

Trastuzumab: wat te doen in de neo-adjuvante setting, bij progressie van ziekte onder trastuzumabbevattend regime in gemetastaseerde setting en ter voorkoming van resistentie?

Trastuzumab: what to do in the neo-adjuvant setting and beyond treatment progression in the advanced setting, and how to prevent resistance

Auteurs A. Jager, C. Seynaeve, M. Bontenbal en S. Sleijfer

Trefwoorden behandeling na progressie, HER2/*neu*-overexpressie, neoadjuvant, resistentie, trastuzumab

Key words HER2/*neu* overexpression, neoadjuvant, resistance, trastuzumab, treatment beyond progression

Samenvatting

De effectiviteit van trastuzumab in combinatie met chemotherapie is zowel in de gemetastaseerde als in de adjuvante setting overtuigend aangetoond bij patiënten met mammacarcinoom met HER2/*neu*-overexpressie. De plaats van trastuzumab in de neoadjuvante behandeling en bij progressie onder een trastuzumabbevattend schema in gemetastaseerde setting is echter nog onvolledig opgehelderd. Kleine niet-gerandomiseerde studies tonen aan dat trastuzumab toegevoegd aan chemotherapie in de neoadjuvante setting leidt tot een hoog percentage pathologische complete remissie (pCR). Dit maakt gerandomiseerd onderzoek naar de toevoegende waarde van trastuzumab aan neoadjuvante chemotherapie-schema's wenselijk. De uitkomsten van deze studies zullen bepalen of dit tot standaardtherapie verheven kan worden. Bij een indicatie voor neoadjuvante chemotherapie buiten studieverband kan gekozen worden voor het adjuvante behandelingschema bij patiënten met een HER2/*neu*-positief mammacarcinoom.

Voor het voortzetten van trastuzumab bij progressie van ziekte is beperkt bewijs gevonden. Resultaten uit de 'Treatment Beyond Progression' (TBP)-studie suggereren dat het continueren van trastuzumab in combinatie met capecitabine bij progressieve ziekte na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie en trastuzumab verdedigbaar is, waarbij echter geen (significant) overlevingsvoordeel is aangetoond. Het continueren van trastuzumab bij patiënten die primair resistent zijn tegen trastuzumabbevattende therapie is zowel op theoretische gronden als door gebrek aan klinisch bewijs af te raden. Momenteel wordt in diverse ook in Nederland lopende studies onderzocht hoe resistentie tegen trastuzumabbevattende therapie kan worden voorkomen. Zo wordt trastuzumab gecombineerd met andere doelgerichte medicamenten die downstream van de HER2/*neu*-receptor aangrijpen of door doelgerichte medicamenten die interveniëren in alternatieve signaaltransductieroutes.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2008;5:252-62)

Summary

Trastuzumab has been proven to be highly effective in HER2/*neu* overexpressing breast cancer and is currently approved for the treatment of HER2/*neu* overexpressing breast cancers in the adjuvant as well as the metastatic setting. It is, however, not yet clear whether trastuzumab should be incorporated in neoadjuvant regimens and whether continuing trastuzumab beyond progression is recommended. High percentages of pathological complete remission after neoadjuvant therapy with trastuzumab have been described in small, non-randomized retrospective studies, providing the basis for investigating the additional effect of trastuzumab to neoadjuvant regimens in randomized trials. The outcome of these trials will determine whether trastuzumab will become standard therapy in the neoadjuvant

setting. In case neoadjuvant therapy is indicated and study participation is not possible, the adjuvant regimen for these patients can be used. As yet, there is limited evidence for continuing trastuzumab beyond progression. Recent data among patients with advanced breast cancer and progression on a trastuzumab containing regimen, showed higher response rates and longer time to progression in case capecitabine was combined with continuation of trastuzumab compared to capecitabine alone, without a significant survival benefit. Patients with primary resistance to trastuzumab-based treatment, however, should withhold further treatment with trastuzumab. At present, several (inter)national clinical studies investigate new strategies to prevent, postpone or overcome resistance to trastuzumab.

Inleiding

Bij 20-30% van de mammacarcinoompatiënten komt een overexpressie van HER2/*neu* voor. Overexpressie van HER2/*neu* is geassocieerd met een hogere maligniteitsgraad van de tumor, het vaker voorkomen van positieve okselklieren, een verminderde expressie van oestrogeen- en progesteronreceptoren en een slechtere overleving ten opzichte van patiënten zonder overexpressie.

Het expressiepatroon van HER2/*neu* op mammacarcinoomweefsel kan op eiwitniveau bepaald worden door middel van een immunohistochemische methode (IHC; uitkomst; 0, 1+, 2+ of 3+). Overexpressie van HER2/*neu* wordt gedefinieerd als IHC 3+. Bij een uitslag van IHC 2+ wordt geadviseerd de mate van amplificatie (een toegenomen aantal kopieën) van het HER2/*neu*-gen te bepalen met behulp van fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of chromogeen-in-situhybridisatie (CISH).

Trastuzumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof die specifiek gericht is tegen het extracellulaire domein van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) ErbB-2, ook wel HER2/*neu* genoemd. Na binding aan HER2/*neu* remt trastuzumab de intracellulaire tyrosinekinaseactiviteit, die de celproliferatie inhibeert.¹ Hoe trastuzumab deze inactivering bewerkstelligt, is grotendeels onduidelijk, al worden meerdere mechanismen gesuggereerd (zie *Figuur 1*).

