

- ⁵ Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcomas of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350:1647-54.
- ⁶ Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Freling NJM, Schraffordt Koops H. MRI and CT in the preoperative evaluation of soft-tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991;110:162-4.
- ⁷ Panicek DM, Gastonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms. *Radiology* 1997;202:237-46.
- ⁸ Nieweg OE, Pruim J, Ginkel RJ van, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996;37:257-61.
- ⁹ Jager PL, Plaat BE, Vries EG de, Molenaar WM, Vaalburg W, Piers DA, et al. Imaging of soft tissue tumors using L-3-[iodine-123]iodo-alpha-methyl-tyrosine single photon emission computed tomography: comparison with proliferative and mitotic activity, cellularity, and vascularity. *Clin Cancer Res* 2000;6:2252-9.
- ¹⁰ Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Lienard D, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-65.
- ¹¹ Olieman AF, Pras E, Ginkel RJ van, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:807-14.
- ¹² Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-89.
- ¹³ Doorn PF, Molenaar WM, Buter J, Hoekstra HJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1998;21:78-82.
- ¹⁴ Vauthey JN, Woodruff JM, Brennan MF. Extremity malignant peripheral nerve sheath tumors (neurogenic sarcomas): a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1995;2:126-31.
- ¹⁵ Brennan MF. Soft tissue sarcoma involving the sciatic nerve. *Br J Surg* 2000;87:983.
- ¹⁶ Ham SJ, Pras E, Hoekstra HJ. Buttockectomy as a limb-saving procedure for locally advanced soft tissue sarcoma of the buttock region. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:184-7.
- ¹⁷ Fuchs B, Davis AM, Wunder JS, Bell RS, Masri BA, Isler M, et al. Sciatic nerve resection in the thigh. *Clin Orthop* 2001;382:34-41.
- ¹⁸ Houghton AD, Taylor PR, Thurlow S, Rootes E, McColl I. Success rates for rehabilitation of vascular amputees: implications for preoperative assessment and amputation level. *Br J Surg* 1992;79:753-5.
- ¹⁹ Jones L, Hall M, Schuld W. Ability or disability? A study of the functional outcome of 65 consecutive lower limb amputees treated at the Royal South Sydney Hospital in 1988-1989. *Disabil Rehabil* 1993;15:184-8.
- ²⁰ Mueller MJ, Salsich GB, Strube MJ. Functional limitations in patients with diabetes and transmetatarsal amputations. *Phys Ther* 1997;77:937-43.

Aanvaard op 26 maart 2001

Commentaren

Borstkankerscreening onvoldoende effectief

R.W.M.GIARD EN L.G.A.BONNEUX

De winstmarges van kankerscreening zijn smal, maar hoe smal eigenlijk? Kortgeleden verscheen een 'Cochrane review' over mammografisch bevolkingsonderzoek naar borstkanker (ook te raadplegen op <http://www.update-software.com/cochrane/mammography>).¹ De conclusie luidde dat er op grond van analyse van gepubliceerd onderzoek geen overtuigende reductie van borstkankersterfte kon worden vastgesteld: in geen enkele trial werd een daling van de kankersterfte aangetoond, zelfs geen trend tot daling. Tussen de rapporteurs, Olsen en Gøtzsche, en redacteurs van de Cochrane Breast Cancer Group bleek echter verschil van mening te bestaan, voornamelijk over de beantwoording van de vraag of screening nu wel of niet tot meer agressieve chirurgische behandelingen leidde.² Daarom kwamen beide onderzoekers tevens met een eigen rapport (ook te raadplegen op <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf>),³ waarvan de hoofdlijnen werden gepubliceerd in *The Lancet*.⁴ Afgezien van de vermelde controverse zijn de rapporten vrijwel identiek en vooral

eenstemmig over het gebrek aan bewijs voor sterftereductie. Omdat de conclusies goed onderbouwd en uitgebreid gedocumenteerd zijn, bieden deze maar weinig ruimte voor discussie. Daar borstkankersterfte een aanzienlijk deel vormt van de totale sterfte aan kanker in de screeningsdoelgroep leggen beide rapporten een zware bewijslast in het kamp van de voorstanders.

