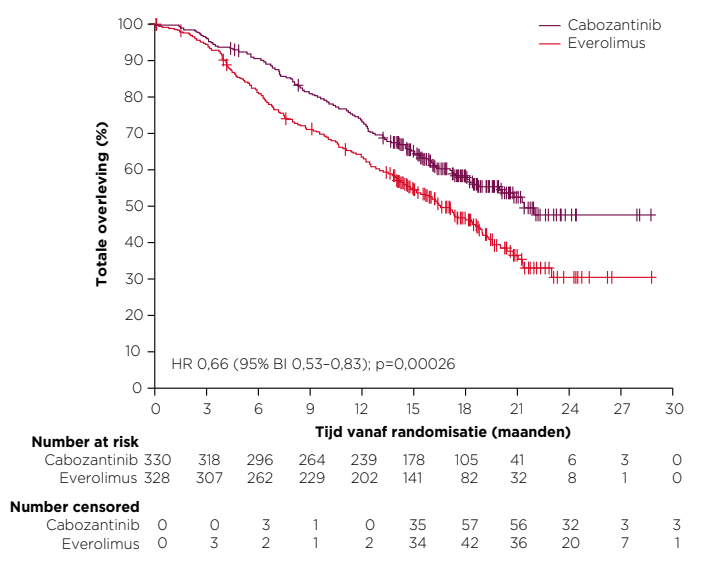
we op dit moment een harde keuze lijken te kunnen maken dat de behandeling voor bepaalde groepen betekenisvoller is dan voor andere groepen.”

De keuze voor de twee zal mogelijk ook afhangen van andere factoren dan klinische parameters, stelt Choueiri. “Er kunnen nog andere zaken spelen. Mogelijk is één van beide middelen sneller beschikbaar. Of vergoedt de verzekering van een patiënt maar één van beide middelen. Soms kunnen ook zaken buiten de wetenschap om een volgorde van behandeling dicteren. Dat maakt de keuze dan wat makkelijker. Maar de keuze maken op basis van de resultaten van de beide studies is lastig.”

ten was significant vertegenwoordigd in de METEOR-studie, maar niet in de CHECKMATE 025-studie. In die zin zou je kunnen zeggen dat het bewijs voor effectiviteit daar sterker is voor cabozantinib.”

“Het zou mooi zijn als de keuze ondersteund zou worden door een biomarker”, vervolgt Van Thienen, “maar helaas was het zo dat in de CHECKMATE 025-studie de PD-L1-expressie geen voorspeller was voor de kans op respons. En dat gold ook voor de MET-expressie in de METEOR-studie. Vooralsnog zijn we niet in staat daar een selectie te maken. We hebben nu twee goede nieuwe behandelingen met een overlevingswinst en de keuze hiertussen kun je nu eigenlijk alleen maken op basis van het toxiciteitsprofiel. Je zou het liefst nog gericht een keuze maken. Dit is eigenlijk een pleidooi dat toekomstige studies gepaard moeten gaan met een gedegen zoektocht naar biomarkers.”

**Figuur 2.** Kaplan-Meier-curve van de totale overleving in de METEOR-studie.



### Bijwerkingen en contra-indicaties

Vooral zaken als het bijwerkingenprofiel en eventuele contra-indicaties zullen waarschijnlijk de keuze voor een van beide opties bepalen, stelt Van Thienen. “Het kan bijvoorbeeld voorkomen dat patiënten contra-indicaties hebben, bijvoorbeeld auto-immuunziekten. Dat kan een reden zijn om voor cabozantinib te kiezen. Verder zou je op basis van de huidige gegevens kunnen stellen dat na een eerdere behandeling met ‘ouderwetse’ immunotherapie cabozantinib de voorkeur heeft. In Nederland komt dit steeds minder voor, maar mogelijk zijn er nog mensen die zijn behandeld met de combinatie bevacizumab/interferon. Die groep patiën-

### Combinatiebehandeling

Verder verwachten beide artsen dat het niet meer lang zal duren voordat duidelijk zal worden of combinatiebehandelingen met cabozantinib en nivolumab voordeel opleveren. Choueiri: “Ik denk niet dat de keuze tussen cabozantinib of nivolumab in de tweede lijn een belangrijke vraag zal worden de komende tijd. Het is eerder denkbaar dat combinatiebehandeling succesvol is of dat één van de middelen eerder wordt ingezet. De belangrijkste ontwikkeling van de komende periode wordt waarschijnlijk het onderzoek naar een combinatiebehandeling.”

Van Thienen sluit zich hierbij aan. “Het veld bij niercelcarcinoom is flink in beweging. We wachten bijvoorbeeld op studies die de vraag gaan beantwoorden of deze middelen in de eerste lijn een plaats moet krijgen. Verder zijn er ook studies gaande met combinaties van TKI’s met immunotherapie. Al deze ontwikkelingen zijn goed nieuws voor de patiënten. Dit gaat ons hopelijk de mogelijkheid geven om patiënten vaker in studieverband te behandelen en de behandeling weer verder te ontwikkelen.”

### Referenties

1. Choueiri TK, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
2. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
3. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:803-13.
4. Powles T, et al. *Europ Urol* 2016;69:4-6.
5. Bex A. *Lancet Oncol* 2016;17:850-2.



