

Trastuzumab en exemestaan bij het mammacarcinoom, zoledronaat bij het prostaatacarcinoom

De commissie BOM heeft zich ditmaal beziggehouden met een revisie van de indicatie voor trastuzumab na de eerste beoordeling in 2002, met exemestaan als 'tweedelijns' adjuvante behandeling bij mammacarcinoom en met intraveneus zoledronaat bij ossaal gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Het wordt steeds moeilijker om een gewogen oordeel te geven over de waarde van de aromataseremmers in de adjuvante situatie; de voorlopige resultaten van de ATAC-studie blijven positief wat betreft de ziektevrije overleving, ook al is die deels opgebouwd uit het voorkomen van het lokale en contralaterale recidief, terwijl het nog te vroeg is om een effect op de overleving te zien. Er is momenteel sprake van een algemene trend om de ziektevrije overleving als een substituu parameter te beschouwen voor de totale overleving; dit blijkt in de adjuvante situatie vaak parallel te verlopen (in circa 80 procent van de studies). Het valt echter niet licht om een gewogen oordeel te vellen over de waarde van de twee 'tweedelijns' adjuvant-studies, respectievelijk met letrozol (besproken in het vorige nummer van

Medische Oncologie) en nu exemestaan, na respectievelijk 5 en 2 jaar durend gebruik van adjuvant tamoxifen. Beide studies betreffen immers voorlopige resultaten van een aanvullende behandeling zonder een overlevingsverschil, terwijl het niet te verwachten valt dat er nog veel aanvullende data zullen komen van parallel verlopend onderzoek.

Commissie BOM

De commissie bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, De Heel Medisch Centrum in Zaandam
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente in Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, MCRZ, locatie Clara in Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud in Nijmegen
- Dr. P.H.B. Willemse, voorzitter, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel in Rotterdam
- Dr. B. Zonnenberg, secretaris, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Trastuzumab

In het licht van de discussie over de indicaties en gebruik van trastuzumab heeft de commissie BOM zich over de meer recente gegevens gebogen. Na de eerste publicatie in de *The New England Journal of Medicine* in 2001 [12] zijn er geen nieuwe vergelijkende studies verschenen, maar wel een groot aantal fase II-studies die de effectiviteit van trastuzumab in combinatie met verschillende cytostica tonen. Een gerandomiseerde Franse studie heeft het effect van docetaxel alleen vergeleken met dat van docetaxel in combinatie met trastuzumab, maar is nog niet gepubliceerd. De gegevens van de fase II-studies zijn in een tabel samengevat. Opvallend is de studie van Vogel et al [3] die twee doseringen trastuzumab (2 en 4 mg/kg) heeft vergeleken. De effectiviteit en reponsduur van de hogere dosis bleek niet groter dan die van de standaarddosering. De effectiviteit bij tumoren die over-

tuigend Her3+ zijn, bedroeg 35 procent, met een reponsduur van 7 maanden wanneer trastuzumab als primaire en enige behandeling werd gegeven. Ook wanneer trastuzumab in combinatie met vinorelbine in de eerstelijns gegeven werd, bleek er sprake van een hoge repons, respectievelijk 68 procent met een duur van 1 jaar bij 38 procent van de responders [6]. De repons bedroeg 63 tot 67 procent bij gelijktijdige wekelijkse toediening van docetaxel met een mediane duur van 22 weken [7, 11]. Bij patiënten die al eerder met chemotherapie waren behandeld, werd met een combinatie van wekelijks carboplatine en paclitaxel een repons behaald van 62 procent, met een mediane duur van meer dan 13 maanden. Deze combinatie is echter nog niet vergeleken met monotherapie met een van beide middelen in combinatie met trastuzumab.

SAMENVATTING

Gemeten aan respons lijkt trastuzumab de effectiviteit van een aantal cytostatica te versterken, wat echter alleen voor combinatie met anthracyclines of taxoiden in gerandomiseerd onderzoek is aangetoond.

