

Taxoïden en aromataseremmers bij het mammacarcinoom

In dit nummer van *Medische Oncologie* beoordeelt de commissie BOM de indicaties voor taxoïden en aromataseremmers in de eerste lijn bij het mammacarcinoom

De commissie BOM heeft onlangs wederom een kleine wijziging ondergaan. Collega A. van Bochove, die vanaf 2002 het NVMO-roer heeft overgenomen van collega dr. C.J. Rodenburg, zal in 2002 worden opgevolgd door collega W.M. Smit uit Enschede. Wij heten hem van harte welkom in de commissie.

De commissie heeft ditmaal haar licht laten schijnen over de indicaties voor taxoïden en aromataseremmers in de eerste lijn bij het mammacarcinoom, zoals relevant voor de dagelijkse praktijk. Diverse studies laten nu zien dat bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom de aromataseremmers minstens gelijkwaardig zijn aan tamoxifen. Dit geldt mogelijk ook voor adjuvante behandeling. Een eerste analyse van de ATAC-trial, gepresenteerd op de Breast Cancer Conference in San Antonio, toonde een gunstig resultaat: na mediaan 33 maanden 2 procent hogere progressievrije overleving in het voordeel van arimidex alleen versus tamoxifen of de combinatie van beide (recidief bij 10 vs 12 en 12 procent [1]). Deze data moeten echter nog als preliminair worden beschouwd, omdat ook een tumor in de tweede mamma als progressie werd ge-

scorend. Verrassend was dat een combinatie van beide middelen geen additioneel voordeel liet zien. Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het oestrogene effect van tamoxifen in een situatie van maximale oestrogene deprivatie [2]. Aangaande het gebruik van taxoïden in de eerste lijn zijn er nog weinig nieuwe data beschikbaar. Een combinatie van doxorubicine met paclitaxel leek wel iets effectiever dan standaard CAF, maar de groepen waren niet geheel vergelijkbaar. Bovendien volgt daaruit dan weer de vraag of simultaan toepassen tot betere resultaten leidt dan het sequentieel geven van twee effectieve middelen. Uitgaande van de tot dusver gepubliceerde data zijn er nog steeds onvoldoende argumenten om taxoïden als standaard eerstelijnsbehandeling toe te passen.

De commissie BOM,

A. van Bochove, Ziekenhuis De Heel in Zaandam

Dr. F.L.G. Erdkamp, Maasland Ziekenhuis in Sittard

Dr. R. Otter, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen

Dr. C.J. Rodenburg, Eemland Ziekenhuis in Amersfoort

Dr. J.H. Schornagel, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam

Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, UMC St. Radboud in Nijmegen

Prof. dr. J. Wagstaff, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. P.H.B. Willemse, Academisch Ziekenhuis Groningen

(voorzitter)

Dr. R. de Wit, AZR/Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam

Dr. B.A. Zonnenberg, UMC Utrecht (secretaris)

Aromataseremmers

Indicatiegebied: aromataseremmers als eerstelijns hormonale therapie bij postmenopausale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom

Vanaf het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw was tamoxifen de geaccepteerde gouden standaard als eerstelijns hormonale behandeling voor postmenopausale vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom.

Postmenopausale patiënten die nu in aanmerking komen voor tweedelijns hormonale therapie na tamoxifen worden bij voorkeur behandeld met de nieuwe generatie selectieve aromataseremmers (niet-steroidaal: anastrozole, letrozole; steroidaal: exemestane). Vanwege een hogere effectiviteit, mogelijk door de krachtige oestrogensuppressie van aromataseremmers tegenover het zwak agonistische effect van tamoxifen, worden aromataseremmers momenteel onderzocht als eerstelijns hormonale therapie bij postmenopausale patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom.

In drie studies is hierover gerapporteerd (Bonnetterre et al JCO 2000;18:3748-3757, Nabholtz et al JCO 2000;18:3758-3767,

Mouridsen et al JCO 2001;19:2596-2606).

In de studies van Bonnetterre en Nabholtz werd 20 mg tamoxifen vergeleken met 1 mg anastrozole. Het aantal patiënten met een onbekende oestrogene- en/of progesteronreceptorstatus was aanzienlijk groter in de studie van Bonnetterre dan in de studie van Nabholtz (55 versus 11 procent).

In de studie van Bonnetterre was de mediane tijd tot progressie (TTP) 8,2 maanden voor tamoxifen en 8,3 maanden voor anastrozole. Het remissiepercentage was eveneens vergelijkbaar: tamoxifen 32,6 procent en anastrozole 32,9 procent, evenals de *clinical benefit* (55 procent vs 56 procent, z.o.).