## MULTIDISCIPLINAIRE BESPREKING nierkankerpatiënt noodzakelijk voor goede zorg

**Patiënten bij wie gemetastaseerd niercelcarcinoom gediagnosticeerd wordt, moeten bij voorkeur in multidisciplinair verband worden besproken. Dat is onder meer belangrijk omdat het voordeel van een cytoreductieve nefrectomie in een dergelijke situatie nog niet overtuigend is, legt uroloog dr. Axel Bex uit het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam uit.**

Patiënten met niercelcarcinoom zouden bij voorkeur in multidisciplinair verband besproken moeten worden, stelt uroloog Axel Bex. In het Antoni van Leeuwenhoek worden alle patiënten bij aanvang van de behandeling multidisciplinair besproken, ook als patiënten geen uitzaaiingen hebben en de tumor lokaal te behandelen is. Maar ook als later tijdens het beloop sprake is van een nieuw *event*, is het goed om te bespreken wat de beste benadering is. “Soms is dat duidelijk”, stelt Bex. “Als iemand bijvoorbeeld meerdere uitzaaiingen heeft en lokale therapieën geen optie zijn, is het aanmerkelijk dat gedacht moet worden aan systemische therapie.”

“Als je kans hebt om de ziekte te verwijderen, pakt dit over het algemeen gunstig uit voor patiënten”

Hoewel de situatie per patiënt kan verschillen, raden richtlijnen zoals die van de European Association of Urology aan om patiënten met de diagnose gemetastaseerd niercelcarcinoom altijd multidisciplinair te bespreken zodat onder anderen de uroloog en de oncoloog gezamenlijk besluiten wat de beste behandeling is. Een reden hiervoor is onder meer dat voor patiënten met primair uitgezaaide ziekte het bewijs

voor het uitvoeren van een cytoreductieve nefrectomie niet al te sterk is, legt Bex uit. “Er zijn twee studies geweest die in het tijdperk van de ‘oude’ immunotherapie hiervan een voordeel vonden, maar het voordeel was maar net statistisch significant. Dit zou gepaard gaan met een overlevingsvoordeel van drie maanden in de ene studie en zes maanden in een meta-analyse samen met de andere kleine studie.<sup>1,2</sup> Of dat ook daadwerkelijk zo is in het tijdperk van de eerstelijnsbehandeling met TKI’s is niet bekend. Er zijn twee studies die op dit moment lopen. In de Franse CARMENA-studie onderzoekt men of verwijdering van de nier



Axel Bex

gevolgd door medicamenteuze therapie even goed is als alleen medicamenteuze therapie en wij hebben vanuit Nederland de SURTIME-studie gecoördineerd waarin de volgorde van medicamenteuze therapie en chirurgie werd onderzocht. Deze laatste studie is inmiddels gesloten, maar de resultaten zijn nog niet gerapporteerd” (zie ook *Kader*).

Toch zijn er aanwijzingen dat het operatief verwijderen van tumormassa voordeel oplevert naast een medicamenteuze behandeling. Bex: “Het is niet in prospectieve studies uitgezocht, maar het wordt wel aangenomen dat wanneer je bij patiënten met een gunstige tot intermediaire risicoscore een kans hebt om de ziekte te verwijderen, dit over het algemeen gunstig uitpakt voor patiënten. Niet alleen met het oog op overleving, maar vooral met het oog op verdere ziekteprogressie. Bij het volledig verwijderen van een beperkte uitzaaiing lijkt het er zelf op dat je hiermee het starten met medicamenteuze therapie kunt uitstellen. Maar dat is niet iets wat in het algemeen geldt, hiervoor moet je altijd naar de individuele patiënt kijken. De leeftijd, algehele conditie, het interval tussen de chirurgie en het optreden van een metastasering zeggen ook iets.”

### Lokale therapie

Ook in andere gevallen kan het goed zijn om vanuit verschillende medische disciplines een blik op een klinische situatie te werpen. Bijvoorbeeld als patiënten deels reageren op een systemische behandeling. Als er maar een enkele uitzaaiing groeit, is het niet altijd noodzakelijk om te stellen dat de patiënt resistent is en dat de therapie veranderd moet worden. Dan kan ook een combinatiebehandeling plaatsvinden, stelt Bex. “Dat zie je ook steeds meer gebeuren. Dan wordt een metastase behandeld, maar zijn andere uitzaaiingen, die wel onder controle zijn, de reden om met het medicament door te gaan. Dat zijn dingen die met regelmaat ook door onze oncologen in multidisciplinaire besprekingen worden ingebracht.”