Jaarlijks worden er in Nederland ruim 800.000 vrouwen opgeroepen om aan dit type bevolkingsonderzoek deel te nemen. Dat zijn per definitie gezonde vrouwen met een laag risico op borstkanker. Is dit onderzoek, in het licht van de toch als opmerkelijk te kwalificeren uitkomsten van de genoemde Cochrane-studie, desalniettemin nog steeds verantwoord? Een gefundeerd antwoord vergt tenminste onderzoek vanuit drie perspectieven: het methodologische, het biologische en het maatschappelijke. Het methodologische perspectief, zoals dat te vinden is in de studie van Olsen en Gøtzsche,¹ houdt in dat men de experimentele toetsing beoordeelt op basis van de vraag: 'Leidt screening tot lagere kankersterfte en zo ja, hoe groot is de afname?' Bij de biologische dimensie staat kennis van het tumorgedrag centraal en bij de maatschappelijke invalshoek zullen bredere afwegingen worden gemaakt. Hier bespreken wij alledrie de perspectieven en vervolgens stellen we de vraag: 'Hoe nu verder?'

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.

Dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog.

Erasmus Medisch Centrum, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam.

Dr.L.G.A.Bonneux, arts-epidemioloog.

Correspondentieadres: dr.R.W.M.Giard (giardr@mcrz.nl).

HET METHODOLOGISCHE PERSPECTIEF

Het doel van borstkankerscreening is niet alleen dat vrouwen een kleinere kans hebben aan borstkanker te overlijden, maar ook dat hun levensverwachting erdoor verbetert. Een centraal methodologisch probleem van screening is dat de groeisnelheid van tumoren sterk uiteenloopt. Met screening worden gemakkelijk traag groeiende, redelijk goedaardige tumoren gedetecteerd, maar de snelgroeiende, potentieel dodelijke gezwellen kunnen nog steeds worden gemist. Dit veroorzaakt zogenaamde verstoring door tijdsduur ('length time bias'). Het enige goede middel om vast te stellen of screening effectief is, is daarom het uitvoeren van een gerandomiseerde studie. Een verschil in sterfte tussen de gescreende en de ongescreende vrouwen is uitsluitend van betekenis als voldaan wordt aan de ceteris-paribusdoctrine: het enige onderscheid tussen de beide groepen mag de interventie zijn.⁵ Juist omdat de sterfte aan borstkanker in beide onderzoeksgroepen klein is, kan verstoring (bias) grote gevolgen hebben. Aan de hand van het Cochrane-protocol (<http://www.cochrane.org/cochrane/hbook.htm>) werd door Olsen en Gøtzsche een streng systematisch onderzoek van studies verricht, waarbij primair gelet werd op de volgende punten: de methode van randomiseren, de vergelijkbaarheid van de groepen, het uitsluiten van personen na randomisatie en de wijze waarop de klinische uitkomst was vastgesteld.¹ Zij constateerden na een intensieve zoektocht naar trials dat geen enkele studie aan alle gestelde eisen voldeed. Zij analyseerden 9 grote gerandomiseerde studies met in totaal bijna een half miljoen vrouwen; 2 van deze studies werden verworpen omdat ze onherstelbaar vertekend waren, 2 studies leverden gegevens van middelmatige kwaliteit en 5 leverden interpreteerbare gegevens van geringe kwaliteit.

