

Chemotherapie bij darmkanker: aandachtspunten voor de huisarts

Frank Van fraeyenhove, MD
Medische oncologie
ZNA-Middelheim

Chemotherapie bij darmkanker

▣ ADJUVANTE BEHANDELINGSSCHEMA'S

- Folfox

- ▣ 5FU/leucovorin IV (bolus/46u pomp) en oxaliplatin IV,
- ▣ per 14 dagen

- Xelox

- ▣ Capecitabine (po, 14d) en oxaliplatin IV,
- ▣ per 3 weken

- DeGramont

- ▣ 5FU/leucovorin IV (bolus/46u pomp),
- ▣ per 14 dagen

- Xeloda

- ▣ Capecitabine (po, 14d),
- ▣ per 3 weken

Chemotherapie bij darmkanker

▣ **INDUCTIE en PALLIATIEVE SCHEMA's**

- **Zelfde schema's als adjuvant**

- **Folfiri**

5FU/leucovorin IV (bolus/46u pomp) en irinotecan IV

- **Combinaties met cetuximab of mono**

EGFR remmer, wekelijks IV

- **Combinaties met panitumumab of mono**

EGFR remmer, 2-wekelijks IV

- **Combinaties met bevacizumab**

VEGF remmer, 2-wekelijks IV

- **Combinaties met aflibercept**

VEGF remmer, 2-wekelijks IV

- **(Regorafenib)**

(VEGF remmer, po)

**Targeted
Therapy**

Casus 1

- **Vrouw 58 jaar**
- **Voorgeschiedenis:**
 - **AHT (lisinopril, beta blokker)**
- **Invasief colon carcinoom van het colon descendens, waarvoor heekunde (pT3pN1 graad 2)**
- **Verder beleid:**
 - **Voorstel MOC: Adjuvante chemotherapie**
 - **Café bazin, wil blijven werken**
 - **Patiënte wenst geen haarverlies**
- **→ Xelox schema**

Casus 1

- **Eerste dagen na de chemotherapie:**

→ kan geen pintjes tappen...

- **Perifere neuropathie**
 - **Toxiciteit door oxaliplatin**
 - **Zelflimiterend, doch cumulatief**
 - **Calcium en Magnesium tijdens de kuur**
-
- **WAARSCHUWEN, PRIKKELS VERMIJDEN**

Casus 1

- 12 dagen na de chemotherapie
 - Vervellende handen, kloofjes. Hinderlijk.
 - Pijnlijke voeten
 - Enkele aftjes
 - Losse stoelgang 2x/d



Casus 1

■ **Xeloda / 5FU toxiciteit: Hand-Foot syndroom**

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-	-

Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet.

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Skin and subcutaneous tissue disorders

■ **PREVENTIE!**

- invetten
- geen detergenten
- geen rubberen handschoenen
- geen knellende schoenen/druk
- geen extreme warmte/koude
- blaren niet open prikken
- podoloog
- STOP inname

Casus 1

- **Cyclus 3, dag 10 → malaise, koorts**
- **Anamnese en Klinisch onderzoek**
 - **Zieke patiënt**
 - **Koorts: 39,9°C**
 - **Geen cardio-respiratoire of uro-genitale klachten**
 - **Geen afwijkingen bij klinisch onderzoek naar etiologie**
 - **Niemand ziek in de omgeving**
- **Technische onderzoeken**
 - **Labo: volgt**
reeds gekend: Hgb 11.5 g/dl, PI 100.000 / μ L, WBC 1300/ μ L
- neutrofielen 450/ μ L
 - **RX thorax: negatief**
 - **UMO: volgt**

Casus 1

■ Neutropene koorts

- = koorts bij neutropene (neutrofielen $<500/\mu\text{L}$) patiënten $>38.3^{\circ}\text{C}$ bij orale temperatuurmeting of $>38.0^{\circ}\text{C}$ gedurende >1 uur

■ Risicogroepen

- Laag risicopatiënten:
duur neutropenia ≤ 7 dagen zonder co-morbiditeit, hepatische en renale dysfunctie
- Hoog-risico patiënten:
duur neutropenie >7 dagen, diepe neutropenie ($<100/\mu\text{L}$) of patiënten met co-morbiditeit, hepatische en renale dysfunctie of evidentie van focus fruste infectie

