

### Progressievrije overleving

De mediane progressievrije overleving voor cross-over bedroeg 5,5 versus 2,8 maanden ( $p = 0,001$ ), en was niet afhankelijk van leeftijd, voorgaande cytokinebehandeling, lokalisatie van metastasen of interval sinds diagnose. Objectieve responsen werden slechts gezien in 2 versus 0 procent, maar stabiele ziekte werd gezien bij 78 versus 55 procent ( $p < 0,001$ ). De progressievrije overleving was niet afhankelijk van de subgroepen, zoals leeftijd, risicogroep, aanwezigheid van long- of levermetastasen, dan wel de duur van het vrije interval.

### Bijwerkingen

Het aantal patiënten dat stopte met de behandeling wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (10 versus 8 procent) en dosisreductie vond plaats bij 13 versus 3 procent, meestal wegens hand-voetsyndroom, huiduitslag of gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree. De toxiciteit in de behandelde groep was hoger, met name moeheid (37 versus 28 procent), gewichtsverlies (10 versus 2 procent), diarree (43 versus 13 procent), misselijkheid (23 versus 19 procent), gebrek aan eetlust (16 versus 13 procent), braken (16 versus 12 procent), neuropathie (13 versus 6 procent), huiduitslag (40 versus 16 procent), hand-voetsyndroom (30 versus 7 procent), haaruitval (27 versus 3 procent) en jeuk (19 versus 6 procent).

Ernstige toxiciteit was echter zeldzaam. Wel trad er cardiale ischemie of myocardinfarct op bij 12 versus 2 patiënten. Ook bloedingen werden vaker gezien (15 versus 8 procent). Ernstige bloedingen werden gezien bij 3 versus 2 procent. Febriele neutropenie of trombopenie traden niet op. Wel ontstond hypertensie bij 17 versus 2 procent van patiënten, die matig tot ernstig was bij respectievelijk 10 en 4 procent. Opname was noodzakelijk bij 34 versus 24 procent van de patiënten, met fatale afloop voor 10 versus 6 procent van de patiënten, met name ten gevolge van cardiale ischemie of myocardinfarct.

### Laboratoriumafwijkingen

Laboratoriumafwijkingen betroffen lymfopenie bij 13 versus 7 procent, laag fosfaat bij 13 versus 3 procent en verhoogd lipase bij 12 versus 7 procent. Dit ging zelden gepaard met klinische symptomen.

### Bespreking

Sorafenib laat een aantal bijwerkingen zien, die leidden tot onderbreking van behandeling (21 procent), dosisreductie (13 procent) en staken van de behandeling (10 procent). Geregeld optredende bijwerkingen waren diarree, misselijkheid, huiduitslag en hand-voetsyndroom, naast hypertensie. Bij 34 procent van de patiënten was opname aangewezen wegens bijwerkingen versus 24 procent in de placebogroep. De gevonden winst in progressievrije overleving is beperkt, terwijl een overlevingsvoordeel niet kon worden aangetoond. Dat is deels mogelijk ten gevolge van het toestaan van cross-overbehandeling bij 24 procent van de patiënten na de eerste interim-analyse. Behandeling lijkt bij een aanzienlijk deel van de patiënten wel te kunnen leiden tot ziektestabilisatie, waarbij op CT-beelden vaak sprake lijkt te zijn van tumornecrose, zonder een meetbare afname van de omvang van de afwijkingen. Een tweede studie met een gelimiteerd aantal patiënten in de eerstelijnssetting met overleving als einddoel werd echter voortijdig gesloten wegens het ontbreken van een significant effect (*data on file*).

### Samenvatting

De nieuwe VEGF-TKI's sorafenib en sunitinib lijken van waarde te zijn bij de behandeling van het gemetastaseerde heldercellige niercelcarcinoom, waarbij sunitinib toxischer – maar wel effectiever – lijkt te zijn dan interferon-alfa in de eerstelijns, en sorafenib in de tweede-

lijn kan leiden tot ziektestabilisatie van beperkte duur. Beide middelen hebben aanzienlijke bijwerkingen, met als meest ernstige bijwerking graad 3 hypertensie die behandeling behoeft in omstreeks 10 procent. Interferon-alfa kan bij een klein aantal patiënten tot langdurige remissies leiden, hetgeen bij deze nieuwe middelen nog niet duidelijk is. Ook het effect van interferon-alfa na toepassing van deze middelen is nog grotendeels onbekend.

