

Cisplatine en gemcitabine bij het irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom

Galwegcarcinomen zijn een relatief zeldzame maligniteit, met een incidentie van omstreeks 500 diagnoses op jaarbasis. Ze worden onderverdeeld in galblaas-, galweg- en periampullaire carcinomen. De behandelmogelijkheden zijn de afgelopen jaren niet wezenlijk veranderd; chirurgische resectie is de enige behandeling die een kans op curatie geeft. De 5-jaarsoverleving na in opzet curatieve resectie varieert tussen 25 en 50 procent.

Galwegcarcinomen presenteren zich vaak met obstructie icterus en bevinden zich dan meestal in een lokaal irresectabel of gemetastaseerd stadium. Bij een lokaal irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom heeft chemotherapie lang een bescheiden rol gespeeld. Op 5-fluorouracil gebaseerde behandelingschema's vormden de basis, waarbij een responskans van omstreeks 25 procent werd gemeld. Combinaties van 5-fluorouracil met cisplatine, doxorubicine, epirubicine, hydroxyurea of methotrexaat leverden geen significant hogere responskans op dan behandeling met 5-fluorouracil alleen. Capecitabine en docetaxel toonden in fase-II-studies veelbelovende resultaten die tot op heden niet in fase-III-studies zijn bevestigd. Gemcitabine als referentiebehandeling van het lokaal gevorderd en gemetastaseerde pancreascarcinoom heeft geleid tot diverse studies bij de behandeling van galwegcarcinomen. Standaardbehandeling, *fixed-dose rate* infusie of intra-arteriële toedieningschema's lieten geen verschil in effectiviteit zien.

Synergie cisplatine en gemcitabine

Preklinische gegevens duiden op synergie tussen cisplatine en gemcitabine. Aangezien bij de behandeling van diverse andere tumoren (longcarcinoom, hoofdhalscarcinoom, blaascarcinoom) succesvol gebruik wordt gemaakt van deze combinatie, verrichtten Valle et al een gerandomiseerde fase-II-studie (ABC-01-studie) bij patiënten met een

cytologisch of histologisch bewezen irresectabel galwegcarcinoom, waarbij de combinatie van cisplatine en gemcitabine werd vergeleken met gemcitabine-monotherapie [1]. In deze studie werden tussen februari 2002 en maart 2004 86 patiënten afkomstig uit 15 centra gerandomiseerd tussen een combinatiebehandeling met cisplatine en gemcitabine (42 patiënten) en gemcitabine-monotherapie (44 patiënten). Er waren geen verschillen in de baselinekarakteristieken tussen de behandelgroepen en er bestond een evenredige verdeling tussen galblaascarcinoom, galwegcarcinoom en periampulair carcinoom in beide behandelgroepen.

De behandeling bestond uit cisplatine 25 mg/m² gevolgd door gemcitabine 1.000 mg/m² op dag 1 en 8 van een 21-daags schema, dan wel gemcitabine 1.000 mg/m² op dag 1, 8 en 15 in een 28-daags schema. Patiënten werden maximaal 24 weken behandeld. Het primaire eindpunt van deze studie was progressievrije overleving na 6 maanden. Dit eindpunt werd gekozen omdat responseevaluatie vaak moeilijk is bij galwegcarcinomen. Beide behandelprogramma's waren goed te verdragen met een herkenbaar bijwerkingenprofiel met significant meer moeheid in de cisplatine-gemcitabine-arm. In totaal 67 patiënten waren evalueerbaar voor respons, waarbij 10 van de 36 patiënten in de cisplatine-gemcitabine-arm en 7 van de 31 patiënten in de gemcitabine-arm een partiële respons hadden. Analyse van het primaire eindpunt (progressievrije overleving na 6 maanden) toonde dat 57,1 procent (95% CI: 41,0-70,3) van de patiënten in de cisplatine-gemcitabine-arm en 45,5 procent (95% CI: 30,5-59,3) van de patiënten in de gemcitabine-arm dit eindpunt haalden. Deze gegevens hebben geleid tot een uitbreiding van de ABC-01-studie (fase II) tot de ABC-02-studie (fase III), waarbij in een gerandomiseerde setting beide behandelingen met elkaar werden vergeleken, met als primair eindpunt totale overleving [2].