Ondebellenzige doodsoorzaak? Een belangrijk knelpunt bleek het zonder vooringenomenheid vaststellen van de doodsoorzaak: was de vrouw nu wel of niet aan de gevolgen van borstkanker overleden? Het klinisch onderscheid met andere vormen van kanker is niet altijd zo zeker. De beoordelaars van doodsoorzaken moeten onafhankelijk zijn en mogen niet weten tot welke onderzoeksgroep de overledene behoort.⁵ Zonder dergelijke blindering bestaat de mogelijkheid dat bij mensen uit de controlearm eerder borstkankersterfte wordt verondersteld dan bij de gescreende groep, en dat bleek ook bij deze meta-analysen. Onderschatting van de borstkankersterfte in de interventiearm en overschatting in de controlearm leidt tot overschatting van het effect van screening. In de Zweedse trials die de grootste reductie in borstkankersterfte aantonen, wordt in de interventiegroep geen enkel verschil in de totale sterfte door kanker gevonden.^{1 3} Dat is minstens zorgwekkend, aangezien in de onderzochte leeftijdsgroep ongeveer 30% van alle kankersterfte veroorzaakt wordt door borstkanker. In de trials met middelmatige gegevens (die geen borstkankersterftedaling aangeven) was 20% van alle sterfte door kanker toe te wijzen aan borstkanker in beide onderzoeksgroepen. In de Zweedse 'Two counties trial', een als methodologisch zwak gekwalificeerde trial met potentieel wel statistisch onderscheidingsvermogen van

wege het grote aantal deelnemers (ruim 92.000), vormde de borstkankersterfte 18% van de kankersterfte in de gescreende groep en 29% in de controlegroep.⁶ De totale kankersterfte in beide groepen was echter identiek. Het lage risico op overlijden door borstkanker was dus in balans met een hoger risico op sterfte aan een andere vorm van kanker. Die geclaimde daling van borstkankersterfte kon niet met voldoende zekerheid worden nagerekend op basis van de gepubliceerde data, maar de onderzoekers die deze trial hebben uitgevoerd weigeren tot nog toe nadere gegevens te verschaffen.

Concurrerende doodsoorzaken. Andere doodsoorzaken dan kanker, die een kans kregen door de behandeling van de mammacarcinomen, zijn eveneens van groot belang. Recent is vastgesteld dat radiotherapie bij vroege stadia van borstkanker tot meer hart- en vaatziekten leidt.⁷ Zeker op lange termijn zou deze toegenomen kans op vasculaire ziekten een eventueel gunstig effect van radiotherapie op de kankersterfte kunnen verminderen of zelfs tenietdoen.

Olsen en Gøtzsche vinden dat de studies, afgezien van gebrek aan methodologische kwaliteit, te weinig onderscheidingsvermogen hebben. Zij berekenden dat voor een studie die met voldoende statistisch onderscheidingsvermogen een daling van de borstkankersterfte met 30% kan aantonen en die tegelijkertijd een vergelijkbare toename in overige doodsoorzaken kan uitsluiten, 2 armen van elk 1,2 miljoen gezonde vrouwen nodig zijn.^{1 3}

Meer agressieve chirurgie. Daarnaast werd onderzocht of screening leidde tot minder ingrijpende mammachirurgie doordat er verhoudingsgewijs meer kleinere tumoren werden gevonden. Dit mogelijke voordeel wordt door voorstanders van screening vaak als argument gebruikt.⁸ Er bleek echter geen sprake te zijn van minder ingrijpende mammachirurgie dankzij screening, integendeel: er waren 30% meer mammaoperaties en 20% meer mastectomieën in de interventiegroep.³

HET BIOLOGISCHE PERSPECTIEF

Een van de essentiële voorwaarden voor kankerscreening is dat het natuurlijke beloop van de betreffende tumor bekend moet zijn. Het paradoxale daarbij is dat het totale spectrum van een ziekte en het beloop ervan pas echt duidelijk worden met screening. Een deel van de daarbij gevonden afwijkingen zou anders zelfs nooit boven de klinische waarnemingsdrempel zijn uitgekomen en dus heeft screening altijd overdiagnostiek en -behandeling tot gevolg.⁹

Een cruciale veronderstelling bij screening is dat er een lineaire chronologische inverse relatie bestaat tussen tumorgrootte en curatiekans: hoe eerder de tumor gevonden wordt, hoe kleiner deze nog is en hoe groter de kans op genezing. Het vermogen tot metastaseren is echter een intrinsiek biologisch bepaalde eigenschap, waarbij de factoren 'grootte' en 'tijd' soms een rol spelen, maar niet altijd. Dit impliceert dat op het moment dat een tumor door middel van screening detecteerbaar is, deze vaak al als 'systeemziekte' kan worden beschouwd en dan niet meer curabel is.

