

Op basis van in *The Lancet* gepubliceerde resultaten van de ToGA-studie boog de commissie BOM zich over de klinische plaats van toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie bij het lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd maagcarcinoom. In deze uitgave van *Medische Oncologie* rapporteert de commissie over haar bevindingen.

## Toevoeging trastuzumab aan chemotherapie bij het lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd maagcarcinoom

**M**aagcarcinoom is de vierde kankerdiagnose en de tweede kankerdoodsoorzaak wereldwijd. In Nederland wordt 2.000 maal per jaar de diagnose gesteld – het merendeel bij mannen ( $n = 1.250$ ). Jaarlijks sterven in Nederland 1.500 mensen ten gevolge van maagcarcinoom. De meeste patiënten presenteren zich met irresectabele of gemetastaseerde ziekte. Slechts 5 tot 20 procent van deze patiënten overleeft 5 jaar en de mediane overleving van deze groep is minder dan 1 jaar. Combinatiechemotherapie, bestaande uit 5FU en platinumbevattende schema's, hebben meerwaarde boven monotherapie of *best supportive care*, waarbij geen verschil tussen intraveneus 5FU of capecitabine is waargenomen [1]. In toenemende mate zijn er data waaruit blijkt dat de humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2 of ERB2) ook bij maagcarcinoom een belangrijke biomarker en target is voor tumorgroei. Overexpressie van deze receptor is in verschillende studies bij 7 tot 34 procent van de patiënten aangetroffen. Tot op heden zijn er geen overtuigende data die laten zien dat HER2-expressie in het maagcarcinoom een prognostisch kenmerk is.

Trastuzumab, een monoklonaal antilichaam tegen de HER2-receptor, heeft bij het HER2-positief mammacarcinoom een verbetering van de overleving laten zien. In preklinische studies bij het maagcarcinoom heeft trastuzumab ten minste een additief effect laten zien indien toegevoegd aan chemotherapie met capecitabine of cisplatine, dan wel beide middelen gecombineerd.

### ToGA-studie

De ToGA-studie is de eerste grote studie die de waarde van toevoeging van trastuzumab aan combinatiechemotherapie heeft onderzocht [2]. Deze gerandomiseerde fase-III-studie

(open-label en multicentrum) werd uitgevoerd in 24 landen in Azië, Centraal en Zuid Amerika en Europa. Bij mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar met een histologisch bevestigd inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang (GEJ), een ECOG-performance van maximaal 2 en zonder ernstige comorbiditeit werd centraal de HER2-status zowel immunohistochemisch (HerceptTest) als met *fluorescence in situ hybridization* (FISH) bepaald. Omdat er biologische verschillen zijn tussen mamma- en maagcarcinomen, zoals tumorheterogeniteit en het voorkomen van baso(laterale) membraankleuring, werd speciaal voor deze studie een nieuw scoringssysteem ontwikkeld. Deze criteria zijn een modificatie op de criteria, zoals uit de studie van Hofmann naar voren zijn gekomen [3]. Patiënten konden worden geïncludeerd in de studie indien er sprake was IHC3+-positiviteit of indien er sprake was van FISH-positiviteit, ongeacht de IHC-status. De gebruikelijke exclusiecriteria waren van toepassing met uitsluiting van patiënten met een uitgang cardiale ejectiefractie van minder dan 50 procent. Chemotherapie bestond uit cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 gevolgd door continue intraveneuze infusie van 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 (n = 73; 12 procent) of capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen (n = 511; 88 procent). Trastuzumab werd, na een oplaaddosis van 8 mg/kg, driewekelijks herhaald in een dosering van 6 mg/kg tot aan progressie of toxiciteit. Crossover naar trastuzumab bij progressie was niet toegestaan. Primair eindpunt was *overall survival*. Na starten van de studie werd tijd tot progressie als secundair eindpunt toegevoegd en de follow-up van toxiciteit uitgebreid van 4 weken naar 6 maanden. In de statistische analyse werd initieel uitgegaan van een verbetering van de *overall survival* van 7 naar 10 maanden.

Deze werd echter door de Independent Data Monitoring Committee (IDMC) gedurende de studie gewijzigd in een verbetering van 10 naar 13 maanden. Aanleiding hiertoe was een lager dan verwacht aantal events en de uitkomst van de ML17032-trial [4]. De berekende *hazard ratio* (HR) ging hiermee van 0,7 naar 0,77. Om deze verbetering te detecteren in de trastuzumab- en chemotherapiegroep met een power van 80 procent voor een tweezijdige log-ranktest met een alfa van 0,05 waren 460 events nodig bij 584 patiënten.