In de studie van Nabholtz was de mediane TTP voor tamoxifen 5,6 maanden en voor anastrozole 11,1 maanden ($p = 0,005$). Het remissiepercentage was vergelijkbaar (tamoxifen: 17 procent, anastrozole: 21 procent). Wanneer echter stabiele ziekte gedurende 24 weken werd meegewogen (*clinical benefit*), was het percentage voor anastrozole 59 procent tegenover tamoxifen 45 procent ($p = 0,001$).

De belangrijkste bijwerkingen in de studie van Bonnetterre waren thrombo-embolieën (anastrozol versus tamoxifen 4,8 versus 7,3 procent), vaginale bloedingen (1,2 versus

Literatuur

1. <http://www.sabcs.org>
2. ATAC Trialists Group. PK of anastrozole and tamoxifen alone and in combination during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *British Journal of Cancer* 2001;85:317-324

Literatuur

- Bonnerterre J, Thürlimon B, Robertson JFR, et al. 'Anastrozole versus tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 post-menopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group. An Efficacy and Tolerability Study'. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:3748-3757.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. 'Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Post-menopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial'. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:3758-3767.
- Bonnerterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. 'Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy in Hormone Receptor Positive Advanced Breast Carcinoma. Results of Two Randomised Trials Designed for Combined Analysis'. *Cancer* 2001; 92: 2274-2258.
- Mouridsen H, Gershanavick M, Sun Y, et al. 'Superior Efficacy of Letrozole (Femara) Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Post-menopausal Woman With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group'. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:2596-2606.
- 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec. 10-13, 2001. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 69, no. 3, abstract 9.

2,4 procent), opvliegers (19 versus 18 procent), *tumor flare* (2,4 versus 2,4 procent).

In de studie van Nabholtz werden thrombo-embolieën vastgesteld bij 4,1 procent van de patiënten met anastrozole en bij 8,2 procent van de patiënten met tamoxifen. Opvliegers traden op bij 36 versus 24 procent.

Het verschil in tijd tot progressie in deze twee studies kan waarschijnlijk worden verklaard door een groter aantal patiënten met een onbekende oestrogeen- en/of progesteronreceptor in de studie van Bonnerterre in vergelijking met de studie van Nabholtz (55 versus 11 procent). In een later gepubliceerde subgroepanalyse van alle patiënten met positieve hormoonreceptoren uit beide studies was de TTP voor anastrozole 10,7 versus 6,4 maanden voor tamoxifen. (n = 611, p = 0.022) (SABC, 2001).

In de studie van Mouridsen werd 20 mg tamoxifen vergeleken met 2,5 mg letrozole (n = 907). Het aantal patiënten met een onbekende ER/PgR-receptor was respectievelijk 34 en 33 procent. Minder dan 20 procent van de patiënten was met adjuvant tamoxifen behandeld. De TTP voor letrozole was 10 versus 6,5 maanden voor tamoxifen (p = 0,0001). Het remisiepercentage was 30 procent voor letrozole en 20 procent voor tamoxifen (p = 0,006). De *clinical benefit* was respectievelijk 49 en 38 procent (p = 0,001).

De belangrijkste bijwerkingen in deze studie waren (letrozole versus tamoxifen): opvliegers 18 versus 15 procent, botpijn 20 versus 18 procent en thrombo-embolieën 1 versus 2 procent. De winst van letrozole ten aanzien van TTP, remisiepercentage en *clinical benefit* gold voor alle subgroepen: voorgaande hormonale behandeling, receptorstatus en dominante ziekte lokalisatie (weke delen, skelet, visceraal). Tijdens de onlangs gehouden San Antonio Breast Cancer Conference werd een update van deze studie gepresenteerd, waarbij er

Kosten

tamoxifen 20 mg per dag:
€ 0,29 (f 0,64) = € 8,71 (f 19,20) per maand
anastrozole 1 mg per dag:
€ 4,37 (f 9,62) = € 131,- (f 288,-) per maand
letrozole 2,5 mg per dag:
€ 4,38 (f 9,66) = € 131,- (f 288,-) per maand
(Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas* 2000/2001)

nog steeds een langere tijd tot progressie was bij de patiënten die primair met letrozole waren behandeld (9,4 versus 6,0 maanden) en ook wat betreft de overleving na 1 en 2 jaar bleef een statistisch significant voordeel van letrozole ten opzichte van tamoxifen bestaan (p < 0,02). De mediane overleving voor patiënten behandeld met letrozole was 34 versus 30 maanden voor tamoxifen (p-waarde niet vermeld).

De commissie is van mening dat er voldoende argumenten zijn om bij postmenopausale patiënten met hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom te kiezen voor anastrozole of letrozole als eerstelijns hormonale therapie. Het is te verwachten dat deze gegevens binnenkort ook in de landelijke tumorwerkgroepen tot aanpassing van het therapiebeleid zullen leiden.