Voorkómen van metastasering. Bij welke fractie van de

ontdekte tumoren was er nu wezenlijk sprake van het voorkómen van metastasering door diagnostiek in de presymptomatische fase? Dat is een elementair gegeven om te kunnen oordelen over het (relatieve) nut van screening. Op verschillende terreinen van de strijd tegen mammacarcinoom lopen artsen tegen grenzen aan die bepaald worden door de wezenlijke tumorbiologische factoren, en die een hoog succespercentage van welke interventie dan ook in de weg staan; dit geldt voor de hormoon- en chemotherapie (slechts bij 30-40% van de patiënten hebben die een wisselend palliërend effect, maar nimmer leiden ze tot curatie), voor vroege diagnostiek (die geeft hooguit 30% sterftereductie, maar waarschijnlijk beduidend veel minder of zelfs geen reductie) en voor genetische predictie van de kans op borstkanker (die is van toepassing op 5% van alle gevallen). Op tumorbiologische gronden heeft vroege diagnostiek maar een beperkt nut in de strijd tegen borstkanker en dat maakt screening van een grote bevolkingsgroep uiteindelijk tot een grof en tegelijkertijd weinig effectief middel.

HET MAATSCHAPPELIJKE PERSPECTIEF

Als bevolkingsonderzoek bij 'gezonde' mensen alleen verantwoord is als de baten de lasten verre overtreffen, wat wil men dan als voor- en wat als nadeel op de balans opvoeren? Dat hangt ten nauwste samen met het perspectief van degene die de beslissing moet nemen.¹⁰ Dit vormt een maatschappelijke knelpunt. Potentiële slachtoffers van een ziekte hebben er heel veel voor over om de gevolgen van die ziekte te vermijden. Het beslisperspectief van het individu is eerder emotioneel getint; de (getalsmatige) kennis van kansen op ziekte en consequenties van deelname op korte en lange termijn is bij hem of haar meestal beperkt. De informatie die het individu bereikt, inclusief de officiële voorlichtingsfolders over de screening, is louter positief getint. Onafhankelijke (klinisch) epidemiologen en sociaal-geneeskundigen daarentegen hebben meestal een gereserveerde houding ten opzichte van het nut van bevolkingsonderzoek, doordat zij zowel over de methodologische kennis als over de uitgebreidste getalsmatige informatie beschikken – ook wat betreft de effecten op lange termijn.

Om welk risico op borstkanker gaat het? Hoe groot is het risico op borstkanker? De veelgeciteerde kans voor een vrouw om ooit tijdens haar leven borstkanker te krijgen (8%, of 1 op 12) is eerder een vorm van retoriek dan een kankerstatistiek.¹¹ De kans om tijdens het leven een hart-vaatziekte te krijgen is veel groter: een vrouw heeft 21% kans op een beroerte, 19% kans op hartfalen en 16% kans op een infarct tijdens haar leven.¹² Een kans zonder (leef)tijd in de noemer is nooit informatief; de kans om ooit te overlijden is 100%. De 10-jaarskans voor een 50-64-jarige gezonde vrouw om borstkanker te krijgen is maar ongeveer 2% en de kans op die diagnose neemt toe door screening. In de reeds genoemde 'Two counties trial', waarin de totale kankersterfte niet bleek afgenomen, nam de borstkankersterfte af met 2,0 voorkómen sterfgevallen per 1000 gescreende vrouwen over 13 jaar.⁶ In termen van gewonnen levensjaren betekent dat 2 weken per persoon voor de gehele groep.