CONCLUSIE

Een combinatie van trastuzumab met een taxoid moet op basis van de aangetoonde hogere effectiviteit als de combinatie van eerste keuze worden beschouwd bij patiënten met een (3+) positieve Her2/neu-receptor in het tumorweefsel.

Trastuzumab: fase II-studies

Auteur	Regiem	Respons (%)	Responsduur	TTF	Overleving	Eerder chemotherapie
1. Baselga 1996	Trastuzumab 100 mg/wk	5/43 (11)	5,1 mnd	Niet vermeld	Niet vermeld	≥ 2 lijnen
2. Cobleigh 1999	Trastuzumab 2 mg/kg/wk	34/22 (15)	9,1 mnd	2,4 mnd	13 mnd	≥ 2 lijnen Serumspiegels bereikten <i>steady state</i> na 20 wk
3. Vogel 2002	Trastuzumab 2 mg/kg/wk vs. 4 mg/kg/wk	30/114 (26)	> 12 mnd 57% bij 12 mnd	3,8 vs. 3,5 mnd	24,4 mnd (25 vs. 23 ns)	Primaire behandeling (eerstelijng gemetastaseerd) Behandeling tot PD
4. Seidman 2001	Trastuzumab 2 mg/kg/wk Paclitaxel 90 mg/m ² /wk	54/95 (61)	7 mnd	25 wk	n.v.t.	0-1 lijnen eerder chemotherapie Vergelijking tussen FISH en immunohistochemie vs. respons
5. Burstein 2003	Trastuzumab 2 mg/kg/wk Paclitaxel 175 mg/m ² /3 wk	30/40 (75)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Neo-adjuvant, dan: OK en adjuvant AC ECD bij 25% verhoogd
6. Burstein 2003	Trastuzumab 2 mg/kg/wk Vinorelbine 25 mg/m ² /wk	37/54 (68)	38% na 1 jaar	5,6 mnd	45 wk	Geen (eerstelijng palliatieve chemotherapie)
7. Esteva 2002	Trastuzumab 2 mg/kg/wk	19/30 (63)	22 wk	Na eerstelijng 34 wk	Na 1 jaar 90%	ECD+ 76% respons
		3+ = 16/24 (67)		Na > eerstelijng 16 wk	Mediaan 77 wk	ECD- 33% respons
8. Pegram 1998	Docetaxel 35 mg/m ² /wk Trastuzumab 100 mg/wk Cisplatine 75 mg/m ² Q 4 wk	9/34 (24)	5,3 mnd	Niet vermeld	Niet vermeld	Alle eerder chemotherapie
9. Loesch 2002	Trastuzumab 2 mg/kg/wk Paclitaxel 100 mg/m ² /wk Carboplatine AUC 2/wk	59/95 (62)	13,3 mnd	4,8 mnd	16 mnd	61/95 (63%) eerder chemotherapie
10. Gori 2004	Trastuzumab 2 mg/kg/wk	14/25 (56)	10,4 mnd	8,6 mnd	Te vroeg	19 (76%) eerder chemotherapie voor M+
	Paclitaxel 60-90 mg/m ² /wk					2 patiënten hartfalen
11. Tedesco 2004	Trastuzumab 2 mg/kg/wk Docetaxel 35 mg/m ² /wk	13/26 (50) 3+ 12/19 (63)	n.s.	12,4 mnd	22,1 mnd	12 nooit chemotherapie Slechts 4 alleen voor M+ 21 nooit doxorubicine

Afkortingen

AUC = area under the curve. ECD = circulerend *extracellular domain* (van Her2/neu). M+ = metastasen.

Literatuur trastuzumab

- Baselga J et al. 'Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer'. *Semin Oncol* 1999;26:78-83.
- Cobleigh MA et al. 'Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease'. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
- Vogel CL et al. 'Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer'. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- Seidman AD et al. 'Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification'. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-95.
- Burstein HJ et al. 'Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study'. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.
- Burstein HJ et al. 'Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer'. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.
- Esteva FJ et al. 'Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer'. *J Clin Oncol* 2002; 20:1800-8.

