

# Adjuvant capecitabine na neoadjuvante chemotherapie bij het mammacarcinoom

## Introductie

In 2016 was de incidentie van invasief mammacarcinoom in Nederland bij vrouwen 14.640, met een relatieve 5-jaars-overleving van 88 procent.<sup>1</sup> Bij indicatie voor neoadjuvante chemotherapie is een antracycline- en taxanen-bevattend schema een algemeen geaccepteerde behandeling. De meerwaarde van het geven van adjuvante chemotherapie bij patiënten na neoadjuvante chemotherapie gevolgd door resectie van de tumor waarbij er nog invasief carcinoom aanwezig is (dat wil zeggen: geen pathologisch complete respons borst en/of regionale lymfeklieren), is op dit moment onduidelijk. In de CREATE X-studie werd bij patiënten met HER2-negatief mammacarcinoom die na neoadjuvante chemotherapie geen pathologisch complete respons hadden en standaard aanvullende radiotherapie en/of endocriene therapie kregen, het mogelijke effect van adjuvante chemotherapie met capecitabine op ziektevreije overleving en totale overleving bestudeerd.<sup>2</sup>

## 1. Kankersoort en lijnen van behandeling

Vrouwen met HER2-negatief mammacarcinoom bij wie er na neoadjuvante chemotherapie geen complete pathologische respons van de tumor was verkregen, kregen standaard aanvullende radiotherapie en/of endocriene therapie in combinatie met capecitabine dan wel placebo.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Op dit moment is het niet gebruikelijk om vrouwen met een HER2-negatief mammacarcinoom en ziekteresidu na neoadjuvante chemotherapie en resectie gevolgd door adjuvante radiotherapie en/of endocriene therapie te behandelen met adjuvante chemotherapie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

CREATE X is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) waarvoor in 62 centra in Japan en 22 centra in Zuid-Korea patiënten werden geïncludeerd.<sup>2</sup> De patiënten – tussen 20 en 74 jaar oud – hadden een ECOG-performance 0-1, een histologisch bewezen HER2-negatief mammacarcinoom stadium I-IIIb en na resectie was er histologisch bewezen residu van invasief mammacarcinoom (in de borst en/of regionale lymfeklieren) na neoadjuvante chemotherapie die antracycline en/of taxanen bevatte. Exclusiecriteria waren dubbelzijdig mammacarcinoom, een maligniteit in de voorgeschiedenis of synchrone maligniteit en eerdere behandeling met oraal fluoro-uracil.

Postoperatief werden patiënten 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met capecitabine plus standaardtherapie (radiotherapie en/of endocriene therapie) of alleen standaardtherapie. Stratificatie vond plaats op basis van de →

oestrogenreceptor-status, leeftijd ( $\leq 50$  versus  $> 50$  jaar), neoadjuvante chemotherapie (taxaan-bevattend ja versus nee versus  $\geq 4$  kuren docetaxel en cyclofosfamide), aantal aangedane axillaire lymfekliermetastasen (0 versus 1-3 versus  $\geq 4$  lymfeklieren versus onbekend), fluoro-uracil-bevattend schema (ja versus nee) en participierend centrum. De patiënten in de capecitabine-arm kregen capecitabine 1.250 mg/m<sup>2</sup> twee keer daags op dag 1 tot en met 14 elke 3 weken gedurende 6 of 8 kuren. Gelijktijdige behandeling met antihormonale therapie was toegestaan. Endocriene therapie werd gedurende 5 jaar gegeven. Follow-upbezoeken vonden elke 6 maanden plaats en jaarlijks werd een mammografie verricht.

Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (DFS). DFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot recidiefziekte, tweede maligniteit of overlijden (onafhankelijk van de oorzaak). Het secundaire eindpunt was totale overleving (OS) gedefinieerd als tijd van randomisatie tot overlijden (onafhankelijk van de oorzaak). Bijwerkingen werden geclassificeerd volgens CTCAE 3.0. Met behulp van het *Cox Proportional Hazard*-model werd een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse verricht. Met een te verwachten *hazard ratio* (HR) van 0,74 voor de analyse van het primaire eindpunt met een maximuminclusieperiode van 5 jaar, een power van 80 procent en een tweezijdige alfa van 0,05 werd het aantal te includeren patiënten berekend op 427 in elke groep. Besloten werd 900 patiënten te includeren. Voor start van de studie werd afgesproken dat er zowel een interim-effectiviteitsanalyse 2 jaar na inclusie van de laatste patiënt als een interim-veiligheidsanalyse plaats zou vinden. De veiligheidsanalyse werd verricht bij de eerste 50 patiënten die behandeld werden met capecitabine om te beoordelen of de dosering capecitabine en het aantal behandelcycli veilig kon worden gegeven.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