Schadelijke effecten van screening. In dezelfde studie nam tegelijkertijd het aantal mamma-operaties met 38% toe (2,9 per 1000) en het aantal mamma-amputaties met 17% (1,2 per 1000).⁶ Daarnaast zijn er nog vele andere schadelijke gevolgen, zoals fout-positieve onderzoeksuitslagen, en ten onrechte gerustgestelde vrouwen die toch kanker hadden en de radioloog daarvoor juridisch ter verantwoording riepen.¹³ De totale kosten van mammascreeening worden onderschat, vooral die van nader onderzoek bij verdachte afwijkingen.¹⁰ De toevloed van gedetecteerde kankergevallen veroorzaakt capaciteitsproblemen en vergroot de wachtlijstproblematiek. Moeten wij in een verouderende maatschappij met sterk toenemende zorgbehoeften blijven investeren in het screenen van gezonde vrouwen op middelbare leeftijd wanneer dit een (veel) lager rendement heeft dan verondersteld? Voor beoordeling vanuit het maatschappelijke perspectief is adequate informatie nodig.

HOE VERDER?

De vraag of mammascreeening zinvol is of blijft, moet worden beantwoord vanuit het standpunt van de organisator en dat van de potentiële deelneemster. Degenen die verantwoordelijk zijn voor mammascreeening kunnen niet om het besproken Cochrane-rapport heen. Het overtuigt door zijn concrete argumentatie en slaat daarmee feitelijk de bodem onder mammascreeening weg aangezien deze niet langer als 'evidence-based' beschouwd kan worden.

De vrouw die gaat beslissen of zij wel of niet aan de screening mee wil doen, zal goed geïnformeerd willen zijn, maar de huidige voorlichting stelt het effect van screening te rooskleurig voor. Een Engelse studiegroep wees recent ook op de dringende noodzaak tot demystificatie van screeningsresultaten.¹⁴ Het is onvermijdelijk dat vrouwen uit de media zullen vernemen dat er geen overtuigend bewijs bestaat voor de effectiviteit van borstkankerscreening en dat zij bovendien met een grotere kans op radicale chirurgische ingrepen rekening moeten houden.

Tot slot stelt deze kwestie het nut van andere vormen van kankerscreening ter discussie. In de wetenschappelijke 'wachtkamer' van de geneeskunde bevinden zich plannen voor screening op prostaat-, long- en dikke-darmkanker. Al deze bevolkingsonderzoeken hebben dezelfde fundamentele vraagpunten: 'Als totale sterfte als uitkomst wordt gekozen, hoeveel deelnemers hebben we dan nodig?'; 'Als de uitkomst "sterfte door kanker" is, hoe zit het dan met de mogelijkheid tot substitutie door andere doodsoorzaken dan kanker?'; en: 'Als de uitkomst specifiek "kankersterfte" is, hoe groot is dan de kans dat substitutie optreedt door andere kankervormen als doodsoorzaak?'

Willen wij dat deze vragen eenduidig worden beantwoord met een adequaat statistisch onderscheidingsvermogen, dan hebben wij niet alleen zeer grootschalige onderzoeken nodig, maar ook gedegen kennis van het natuurlijke beloop. Het kernprobleem van alle screeningsonderzoek is dat het wordt uitgevoerd bij gezonde per-

sonen met een laag ziekterisico. Een alternatief voor uniform grootschalig screeningsonderzoek bij gezonde personen, is veelvormig kleinschalig onderzoek bij groepen met een verhoogd risico. De beide rapporten over borstkanker¹⁻³ laten zien dat behandelen van mensen met een laag risico een strategie is die met grote risico's gepaard gaat. In de strijd tegen kanker lijkt het screeningsfront voorlopig niet het kansrijkste.

Dr.L.G.A.Bonneux schreef dit artikel op persoonlijke titel.

