

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.