Door de Werkgroep Immunotherapie Nederland-Oncologie (WIN-O) zijn adviezen opgesteld voor de toepassing van beide middelen in relatie tot behandeling met interferon-alfa (zie pagina 46). Het vaststellen van een remissie onder deze TKI's is niet altijd eenvoudig. Het is evident dat ook gezien de bijwerkingen de toepassing van beide middelen onder deskundige supervisie van een internist-oncoloog dient te geschieden, met geregelde controles en zo nodig dosering-aanpassing.

### Kosten sorafenibbehandeling

De kosten van sorafenib bedragen omstreeks 5.670 euro per behandelcyclus van 6 weken – dat wil zeggen: 44.692 euro voor 11 maanden behandeling.

### Conclusie

In deze setting, de tweedelijnsbehandeling na voorgaande immunotherapie, heeft sorafenib beperkte meerwaarde wat betreft progressievrije overleving (verschil van 2,7 maanden ten opzichte van *best supportive care*, zonder aantoonbaar effect op de totale overleving).

## De plaats van DCF bij het vergevorderd maagcarcinoom

In een recente studie van Van Cutsem E et al [1], uitgevoerd bij 457 patiënten met vergevorderd maagcarcinoom in relatief goede conditie, werd een combinatie van docetaxel toegevoegd aan cisplatine en 5FU (DCF: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/dag x 5, eens per 3 weken) vergeleken met een hogere dosis cisplatine + 5FU (CF: cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dag x 5, eveneens per 3 weken). De experimentele arm (DCF) resulteerde in een significant hogere respons (37 versus 25 procent;  $p = 0,01$ ) en een significant langere tijd tot progressie (mediaan 5,6 versus 3,7 maanden;  $p \leq 0,001$ ). De overleving was slechts iets, maar wel significant beter (mediaan 9,2 versus 8,6 maanden;  $p = 0,02$ ). De DCF-behandeling was echter relatief toxisch, waarbij met name meer febriele neutropenie werd gezien (29 versus 12 procent;  $p < 0,05$ ).

De commissie BOM concludeert dat DCF- in vergelijking met CF-behandeling relatief toxisch is, zonder belangrijke (overlevings)winst. DCF-behandeling biedt geen voordelen boven de – in Nederland – gangbare behandeling met epirubicine-cisplatine-5FU (ECF) of met epirubicine-cisplatine-capecitabine (ECC) bij patiënten in goede conditie, en vormt dus geen aanleiding om dit beleid te wijzigen [1-3]. 6 cycli DCF (mediaan) resulteert in een meerprijs van plusminus 9.600 euro per patiënt, nog afgezien van de kosten van ziekenhuisopnamen in verband met neutropene koorts en (secundaire) groeifactorprofylaxe.

### Conclusie

De toevoeging van docetaxel aan een standaardschema met cisplatine/5FU heeft slechts geringe meerwaarde en biedt geen voordeel in vergelijking met de momenteel gebruikelijke standaardbehandelingen.

**Referenties maagcarcinoom**

1. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
2. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
3. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.

## Carboplatine plus gemcitabine versus carboplatine alleen bij recidief van ovariumcarcinoom

Hoewel de eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom vaak effectief is, treedt bij een meerderheid van de behandelde patiënten een tumorrecidief op. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen platinumgevoelige en platinumresistente ziekte. Bij patiënten met een platinumgevoelig recidief van ovariumcarcinoom is in de ICON4-studie [1] aangetoond dat gecombineerde behandeling met platinum en paclitaxel betere resultaten geeft dan behandeling met platinum alleen. Bij veel vrouwen is echter – ten gevolge van de eerdere behandeling – sprake van neurotoxiciteit, hetgeen (her)behandeling met paclitaxel onaantrekkelijk maakt. In de studie van Pfisterer et al [2] is nagegaan of toevoeging van het niet-neurotoxische gemcitabine ook verhoogde effectiviteit geeft ten opzichte van behandeling met platinum alleen. Binnen deze studie zijn 356 vrouwen met platinumgevoelig recidief van ovariumcarcinoom gerandomiseerd tussen behandeling met carboplatine alleen (AUC = 5) of carboplatine (AUC = 4) in combinatie met gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 8) eens per 3 weken. Platinumgevoeligheid werd gedefinieerd op grond van een eerdere respons op platinumbevattende behandeling en een progressievrij interval van ten minste 6 maanden. Stratificatie vond plaats op grond van het platinumvrij interval (6-12 versus > 12 maanden: 40 versus 60 procent), eerdere behandeling met paclitaxel (70 versus 30 procent) en wel of geen meetbare ziekte. Primair eindpunt van de studie was de progressievrije overleving. Secundaire eindpunten waren responspercentage, responsduur, totale overleving, kwaliteit van leven en toxiciteit.