ABSTRACT

Breast cancer screening lacking effectiveness. – The recent Cochrane review on mammographic breast cancer screening disclosed no convincing reduction of breast cancer mortality, together with an increase in the number of aggressive treatments. Given this outcome, there no longer exists solid experimental evidence to support mass screening. In the Netherlands over 800,000 women are invited to participate in this activity yearly. Is this still justifiable? The final answer rests on the conclusions from the analyses carried out from three different perspectives. From the methodological viewpoint, a broad reanalysis is needed which also takes the long-term adverse effects of radiotherapy into account. From the tumourbiological perspective, whether 'early' diagnosis really has potential therapeutic consequences should be explored further. From a societal perspective, more detailed and balanced information is required, since expectations regarding the effect of screening are unrealistic. Given the preliminary outcomes of these analyses, there are now serious reservations as to whether continuation of screening is justified. Women should be informed about this matter promptly.

LITERATUUR

- 1 Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software; 2001.
- 2 Horton R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001;358:1284-5.
- 3 Olsen O, Gøtzsche PC. Systematic review of screening for breast cancer with mammography. Londen: Lancet Publishing Group; 2001.
- 4 Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
- 5 Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Ch 3. Principles of comparative research. Philadelphia: Saunders; 1985. p. 25-38.
- 6 Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;i:829-32.
- 7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 8 Koning HJ de. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80-1.
- 9 Black WC. Overdiagnosis: an unrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1280-2.
- 10 Mansley EC, McKenna MT. Importance of perspective in economic analysis of cancer screening decisions. *Lancet* 2001;358:1169-73.
- 11 Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999;340:141-4.
- 12 Peeters A, Mamun A, Willekens F, Bonneux LGA. A cardiovascular life history: a life course analysis of the original Framingham Heart Study Cohort. *Eur Heart J* [ter perse].
- 13 Giard RWM. Artsen steeds vaker aansprakelijk gesteld voor het missen van kanker bij bevolkingsonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1074-8.
- 14 UK National Screening Committee. Second report of the UK National Screening Committee. Londen: Department of Health; 2000.

Aanvaard op 5 november 2001

Capita selecta

Chemotherapie in ontwikkeling; specifiek aangrijpende cytostatica en andere toedieningsvormen van cytotoxische antikankermiddelen

F.A.L.M.ESKENS, M.J.A.DE JONGE EN J.VERWEIJ

Tussen 1940 en 1990 werden ongeveer 40 nieuwe chemotherapeutica geïntroduceerd in de kliniek.¹ Tot de jaren zeventig was de ontwikkeling van deze nieuwe middelen vooral gebaseerd op toeval. In deze periode zijn echter verschillende nog algemeen in gebruik zijnde medicijnen, zoals de antimetaboliëten, de plantalkaloïden en de antitumorantibiotica ontwikkeld. In de daaropvolgende periode ging de meeste aandacht uit naar het verbeteren van het bijwerkingenprofiel van bestaande medicijnen. Dit heeft geleid tot de introductie van onder

SAMENVATTING

- De laatste jaren hebben ontwikkelingen in de moleculaire biologie onze kennis omtrent de cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van kanker enorm vergroot.
- Hierdoor konden nieuwe cytostatica worden ontwikkeld die specifiek aangrijpen op één van deze cellulaire processen. Voorbeelden zijn farnesyltransferase-, receptortyrosinekinasen en matrixmetalloproteïnaseremmers en antiangiogenetische stoffen.
- Daarnaast werden nieuwe chemotherapeutica ontwikkeld die bekende aangrijpingspunten selectiever benaderen.
- De laatste jaren wordt ook de nadruk gelegd op de ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen van chemotherapeutica, zodat optimaal gebruik kan worden gemaakt van de al bestaande middelen.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam, locatie Daniel den Hoed Kliniek, afd. Interne Oncologie, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam.

Dr.F.A.L.M.Eskens, mw.dr.M.J.A.de Jonge en prof.dr.J.Verweij, internisten-oncologen (tevens: locatie Dijkzigt).

Correspondentieadres: prof.dr.J.Verweij (verweij@onch.azr.nl).