Daarnaast krijgt een aantal patiënten die in eerste instantie geen uitgezaaide ziekte hadden, uiteindelijk wel metastases. Bex: “Als uitzaaiingen optreden, kan dit op drie manieren. Het kan een solitaire uitzaaiing zijn, een uitzaaiing beperkt tot enkele haarden in één orgaan ofwel een oligometastasering, maar het kan ook een uitzaaiingspatroon zijn dat meerdere organen

betreft. Afhankelijk hiervan moet men bepalen wat de beste therapie is. Bij een solitaire uitzaaiing bij een patiënt in een goede conditie wordt over het algemeen, als deze goed te bereiken is, toch wel een lokale therapie geadviseerd. Het bewijs hiervoor is echter dun en komt voort uit retrospectieve studies. Er is nooit een prospectieve studie gedaan waarin de ene groep wel is behandeld en de andere niet en dat geeft onzekerheid. Het is uiteraard retrospectief vergeleken met

## “Een multidisciplinaire benadering is voor patiënten op zich in de meeste gevallen een voordeel”

patiënten die geen behandeling hebben gehad, maar dit is meestal ook een slechtere groep. Toch is bekend dat zich bij een klein percentage van deze patiënten vervolgens nooit meer een uitzaaiing ontwikkelt, of dat dit tenminste zeer lang duurt. Daarom heeft het soms de voorkeur om geen medicamenteuze therapie te starten, maar om een lokale therapie uit te voeren. Vroeger was dit altijd chirurgie, nu is dit vaak stereotactische radiotherapie en in sommige instanties ablatie.”

### Standaard multidisciplinair

In sommige ziekenhuizen worden alle patiënten met niercelcarcinoom multidisciplinair besproken. Zo ook in het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam. “Voor alle patiënten die we voor het eerst zien, hebben we een speciale nierpoli”, vertelt Bex. “Zij worden standaard multidisciplinair besproken door een uroloog, een internist en een interventieradioloog en indien nodig ook een patholoog.”

De Amsterdamse nierkankerexpert staat echter pal achter het advies om dit altijd te doen. “Klinieken die goede zorg aanbieden, doen dat naar mijn mening. Het komt bijvoorbeeld ook voor dat patiënten, ook al zijn ze alleen chirurgische kandidaten, in zo’n slechte conditie zijn dat een internist-oncoloog hierover een mening kan hebben. Het kan dan voorkomen dat men voor observatie kiest in plaats van voor een actieve behandeling. Een multidisciplinaire benadering is voor patiënten op zich in de meeste gevallen een voordeel.”



## NEFRECTOMIE ook voordelig in tijdperk *targeted* therapie?

Sinds de introductie van *targeted* therapie bij de behandeling van primair gemetastaseerd niercelcarcinoom is niet goed duidelijk of het daarnaast uitvoeren van een cytoreductieve nefrectomie voordeel oplevert. Wel hebben eerdere studies laten zien dat wanneer de ingreep met immuuntherapie met cytokinen wordt gecombineerd, dit een overlevingsvoordeel oplevert. Een analyse van verschillende studies wees op een overlevingsvoordeel van 5,8 maanden.<sup>3</sup>

Recent zijn er echter aanwijzingen gekomen dat een cytoreductieve nefrectomie ook in het tijdperk van de *targeted* therapie voordeel biedt, hoewel deze niet afkomstig zijn uit een gerandomiseerd onderzoek (dergelijke studies lopen wel; zo is onder meer de SURTIME-studie inmiddels gesloten voor deelname). Om toch een indruk te krijgen van het effect van een nefrectomie bij behandeling met *targeted* therapie, keken Nawar Hanna (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Verenigde Staten) en collega's met behulp van de Amerikaanse National Cancer Database naar de uitkomsten bij patiënten bij wie de behandeling wel of niet was uitgevoerd.<sup>4</sup>

In totaal beschikten zij over data van 15.390 patiënten, van wie er tussen 2006 en 2013 5.374 een nefrectomie ondergingen. Daarmee bleek op de eerste plaats dat bij ongeveer drie op de tien patiënten behandeld met *targeted* therapie een cytoreductieve nefrectomie plaatsvond. Bij jonge patiënten en patiënten met een particuliere verzekering was dit vaker het geval, net als bij patiënten behandeld in een academisch centrum, met een laag tumorstadium of met cNO-ziekte.

Verder zagen de onderzoekers een significant overlevingsverschil tussen beide groepen. Patiënten behandeld met een nefrectomie hadden een meer dan twee keer langere mediane totale overleving van 17,1 versus 7,7 maanden. Het overlevingsvoordeel dat gepaard leek te gaan met een cytoreductieve nefrectomie bleef ten slotte niet alleen bestaan nadat werd gecorrigeerd voor versturende factoren, maar werd groter (HR 0,71 tot 0,61;  $p < 0,001$ ).

De onderzoekers concluderen dat de overleving beter was bij patiënten die naast een behandeling met *targeted* therapie een cytoreductieve nefrectomie ondergaan, maar waarschuwen eveneens dat een zorgvuldige patiëntselectie noodzakelijk is.

### (Neo)adjuvante therapie

Mogelijk zal het belang van multidisciplinair overleg in de toekomst nog verder toenemen, bijvoorbeeld als er medicijnen komen voor adjuvante of neoadjuvante therapie. Maar momenteel zijn er nog geen overtuigende aanwijzingen dat patiënten hierbij veel baat hebben. "Er zijn nu onderzoeken hiernaar gaande", vertelt Bex, "en afhankelijk van wat hiervan de uitkomst is, kan het straks nog belangrijker worden dat nog voordat de operatie wordt uitgevoerd of kort nadat die is uitgevoerd, in teamverband wordt

overlegd. Maar op dit moment is er nog geen bewijs dat adjuvante therapie beter is dan observatie, en dat is nog helemaal niet het geval voor neoadjuvante therapie."

