site.print_copyright

licht van de beperkte cardiotoxiciteit en de korte behandelduur, die geheel tijdens de chemotherapieperiode valt.
Het primaire eindpunt en de vraagstelling was echter gericht op het verschil in chemotherapie (docetaxel versus vinorelbine) in de gehele groep van 1.010 patiënten. De periode van ziektevrije overleving was significant langer na docetaxel, ondanks het feit dat het merendeel (circa 60 procent) van de patiënten vanaf het begin slechts 80 in plaats van 100 mg/m^2 docetaxel heeft gekregen. Het geringe aantal patiënten in de HER2/neu-positieve subgroep vormt een beperking, maar dit aantal bleek toch voldoende om een significant verschil aan te tonen. De conclusies betreffende de waarde van trastuzumab zijn daarmee gebaseerd op beperkte data. Als secundair eindpunt moeten deze gegevens vooral worden gezien als hypothesegenererend.
Het is de vraag of, gezien de halfwaardetijd van trastuzumab van 20 weken (!), ook deze omgekeerde volgorde niet tot cardiale risico's leidt. De cumulatieve dosering epirubicine in de 3 kuren FEC bedroeg namelijk slechts 3 x 60 mg/m^2, hetgeen de geringe cardiotoxiciteit deels kan verklaren. Desondanks blijft het effect van trastuzumab in deze studie opmerkelijk. Op dit moment is het echter nog te vroeg om dit regiem te implementeren. Daarvoor is eerst prospectief vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

Conclusie

Het te vroeg om op basis van deze studie de duur van trastuzumab adjuvant terug te brengen naar 9 weken. Wel lijkt het zinvol om het effect van een dergelijk schema te vergelijken met de veel langer durende standaardbehandeling van 1 jaar trastuzumab, zoals die nu gebruikelijk is.

Referentie trastuzumab

1. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. *New Engl J Med* 2006;354:809-20.

Erlotinib en pemetrexed in de tweede- en/of derdelijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom

Longcarcinoom is met jaarlijks 9.000 nieuwe gevallen de derde meest voorkomende tumor in Nederland. Jaarlijks sterven er ook 9.000 mensen aan deze ziekte. Daarmee is dit de tumorsoort met de hoogste sterfte. Het merendeel (80 procent) is niet-kleincellig longcarcinoom, waarbij bij de meeste de ziekte pas wordt vastgesteld in een gevorderd stadium. Sinds de meta-analyse in 1995 is eerstelijns platinumbevattende chemotherapie geaccepteerd als de standaard, waarbij cisplatinum wat overlevingswinst betreft iets effectiever is gebleken dan carboplatine, en waarbij volgens huidig inzicht in de eerstelijn platinum dient te worden gecombineerd met een derdegeneratie cytostaticum (gemcitabine, taxaan of vinorelbine).
Voor de tweedelijn heeft de commissie BOM eerder positief geadviseerd over het gebruik van docetaxel op basis van 2 gerandomiseerde studies, waarbij in één studie docetaxel werd afgezet tegen *best supportive care* met een mediane overlevingswinst voor docetaxel van 2 maanden. Eerdere resultaten met gefitinib in combinatie met chemotherapie waren teleurstellend negatief.
Thans zijn er echter 2 nieuwe middelen voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom geregistreerd. Reden voor de commissie BOM om daarover – wederom in overleg met de NVALT – een advies te formuleren.
Het ene middel betreft erlotinib; een tyrosinekinaseremmer gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Het andere middel betreft pemetrexed; na intracellulaire activatie een remmer van thymidylaatsynthase en glycamide-ribonucleotide-formyltransferase.
In 2005 zijn de resultaten gepubliceerd van de Canadese BR.21 fase III-studie bij 731 patiënten, ingesloten in de periode 2001 tot 2003 [1]. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen erlotinib 150 mg per os per dag en placebo. Het primaire eindpunt betrof totale overleving, met als hypothese dat er een 33 procent toename in mediane overleving ten opzichte van 4 maanden met placebo diende te worden bereikt voor superioriteit (*power*: 90 procent; tweezijdige alfa: 5 procent). Patiëntkenmerken waren goed gebalanceerd, de mediane leeftijd bedroeg 61 jaar, de helft van de patiënten had 1 lijn chemotherapie en de andere helft 2 lijnen chemotherapie gehad. Bij de helft van de patiënten was er sprake van een adenocarcinoom. De meeste patiënten hadden een PS van 1 of 2, en 9 procent had een PS van 3. Er werd een objectieve respons (OR) vastgesteld bij 8,9 procent in de erlotinibgroep en minder dan 1 procent in de placebogroep ($P < 0{,}0001$). Er waren ook meer patiënten met stabiele ziekte (SD): OR + SD bedroeg 44,0 versus 27,5 procent ($P = 0{,}004$). Bij met erlotinib behandelde patiënten was zowel de periode van progressievrije als totale overleving significant langer dan bij met placebo behandelde patiënten: mediaan totale overleving 6,7 versus 4,7 maanden (HR: 0,70; $P < 0{,}001$) en progressievrije overleving 2,2 versus 1,8 maanden (HR: 0,61; $P < 0{,}001$). Met multivariate analyse werd aangetoond dat de kans op respons op erlotinib was gecorreleerd met nooit hebben gerookt, aanwezigheid van adenocarcinoom, Aziatische afkomst en aanwezigheid van EGFR-expressie (immunohistochemisch). Echter: voor overleving was er alleen bij patiënten die nooit hadden gerookt een significante interactie met effectiviteit van erlotinib. Behandeling met erlotinib werd gemakkelijk verdragen. In totaal stopten slechts 5 procent van de patiënten de therapie vanwege bijwerkingen. Bij 19 procent werd de dosis gereduceerd, met name vanwege *rash* (12 procent) en diarree (5 procent). Hierbij wordt opgemerkt dat er voorzichtigheid is geboden bij leverfunctiestoornissen en middelen die op het enzym CYP3A4 ingrijpen. Er was verder geen verschil in kwaliteit van leven. Wel werd met erlotinib het moment van ontstaan van tumorgerelateerde klachten gemiddeld met 1 maand uitgesteld.
De discussie in het *editorial* en de *letters to the editor* betrof twee punten. Het ene betrof de vraag of het wel ethisch is om patiënten geen tweedelijns docetaxel aan te bieden, terwijl dit bij start van de studie wel al bewezen effectief was. De onderzoekers merkten echter op dat de patiënten die slechts met 1 lijn chemotherapie waren behandeld niet in aanmerking waren gekomen voor tweedelijns chemotherapie vanwege een matige performancestatus. Uit de verdeling van patiëntkenmerken komt dit echter in de publicatie niet duidelijk naar voren.
Het tweede punt van discussie betrof het wel of niet selecteren van patiënten op basis van tumor- (EGFR-expressie, gencopiën, mutaties) of patiëntkenmerken. In de BR.21-studie was de kans op respons weliswaar in een multivariate analyse gecorreleerd met een aantal klinische en EGFR-kenmerken, maar bleek alleen 'niet-roken' met overleving te zijn gecorreleerd. Overigens was slechts bij 50 procent van de patiënten de EGFR-expressie bepaald.
De tweede studie betrof een prospectief gerandomiseerde studie voor alleen tweedelijns behandeling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met PS 0-2. Patiënten werden gerandomiseerd tussen

site.print_copyright

Palliatief	Erlotinib vs placebo Shepherd et al NEJM 2005 [1]	Pemetrexed vs docetaxel Hanna et al JCO 2004 [2]
Responskans ≥ 20%	9% vs < 1%	9,1% vs 8,8%
Responsduur ≥ 6 wk	7,9 mnd vs 3,7 mnd	4,6 mnd vs 5,3 mnd
TTP ≥ 6 wk	2,2 mnd vs 1,8 mnd	2,9 mnd vs 2,9 mnd
MST ≥ 6 wk	6,7 mnd vs 4,7 mnd	8,3 mnd vs 7,9 mnd
Bijwerkingen lethaal ≤ 5%	< 1%	5 pt vs 3 pt
Bijwerkingen acuut ernstig ≤ 10%	9%	13% vs 2%
Bijwerkingen chronisch ≤ 10%	< 10%	< 10%
Impact	poliklinisch	IV Q 3 wk
Level of evidence	1 fase III-studie	1 fase III-studie
Kosten	6.550 euro voor 3 mnd	12.900 vs 5.300 euro voor 3 mnd

Shepherd: studie gericht op aantonen van verschil.
Hanna: studie gericht op non-inferioriteit.