Aromataseremmers na tamoxifen

Recentelijk werd in deze rubriek de studie van Goss et al besproken, waarin de waarde van 5 jaar letrozol na 5 jaar tamoxifen als adjuvante therapie bij post-menopauzale vrouwen met borstkanker werd nagegaan. Omdat deze studie bij een geplande interim-analyse een gering maar significant verschil in ziektevrije overleving toonde ten gunste van de behandelde groep na een mediane follow-up van 2,4 jaar, werd de code verbroken. Op dat moment had slechts een paar procent van de vrouwen daadwerkelijk 5 jaar letrozol (dan wel placebo) gebruikt. Een uitspraak over verschil in *overall survival* of lan-

getermijntoxiciteit kon op dat moment nog niet worden gedaan. De commissie BOM was dan ook van oordeel dat er vooralsnog geen plaats was voor behandeling met letrozol na 5 jaar tamoxifen (*Medisch Oncologie* 1, februari 2004).

EXEMESTAAN

Inmiddels is opnieuw een artikel verschenen waarin een aromataseremmer wordt toegevoegd na 2 tot 3 jaar tamoxifen in de adjuvante setting. In de International Exemestane Study onderzochten

Coombes et al bij post-menopauzale vrouwen of sequentiële behandeling met tamoxifen en exemestaan (switch na 2 tot 3 jaar tamoxifengebruik, totale behandelduur van 5 jaar) beter was dan conventionele behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar. Het betrof een dubbelblinde gerandomiseerde studie waarin ziekenhuizen uit 37 landen deelnamen. De inclusie verliep van februari 1998 tot februari 2003. In totaal werden 4.247 vrouwen in de studie opgenomen. De belangrijkste karakteristieken van de vrouwen in deze studie staan in tabel 1. Opmerkelijk is dat bij een aanzienlijk percentage van de vrouwen de hormoonreceptorstatus niet bekend was. Een verschil in samenstelling van de beide groepen was er overigens niet.

Bij een geplande interim-analyse werd na een follow-up periode van 30,6 maanden een significant verschil gevonden in ziektevrije overleving (zie tabel 1). In de exemestaangroep werden 183 events geregistreerd, in de tamoxifengroep 266. Dit kwam neer op een absoluut verschil in ziektevrije overleving van 4,7 procent 3 jaar na randomisatie. Metastasering op afstand werd bij 114 vrouwen in de exemestaangroep en bij 174 vrouwen in de tamoxifengroep vastgesteld. Voorts werd een niet-significant verschil in het optreden van andere maligniteiten (met name long-, gastro-intestinaal- en endometriumcarcinoom) gevonden ten nadele van de tamoxifengroep. Ondanks deze verschillen in ziektevrije overleving werd geen verschil in *overall survival* gevonden. In de tamoxifengroep werden meer trombo-embolische complicaties (2,4

vs. 1,3 procent), gynaecologische symptomen (9,0 vs. 5,8 procent), vaginaal bloedverlies (5,5 vs. 4,0 procent) en kramp (4,4 vs. 2,8 procent) gemeld, in de exemestaangroep meer artralgie (5,4 vs. 3,6 procent) en diarree (4,3 vs. 2,3 procent). Ook was in de exemestaangroep iets vaker sprake van osteoporose (7,4 vs. 5,7 procent).

BESPREKING

Nadat de superioriteit van aromataseremmers als palliatieve behandeling bij post-menopauzale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom is vastgesteld, komen er nu meer studies waarin het effect van aromataseremmers in de adjuvante setting wordt vergeleken met dat van tamoxifen. In de ATAC-studie is aangetoond dat de ziektevrije overleving na 5 jaar anastrozolgebruik beter is dan na tamoxifengebruik. Het risico op langetermijncomplicaties, die afbreuk kunnen doen aan het gunstige effect op de ziektevrije overleving, is nog niet duidelijk. Het gebruik van aromataseremmers gaat gepaard met een toegenomen risico op osteoporose en leidt tot een ongunstiger lipidenprofiel dan tijdens het gebruik van tamoxifen. In hoeverre bisfosfonaten en cholesterolverlagende middelen hier bescherming kunnen bieden, is nog niet duidelijk.