Casus 1

■ Beleid

Vermoeden neutropene koorts

Spoedopname

Initiële evaluatie stabiliteit

(T, pols, BD, ademhalingsfrequentie)

Initiële onderzoeken

(O2 saturatie, routine bloed, hemoculturen, urinecultuur, RXth)

Initiële behandeling

(IV lijn)

Hoog-risico patiënt

Intraveneuze antibiotica
Uitsluiten infectieuze focus
Opvolging culturen

Laag-risico patiënt

Orale antibiotica
fluoroquinolone (ciprofloxacin) +
beta-lactam (amoxiclavulaanzuur)
Ontslag
Opvolging culturen

Casus 2

- 56j man
 - Voorgeschiedenis: Blanco
 - Nationaal screeningsprogramma: + test
 - Coloscopie: 'poliep' colon ascendens
-
- Staging: negatief
 - Heelkunde: pT3pN1, gr2
 - Voorstel MOC: 12x folfox



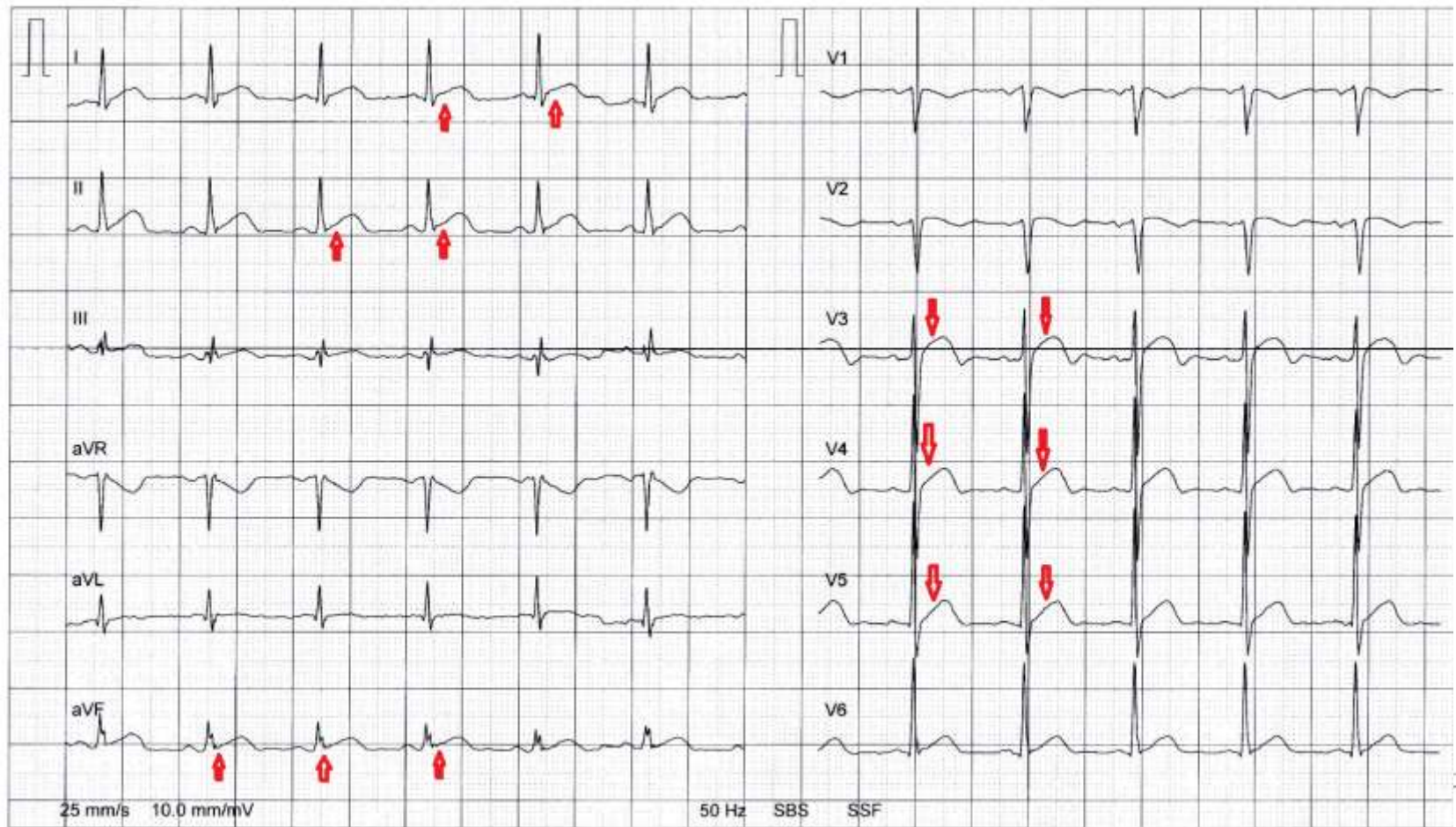
Casus 2

- **1^{ste} cyclus goed verdagen**
Wat vage dyspepsie de eerste dagen en epigastrisch zwaartegevoel
- **2^{de} cyclus analoog, doch meer hoog abdominaal dyscomfort en nachtelijke last.**
Volledig wijken van de klacht na weghalen pompje.
- **→ raadgeving: bij klachten spoed consulteren**