In totaal werden in de periode februari 2007 tot juli 2012 910 patiënten 1:1 gerandomiseerd, waarvan 887 patiënten werden geanalyseerd. Redenen voor uitval van deze

23 patiënten was het niet voldoen aan inclusiecriteria (n = 16), problemen met *informed consent* (n = 5) en ontbreken van follow-updata (n = 2). In de capecitabine-groep werd 1 patiënt behandeld die was gerandomiseerd in de controlegroep en in de controlegroep werd 1 patiënt behandeld die voor behandeling met capecitabine was gerandomiseerd.

De patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar in beide groepen. De gemiddelde leeftijd was 48 jaar. Ongeveer 40 procent van de patiënten had mammacarcinoom stadium IIIa of IIIb en 32 procent van de patiënten had een triple-negatief mammacarcinoom. In totaal 95 procent van de patiënten was neoadjuvant behandeld met zowel een taxaan als een antracycline.

Na de eerste interim-veiligheidsanalyse (n = 50) werd de behandelduur van capecitabine verlengd van 6 naar 8 cycli. In totaal werden 159 patiënten behandeld met 6 cycli en 283 patiënten met 8 cycli. Respectievelijk 58 procent en 38 procent van deze patiënten kreeg de geplande dosering. Bij 24 procent van de patiënten behandeld met 6 cycli capecitabine werd dosisreductie toegepast en bij 18 procent werd de behandeling vroegtijdig gestaakt. Bij 37 procent van de patiënten behandeld met 8 cycli capecitabine werd dosisreductie toegepast en bij 25 procent werd de behandeling vroegtijdig gestaakt.

De vooraf geplande interim-effectiviteitsanalyse liet zien dat het primaire eindpunt behaald was; om deze reden werd de

Capecitabine na neoadjuvante chemotherapie bij mammacarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 148 per 21 dagen € 1.184 voor 8 cycli

<b>Adjuvant, effectiviteit</b> • totale overleving (secundair eindpunt)	• HER2-negatief mammacarcinoom 89,2% versus 83,6% (HR: 0,59 [95%-BI: 0,39-0,90]) • triple-negatief mammacarcinoom 78,8% versus 70,3% (HR: 0,52 [95%-BI: 0,30-0,90])	+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	niet bekend	?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	< 1% < 25%	+ + ?
<b>Kwaliteit van leven</b> • geen ernstige deterioratie		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 148 per 21 dagen € 1.184 voor 8 cycli	

Tabel 1. Resultaten van adjuvant capecitabine na neoadjuvante chemotherapie afgezet tegen de PASKWIL-criteria

studie voortijdig gesloten met een mediane follow-upduur van 3,6 jaar.

Toevoeging van capecitabine gaf een significante verbetering van het primaire eindpunt DFS. De 3-jaars-DFS bedroeg 82,8 procent in de capecitabine-groep en 73,9 procent in de controlegroep. De 5-jaars-DFS bedroeg 74,1 procent in de capecitabine-groep en 67,6 procent in de controlegroep (HR: 0,70 [95%-BI: 0,53-0,92]; P = 0,01). Toevoeging van capecitabine gaf eveneens een significante verbetering van het secundaire eindpunt OS. De 3-jaars-OS bedroeg 94 procent in de capecitabine-groep en 88,9 procent in de controlegroep. De 5-jaars-OS bedroeg 89,2 procent in de

capecitabine-groep en 83,6 procent in de controlegroep. De OS was beter in de capecitabine-groep dan in de controlegroep. De mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt (HR: 0,59 [95%-BI: 0,39-0,90]; P = 0,01). In alle vooraf gedefinieerde subgroepen had capecitabine een gunstig effect op OS. De effectiviteit van capecitabine was het grootst bij triple-negatief mammacarcinoom met een 5-jaars-DFS van 69,8 procent in de capecitabine-groep en van 56,1 procent in de controlegroep (HR: 0,58 [95%-BI: 0,39-0,87]) en een 5-jaars-OS van 78,8 procent in de capecitabine-groep en 70,3 procent in de controlegroep (HR: 0,52 [95%-BI: 0,30-0,90]).