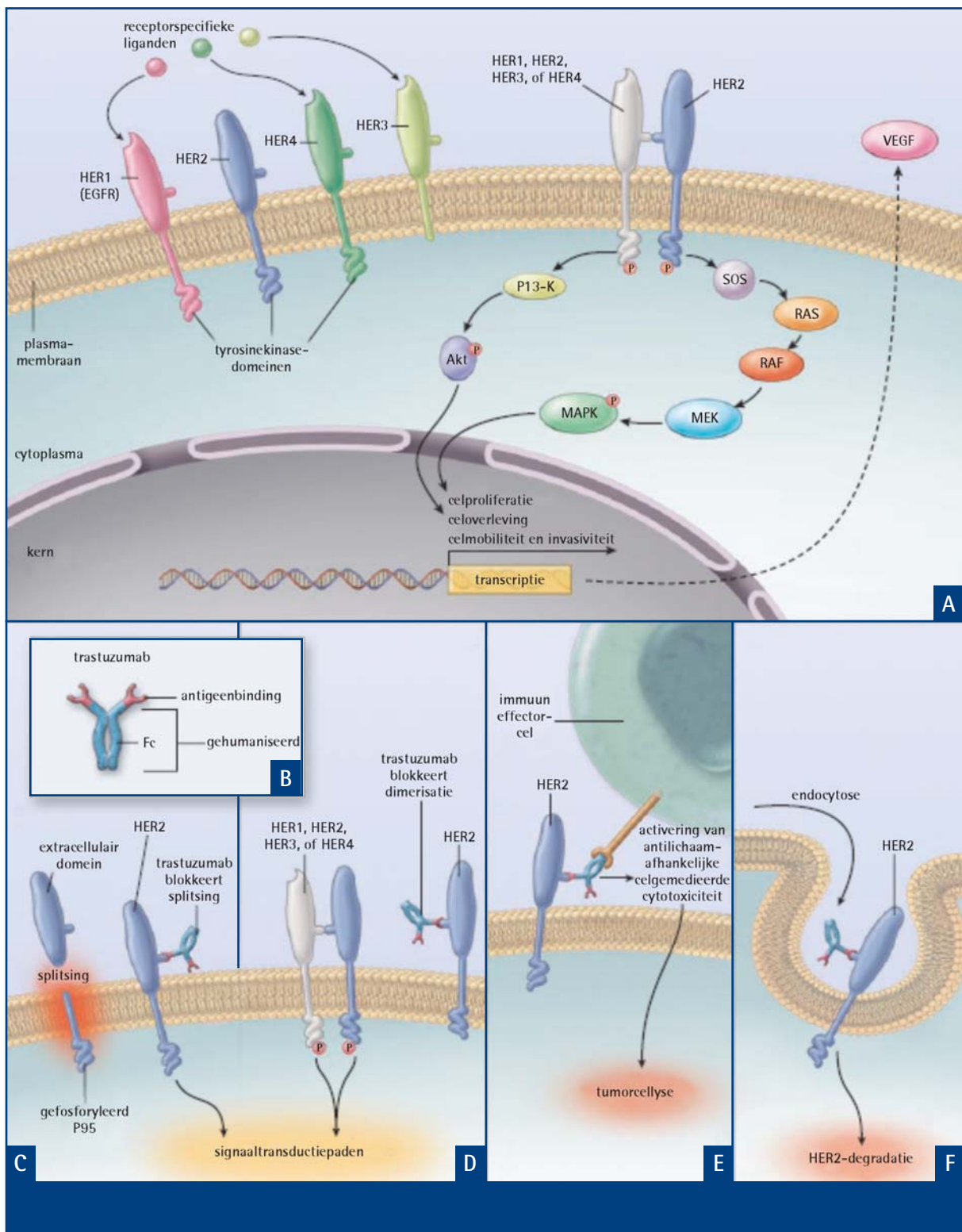
Zowel in de gemetastaseerde als in de adjuvante setting is de effectiviteit van trastuzumab in combi-

natie met chemotherapie overtuigend aangetoond en derhalve niet meer weg te denken uit de standaardbehandeling van mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie (voor de Nederlandse richtlijnen: www.oncoline.nl).¹

In dit artikel willen we ingaan op 2 belangrijke vragen: wat is de rol van trastuzumab in neoadjuvante chemotherapieregimes en is er een plaats voor continueren van trastuzumab bij progressie van ziekte? Ten slotte wordt kort ingegaan op potentiële nieuwe behandelingsmogelijkheden bij resistentie tegen trastuzumab.

Is er een rol voor het toevoegen van trastuzumab aan neoadjuvante behandelingsregimes bij mammacarcinoompatiënten met een overexpressie van HER2/*neu*?