Tabel 1. PASKWIL-criteria voor beide studies in tweede- en/of derdelijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom.

3-wekelijks intraveneus pemetrexed of docetaxel [2]. Het betrof een studie om non-inferioriteit voor pemetrexed in vergelijking met docetaxel aan te tonen, waarbij een vermindering in totale overleving van 10 procent of minder voor pemetrexed ten opzichte van docetaxel als acceptabel werd aangenomen. Gebruikelijke profylactische medicatie werd toegepast (prednison tijdens docetaxel; foliumzuur, vitamine B12 en prednison voorafgaand en tijdens pemetrexed). Patiëntkenmerken waren goed gebalanceerd. In beide behandelarmen werden mediaan 4 kuren gegeven (range 1-20 voor pemetrexed en 1-14 voor docetaxel). Hierbij kreeg na pemetrexed 47 procent (vaak docetaxel) en na docetaxel 37 procent van de patiënten nog derdelijns chemotherapie. Bij docetaxel trad er significant vaker febriele neutropenie op (13 versus 2 procent), wat aanleiding gaf tot meer ziekenhuisopnames. Pemetrexed gaf iets vaker een ALT-stijging in het lab, zonder klinische betekenis (0 versus 2 procent). Een en ander gaf echter geen verschil in gerapporteerde kwaliteit van leven. Er was geen verschil in aantal responders: 9,1 procent met pemetrexed en 8,8 procent met docetaxel. Het percentage SD was 45,8 versus 46,4 procent. De curves voor progressievrije en totale overleving waren volkomen overlappend. De belangrijkste resultaten van beide studies zijn samengevat in tabel 1 en afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Beschouwing

Docetaxel was tot voor kort de standaard tweedelijns behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. Eén grote fase III-studie heeft thans voor pemetrexed vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van docetaxel laten zien bij patiënten met een PS ≤ 2 wat betreft responskans, responsduur, progressievrije en totale overleving. Met pemetrexed was de kans op febriele neutropenie wel significant lager (13 versus 2 procent). Hoewel febriele neutropenie een potentieel levensbedreigende aandoening is, is het met de huidige behandelstrategieën (tijdig begin met breedspectrumantibiotica) veel beter hanteerbaar en is een verschil van 11 procent op zich niet doorslaggevend. Bij het maken van een keuze moet ook het verschil in kosten in aanmerking worden genomen.

De tweede studie betrof zowel tweede- als derdelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een PS ≤ 3 en vergeleek erlotinib, een EGRF-tyrosinekinaseremmer, met placebo. Erlotinib liet – evenals docetaxel en pemetrexed – een responspercentage zien van ongeveer 9 procent. Behandeling met erlotinib gaf een mediaan overlevingsvoordeel van 2 maanden. In deze Canadese studie was er wat betreft de respons een correlatie met 'nooit gerookt hebben', 'aanwezigheid van adenocarcinoom' en 'EGFR-expressie'. Wat betreft overleving was alleen 'nooit gerookt hebben' predictief.

De beperkte correlatie van deze patiëntkenmerken met overleving betekent dat er momenteel geen valide methode is om patiënten voor behandeling met erlotinib te selecteren. In het advies zijn daarom de inclusiecriteria van beide studies als leidraad meegenomen. Op dit moment zijn er nog geen resultaten van een directe vergelijking tussen chemotherapie en erlotinib.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom en acceptabele conditie (PS ≤ 2) kan tweedelijns chemotherapie na eerder platinumbevattende chemotherapie worden overwogen. De keuze bestaat dan uit docetaxel of pemetrexed. Beide middelen lieten een vergelijkbare effectiviteit zien, maar minder toxiciteit (febriele neutropenie) voor pemetrexed.

Zowel erlotinib, docetaxel en pemetrexed hebben responspercentages van rond de 8 à 9 procent. Voor erlotinib bestaat een iets breder indicatiegebied, namelijk: als tweede- en derdelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een PS van 0-3. Patiënten voor wie chemotherapie een minder goede optie lijkt, komen in aanmerking voor behandeling met erlotinib. Ook komt erlotinib in aanmerking bij patiënten in redelijk goede conditie na tweedelijns chemotherapie.

Referenties erlotinib en pemetrexed

1. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *N Engl J Med* 2005;353:23-32.
2. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.