### Referenties

1. Flanigan RC, et al. N Engl J Med 2001;345:1655-9.
2. Mikisch GH, et al. Lancet 2001;358:966-70.
3. Flanigan RC, et al. J Urol 2004;171:1071-6.
4. Hanna N, et al. J Clin Oncol 2016;34:3267-75.



# DRIEVOUDIGE WERKING CABOZANTINIB ondersteunt belang remmen meerdere signaalroutes

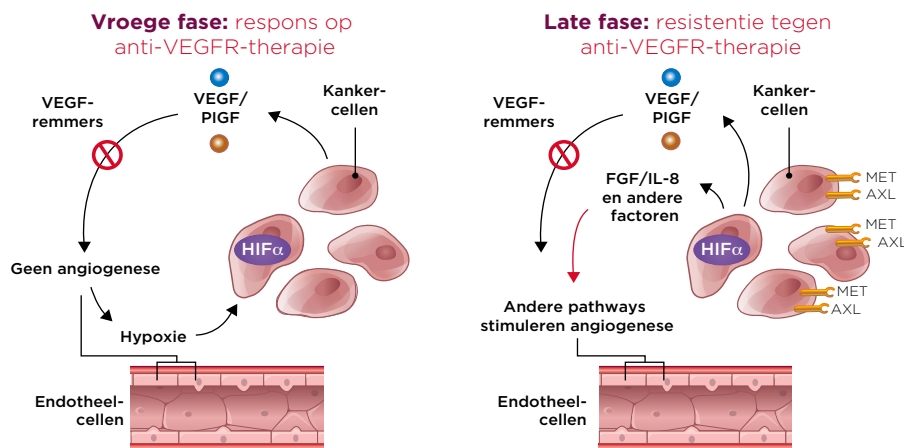
Met medicijnen gericht op het tegengaan van de neo-angiogenese is bij de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom klinisch relevante overlevingswinst geboekt. Er is echter een grens aan wat hiermee bereikt kan worden, onder meer door het optreden van resistentie tegen pure VEGF-remmers. Het gelijktijdig beïnvloeden van meerdere signaalroutes met multi-kinaseremmers lijkt een nieuwe stap richting het onder controle houden van gemetastaseerd niercelcarcinoom. “Cabozantinib is een *triple threat* voor niercelcarcinoom”, aldus prof. Toni Choueiri, directeur van het Kidney Cancer Center van het Dana-Farber/Brigham and Women’s Cancer Center in Boston, Verenigde Staten.

Inmiddels is de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met medicijnen gericht tegen VEGF of de VEGF-receptor al jaren een belangrijke behandeloptie. Met middelen als bevacizumab, gericht tegen VEGF zelf, of sunitinib, pazopanib, sorafenib en axitinib, gericht

tegen de VEGF-receptor, wordt relevante overlevingswinst geboekt. Maar helaas reageert ongeveer 10 tot 20% van de patiënten niet op deze behandelingen en treedt bij de meerderheid van de patiënten bij wie de behandeling wel aanslaat uiteindelijk opnieuw ziekteprogressie op.<sup>1</sup> Bij slechts weinig patiënten worden complete remissies gezien en de meerderheid van de patiënten overlijdt dan ook als gevolg van gemetastaseerd niercelcarcinoom, mediaan ongeveer twee jaar na de diagnose.

Welke factoren een rol spelen bij het optreden van resistentie tegen VEGF-gerichte therapie is slechts beperkt bekend. Wel lijkt het dat deze behandeling met name impact heeft op de endotheelcellen en daarmee slechts indirect op de tumorcellen zelf. Ook laboratoriumonderzoek suggereert bijvoorbeeld dat tumorcellen slechts minimaal beïnvloed worden door sunitinib, terwijl endotheelcellen hiervoor zeer vatbaar zijn.<sup>2</sup> Toch leidt een chronische behandeling met anti-VEGF-therapie wel tot effecten in de tumorcel. De door de tumorcellen opgemerkte veranderingen in hun

**Figuur 1.** De rol van MET en AXL in tumorprogressie en resistentie tegen VEGFR-remmers. In niercelcarcinoomen kunnen MET en AXL ontsnappingsroutes veroorzaken voor resistentie tegen VEGFR-remmers.<sup>3</sup> FGF=fibroblastgroeifactor, IL=interleukine, PIGF=placentagroei factor.



micromilieu, zorgen uiteindelijk voor een verhoogde activiteit van signaalroutes die invloed hebben op de beschikbaarheid van de cellen voor angiogeneseremming (zie *Figuur 1 t/m 3*).<sup>3</sup>

