

TRASTUZUMAB BIJ GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM

HER2 (synoniem voor c-erbB2/neu) is een tyrosinekinasemembraanreceptor, die na fosforylering leidt tot RNA-transcriptie en celgroei. HER2 blijkt een belangrijke rol te spelen in het biologische gedrag van het mammacarcinoom.

Overexpressie van HER2 bij 20-25 procent van de patiënten met een mammacarcinoom heeft geleid tot de ontwikkeling van het monoclonaal antilichaam trastuzumab (Herceptin). Data van Cobleigh et al (1) betreffende enkelvoudige toediening van trastuzumab laten zien dat bij 222 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die al met één of twee chemotherapieschema's waren behandeld, een objec-

tieve respons van 15 procent verkregen werd en bij ongeveer 30 procent van de patiënten stabiele ziekte (na externe review van de gemeten respons). De mediane responsduur bedroeg 9,1 maanden en de mediane overleving 13 maanden.

VERGELIJKEND ONDERZOEK

Recent is een grote, multicenter, gerandomiseerde fase III-studie gepubliceerd, die de basis vormt voor deze beoordeling (4). Het doel van de studie was om de effectiviteit en veiligheid te onderzoeken van trastuzumab gecombineerd met chemotherapie versus chemotherapie alleen bij 469 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Chemotherapie bestond uit adriamycine/cyclofosfamide of paclitaxel bij

eerder met anthracycline behandelde patiënten. 25 procent van de tumoren was 2+ in een immuunhistochemische HER2-test. Er waren geen significante verschillen tussen de beide groepen en de helft van de patiënten was oestrogeen-receptornegatief. Een aantal resultaten van de studie is weer gegeven in de tabel. Er is sprake van een significant verschil in mediane responsduur (3 maanden), tijd tot progressie (2,6 maanden) en mediane overleving (4,8 maanden) in het voordeel van de gecombineerde behandeling met trastuzumab (zie tabel). Hoewel er in de studieopzet geen sprake was van een *cross-over design*, is 65 procent van de chemotherapie-groep nadien alsnog met trastuzumab behandeld.

TOXICITEIT

De bijwerkingen van trastuzumab (koorts, koude rillingen, hoofdpijn, huiduitslag) zijn vrij mild en worden vooral gezien na de eerste infusie, terwijl maar zelden anafylactische reacties optreden. Ernstiger zijn de cardiale complicaties (cardiomyopathie), die met name worden gezien in combinatie of na behandeling met anthracyclines. Bij deze laatste subgroep trad met trastuzumab bij 16 versus 3 procent van de patiënten zonder trastuzumab NYHA-klasse 3-4 hartfalen op, dat slechts ten dele medicamenteus te verbeteren was en blij-

vend bleek bij 6 procent van de aldus behandelde patiënten. Bij de antracyclinegroep betrof dit 39 versus 11 patiënten, en in de paclitaxelgroep slechts 12 versus 1 patiënt. 44 van de 63 patiënten met NYHA-klasse 3-4 hartfalen werd medicamenteus behandeld. Er trad verbetering van de cardiale functie op bij 33 patiënten, stabilisatie bij 5, toename bij 4 en overlijden van 1 patiënt in elke behandelarm. Er was een toename van infecties (47 versus 29 procent), deels door gebruik van implanteerbare centrale catheters (14 maal). De behandeling bij 25 patiënten, namelijk 19 na AC en 6 na paclitaxel (10 procent van het totale aantal) moest worden gestaakt wegens overmatige toxiciteit van trastuzumab.

Twee recente artikelen laten zien dat er geen cardiotoxiciteit werd gevonden bij patiënten die voordien cumulatief minder dan 240 mg/m² doxorubicine hadden ontvangen met een LVEF > 50 procent bij aanvang van de behandeling met trastuzumab (5, 6).

Trastuzumab voldoet aan de meeste Paskwil-criteria, behoudens het vereiste verschil van 20 procent in éénjaarsoverleving en de blijvende cardiotoxiciteit bij 6 procent van alle patiënten bij combinatie met anthracyclines. De resultaten van trastuzumab met anthracyclines betreffen de eerste behandeling bij gemetastaseerde ziekte, terwijl de paclitaxel-