De huidige indicaties voor neoadjuvante (preoperatieve) chemotherapie zijn het locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom en eventueel een groot primair mammacarcinoom (T3/4). Naast dit indicatiegebied wordt neoadjuvante chemotherapie steeds vaker toegepast bij het primair operabel mammacarcinoom met als doel om verkleining (downstaging) van de tumor te bewerkstelligen. Uit gerandomiseerd onderzoek is inderdaad gebleken dat neoadjuvante chemotherapie bij deze groep patiënten een significante verhoging geeft van het percentage patiënten dat mammasparend geopereerd kan worden.² Ten aanzien van de effecti-



Figuur 1. Signaaltransductiepaden (A) van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-familie en potentiële werkingsmechanismen van trastuzumab (C-F). Voor de vermindering van signaaltransductie na binding van trastuzumab aan HER2/*neu* worden het klieven van het extracellulaire domein van de HER2/*neu*-receptor (C), het voorkomen van HER2/*neu*-dimerisatie (D) en de toename van de endocytotische destructie van de HER2/*neu* (E) als verantwoordelijke mechanismen genoemd. Binding van trastuzumab aan HER2/*neu* zou ook tot activering van antistofafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit kunnen leiden met lyse van de tumorcel als gevolg (F).¹ Dit figuur is met toestemming van de 'Massachusetts Medical Society' overgenomen uit referentie 1.

Tabel 1. Niet-gerandomiseerde studies met trastuzumab als onderdeel van het neoadjuvante regime bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie.

Studie	n	Tumorstadium*	Regime	cCR (%)	pCR (%)
<i>Trastuzumab gecombineerd met een taxaan</i>					
Bines et al. 2003 ³	33	III	D(q1)T(q1) x ?	70	12
Burnstein et al. 2003 ³	40	II/III	P(q3)T(q1) x 4	31	18
Coudert et al. 2006 ⁴	33	II/III	D(q3)T(q1) x 6	73	23
<i>Trastuzumab gecombineerd met een taxaan en een ander chemotherapeutikum</i>					
Wenzel et al. 2004 ⁵	14	II/III	EDT(q1) x 12	86	7
Limentani et al. 2007 ⁶	31	IIB/III	ddDV(q2)T(q1)x6	94	39
Hurley et al. 2006 ⁷	48	IIB/III	DCis(q3)T(q1) x 4	-	17
Coudert et al. 2007 ⁸	70	II/III	DCarT x 6	85	43
Buzdar et al. 2007 ⁹	22	II-III A	P(q3)T(q1) x 4 FEC(q3)T(q1) x 4	-	55

* TNM-classificatie, cCR=klinisch complete remissie, pCR=pathologisch complete remissie, qx=per x weken, D=docetaxel, T=trastuzumab, P=paclitaxel, E=epirubicine, dd='dose dense', V=vinorelbine, Cis=cisplatine, Car=carboplatin en FEC=5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide.

viteit is er in vergelijking met adjuvante chemotherapie (vooralsnog) geen verschil in progressievrije of totale overleving aangetoond.² Er kan geen voorkeur uitgesproken worden voor een bepaald chemotherapieregime.²

De afgelopen jaren is een aantal kleine niet-gerandomiseerde fase II-studies gepubliceerd, waarbij trastuzumab als onderdeel van het neoadjuvante regime onderzocht is bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie (zie *Tabel 1*).³⁻⁹ Het percentage pathologisch complete respons (pCR) bedroeg voor de onderzochte combinaties, die minimaal een taxaan bevatten, tussen de 12-78% (zie *Tabel 1*). In 3 kleine gerandomiseerde studies bleek dat het toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie (respectievelijk 5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide (FEC) en docetaxel/carboplatine) leidde tot een hoger percentage pCR dan chemotherapie zonder toevoeging van trastuzumab (respectievelijk 65 versus 26%, 36 versus 9% en 48 versus 23%; zie *Tabel 2*).¹⁰⁻¹²

Hoewel bekend is dat pCR een belangrijke voorspeller is voor een betere progressievrije overleving, kon in deze studies ondanks de grote verschillen in pCR-percentages vooralsnog geen significante overlevingswinst worden aangetoond. Kleine aantallen patiënten, geen eenduidige gehanteerde definitie van pCR, een beperkte follow-upduur en het type behandeling in

een latere fase zijn mogelijke verklaringen voor de bevindingen. Vermeldingswaardig is dat, in de studie van Buzdar et al., de ziektevrije overleving na 3 jaar (mediane follow-upduur 36,1 maand) 100% was bij de patiënten die behandeld waren met trastuzumab gecombineerd met chemotherapie, en 85,3% bij de patiënten die alleen met chemotherapie behandeld waren.¹⁰ Een belangrijke zorg van het anthracycline-trastuzumabschema zoals door Buzdar et al. werd onderzocht, is echter de verhoogde kans op cardiale toxiciteit.