In de capecitabine-groep was de meest voorkomende graad 3-4 toxiciteit hand-voetsyndroom (11 procent), neutropenie (6 procent) en diarree (3 procent). Er waren geen sterfgevallen ten gevolge van de behandeling. Er wordt in dit artikel niet genoemd of er gegevens zijn over de kwaliteit van leven.

## Discussie

Bij vrouwen met een HER2-negatief mammacarcinoom die na neoadjuvante chemotherapie en resectie residuïet hadden en standaard aanvullende radiotherapie en endocriene therapie kregen, geeft toevoeging van capecitabine een significante verbetering van het primaire eindpunt DFS alsook het secundaire eindpunt OS. De 5-jaars-OS verbeterde van 83,6 procent naar 89,2 procent (HR: 0,59 [95%-BI: 0,39-0,90]; P = 0,01). Het grootste voordeel werd gezien bij triple-negatief mammacarcinoom, met een verbetering van het secundaire eindpunt 5-jaars-OS van 70,3 naar 78,8 procent (HR: 0,52 [95%-BI: 0,30-0,90]). Vroegtijdig staken van capecitabine door toxiciteit kwam regelmatig voor: bij 18 en 24 procent van de patiënten die respectievelijk met 6 of 8 cycli behandeld werden. Voorts werd vaak dosisreductie toegepast in verband met toxiciteit. Het primaire eindpunt van de studie – DFS – is geen criterium voor beoordeling van adjuvante studies volgens de huidige PASKWIL-criteria.

De significante verbetering van de 5-jaars-OS in deze adjuvante setting is echter wel te beoordelen conform de PASKWIL-criteria en voldoet aan de criteria voor een positief advies voor de gehele studiepopulatie. Dit lijkt in het bijzonder te gelden voor de subgroep van patiënten met een triple-negatief mammacarcinoom, hoewel er geen significante interactie werd waargenomen.

De mediane follow-upduur van 3,6 jaar in deze studie is relatief kort, met name voor de patiënten met een hormoongevoelig, HER2-negatief mammacarcinoom. De patiënten die deelnamen aan deze studie waren van Aziatische afkomst; een verschil in farmacokinetiek van capecitabine bij een Aziatische en niet-Aziatische populatie is niet uit te sluiten.

Een recentelijk gepubliceerde meta-analyse laat eenzelfde uitkomst zien: toevoegen van capecitabine aan de standaardbehandeling leidt tot een verbetering van de ziektevrije overleving en totale overleving bij hoogrisicopatiënten, met name bij patiënten met triple-negatief mammacarcinoom.<sup>3</sup>

## 5. Kosten

De kosten van capecitabine 2 d.d. 1.250 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 14 dagen bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup> (2 d.d. 2.300 mg) bedragen per cyclus – bij afgifte van het goedkoopste preparaat – 148 euro. De kosten voor 8 cycli bedragen hiermee 1.184 euro (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 15 maart 2018).

## Conclusie

Bij vrouwen met HER2-negatief mammacarcinoom en ziekteresidu na neoadjuvante chemotherapie en resectie geeft toevoeging van capecitabine aan standaard adjuvante radiotherapie en/of endocriene therapie een significante verbetering van het secundaire eindpunt OS.

De 5-jaars-OS verbeterde van 83,6 naar 89,2 procent (HR: 0,59 [95%-BI: 0,39-0,90]) in de hele populatie. Het grootste OS-voordeel werd gezien bij patiënten met triple-negatief mammacarcinoom, met een verbetering van de 5-jaars-OS van 70,3 naar 78,8 procent (HR: 0,52 [95%-BI: 0,30-0,90]). De significante verbetering van de 5-jaars-OS voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies voor zowel de totale populatie als de subgroep van patiënten met een triple-negatief mammacarcinoom. Dosisreducties en vroegtijdig staken van capecitabine kwamen regelmatig voor. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> Nederlandse Kankerregistratie ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). IKNL, Utrecht.
- <sup>2</sup> Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.
- <sup>3</sup> Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2017;77:40-7.