Casus 2

- **3^{de} cyclus: analoge klachten, eerste uren na aanhangen pompje**
Patient consulteert spoed.
- **Klinisch onderzoek: negatief**
- **Labo: volgt**
- **RX: negatief**
- **EKG: cf bijlage**

Casus 2



Casus 2

- 3^{de} cyclus: analoge klachten, eerste uren na aanhangen pompje
Patient consulteert spoed.
- Klinisch onderzoek: negatief
- Labo: **troponine I negatief**
- RX: negatief
- EKG: **diffuus afwijkingen**
- → **Coronarografie: NORMAAL**

Casus 2

- **Diagnose: Coronaire spasmen op 5FU**
- **Zeldzaam (?) – Prevalentie: 1.2% - 18% (0.55%)**
- **Alle vormen van 5FU (bolus/infuus/xeloda)**
- **Frequenter indien vooraf bestaand coronair lijden**
- **Angor, arythmieën, AMI, hartfalen, plotse dood**
- **Angor (89%) - EKG (75%) – LV functie (24%)**
- **Angor opstoten kunnen tot 12u na stop FU**
persisteren(vasoactive 5FU metabolieten)
- **Calciumblokkers en Nitraten geïndiceerd**
- **90% kans op 'recurrence' !**
- **Best mijden van 5FU preparaten, bv. raltitrexed**