Duidelijk is dat grote gerandomiseerde fase III-studies nodig zijn om de exacte waarde van trastuzumab in neoadjuvante chemotherapieschema's bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie te bepalen. De vraag dringt zich echter op of trastuzumab nog weggelaten kan worden uit het chemotherapieschema indien er een indicatie is voor neoadjuvante behandeling bij het HER2/*neu*-positieve mammacarcinoom. Dit mede gezien de recente follow-updata van de 3 grote gerandomiseerde studies naar de waarde van trastuzumab in de adjuvante behandeling.^{13,14} Uit de 'HERceptin Adjuvant' (HERA)-studie, waarbij patiënten gerandomiseerd werden tussen adjuvante chemotherapie naar keuze gevolgd door een jaar trastuzumab en geen vervolghandeling,

Tabel 2. Gerandomiseerde studies met trastuzumab als onderdeel van het neoadjuvante regime bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie.⁴

Studie	n	Tumorstadium*	Regime	cCR (%)	pCR (%)
Buzdar et al. 2005 ¹⁰	19; 23	II-III A	P(q3)x4 → FECx4; P(q3)T(q1)x4 → FEC(q3)T(q1)x4	47; 87	26; 65
Chang et al. 2006 ¹¹	11; 11	T3/T4, Nx, M0	DCar(q3)x4; DCar(q3)T(q1)x4	-	9; 36
NOAH-studie ¹²	31; 31	lokaal uitgebreid	AP(q3)x4→P(q3)x4 →CMF(q4)x3; APT(q3)x4→PT(q3)x4 →CMF(q4)*3+T(q3)x4	-	23; 48

* TNM-classificatie, cCR=klinisch complete remissie, pCR=pathologisch complete remissie, q1=per week, q3=per 3 weken, P=paclitaxel, T=trastuzumab, FEC=5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide, D=docetaxel, Car=carboplatine, A=doxorubicine en CMF=cyclofosfamide, methotrexaat, 5-fluorouracil.

bleek er een significante ziektevrije overlevingswinst te zijn voor de met trastuzumab behandelde groep. Bij langere follow-up bleek echter dat de HR voor jaarlijkse events voor de trastuzumabbehandelde groep alleen gunstiger was tijdens het 1^e jaar van de behandeling en daarna niet meer.¹³

In de gecombineerde analyse van 2 andere adjuvante studies (NSABP B13/NCCTG N9831), waarbij patiënten gerandomiseerd werden tussen antracycline-bevattende chemotherapie, gevolgd door taxanen dan wel anthracyclinebevattende chemotherapie, gevolgd door taxanen in combinatie met trastuzumab waarna trastuzumab monotherapie (totaal 1 jaar), werd ook winst in ziektevrije overleving gevonden voor de trastuzumabgroep. Bij langere follow-up bleef echter de HR voor jaarlijkse events voor de trastuzumab-behandelde groep gunstiger gedurende de gehele follow-upperiode van 4 jaar (een zogenoemd carry-overeffect) ten opzichte van de niet met trastuzumab behandelde groep.¹⁴ Het vroegtijdig combineren van trastuzumab met chemotherapie zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor dit verschil.

Samenvattend wordt een hoog percentage pCR bereikt wanneer trastuzumab wordt toegevoegd aan het neoadjuvante chemotherapieschema bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie. Bewijs dat dit resulteert in een betere (progressievrije) overleving ontbreekt echter nog. Ondanks het ontbreken van resultaten uit gerandomiseerd onderzoek wordt in recentelijk verschenen aanbevelingen,

opgesteld door een internationaal expertteam, toch geadviseerd om indien een patiënte met een mammacarcinoom en HER2/*neu*-overexpressie in aanmerking komt voor neoadjuvante behandeling, trastuzumab aan deze neoadjuvante behandeling toe te voegen.¹⁵ Gezien het gebrek aan bewijs is het wenselijk om zoveel mogelijk mensen in studieverband te behandelen ten einde meer duidelijkheid te krijgen over het meest optimale therapieschema voor deze patiëntencategorie. Indien behandeling in studieverband niet mogelijk is, komt de patiënte in aanmerking voor neoadjuvante behandeling met het adjuvante chemotherapie-trastuzumabschema beschreven in de richtlijn Mammacarcinoom van 2008 (www.oncoline.nl). Indien behandeling met anthracyclines niet wenselijk is, kan gekozen worden voor een anthracyclinevrij schema, te weten trastuzumab, carboplatine en docetaxel zoals gebruikt wordt in de BCIRG006-studie.¹

Is er een plaats voor continueren van trastuzumab bij progressie van ziekte in de gemetastaseerde setting?

Mammacarcinoomcellen met HER2/*neu*-overexpressie hebben een verhoogde activering van intracellulaire tyrosinekinase, wat leidt tot een toegenomen celproliferatie, -migratie en -differentiatie, angiogenese en celoverleving. Na binding aan HER2/*neu* induceert trastuzumab inactivering van de verhoogde intracellulaire tyrosinekinaseactiviteit.¹ Daarnaast is er in preklinisch onderzoek een synergistisch effect van

Tabel 3. Retrospectieve en prospectieve cohortstudies bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie: het effect van continueren van trastuzumab na progressie.