In beide groepen werden mediaan 6 (0-10) kuren toegediend. Op grond van hematologische toxiciteit vond dosismodificatie plaats. Hierdoor bedroeg de dosisintensiteit in de monotherapie-arm vrijwel 100 procent. In de combinatiebehandeling was de dosisintensiteit van carboplatine hoog (96 procent), maar van gemcitabine lager (dag 1: 92 procent; dag 8: 63 procent). De voornaamste uitkomsten van de studie zijn samengevat in tabel 1.

Het verschil in toxiciteit betrof met name de hematologische parameters. Er was toename van graad 3 neutropenie (12 versus 70 procent), echter zonder grote toename in febrile neutropenie (0 versus 1,1 procent). In beide groepen werd slechts weinig neuropathie graad > 2 gezien (4,5 versus 5,1 procent). Bij multivariate analyse werd alleen een verschil gevonden tussen mono- of combinatiebehandeling (*hazard ratio*: 0,71,  $p < 0,05$ ), en tussen een platinumvrij interval 6-12 of > 12 maanden (*hazard ratio*: 0,69,  $p < 0,05$ ).

Samengevat leidt combinatiebehandeling met carboplatine plus gemcitabine bij vrouwen met een platinumgevoelig ovariumcarcinoom tot een verlenging van het progressievrij interval met 2,8 maanden en een hoger responspercentage, dan behandeling met carboplatine alleen. De totale overleving neemt daarbij niet toe, hetgeen de auteurs toeschrijven aan verschillende vervolgbehandelingen in de derdelijn. De studie was er niet op gericht en te beperkt van omvang om een overlevingsverschil te kunnen aantonen. Het verschil in toxiciteit betrof vooral hematologische parameters. Er was geen verschil in kwaliteit van leven. Vergelijking met de resultaten van de ICON4-studie is niet goed mogelijk, onder andere omdat de patiënten in die studie vaker een platinumvrij interval van meer dan 2 maanden hadden – daarvan was sprake bij 70 procent van de patiënten.

**Commentaar**

Combinatiebehandeling met carboplatine plus gemcitabine lijkt minder neurotoxiciteit te geven dan de combinatie carboplatine-paclitaxel. Een vergelijking met de effectiviteit van carboplatine-paclitaxel als tweedelijnsbehandeling in deze patiëntengroep is op grond van deze studie echter niet mogelijk. In geval van resterende neurotoxiciteit na eerdere behandeling met paclitaxel lijkt carboplatine-gemcitabine een goed alternatief. De kosten van 6 kuren monotherapie carboplatine AUC-5 bedragen circa 2.400 euro. De kosten van 6 kuren carboplatine AUC-4 en gemcitabine bedragen circa 6.000 euro.

**Conclusie**

Gemcitabine in combinatie met carboplatine als tweedelijnsbehandeling bij vrouwen met een platinumgevoelig recidief van ovariumcarcinoom leidt tot een hoger responspercentage en een langer progressievrij interval dan behandeling met carboplatine alleen, en heeft derhalve meerwaarde. In geval van resterende neurotoxiciteit na eerdere behandeling met paclitaxel lijkt carboplatine plus gemcitabine een goed alternatief.

**Referenties ovariumcarcinoom**

1. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 Trial. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. *Lancet* 2003;361:2099-106.
2. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-707.

	Carboplatine	Carboplatine-gemcitabine	Hazard ratio
Aantal patiënten	178	178	
Progressievrije overleving (mnd)	5,8	8,6 ( $p < 0,05$ )	0,72 ( $p < 0,05$ )
Responspercentage (%)	30,9	47,2 ( $p < 0,05$ )	
Complete respons (%)	6,2	14,6	
Totale overleving (mnd)	17,3	18,0	0,96

**Tabel 1.** Voornaamste uitkomsten studie Pfisterer et al [2].