Casus 3

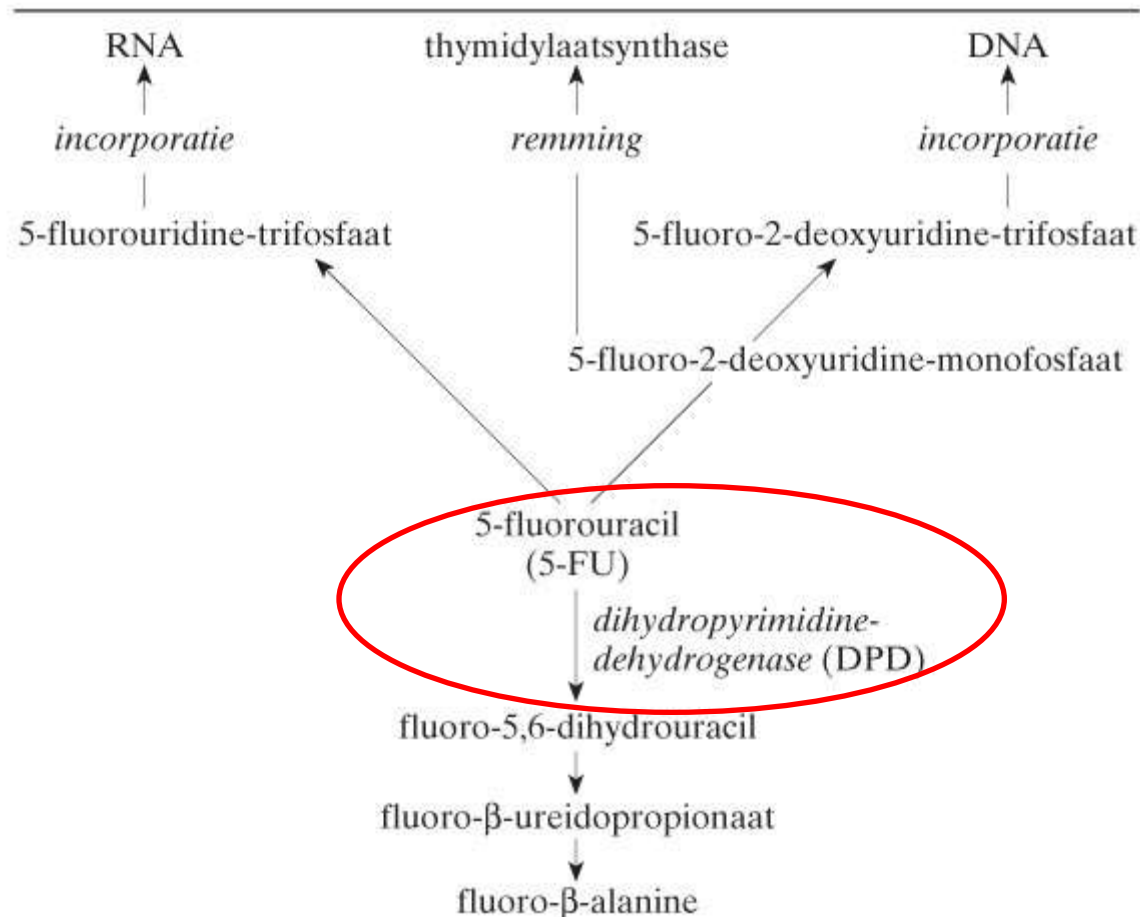
- 71j man, RBPA - diagnose colonCA sigmoid.
- Heelkunde: pT3pN1, gr2
- MOC voorstel: 12x folfox

1^{ste} kuur, dag 10: opname via spoed

- **Hoge koorts, $>38^{\circ}\text{C}$**
 - **Diarree +++**
 - **Meerdere aftjes mond, confluerend**
-
- **Labo: 650 neutrofielen/ μL , CRP 92 mg/l, K^{+} 2.9 mmol/L**
 - **RX abdomen: diffuus lucht-vocht niveautjes**

Casus 3

- Onverwachte mucositis en diarree graad 3 of meer:
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie?



Casus 3

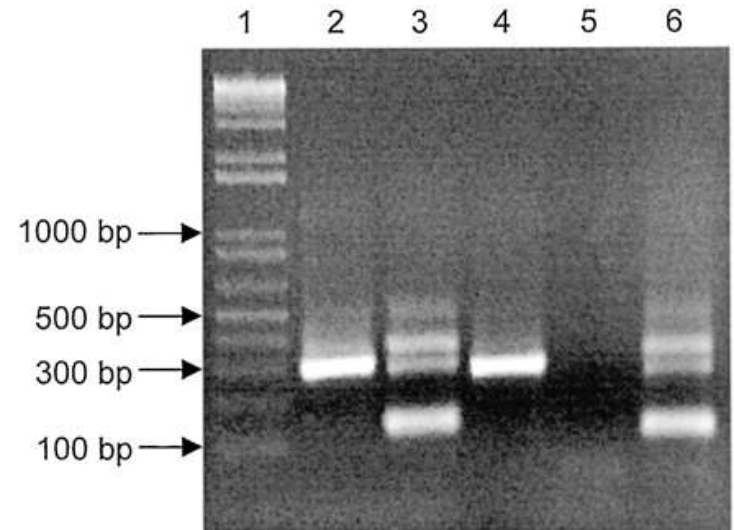
- **Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie**
 - **Toxiciteit**
 - **Beenmergtoxiciteit**
 - Neutropenie (55% graad IV)
 - Trombopenie
 - **Huidtoxiciteit**
 - Fotodermatose
 - Nagelafwijkingen
 - **Gastro-intestinale toxiciteit**
 - Mucositis
 - Diarree
 - **Neurotoxiciteit (35%)**
 - Encephalopathie
 - **Cardiotoxiciteit (5%)**
 - **Overlijden**