ABC-02-studie

In de ABC-02-studie werden tussen februari 2002 en oktober 2008 410 patiënten afkomstig uit 37 centra 1:1 gerandomi-

seerd (204 patiënten cisplatine en gemcitabine, 206 patiënten gemcitabine-monotherapie). De 86 patiënten uit de ABC-01-studie werden opgenomen in de analyse. Beide behandelgroepen waren goed vergelijkbaar wat betreft demografische gegevens, ziektekenmerken, performancestatus en eerdere behandelingen. De mediane behandelduur in de cisplatine-gemcitabinegroep was 21 weken en in de gemcitabinegroep 14 weken, waarbij de meeste patiënten stopten in verband met ziekteprogressie.

Responsbeoordeling was mogelijk bij 303 patiënten. Tumorcontrole (gedefinieerd als ziektestabilisatie of een partiële dan wel complete respons) werd gevonden bij 81,4 procent in de cisplatine-gemcitabinegroep en 71,4 procent in de gemcitabinegroep (P = 0,049). De mediane progressievrije overleving was 8,0 maanden (95% CI: 6,6-8,6) in de cisplatine-gemcitabinegroep en 5,0 maanden (95% CI: 4,0-5,9) in de gemcitabinegroep (HR 0,63; P < 0,001).

De mediane follow-up was 8,2 maanden. Nadat 327 van de 410 patiënten waren overleden, bleek de mediane overleving 11,7 maanden (95% CI: 9,5-14,3) te zijn in de cisplatine-gemcitabinegroep en 8,1 maanden (95% CI: 7,1-8,7) in de gemcitabinegroep (HR: 0,64; P < 0,001).

Beide behandelprogramma's waren goed te verdragen, met een herkenbaar bijwerkingenprofiel zonder significante verschillen in toxiciteit. Er was een niet-significante toename van neutropenie graad 3-4 in de cisplatine-gemcitabinegroep en meer leverfunctiestoornissen graad 3-4 in de gemcitabinegroep (waarschijnlijk gerelateerd aan betere ziektecontrole in de cisplatine-gemcitabinegroep). Een analyse naar kwaliteit van leven werd niet verricht in deze studie.

Bespreking cisplatine en gemcitabine

De ABC-02-studie is het eerste gerandomiseerde fase-III-onderzoek aangaande de behandeling van het irresectabel en gemetastaseerde galwegcarcinoom. De basis hiervoor werd gevormd door de resultaten van een gerandomiseerde fase-II-studie waarbij de combinatie van cisplatine en gemci-

PASKWIL-criteria palliatieve behandeling

Responskans > 20%		-		+
Tijd tot progressie > 6 weken	8,0 vs 5,0 mnd	HR 0,63	p < 0,001	+
Mediane overleving > 6 weken	11,7 vs 8,1 mnd	HR 0,64	p < 0,001	+
Toxiciteit lethaal < 5%				+
Impact behandeling	poliklinisch < 3 dagen			+
Level of evidence	1 fase-III-studie			+

Tabel 1. Resultaten van de ABC-02-studie [2] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

tabine een duidelijke toename van de progressievrije overleving liet zien ten overstaan van gemcitabine-monotherapie. In deze fase-III-studie laat de combinatie van cisplatine en gemcitabine een significante progressievrije en totale overlevingswinst zien: respectievelijk met een HR 0,63 en $P < 0,001$ en HR 0,64, en $P < 0,001$.

Het toxiciteitsprofiel van beide behandelingen was vergelijkbaar. Beide behandelingen werden goed verdragen, met een niet-significante toename van neutropenie graad 3-4 in de cisplatine-gemcitabinegroep en meer leverfunctiestoornissen graad 3-4 in de gemcitabinegroep.

De resultaten laten toegevoegde waarde zien van de combinatie cisplatine en gemcitabine boven gemcitabine-monotherapie bij de behandeling van het irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom. De kosten van 8 kuren cisplatine en gemcitabine bedragen omstreeks 3.400 euro.

Status

De Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen heeft de combinatie cisplatine en gemcitabine voor de behandeling van irresectabel en gemetastaseerd galwegcarcinoom niet beoordeeld.

Conclusie

De combinatie van cisplatine en gemcitabine heeft toegevoegde waarde voor de behandeling van patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom.

Referenties

1. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study; The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009;101(4):621-7.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362(14):1273-81.