Studie	n	Trastuzumab		OR 2 ^{de} (%)	Duur respons (maand)	Mediane overleving (maand)	
		1 ^{ste} lijn	2 ^{de} lijn			A	B
Tripathy et al. 2004 ¹⁷	154	-	+	14	7,4		
	93	+	+	11	6,7		
Stemmler et al. 2005 ¹⁸	43	I	+	38#		-	38,5**
	47	II	-	36			
	23	III	+	57/39*		-	62,4
Extra et al. 2006 ¹⁹	70		+			4,6	16,8
	107		+			21,3	nb
Montemurro et al. 2006 ²⁰	71		+	27	7,2	18,7	30,2
	40		+	18	6,3	21,0	30,1

OR 2^{de}=objectieve respons op tweedelijsbehandeling, *A*=overleving vanaf progressie na eerstelijsbehandeling, *B*=overleving vanaf start eerstelijsbehandeling, #=OR van I + III samen, *=OR op respectievelijk eerste- en tweedelijsbehandeling, **=mediane overleving van I en II samen, en nb=niet bereikt.

trastuzumab met verschillende cytostatica (onder andere taxanen, vinorelbine en platinabevattende chemotherapie) aangetoond.¹⁶ Deze bevindingen suggereren ten eerste dat patiënten met HER2/*neu*-overexpressie gebaat zouden kunnen zijn bij concomitante behandeling van trastuzumab met chemotherapie. Dit is in 2 gerandomiseerde fase II-studies bevestigd. In eerstelijsbehandeling toonde trastuzumab toegevoegd aan paclitaxel (3-wekelijks) een significant hogere objectieve respons (OR 41 versus 17%) en langere tijd tot progressie (TTP 6,9 versus 3,0 maanden) ten opzichte van paclitaxelmonotherapie. Dit gold ook voor trastuzumab toegevoegd aan docetaxel (3-wekelijks) in tweede- of hogere lijnsbehandeling ten opzichte van docetaxelmonotherapie (respectievelijk, OR 61 versus 34% en TTP 10,7 versus 6,1 maanden).¹ Daarnaast suggereren de preklinische data dat deze patiënten gebaat kunnen zijn bij continue onderdrukking van de toegenomen signaaltransductie met behulp van trastuzumab en vormen de rationale voor de overstap naar een ander chemotherapeutikum met continuering van trastuzumab bij progressie van ziekte onder trastuzumab-bevattende therapie. Hoewel dit in de klinische praktijk al ruimschoots wordt toegepast, is het tot op heden geleverde klinische bewijs hiervoor beperkt.

Retrospectieve studies

Op basis van retrospectieve data zijn er indirecte aanwijzingen dat continueren van trastuzumab na ziekteprogressie inderdaad effectief kan zijn (zie *Tabel 3* en *4*). In 4 cohortstudies is gekeken naar het effect op respons en overleving bij het al dan niet continueren van trastuzumab na progressie van ziekte (zie *Tabel 3*).¹⁷⁻²⁰ In een verlengde fase III-studie werd initieel het effect van chemotherapie in de eerste lijn (groep 1) vergeleken met dat van chemotherapie gecombineerd met trastuzumab (groep 2), waarna alle patiënten op het moment van progressie (door)behandeld werden met trastuzumab alleen of gecombineerd met chemotherapie.¹⁷ De effectiviteit van de tweedelijsbehandeling was voor trastuzumab-naïeve patiënten vergelijkbaar met de effectiviteit bij trastuzumabvoorbehandelde patiënten (OR 14 versus 11%, duur van respons 7,4 versus 6,7 maanden). In een tweede studie bleek de mate van respons eveneens vergelijkbaar te zijn indien trastuzumab werd toegediend in combinatie met de eerste- (n=66) dan wel tweedelijschemotherapie (n=43; respons respectievelijk 38 versus 36%).¹⁸ In deze studie kregen 23 patiënten (van de 66) trastuzumab als onderdeel van zowel de eerste- als tweedelijsbehandeling. Een opmerkelijke bevinding was de significant langere overleving onder patiënten die trastuzumab in meer dan één lijn toegediend hadden gekregen, ten op-

Tabel 4. Retrospectieve studies: het effect van continueren van trastuzumab na progressie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom en HER2/*neu*-overexpressie.

Studie	n	Trastuzumab				OR (%)	TTP (maand)
		eerste lijn	tweede lijn	derde lijn	vierde lijn		
Fountzilias et al. 2003 ²¹	80	+	+			24 ^a	5,2
	49	+	+	+		14 ^b	3,5
	26	+	+	+	+	19 ^c	4,9
Garcia-Saenz et al. 2005 ²²	58	+				40 ^d	6
	31	+	+			26 ^a	3
	8	+	+	+		13 ^b	2

OR=objectieve respons, TTP=tijd tot progressie, ^a=OR op tweedelijnsbehandeling, ^b=OR op derdelijnsbehandeling, ^c=OR op vierdelijnsbehandeling en ^d=OR op eerstelijnsbehandeling.

zichte van patiënten die trastuzumab in slechts één lijn toegediend hadden gekregen (62,4 versus 38,5 maanden; zie *Tabel 3*). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een derde, deels retrospectieve en deels prospectieve, cohortstudie onder 177 patiënten die progressief waren na een eerstelijns chemotherapeutische behandeling met trastuzumab.¹⁹ De overleving bleek significant langer te zijn voor patiënten die doorbehandeld werden met trastuzumab (n=107) ten opzichte van patiënten die niet doorbehandeld werden met trastuzumab (n=70; totale overleving vanaf progressie na eerstelijns-therapie respectievelijk 21,3 en 4,6 maanden). Het recentst verschenen artikel over dit onderwerp vond echter geen meerwaarde van het continueren van trastuzumab na ziekteprogressie. Dat wil zeggen dat het percentage OR, de duur van respons en de mediane overleving vergelijkbaar waren voor patiënten waarbij trastuzumab gecontinueerd (n=40) dan wel gestaakt werd (n=71; zie *Tabel 3*).²⁰ Het is belangrijk om te realiseren dat in geen van de genoemde studies de reden van het niet continueren van trastuzumab precies werd vermeld, al werden snelprogressieve ziekte en korte responsduur van de eerstelijnsbehandeling meerdere malen genoemd.