Casus 3

- **Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie**
 - **DPD = initiële enzyme voor afbraak van 5-FU**
 - **Gen gelegen op chromosoom 1 tussen p21-q22**
 - **Partiële DPD deficiëntie bij 3% van Europese bevolking**
 - **Bij onverwachte 5-FU toxiciteit**
 - **12% belangrijke DPD deficiëntie**
 - **31% partiële DPD deficiëntie**

Casus 3

- **Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie**
 - **Diagnose**
 - **Kliniek**
 - **Dihydrouracil/uracil ratio in urine of plasma**
 - **DPD activiteit in lymfocyten**
 - **PCR**

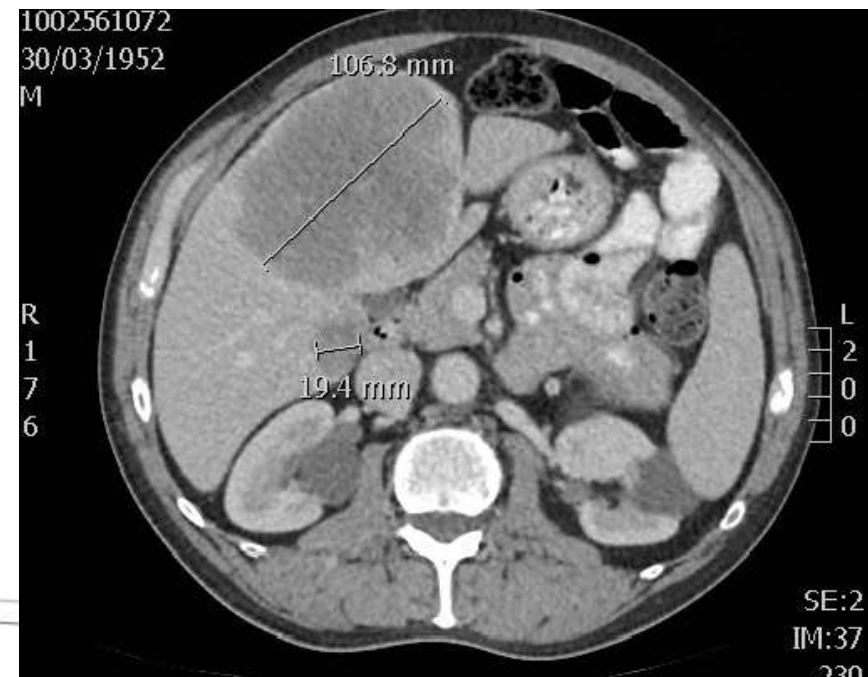


Casus 3

- **Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie**
- **Toxiciteit**
 - **DPD deficiëntie toxiciteit beschreven bij**
 - **Topisch 5-FU**
 - **Intraveneus 5-FU**
 - **Capecitabine**
 - **Behandeling zonder problemen met**
 - **Oxaliplatin**
 - **Irinotecan**
 - **Raltitrexed**

Casus 4

- 58j man, AHT.
- Spoedopname: gewijzigd stoelgangpatroon, subobstructieve klachten
- Endoscopisch moeilijke passage van de primaire tumor in het colon descendens
- Diagnose 2 lever metastasen
- Heelkunde van primaire tumor wegens obstructie: pT3N2 gr2
RAS status negatief
- MOC voorstel: inductiebehandeling, werken naar operabiliteit
- Folfox + panitumumab