## Resistentie ontwikkelen

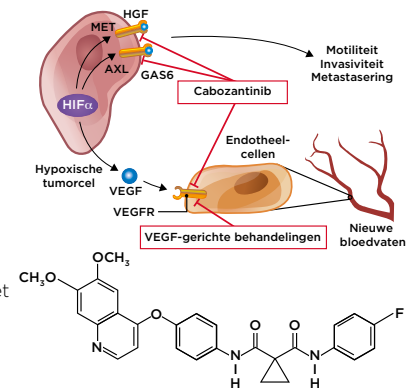
Verder blijkt uit preklinische studies dat continue remming van de VEGF-pathway in eerste instantie wel leidt tot een afname van de tumorgroei en de angiogenese in de tumoren, maar dat dit gevolgd wordt door een snelle revascularisatie en een toename van de invasiviteit van tumoren. Dit toont aan dat tumoren de mogelijkheid hebben om resistentie te ontwikkelen tegen blokkering van de VEGF-signalroute. De zoektocht naar factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van deze resistentie heeft verschillende kandidaten opgeleverd. Twee belangrijke doelwitten zijn MET, betrokken bij de embryogenese, organogenese en wondgenezing, en AXL, dat een rol speelt bij de celproliferatie (zie *Kader*).<sup>4</sup>

Eveneens zijn er aanwijzingen dat MET en AXL verhoogd tot expressie komen als gevolg van een verstoorde werking van het von-hippel-lindau-tumorsuppressorgen, kenmerkend voor niercelcarcinoom.<sup>5</sup> Onderzoekers keken daarom of het mogelijk was om resistentie tegen VEGF-blokkade tegen te gaan door het blokkeren van MET en AXL.<sup>3</sup> Zij vonden dat blokkade van AXL en MET verschillende positieve effecten had. Dit verminderde bijvoorbeeld het veranderen van tumorcellen met een epitheliaal morfologisch type naar een mesenchymaal

**Figuur 2.** Cabozantinib grijpt aan op MET, AXL, en VEGF-1, -2, en -3.

- Cabozantinib is een *small molecule* dat meerdere tyrosinekinasereceptoren remt die zijn betrokken bij tumorgroei, onder meer MET, AXL en VEGFR-1, -2 en -3.

- Door naast VEGF ook de activiteit van MET en AXL te remmen, draagt cabozantinib mogelijk bij aan het tegengaan van resistentie tegen VEGFR-therapie bij patiënten met niercelcarcinoom.



type, een marker voor invasiviteit. Daarnaast nam de productie van VEGF af. In de in-vivostudie bleek het tevens mogelijk om de resistentie tegen VEGF-therapie te verminderen door het gelijktijdig blokkeren van AXL en MET. Hun conclusie was dan ook dat blokkade van AXL en MET mogelijk een belangwekkende methode is ter voorkoming van het optreden van resistentie tegen VEGF-gerichte therapie.

## Bovengrens effect VEGF-remmers

Niercelcarcinoomonderzoeker Toni Choueiri stelt dat de mogelijkheden van VEGF-gerichte therapie bij de behandeling van niercelcarcinoom inmiddels gemaxi-

## AXL EN MET belangrijk bij resistentie en uitzaaiing

Meerdere onderzoeken suggereren dat zowel AXL- en MET-kinases een belangrijke rol spelen in tumorcellen. Zo is een hoge expressie van AXL bij primaire nierceltumoren in verband gebracht met een kortere overleving en zijn er aanwijzingen dat dit betrokken is bij de kans op metastasering.<sup>11</sup> Een relatief hoge expressie van MET werd bij nierceltumoren met name gezien bij gevorderde tumoren en was gecorreleerd aan een slechtere ziektevrrije overleving.<sup>12</sup> Tevens bleek dit een onafhankelijke voorspeller van de kans op overleving. Verder toonde een studie naar het effect van behandeling met sunitinib op cellijnen van nierceltumoren dat dit in eerste instantie leidde tot een onderdrukking van MET, maar dat na chronische behandeling zowel AXL als MET verhoogd tot expressie komt.<sup>3</sup> Behandeling met cabozantinib onderdrukte de signalen hiervan, waardoor signaalroutes verantwoordelijk voor celmigratie en invasie minder actief werden. Daarnaast heeft cabozantinib een effect op de angiogenese omdat het medicijn VEGF-1, -2, en -3 remt.

maliseerd lijken. “Bij de behandeling van niercelcarcinoom hebben we een plateau bereikt met medicijnen die vooral aangrijpen op de VEGF-receptor, zoals sunitinib en pazopanib. We hebben gezien dat we zelfs met zeer sterk werkzame VEGF-remmers een bovengrens wat betreft resultaat hebben bereikt. Een voorbeeld hiervan komt uit het onderzoek naar het effect van axitinib na een eerdere behandeling met sunitinib.<sup>6</sup> Behandeling met axitinib, een pure en sterke VEGFR-remmer, resulteerde slechts in een voordeel wat betreft mediane progressievrije overleving van 4,8 maanden.”

## “Bij de behandeling van niercelcarcinoom hebben we een plateau bereikt met VEGF-remmers”

“Nieuw en interessant aan cabozantinib is dat dit middel niet alleen aangrijpt op de VEGF-receptor, maar ook op andere kinases betrokken bij het optreden van resistentie tegen VEGF-remmers”, vervolgt de Amerikaanse arts-onderzoeker. “Cabozantinib is een *triple threat*; het grijpt aan op de VEGF1-, -2-, en 3-receptor en op MET en AXL. En het is bekend dat overexpressie van MET en AXL in nierceltumoren gepaard gaat met een relatief slechte prognose.”