In 2 andere retrospectieve studies werden de OR en TTP beschreven van patiënten die trastuzumab toegediend hebben gekregen als onderdeel van meer dan 2 opeenvolgende chemotherapieregimes voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom (zie *Tabel 4*).^{21,22} De eerste studie bij 80 patiënten met progressie na eerstelijnsbehandeling met een

trastuzumabbevattend regime toonde een ongeveer gelijkblijvende respons (OR: 14-24%) gedurende 3 volgende trastuzumabbevattende regimes, alsmede een gelijkblijvende TTP (3,5-5,2 maanden; zie *Tabel 4*).²¹ In een tweede soortgelijke retrospectieve studie bij 58 patiënten werd er tot aan de derdelijnsbehandeling met trastuzumab echter een afnemende OR en TTP gevonden (OR: respectievelijk 40, 26 en 13% en TTP: respectievelijk 6, 3 en 2 maanden).²² In beide studies werden taxanen, vinorelbine en gemcitabine als chemotherapie toegevoegd aan trastuzumab. De reden van het al dan niet continueren van een volgende trastuzumabbevattende therapie werd helaas niet vermeld. Het moge duidelijk zijn dat deze retrospectieve klinische data ten hoogste suggestief zijn voor een blijvende effectiviteit van trastuzumab na tumorprogressie.

Prospectieve studie

Recentelijk zijn op het ASCO-congres de resultaten gepresenteerd van de 'treatment beyond progression' (TBP; M017038)-studie, een prospectieve studie waarbij patiënten met HER2/*neu*-overexpressie die progressie vertoonden onder trastuzumabbehandeling gerandomiseerd werden tussen capecitabinemonotherapie of capecitabine met continueren van trastuzumab.²³ Vooraf was berekend dat er 241 patiënten nodig zouden zijn om een progressievrije overlevingswinst van 4-5,1 maanden aan te tonen. De studie is echter helaas voortijdig gestopt in verband met trage inclusie. Van de 156 geïncludeerde patiënten werden 78 behandeld met capecitabinemonotherapie (groep

A) en 78 met capecitabine en trastuzumab (groep B). Voorbehandeling bestond uit taxaan/trastuzumab (n=111), maar ook uit trastuzumabmonotherapie of trastuzumab in combinatie met niet-taxaanchemotherapie (n=42). Gemetastaseerde ziekte bij de primaire diagnose was aanwezig bij 23% van de patiënten in capecitabinegroep en bij 18% van de patiënten in combinatiegroep. Behandeling met capecitabine en trastuzumab leverde een significant hogere objectieve respons op dan capecitabinemonotherapie (groep B versus groep A: 48,0 versus 27,0%; $p=0,01$) en een significant langere progressievrije overleving (groep B versus groep A: respectievelijk 8,2 versus 5,6 maanden; HR 0,69, $p=0,034$), maar resulteerde niet in een significant langere totale overleving (groep B versus groep A: 25,5 versus 20,4 maanden; HR 0,76, $p=0,26$). Gegevens over het type behandeling na deze behandelingslijn, zeker voor de capecitabinemonotherapiegroep zouden informatief zijn, maar waren nog niet beschikbaar.

Een definitief antwoord op de vraag of continueren van trastuzumab na progressie van ziekte effectief is, zou moeten komen van voldoende grote gerandomiseerde fase III-studies. Deze zullen echter naar alle waarschijnlijkheid niet uitgevoerd gaan worden, omdat patiënten en de behandelde artsen moeite hebben in zo'n studie de studiearm zonder trastuzumab te accepteren.

Wat betekent dit nu voor de dagelijkse praktijk?

Op basis van de nu beschikbare gegevens lijkt het continueren van trastuzumab in combinatie met capecitabine bij progressie van ziekte na eerstelijnsbehandeling met een combinatie van chemotherapie met trastuzumab verdedigbaar te zijn. Of dit ook geldt voor patiënten die snel progressieve ziekte hebben dan wel primair resistent zijn op eerstelijnsbehandeling met chemotherapie en trastuzumab is (nog) niet bekend. Wellicht moet er wel onderscheid gemaakt worden tussen patiënten die primair resistent zijn voor trastuzumab (intrinsieke resistentie) en patiënten die initieel responderen op trastuzumabbevattende therapie, maar later progressie vertonen door het ontwikkelen van resistentie (verworven resistentie). Het continueren van trastuzumab bij patiënten die primair resistent zijn op trastuzumabbevattende therapie is zowel op theoretische gronden als door gebrek aan klinisch bewijs niet te rechtvaardigen. De TBP-studie onderzoekt hopelijk de voorspellende

waarde van de responsduur op eerstelijns-trastuzumab-behandeling op de respons op de tweedelijns-trastuzumabbevattende therapie.