Casus 4

- Contact met huisarts dag 11 wegens pijnlijke huideruptie



Casus 4

- **Acneïforme eruptie = typische AE van anti-EGFR**

- **Lokale zalven**

 - R/ metronidazole 2%

 - Cetomacrogolcrème ad 100%

 - Dt. 250g

 - S/ 2x/d aan te brengen

CAVE: Commerciële zalven vaak slechts 0.75% metronidazole

- **Systemische behandeling**

 - minocycline 100mg 1 tot 2x/d po

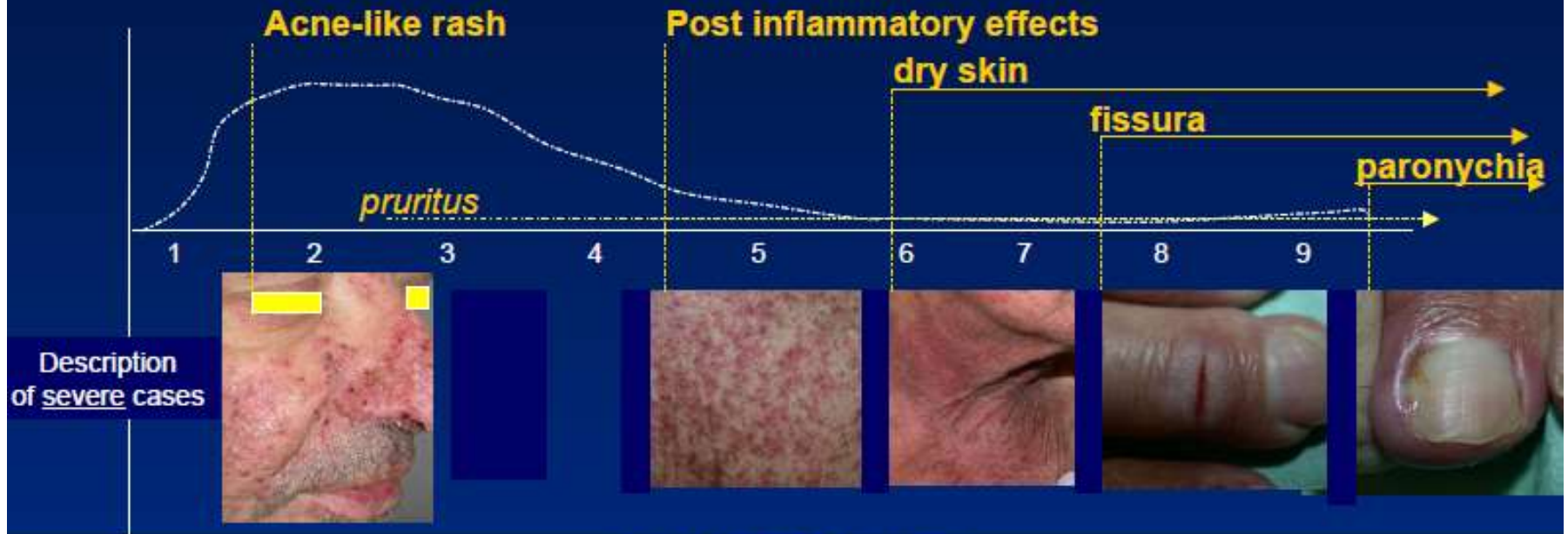
 - Bij allergie aan tetracyclines:

 - Erythromycine 500 mg 2x/d of Clarithromycine 250 2x/d

CAVE: beide zijn CYP3A4 remmers

- Bij surinfectie een anti-SA antibioticum gebruiken, bv flucloxacilline (b.v. Floxapen 500mg 2-4x/d)

EGFR-inhibitor induced skin reactions



THERAPY SUGGESTIONS

Topical anti-acne
creams (drying effect)

Pulse dye laser

Emollients

Hydrocolloid
dressing
or
Propylene
glycol+/-
acetylsalicyl

Anti-septic soaks
Silver nitrate
(pyogenic
granuloma)