SAMENVATTING

De studies van Goss et al (5 jaar adjuvant tamoxifen al dan niet gevolgd door 5 jaar letrozol) en Coombes et al (2 tot 3 jaar adjuvant tamoxifen gevolgd door exemestaan versus 5 jaar tamoxifen) zijn beide gepubliceerd op het moment dat een geplande interim-analyse een significant verschil in ziektevrije overleving toonde. In de eerste studie had slechts 8 procent van de vrouwen de behandeling daadwerkelijk afgerond en bij de tweede studie had meer dan 90 procent van de vrouwen de behandeling voltooid. In beide gevallen lijkt de follow-up te kort om al een overlevingsvoordeel te kunnen verwachten. In hoeverre het gunstige effect op ziektevrije overleving zich zal vertalen in een overlevingsvoordeel, en of de gunstige effecten ten aanzien van de borstkanker tegen mogelijke langetermijncomplicaties zullen opwegen, is nog niet te bepalen. Beide studies beloven echter, evenals de ATAC-studie, een betekenisvolle rol voor aromataseremmers in de adjuvante setting bij post-menopauzale vrouwen met borstkanker.

CONCLUSIE

Door de verschillen in studieopzet (monotherapie of sequentiële behandeling, duur van behandeling, het gebruik van aromataseremmers met een verschillend werkingsmechanisme) en de korte follow-up kan op dit moment nog geen advies over het gebruik van aromataseremmers in de adjuvante setting worden geformuleerd.

8. Pegram MD et al. 'Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment'. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
9. Loesch D et al. 'Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer'. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-64.
10. Gori S et al. 'Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer'. *Br J Cancer* 2004; 90:36-40.
11. Tedesco KL et al. 'Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2/3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial'. *J Clin Oncol* 2004;22:1071-7.
12. Slamon DJ et al. 'Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2'. *N Engl J Med* 2001;15:783-92.

Tabel 1. Karakteristieken International Exemestane Study

Patiëntkarakteristieken	Exemestaan	Tamoxifen
Aantal patiënten	2.362	2.380
Leeftijd (jaar)	63,4	63,2
ER pos (%)	81	81
ER ? (%)	17	16
ER - (%)	1,1	1,4
N - (%)	51	51
N > 4 (%)	13	14
Adjuvant chemotherapie (%)	32	32

Coombes RC, Hall E, Gobson LJ, et al. 'A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer'. *N Engl J Med* 2004;350:1081-93

Resultaten	Exemestaan	Tamoxifen	Vershil
Totaal	183	266	83*
Recidief			
Lokaal	21	33	12
Afstand	114	174	60*
Contralateraal	9	20	11*
Andere maligniteiten	27	53	26*
Overleden	93	106	13
Mammacarcinoom	54	67	
Overige carcinomen	6	10	
Overige oorzaken	33	29	

* p < 0,05

Literatuur aromataseremmers

1. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. 'A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer'. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.

Zoledronaat bij patiënten met hormonaal-refractaire prostaatkanker

De gevolgen van botmetastasen bij patiënten met hormonaal-refractaire prostaatkanker – zoals pijn, pathologische fracturen en myelumcompressie – zijn een groot probleem. Effectieve preventie van skeletmetastasen is helaas nog niet goed mogelijk. De verwachting was dat een parenteraal bisfosfonaat zoals zoledronaat de mogelijkheid zou bieden om dit probleem te voorkomen.