Nieuwe behandelingsmogelijkheden bij resistentie tegen trastuzumab

Resistentie tijdens de behandeling met trastuzumab is een veel voorkomend probleem. Van de patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom met HER2/*neu*-overexpressie is 66-88% resistent voor trastuzumabmonotherapie (primaire resistentie). Daarnaast blijkt meer dan 50% van de mammacarcinoompatiënten die initieel responderen op trastuzumabmonotherapie, binnen een jaar resistentie te ontwikkelen (verworven resistentie).¹

Er zijn meerdere potentiële mechanismen beschreven voor trastuzumabresistentie.^{24,25} Allereerst kan er verstoring zijn tussen trastuzumab en het aangrijpingspunt HER2/*neu*. Zo bindt MUC4, een membraan-geassocieerd glycoproteïne, aan HER2/*neu* waardoor binding van trastuzumab aan HER2/*neu* niet meer mogelijk is. Ten tweede, kan deze binding verstoord zijn door een mutatie van de HER2/*neu*-receptor. Ten derde kunnen de downstream 'targets' van de door de HER2/*neu*-receptor geïnitieerde signaaltransductie op alternatieve wijze worden geactiveerd. Voorbeelden hiervan zijn loss-of-functionmutaties van de PTEN-fosfatase of gain-of-functionmutaties van phosphoinositol-3-kinase (PI3K). Daarnaast kan een toename in groeifactoren, een toename in expressie van HER1- en HER3-receptoren, of activering via andere receptoren dan de HER2/*neu*-receptor (onder andere insulinegroeifactorreceptor-1; IGFR-1) een rol spelen bij trastuzumabresistentie. In deze omstandigheden bindt trastuzumab wel aan HER2/*neu*, maar wordt de intracellulaire activering niet geremd maar juist geactiveerd via andere routes. Het is voornamelijk niet geheel duidelijk welk mechanisme intrinsieke dan wel verworven resistentie veroorzaakt.

Behandeling met medicamenten die op een ander deel van de HER2/*neu*-receptor aangrijpen, lijken effectief te zijn. Het toevoegen van lapatinib (een tyrosinekinaseremmer van de HER2/*neu*-receptor alsmede de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)) aan capecitabine, toonde in een grote gerandomiseerde fase III-studie bij mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie die progressief waren na behandeling met anthracyclines, taxanen en trastuzumab, een significant langere progressievrije overleving (8,4 versus 4,1 maanden met HR 0,47; 0,33-0,67) ten opzichte van capecitabinemonotherapie.²⁶

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie, die in aanmerking komen voor neoadjuvante behandeling dienen bij voorkeur in studieverband behandeld te worden. Indien de behandeling in studieverband niet mogelijk is, valt te overwegen het adjuvante chemotherapietrastuzumabschema te hanteren, zoals aangegeven in de Nederlandse richtlijn (2008).
2. Het continueren van trastuzumab in combinatie met capecitabine bij progressie van ziekte bij patiënten die goed en duurzaam respondeerden op eerstelijns-trastuzumabbevattende behandeling voor gemetastaseerd mammacarcinoom, is op grond van beperkt bewijs verdedigbaar. Het continueren van trastuzumab bij patiënten die primair resistent zijn op trastuzumabbevattende therapie is op theoretische gronden en door gebrek aan klinisch bewijs af te raden.
3. Het voorkomen van resistentie voor trastuzumab door toevoeging van andere doelgerichte medicamenten wordt momenteel onderzocht in lopende (Nederlandse) studies en is derhalve (vooralsnog) geen standaardtherapie.

Andere nieuwe therapeutische strategieën om resistentie tegen te gaan zouden theoretisch gezocht kunnen worden in het gelijktijdig aanpakken van deze alternatieve paden. Dat deze aanpak succesvol kan zijn, werd recentelijk gedemonstreerd door Arpino et al. in een humaan mammacarcinoommodel in de muis.²⁷ In deze muizen met HER2/*neu*-overexpressie en oestrogenreceptorexpressie werd een langdurige complete regressie van de tumor bereikt, indien ze behandeld werden met blokkade van zowel de oestrogenreceptor, de HER1/EGFR (extra- en intracellulair), de HER2/*neu*- en de HER3-receptor.²⁷ Hiervoor werd de volgende combinatie van doelgerichte ('targeted') medicamenten gebruikt: tamoxifen, trastuzumab, pertuzumab (gehumaniseerde antistof die dimerisatie van HER1/EGFR en HER3 met HER2/*neu* tegengaat) en gefitinib (tyrosinekinaseremmer van de HER1/EGFR-receptor). Bij alle andere combinaties trad tumorprogressie op ten gevolge van therapieresistentie.