In totaal 594 patiënten werden geïncludeerd, waarvan 584 patiënten minimaal eenmalig therapie ontvingen en in de analyse zaten. De initiële karakteristieken in beide groepen vertoonden geen verschillen, met uitzondering van voorbehandeling. In de trastuzumab- en chemotherapiegroep had 10 procent eerder chemotherapie gehad (peri-operatief) tegen 5 procent in de groep met chemotherapie alleen (p < 0,0146). De mediane follow-up bedroeg 18,6 maanden in de groep die trastuzumab met chemotherapie kreeg en 17,1 maanden in de groep die alleen chemotherapie kreeg. Mediaan werden 8 cycli trastuzumab toegediend (range 1-49). De cumulatieve dosering van chemotherapie, behandelingsduur en dosisintensiteit verschilden niet tussen beide groepen. Beide groepen kregen in gelijke mate tweedelijnsbehandeling.

De mediane overleving bedroeg 13,8 maanden (95% CI: 12-16) in de groep trastuzumab met chemotherapie en 11,1 maanden (95% CI: 10-13) in de groep die alleen chemotherapie kreeg (HR: 0,74; 95% CI: 0,6-0,91). De mediane progressievrije overleving bedroeg 6,7 versus 5,5 maanden in het voordeel van de trastuzumab- en chemotherapiegroep. De mediane tijd tot progressie was 7,1 maanden in de trastuzumab- en chemotherapiegroep versus 5,6 maanden in de groep met chemotherapie alleen. De respons in de

#### PASKWIL-criteria

<b>Palliatief</b>		
- respons > 20%	47% vs 35% (HR: 0,74; 0,60-0,91)	+
- responsduur > 6 weken	6,9 vs 4,8 mnd (HR: 0,54; 0,40-0,73)	+
- tijd tot progressie > 6 weken	7,1 vs 5,6 mnd (HR: 0,70; 0,58-0,85)	+
- overleving > 6 weken	13,8 vs 11,1 mnd	+
- overleving op 1 jaar	niet vermeld	
<b>Bijwerkingen</b>		
- lethaal < 5%	3%	+
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	onbekend	?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
- QoL-analyse	niet verricht	-
- impact klinisch > 5 dagen		+
- level of evidence	1 fase-III-studie	+

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

trastuzumab- en chemotherapiegroep bedroeg 47 procent (met 5 procent CR) en 34 procent (2 procent CR) in de groep met chemotherapie alleen. De responsduur was 6,9 versus 4,8 maanden in het voordeel van de trastuzumab- en chemotherapiegroep. In een vooraf geplande exploratieve analyse werd een suggestie van een langere overleving gezien bij patiënten met hoge expressie van HER2 ten opzichte van de groep met een lage expressie. Een bijkomende analyse verdeelde de patiënten in twee grote groepen: patiënten met hoge HER2-expressie (IHC2+ en FISH+ of IHC3+; n = 446) of lage HER2-expressie (IHC0 en FISH+ of IHC1 en FISH+; n = 131). De mediane totale overleving in deze posthocanalyse van de eerste groep met hoge HER2-expressie bedroeg 16 maanden voor de trastuzumab- en chemotherapiegroep versus 11,8 maanden voor de groep met chemotherapie alleen.

De bijwerkingen verschilden niet essentieel in beide groepen, met misselijkheid/braken, neutropenie en anorexie als meest gerapporteerde bijwerkingen. In de trastuzumab- en chemotherapiegroep werd alleen iets vaker een graad 3 en 4 toxiciteit waargenomen wat betreft diarree (9 versus 4 procent in de groep chemotherapie alleen). Cardiale bijwerkingen werden in beide groepen waargenomen (6 procent).

### Bespreking

De besproken studie is de eerste studie waarbij de meerwaarde van toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd maagcarcinoom is aangetoond, met een goede tolerantie voor de combinatiebehandeling. Kwaliteit van leven werd niet geanalyseerd. In een subgroepanalyse werd de meerwaarde bij patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC2+/FISH+ of IHC3+) nog duidelijker; in deze groep werd een totale overleving van 16 maanden bereikt. Er is niet direct vergeleken met de standaardbehandeling epirubicine/cisplatine/fluoropyrimidine (ECF). Uit een indirecte vergelijking uit de literatuur kan worden gesuggereerd dat met name bij patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC2+/FISH+ of IHC3+) de combinatie trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine effectiever is dan onder andere ECF.

### Status en kosten

Trastuzumab is door de EMA geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd maagcarcinoom in combinatie met cisplatine en 5FU/capecitabine. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeraars (CZ) heeft trastuzumab bij het maagcarcinoom positief beoordeeld. De meerkosten van deze behandeling door toevoeging van trastuzumab bedragen bij een mediane behandelduur van 8 cycli 12.900 euro.

### Conclusie

Trastuzumab heeft meerwaarde voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom of gastrooesofagale junctiecarcinoom en overexpressie van HER2 (IHC3+ en/of FISH+), indien toegevoegd aan combinatiechemotherapie met cisplatine en 5FU of capecitabine als eerstelijnsbehandeling. Voor bepaling van een positieve HER2-status dienen de naar Hofmann gemodificeerde criteria te worden gevolgd.

### Referenties

1. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2903-9.
2. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
3. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52(7):797-805.
4. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73.