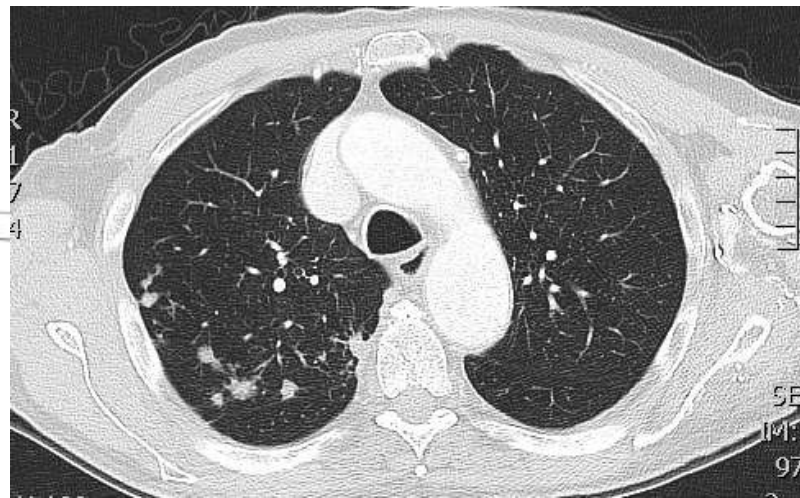
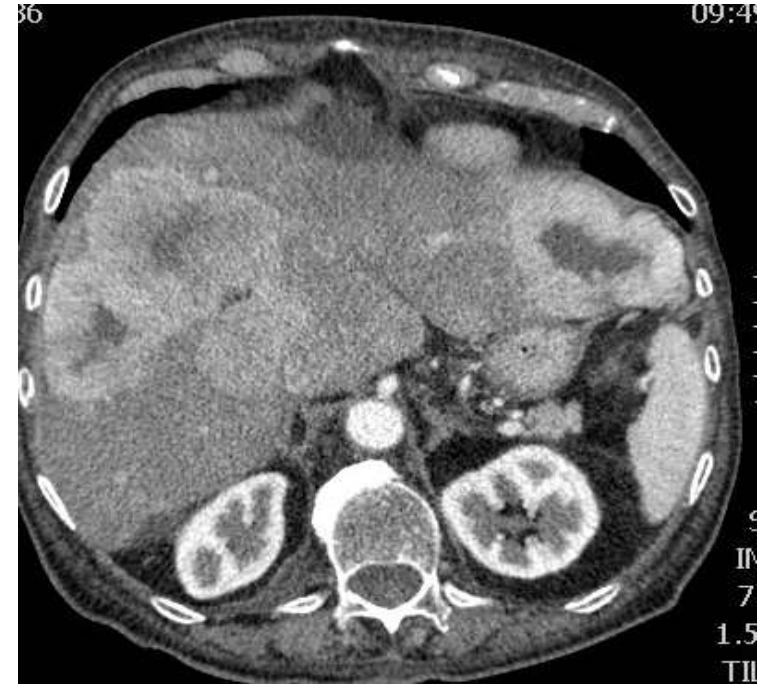
+/- tetracyclines

+/- antihistamines

Casus 5

- Man 75 jaar
- Voorgeschiedenis rectumcarcinoom 3 jaar geleden
- cT3N1M0 op 5 cm van de margo ani
- R/ inductie radiochemotherapie, gevolgd door heeltkunde. ypT1N1c, goede regressiegraad (GR3).
- In se indicatie voor adjuvante behandeling. Echter, postop complicaties met kleine bekken lek en abces (langdurig IZ verblijf), doch recuperatie na 6 maanden
- Patient onttrekt zich uit follow up
- Heden opnieuw aanbieden wegens abdominale pijn...

Casus 5



Casus 5

- Behoorlijk fit, geen relevante comorbiditeit
- Ras status: mutant K-ras
- modelbouwer

→ start avastin + folfiri

1^{ste} kuur – gaat goed, behoudens gekende abdominale last

2^{de} kuur – gaat goed, vage abdominale last, wat meer onderbuik

3^{de} kuur – geen klachten, RECIST: SD. Milde hypertensie.

4^{de} kuur – abdominale last persisteert

5^{de} kuur – spoed: acuut abdomen

Diagnose: colon perforatie, thv kleine bekken

Dringende heelkunde

Postop moeilijk, opnieuw IZ

Na 21 dagen iom familie beslissing stop aandringen

Overlijden 12u na verhuis gewone kamer

Besluit

- **Complicaties komen frequent voor bij behandeling met chemotherapie, met impact op de levenskwaliteit van de patiënt**
- **Complicaties kunnen leiden tot overlijden van de patiënt**
- **Bij twijfel: altijd contact opnemen en overleg met behandelende oncoloog**