

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/m² 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].