PATIËNTEN EN METHODEN

In de studie van Saad et al [1] wordt het effect van zoledronaat bij een representatieve groep patiënten bestudeerd. 643 patiënten met skeletmetastasen van een hormonaal-refractair prostaatcarcinoom werden gerandomiseerd in drie armen met respectievelijk 4 en 8 mg zoledronaat of placebo. Omdat bleek dat 8 mg zoledronaat teveel renale toxiciteit veroorzaakte (tubulusschade met nefrotisch syndroom), werd de dosering tijdens de studie teruggebracht tot 4 mg; ongeveer 76 procent van deze groep kreeg wel 8 mg volgens plan. De geplande studieduur bedroeg 15 maanden, doch het merendeel van de patiënten viel reeds tijdens de studie uit door progressie van ziekte of onvoldoende effect (> 60 procent). De behandeling bestond uit een infuus van zoledronaat (of placebo) als 15 minuten durend infuus eens per 3 weken. Het primaire eindpunt van de studie was het aantal zogenoemde *skeletal-related events*: fracturen, noodzaak tot bestraling of chirurgie, of het optreden van myelumcompressie.

RESULTATEN

Het aantal SRE's in de 4 mg-groep was lager dan in de placebogroep: 33 vs. 44 procent (verschil: 11 procent, $p < 0,021$). Ook de mediane tijd tot het optreden van het eerste SRE was 99 dagen langer dan in de placebogroep: 321 dagen vs. 420 dagen (= het einde van de behandeling na 15 maanden, mediane waarde net niet bereikt). Merkwaaardig was echter dat deze verschillen veel minder uitgesproken waren in de 8/4 mg-groep: 38 procent SRE (verschil: 5 procent, n.s.) en een mediane duur tot het eerste SRE 363 dagen (verschil met placebo: 42 dagen, n.s.). Het grootste verschil tussen beide armen lag in het aantal wervelfracturen: respectievelijk 3,7 vs. 7,7 vs. 8,2. Het verschil in overige SRE's was niet-significant.

BESPREKING

Het ontbreken van een significant effect in de groep met de hoogste dosis zoledronaat roept vragen op over de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten. Ondanks een verschil in metabole skeletparameters, zoals N-telopeptide excretie en bot-alkalische fosfatase, werd er geen verschil in pijnscores waargenomen. Ook de kwaliteit-van-levenmetingen toonden geen significant verschil tussen de drie groepen.

BIJWERKINGEN

De neveneffecten van zoledronaat bestonden vooral uit de bekende verschijnselen van IV-bisfosfonaten, zoals koorts (voor 4 mg, 8 mg en placebo respectievelijk in 20, 22 en 13 procent), myalgie (25, 24 en 18 procent) en misselijkheid in de hoge dosis (36, 53 en 36 procent). Ook was er meer moeheid (33, 30 en 25 procent) en anemie (26, 27 en 18 procent) naast de bekende nierfunctiestoornissen bij 8 mg zoledronaat, waardoor enkeloedeem optrad (bij 19 én 22 vs. 13 procent) en soms graad 3-4 hypocalciemie (respectievelijk in 2,0 en 1,9 procent).

KOSTEN

Eens per 3 weken: circa $17 \times \text{€ } 273,- = \text{€ } 4.641,-$ per jaar. De kosten van een voorkomen SRE (NNT = 9) bedragen: $\text{€ } 4.641,- \times 9 = \text{€ } 41.769,-$.

CONCLUSIE

Gelet op het geringe verschil in effect (respectievelijk 11 en 5 procent in het optreden van SRE's, met een uitstel van respectievelijk 99 en 42 dagen, met een minder goed resultaat in de meest intensief behandelde groep, naast een ontbreken van verschil in pijnscores en kwaliteit van leven) heeft het gebruik van zoledronaat bij ossaal gemetastaseerd prostaatcarcinoom onvoldoende meerwaarde. De behandeling is bovendien intensief en kostbaar.

Literatuur zoledronaat

1. Saad F et al. 'A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma'. *J Natl Cancer Inst* 2002;19:1458-68.