Toen de eerste studies met cabozantinib een positief resultaat hadden, werd dan ook besloten om het medicijn in een grotere studie te onderzoeken, vertelt Choueiri. “Naast het veronderstelde biologische mechanisme, bleek dat cabozantinib in een kleine studie bij patiënten met niercelcarcinoombehandeling significante activiteit vertoonde bij uitgebreid voorbehandelde patiënten. Dit gaf een objectieveresponspercentage van 28%. Dit hebben we gepubliceerd in *Annals of Oncology*.”<sup>7</sup>

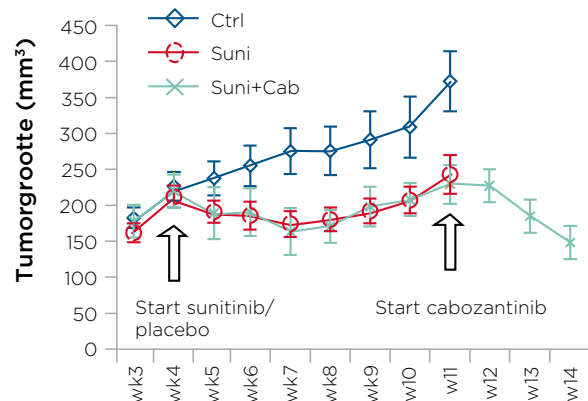
De gunstige resultaten bij deze patiënten en tekenen van antitumoractiviteit bij andere tumoren leidden uiteindelijk tot de grote fase 3-METEOR-studie, waarin cabozantinib werd vergeleken met everolimus bij patiënten die al eerder waren behandeld.<sup>8,9</sup> “Deze studie, vorig jaar gepresenteerd tijdens het ESMO-congres en gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* en in *The Lancet Oncology*, toont duidelijk aan dat cabozantinib het betere medicijn is. Het verlengde de progressievrije en de totale overleving in de studie en verbeterde het responspercentage ten opzichte van behandeling met everolimus, wat een standaard tweedelijnsbehandeling is. Dit heeft uiteindelijk geleid tot de registratie van cabozantinib, zowel door de Amerikaanse FDA als door de EMA”, aldus Choueiri.

### Belangrijk voor ziekteproces

Choueiri vermoedt echter dat cabozantinib niet alleen een effect heeft wanneer sprake is van resistentie te-

**Figuur 3.** Remmen activiteit AXL en MET door cabozantinib reduceert resistentie tegen VEGFR-therapie in preklinisch onderzoeksmodel.

- Bij 786-O-cellen die chronisch werden behandeld met VEGFR-therapie (sunitinib) leidde behandeling met cabozantinib tot:
  - een blokkade van de AXL- en MET-receptoren en pathways.
  - het stilleggen van actieve AXL- en MET-kinases.
  - een afname van celmigratie die werd versterkt door chronische behandeling met sunitinib.
- Een onderzoek waarvoor tumorcellen in muizen werden geïmplant, liet zien dat behandeling met cabozantinib na het optreden van resistentie tegen VEGFR-therapie, leidde tot een afname van de tumorgrootte.



gen behandeling met VEGF-remmers. “Ik denk dat de MET- en AXL-pathways zowel belangrijk zijn bij resistentie tegen VEGF-remmers als eerder in het ziekteproces. Met de resultaten van de METEOR-studie weten we dat deze pathways belangrijk zijn na een eerstelijnsbehandeling. Met de CABOSUN-studie weten we dat deze ook belangrijk zijn in de eerstelijnssetting, omdat cabozantinib een beter resultaat gaf dan sunitinib.<sup>10\*</sup> Naar mijn mening is het gerechtvaardigd om, nu deze resultaten bekend zijn, dit te concluderen. Als de resultaten van de CABOSUN-studie negatief waren geweest, was een rol als alleen resistentiemechanisme of ontsnappingsroute aannemelijker.”

## Referenties

1. Griffioen AW, et al. Clin Cancer Res 2012;18:3961-71.
2. Huang D, et al. Cancer Res 2010;70:1063-71.
3. Zhou L, et al. Oncogene 2016;35:2687-97.
4. Rankin EB, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:13373-8.
5. Giubellino A, et al. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9:785-93.
6. Escudier B, et al. Br J Cancer 2014;110:2821-8.
7. Choueiri TK, et al. Ann Oncol 2014;25:1603-8.
8. Choueiri TK, et al. N Engl J Med 2015;373:1814-23.
9. Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27.
10. Choueiri TK, et al. ESMO 2016; abstract LBA30\_PR.
11. Gustafsson A, et al. Clin Cancer Res 2009;15:4742-9.
12. Gibney GT, et al. Ann Oncol 2013;24:343-9.

\*Cabozantinib is niet geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom.