CONCLUSIE

Twee van de drie gepubliceerde studies laten zien dat anastrozole en letrozole meerwaarde hebben ten opzichte van tamoxifen als eerstelijns palliatieve therapie bij postmenopausale patiënten met een oestrogeenreceptorpositief, gemetastaseerd mammacarcinoom. De meerwaarde bestaat uit een langere tijd tot progressie en een grotere *clinical benefit* met minder trombo-embolische complicaties.

Comparators	Tam vs Anastrozole	Tam vs Anastrozole	Tam vs Letrozole
Referentie	Nabholtz JCO 2000;18:3758-3767	Bonnerterre JCO 2000;18:3748-3757	Mouridsen JCO 2001;19:2596-2606
Aantal patiënten	182 vs 171	510 vs 511	545 vs 453
Adjuvant tamoxifen	18 vs 21%	10 vs 12%	18 vs 19%
ER onbekend	11%	55%	33%
Respons	17 vs 21 (ns)	33 vs 33 (ns)	20 vs 30 (ns)
Clinical benefit (%) (CR + PR + SD > 24 weken)	46 vs 59 (p = 0,001)	55 vs 56 (ns)	38 vs 49 (p = 0,001)
Duur clinical benefit (mnd)	14,5 vs 16,5 (ns)	14,7 vs 15,2 (ns)	18,8 vs 19 (ns)
TTP (mnd)	5,6 vs 11,1 (p = 0,005)	8,3 vs 8,2 (ns)	6,0 vs 9,4 (p = 0,0001)
TTF (mnd)	5,4 vs 7,6 (ns)	6,2 vs 6,0 (ns)	5,8 vs 9,2 (p = 0,0001)
Bijwerkingen (Tam vs AR)			
- Trombo-embolieën	8,2 vs 4,1%	7,3 vs 4,8%	2 vs 1%
- Opvliegers	27 vs 38%	23 vs 26%	13 vs 16%
Kwaliteit van leven	niet gemeten	niet gemeten	niet gemeten
Level of evidence	fase III-studie	fase III-studie	fase III-studie

Vergelijkende studies met aromataseremmers

Taxanen

Indicatiegebied: taxanen als eerstelijns-chemotherapie bij mammacarcinoom

Er zijn drie fase III-studies gerapporteerd waarin paclitaxel werd vergeleken met andere chemotherapie in de behandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Er zijn eveneens drie fase III-studies gepubliceerd waarin docetaxel is vergeleken met andere chemotherapie. Daarnaast zijn er talrijke publicaties over fase II-studies met

paclitaxel of docetaxel als monotherapie of van combinaties van paclitaxel dan wel docetaxel met andere cytostatica. Deze laatste (grote) groep is in dit overzicht buiten beschouwing gebleven. Uitsluitend publicaties in *peer-reviewed* tijdschriften zijn geraadpleegd. Abstracts en reviews op uitnodiging zijn niet meegewogen. De combinaties van taxanen met trastuzumab zijn in dit overzicht buiten beschouwing gelaten.

FASE III-STUDIES MET PACLITAXEL

In de jaren 1999-2001 zijn de resultaten van twee fase III-studies gepubliceerd waarin paclitaxel-monotherapie werd

vergeleken met CMFP, respectievelijk doxorubicine, en een fase III-studie waarin paclitaxel in combinatie met doxorubicine werd vergeleken met FAC, bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom.

In 1999 verscheen de publicatie van Bishop et al waarin paclitaxel (200 mg/m², in 3 uur iv toegediend, 8 cycli à 3 weken) werd vergeleken met 6 kuren 'standaard' CMFP (cyclofosfamide 100 mg/m²/dag x 14, oraal, methotrexaat 40 mg/m² op dag 1 en dag 8 iv, 5-fluorouracil 600 mg/m² op dag 1 en dag 8 iv, en prednison 40 mg/m²/dag x 14, oraal), als eerstelijns-chemotherapie bij 209 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Van deze patiënten had 21 procent (paclitaxel-groep) respectievelijk 33 procent (CMFP-groep) adjuvante chemotherapie gehad. De responspercentages waren 29 procent (2 procent CR) voor paclitaxel en 35 procent (6 procent CR) voor CMFP; de progressievrije overleving was 5,3 maanden voor paclitaxel en 6,4 voor CMFP; mediane overleving 17,3 respectievelijk 13,9 maanden ($p = 0,068$).

Neutropene koorts was gezien bij 10 procent van de paclitaxel-groep en bij 27 procent van de CMFP-groep. De auteurs concludeerden dat paclitaxel minder toxisch was dan CMFP, en dat het dezelfde kwaliteit van leven gaf met een niet significant langere overleving in vergelijking met CMFP.