Paskwil-criteria	Uitkomst (verschil) Slamon 2001 (4)	Goed
Palliatief		
- Respons	50 vs 32% = 18%	≥ 20%
- Responsduur	9,1 vs 6,1 mnd = 3 mnd	≥ 6 wk
- TTP	7,4 vs 4,6 mnd = 2,6 mnd	≥ 6 wk
Overleving*		
- Mediaan	25,1 versus 20,3 mnd = 4,8 mnd	≥ 6 wk
- Na 1 jaar	33 versus 22% = 11%	≥ 20%
Specifieke bijwerkingen	Het overgrote deel van de totale sterfte in de studie (95%) werd veroorzaakt door de maligne aandoening zelf. Hartfalen trad op tijdens AC + of - trastuzumab bij 27 versus 8% (verschil 19%), en met paclitaxel (P) + of - trastuzumab bij 13 versus 1% (verschil 12%). Bij 25 patiënten (10%, 19 na AC en 6 na P) moest de behandeling met trastuzumab worden gestaakt wegens overmatige (cardio)toxiciteit. 6% van de patiënten had blijvende cardiale functiestoornissen. Er was een verschil van 18% (47 vs 29%) in infecties. > 75% infecties waren luchtweginfecties. Er waren ook 14 intraveneuze catheterinfecties waarvoor opname, maar het optreden van bewezen sepsis was gelijk verdeeld over beide groepen.	< 5% < 25% < 10%
Kwaliteit van leven	Algemene bijwerkingen (+ of - trastuzumab)	
- PS-respons (WHO/Karnofsky)	Rilligheid 38 vs 8%	≥ 20%
- Stabiele PS, TTP-PS	Koorts 53 vs 29%	≥ 6 wk
	Huiduitslag 31 vs 17%	
	Hoesten 43 vs 26%	
	Dyspnoe 36 vs 25%	
	Er zijn geen nadere gegevens betreffende kwaliteit van leven gepubliceerd.	
Impact van behandeling		
Palliatief		
- Klinisch		≤ 5 dagen
- Poliklinisch	Wekelijks poliklinisch, intraveneus met een aanbevolen observatieduur van twee uur na beëindigen van de infusie met trastuzumab.	≤ 3 dagen
Level of evidence		
Peer reviewed publicaties	Eén gerandomiseerd onderzoek. Slamon 2001 (4).	Eén of meer fase III-studie(s) of meta-analyse
Kosten	f 1645,- per ampul à 150 mg. Dosis 2 mg/kg, dus omstreeks f 1645,- per toediening, de eerste dosis is de dubbele hoeveelheid.	

Trastuzumab gecombineerd met chemotherapie versus chemotherapie alleen bij het gemetastaseerd mammacarcinoom

groep eerder was behandeld met anthracyclines of met hoge doses chemotherapie met perifere stamcelreïfusie (PSCT). Alle patiënten werden behandeld tot het moment van progressie, gemiddeld gedurende 36 weken, hetgeen ongebruikelijk is bij een cytostatische behandeling. Een deel van de patiënten had nog geen palliatieve hormonale behandeling ontvangen. Het is in het algemeen niet te verwachten dat een middel bij toepassing als tweede- of derdelijnsbehandeling eenzelfde effectiviteit zal laten zien. Het betrof patiënten met zowel een 2+ als 3+ HER2-score bij immunohistochemisch onderzoek van het tumorweefsel, en 65 procent van de controlegroep kreeg bij progressie alsnog trastuzumab.

Door de toegenomen cardiotoxiciteit in combinatie met anthracyclines en de onbekende pathofysiologie, lijkt het niet raadzaam om trastuzumab toe te passen in deze combinatie. Er zijn nog te weinig gegevens beschikbaar over combinatie met andere cytostatica dan paclitaxel. Een meerwaarde van trastuzumab als monotherapie aangaande tijd tot progressie en overleving kan niet uit de beschikbare gegevens worden aangegeven, omdat hierover nog slechts fase II-data beschikbaar zijn.

CONCLUSIE EN OVERWEGINGEN

Samenvattend kan worden gesteld dat trastuzumab toegepast in combinatie met paclitaxel meerwaarde heeft bij patiënten met een aangetoonde HER2-receptor in de primaire tumor (immunohistochemische uitslag 3+). Over de optimale methode voor het vaststellen van Her2 positiviteit (door middel van IHC of FISH) bestaat nog geen eenstemmigheid. Er bestaat een discrepantie met de registratietekst, waarin het gebruik van trastuzumab wordt aanbevolen na het toepassen van anthracyclines of een taxoid – dus niet specifiek in combinatie met één van beide. Er bestaan ook andere opties voor de tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom, zodat de plaats van trastuzumab nog niet precies kan worden aangegeven. Geconcludeerd kan worden dat trastuzumab in combinatie met paclitaxel meerwaarde heeft boven behandeling met paclitaxel alleen bij de behandeling van HER-2 (3+) positieve patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Het advies is om voorlopig terughoudendheid in acht te nemen bij de toepassing van trastuzumab als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica dan paclitaxel. De kosten van trastuzumab-behandeling bedragen bij een gemiddelde therapieduur van 18 weken en f 1645,- per kuur f 31.255,- (18 x f 1645,- + eerste kuur dubbele dosis).

Literatuur

1. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D 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, 2639-2644.
2. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2659-2671.
3. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14, 737-744.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001, 344, 783-792.
5. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2722-2730.
6. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of activity by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2587-2595.