Momenteel worden vele interessante combinaties van trastuzumab met een ander doelgericht medicament onderzocht in fase I en II-studies, maar zijn de gepubliceerde resultaten nog schaars. In een dosisesca-latiestudie bij 53 (27 evalueerbaar voor respons) patiënten met een mammacarcinoom die progressief waren na meerdere lijnen van behandeling waaronder trastuzumab, werd trastuzumab (wekelijks) gecontinueerd met toevoeging van lapatinib (750-1.500 mg/dag). Bij deze uitgebreid voorbehandelde groep, werd bij 1 patiënt (4%) een complete en bij 5 patiënten (19%) een partiële respons gezien.²⁸ Onder andere

op basis van deze studie is de 'adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation' (ALTTO)-studie gestart, waarbij patiënten met een operabel HER2/*neu*-positief mammacarcinoom gerandomiseerd worden tussen trastuzumab, lapatinib en trastuzumab + lapatinib als adjuvante behandeling na standaard (neo)adjuvante chemotherapie. In Nederland doen momenteel meerdere ziekenhuizen aan deze studie mee (informatie te verkrijgen via http://www.ikcnet.nl/Landelijk/werkgroepen/boog_openbaar/index.php).

Conclusie

Bij de behandeling van mammacarcinoompatiënten met HER2/*neu*-overexpressie is trastuzumab van grote waarde gebleken, zowel in adjuvante als in gemetastaseerde setting. De plaats van trastuzumab in de neoadjuvante behandeling en bij progressie onder een trastuzumabbevattende regime is nog onvolledig opgehelderd. Fase II en enkele kleine gerandomiseerde studies tonen aan dat trastuzumab toegevoegd aan chemotherapie in de neoadjuvante setting leidt tot een hoger percentage pCR, in vergelijking met chemotherapie alleen. Gerandomiseerd onderzoek naar het meest optimale behandelings-schema in deze setting en de toevoegende waarde van trastuzumab aan neoadjuvante chemotherapie-schema's met betrekking tot de winst in (ziektevrije) overleving is noodzakelijk. Voordat dit tot standaardtherapie verheven kan worden, zullen de uitkomsten van deze studies afgewacht moeten worden. Bij een indicatie voor neoadjuvante chemotherapie buiten

studieverband kan gekozen worden voor het adjuvante behandelingschema voor patiënten met een mammacarcinoom en HER2/*neu*-overexpressie.

Voor het voortzetten van trastuzumab bij progressie van ziekte is beperkt bewijs. Resultaten uit de TBP-studie suggereren dat het continueren van trastuzumab in combinatie met capecitabine bij progressieve ziekte na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie en trastuzumab verdedigbaar is. Het continueren van trastuzumab bij patiënten die primair resistent zijn op eerstelijns-trastuzumabbevattende therapie is echter zowel op theoretische gronden als door gebrek aan klinisch bewijs af te raden.

Ten slotte wordt momenteel in diverse, ook in Nederland lopende, studies onderzocht hoe resistentie tegen trastuzumabbevattende therapie te voorkomen is en hoe de effectiviteit van trastuzumabbevattende therapie te verbeteren is, door onder andere trastuzumab te combineren met andere doelgerichte medicamenten met andere aangrijpingspunten downstream van de HER2/*neu*-receptorroute of door te interveniëren in alternatieve signaaltransductiepaden.

Referenties

- Hudis CA. Trastuzumab mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
- Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer—a review. *Cancer* 2007;110:2394-407.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-9.
- Coudert BP, Arnould L, Moreau L, Chollet P, Weber B, Vanlemmens L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17:409-14.
- Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, Pluschnig U, Locker GJ, Rudas M, et al. Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:400-4.
- Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-8.
- Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C, Velez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-8.
- Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2678-84.
- Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
- Chang HR, Slamon D, Prati R, Glaspy J, Pegram M, Kass FC, et al. A phase II study of neoadjuvant docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer: Response and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24(18S), abstract 10515.
- Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, Eiermann W, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant trastuzumab plus doxorubicin, paclitaxel and CMF in locally advanced breast cancer (NOAH trial): feasibility, safety and antitumour effects. ASCO 2007, abstract 144.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31. Adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer. ASCO 2007, abstract 512.
- Kaufmann M, Von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18:1927-34.
- Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, Beryt M, Pietras R, Slamon DJ. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:739-49.
- Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M,

- Mortimer JE, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004;22:1063-70.
18. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005;28:582-6.
19. Extra J-M, Antoine E-C, Vincent-Salamon A, Bergougnoux L, Campana F, Namer M. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *SABCS 2006; abstract 2064*.
20. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, Valabrega G, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006;11:318-24.
21. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003;4:120-5.
22. García-Sáenz JA, Martín M, Puente J, López-Tarruella S, Casado A, Moreno F, et al. Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:325-9.
23. Von Minckwitz G. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during treatment: The TBP phase II study (GBG26/BIG3-05). *ASCO 2008, abstract 1025*.
24. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res* 2006;8:215.
25. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:977-84.
26. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
27. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, Rimawi M, Massarweh S, Bharwani L, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:694-705.
28. Storniolo AM, Burris H, Pegram M. A phase I, open-label study of lapatinib (GW572016) plus trastuzumab; a clinically active regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:559(abstract 18s).

Ontvangen 15 april 2008, geaccepteerd 15 juli 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. A. Jager, internist-oncoloog
 Mw. dr. C. Seynaeve, internist-oncoloog
 Mw. dr. M. Bontenbal, internist-oncoloog
 Dhr. dr. S. Sleijfer, internist-oncoloog

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam – locatie Daniël den Hoed
 Afdeling Medische Oncologie
 Groene Hilledijk 301
 3075 EA Rotterdam
 Tel.: 010 704 19 06
 E-mailadres: a.jager@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.