## VOLDOENDE INTERACTIE met patiënt noodzakelijk bij behandeling met cabozantinib

**Behandeling met cabozantinib valt een aanzienlijk deel van de patiënten relatief zwaar. Ervaring met het bijwerkingenprofiel en een intensief contact met de patiënt zijn daarom essentieel, stelt prof. dr. Susanne Osanto (Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden). De kans op een aantal bijwerkingen is soms te verminderen door het nemen van voorzorgsmaatregelen, vertelt verpleegkundig specialist dr. Maarten van Vliet (Radboudumc, Nijmegen).**

De bijwerkingen bij cabozantinib zijn enigszins bijzonder, vertelt Susanne Osanto, hoogleraar Medische Oncologie in Leiden en één van de onderzoekers van de METEOR-studie. “Het is opvallend dat bij deze klasse medicijnen de klachten soms wisselen per week. De ene week gaat fluitend, de andere week voelen patiënten zich heel slecht. Ook het optreden van diarree kan zo verlopen. Mensen hebben soms explosieve diarree, maar het kan ook dagen overslaan. Er is vaak geen peil op te trekken.”

De onvoorspelbaarheid van de bijwerkingen draagt eraan bij dat de zorg voor de patiënt behandeld met cabozantinib een wat intensiever contact nodig is, stelt Osanto. “Het vereist meer begeleiding dan bij een aantal andere middelen, waarbij bijwerkingen bijvoorbeeld vooral optreden in de eerste dagen na een infuus. Dit vereist intensieve begeleiding van de patiënt, zeker in de beginweken, waarbij je nog niet goed weet hoe dit uitpakt bij de individuele patiënt en er veel variatie is het tijdstip van optreden van bijwerkingen.”

“Ik zou het advies mee willen geven dat het vooral in de eerste vier tot zes weken belangrijk is om veel interactie te hebben met patiënten en hen in ieder geval te laten bellen bij bijwerkingen. Het is altijd makkelijker om bijwerkingen bij te sturen”, aldus Osanto. “Daarnaast denk ik dat een middel zoals cabozantinib vereist dat een dokter vertrouwd is met een middel en met de bijwerkingen. Er moet een redelijk intensieve interactie zijn tussen het behandelteam en de patiënt en men moet gespitst zijn op het optreden van bij-



Susanne Osanto

werkingen. Anders houden veel mensen behandeling met cabozantinib niet vol.”

### Meer vermoeidheid

Vergeleken met ‘pure’ VEGF-remmers leek de behandeling met cabozantinib voor veel patiënten in eerste instantie zwaarder, vond Osanto. “Maar recent hebben we op het laatste ESMO-congres de resultaten gehoord van een eerstelijnsstudie bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. In deze gerandomiseerde fase 2-studie werd cabozantinib (direct) vergeleken met sunitinib. Tot onze verrassing bleek uit deze studie dat de bijwerkingen van cabozantinib geheel vergelijkbaar waren met die van sunitinib bij patiënten die nooit eerder behandeling hadden ondergaan met een tyrosinekinaseremmer. Op basis van deze nieuwe data, weliswaar van een fase 2-studie, lijkt er dus geen verschil tussen de VEGFR-remmer sunitinib en de VEGFR-plus c-MET- en AXL-remmer cabozantinib te zijn.”\*

“Cabozantinib is natuurlijk ook een VEGFR-remmer maar het remt, evenals de andere orale VEGFR-remmers, vele andere kinases en een deel van die interacties bepaalt waarschijnlijk de bijwerkingen”, vervolgt Osanto. “Daarbij moet echter worden opgemerkt dat je niet helemaal weet of tweedelijnspatiënten te vergelijken zijn met eerstelijnspatiënten. Zij kunnen natuurlijk iets minder fit zijn dan eerstelijnspatiënten.”

Onder meer vermoeidheid is een belangrijke bijwerking, maar ook diarree kan behoorlijk vervelend zijn, stelt Osanto, mede omdat deze middelen continu gebruikt worden. Osanto: “Een deel van de patiënten heeft veel last van klachten van het bovenste deel van de tractus digestivus: misselijkheid en braken en verlies van eetlust. Huidtoxiciteit komt voor bij 15% van de patiënten, maar zelf heb ik geen patiënten met huiduitslag gehad.”

### Vaste routine

Ook Maarten van Vliet, verpleegkundig specialist in Nijmegen, heeft de ervaring dat vermoeidheid voor patiënten een vervelende bijwerking kan zijn bij behandeling met TKI's. “Dat is lastig omdat je hier niet zo heel veel aan kunt doen. De vermoeidheid kan van de behandeling maar ook van de ziekte zelf komen. Het liefste wil je dat patiënten de medicatie blijven innemen, maar dit kan alleen als de bijwerkingen acceptabel zijn. Vaak adviseer je mensen om tijdig rust te nemen, maar vooral niet te veel. Sommigen zijn geneigd om 24 uur per dag op de bank te gaan liggen, anderen proberen maar door te gaan. Belangrijk is echter om een dagstructuur te vinden die bij de persoon past. Het is ook handig om een vaste routine aan te wennen, zodat het verzorgen van de persoonlijke hygiëne niet versloft en mensen voldoende blijven eten en drinken.”

Eveneens is het optreden van diarree soms moeilijk te voorkomen. Van Vliet: “Soms speelt het voedingspatroon een rol, maar meestal wordt diarree veroorzaakt door de medicatie zelf. Het wordt wel eens gezegd dat het goed is om minder vezels in de maaltijd te doen en om niet te veel grote maaltijden te nemen maar om regelmatig kleinere hapjes te nemen. Maar mensen voelen dit vaak zelf goed aan, bijvoorbeeld als gekruid of vet eten de klachten verergert. Het is van belang dat er tijdig wordt ingegrepen om te voorkomen dat de patiënt uitdroogt. Soms is het nodig om dit met extra vocht of medicatie te doen.”

Huidbijwerkingen zijn soms wel deels te voorkomen. “Dat is een kwestie van de huid voldoende vet en soepel houden en proberen te voorkomen dat klachten verder verergeren en de huid te droog wordt en dat er wondjes ontstaan”, aldus Van Vliet. “We adviseren vaak geurloze crèmes zoals cetomacrogolcrème. Deze is redelijk vet en houdt de huid goed soepel. Ook is het altijd handig als iemand voor de start van de behandeling naar een

\*Cabozantinib is niet geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom.

pedicure is geweest. Het belangrijkste is dat bijwerkingen vroegtijdig gesignaleerd en behandeld worden en dat kan alleen als er laagdrempelig contact is tussen de patiënt en zorgprofessional.”

### Dosisreducties nodig

Hoewel voor een aantal bijwerkingen adequate behandelingen bestaan, zijn dosisreducties soms onvermijdbaar. “Voor hypertensie kun je antihypertensiva geven”, vertelt Osanto. “We zijn gewend om dit bij deze middelen te doen. Maar voor vermoeidheid en maag-darmproblemen hebben we geen goede oplossing. Ik denk echter dat met name de verminderde eetlust, het overgeven en diarree een probleem vormen. Voor diarree geven we bij al dit soort middelen loperamide, maar dat helpt vaak niet erg goed bij deze categorie medicamenten. Dit zijn dus absoluut dingen waardoor je met de dosis naar beneden zult moeten gaan. En als mensen dan secundair vervolgens ook nog wat vermageren, vinden ze het vaak gewoon een zwaar middel. In mijn optiek is vooral de combinatie van het futloos worden van mensen, vervolgens geen eetlust hebben en als je pech hebt daarnaast nog overgeven, misselijkheid en diarree, die maakt dat het middel moeilijk te verdragen is bij een dosering van 60 mg. Dan zal je dosisreductie moeten toepassen voor een adequate behandeling van de bijwerkingen.”



Maarten van Vliet

### Real-worldpatiënten

Ook in de METEOR-studie werd relatief vaak een dosisreductie toegepast (bij 62% van de patiënten in de cabozantinibgroep). Waarschijnlijk zal dit in de klinische praktijk ook frequent nodig zijn. Osanto: “Daarbij zal je waarschijnlijk zien dat de real-worldpatiënten over het algemeen iets ‘slechter’ zijn dan patiënten die in de studie gaan. Ik denk dat je er daarom vanuit moet gaan dat je de 60 mg bij veel patiënten niet zult kunnen volhouden en dat je toch binnen een paar maanden op 40 mg of zelfs 20 mg terecht zult komen. Maar hoe belangrijk dat is voor de uitkomst van de behandeling, weten we niet. Dat weten we overigens ook niet bij de andere, al langer bekende VEGFR-remmers. Ik zou zelf concluderen dat aangezien zo veel mensen een dosisreductie hadden en de data toch ten faveure van de cabozantinibgroep waren, het vrij aannemelijk is dat ook met een dosisreductie van enkele maanden tot 40 of zelfs mogelijk 20 mg er ook een effect is ten opzicht van everolimus.”

### Altijd bellen

Om het optreden van de bijwerkingen goed te kunnen managen, zijn goede instructies en een intensief contact van belang, benadrukt Osanto. Zo is het belangrijk dat mensen goed geïnformeerd zijn over het optreden van hypertensie. “Soms merken ze dit niet altijd, maar zijn ze gewoon niet lekker. Je moet dit echter wel meteen attaqueren. Over het algemeen hoef je niet te stoppen, maar zijn antihypertensiva voldoende.” Osanto belt daarom na een week patiënten op om te vragen hoe het met hen gaat. “We hebben sowieso relatief veel contact met mensen die TKI’s krijgen. Dergelijke interactie is heel belangrijk bij de behandeling met cabozantinib. Je kunt dus niet het middel voorschrijven en vervolgens de mensen drie maanden later zien. Er is een hoeveelheid expertise voor nodig en een wat intensievere zorg voor en begeleiding van de patiënt.” Van Vliet merkt daarbij op dat het belangrijk is om laagdrempelig bereikbaar te zijn. “Mensen moeten het gevoel hebben dat ze altijd kunnen bellen en altijd vragen kunnen stellen zodat ze niet gaan lopen rommelen thuis. En op het moment dat ze bellen, moet adequaat actie worden ondernomen door iemand die geroutineerd is in het omgaan met dit soort bijwerkingen. Als mensen eenmaal in een neerwaartse spiraal terechtkomen, is dat vaak niet zo een-twee-drie op te lossen en dat moeten we proberen te voorkomen.”