In de EORTC-studie werd monotherapie paclitaxel (200 mg/m², 3-uursinfuus, elke 3 weken) vergeleken met monotherapie doxorubicine (75 mg/m², intraveneuze bolus, elke drie weken) bij 331 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom (Paridaens et al). Ook hier was de behandeling eerstelijns palliatieve chemotherapie, maar de studie had een *cross-over design*: patiënten die progressie vertoonden op de ene therapie werden vervolgens behandeld met de andere. Van deze groepen had 32 procent respectievelijk 33 procent eerder adjuvante chemotherapie gehad. In de eerste behandeling (dus voor *cross-over*) was het *overall* remissiepercentage voor doxorubicine 41 procent (CI 33,1-48,1), terwijl met paclitaxel een remissiepercentage van 25 procent (CI 18,7-31,9 procent) werd bereikt ($p = 0,003$). Na de *cross-over* was de respons 30 procent voor doxorubicine en 16 procent voor paclitaxel. De mediane progressievrije overleving met doxorubicine bedroeg 7,5 maanden en met paclitaxel 3,9 maanden ($p = 0,0001$). Er was geen verschil in mediane overleving (18,3 maanden met doxorubicine en 15,6 maanden met paclitaxel, ($p = 0,38$)).

Doxorubicine was wel toxischer op het gebied van hematologie, maagdarmsbezwaren en cardiale effecten. Paclitaxel veroorzaakte meer neurotoxiciteit en gewrichtsklachten. De auteurs concludeerden dat doxorubicine in het gebruikte schema effectiever was dan paclitaxel in termen van remissiepercentage en progressievrije overleving. Opmerkelijk was dat er geen volledige kruisresistente werd gezien.

In de studie van Jassem et al werd de combinatie van doxorubicine (50 mg/m²) en paclitaxel (220 mg/m²) eens per 3 weken (AP), via randomisatie vergeleken met het CAF-schema (cyclofosfamide 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², en 5-fluorouracil 500 mg/m²) eens per 3 weken als eerstelijns-chemotherapie bij 267 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Beide groepen waren zeer goed vergelijkbaar voor wat betreft voorbehandeling, leeftijd en plaats van de metastasering. AP produceerde een respons van 68 procent (19 procent CR) tegen 55 procent voor CAF (8 procent CR) ($p = 0,032$). De mediane progressievrije overleving (8,3 vs 6,2 maanden, $p = 0,034$) en de totale overleving (23,3 vs 18,3 maanden, $p = 0,013$) waren significant langer voor de met AP behandelde groep. Er was meer hematologische toxiciteit

in de AP-groep dan in de FAC-groep, maar de incidentie van leukopene koorts was laag. Opgemerkt zij dat na progressie overwegend CMF werd toegediend. Slechts 10 procent van de vrouwen die progressie hadden na behandeling met FAC, kreeg paclitaxel als tweedelijnsbehandeling en bij 14 procent werd docetaxel gegeven, in totaal dus bij 24 procent.

DOCETAXEL

In tegenstelling tot paclitaxel zijn geen studies verschenen waarbij docetaxel is vergeleken met doxorubicine (met of zonder cyclofosfamide) bij niet-voorbehandelde patiënten. Er zijn drie fase III-studies gepubliceerd waarin docetaxel is vergeleken met respectievelijk A) doxorubicine, B) methotrexaat en 5-fluorouracil en C) mitomycine-C en vinblastine (MV).

In 1999 publiceerden Nabholz et al een internationale, multicentrische fase III-studie waarin docetaxel (100 mg/m² iv eens per 3 weken) monotherapie werd vergeleken met de combinatie mitomycine (12 mg/m²) en vinblastine (6 mg/m²), beide iv eens per 3 weken. Het was een grote studie met 392 patiënten, die allemaal progressie hadden na anthracycline chemotherapie. De *overall* responspercentages waren 30 procent voor docetaxel en 11 procent voor de combinatie. De mediane TTP was significant langer voor docetaxel (19 weken) dan voor MV (1 week) en ook de mediane overleving was significant langer na docetaxel dan na MV (11,4 versus 8,7 maanden). De conclusie luidde dat bij deze met anthracycline voorbehandelde groep patiënten docetaxel significant beter scoorde (A).

Eveneens in 1999 publiceerde Sjoström de resultaten van een Scandinavische studie waarin 283 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, refractair voor anthracyclines, gerandomiseerd werden tussen docetaxel (100 mg/m² iv, eens per 3 weken) en sequentieel toegediend methotrexaat (200 mg/m²) en 5-fluorouracil (600 mg/m²) (MF) telkens op dag 1 en 8 van een drieweekse cyclus (B). Er was een *cross-over* naar de andere behandeling bij progressie. Responspercentages waren 43 procent voor docetaxel en 21 procent voor MF.

Patiënten die docetaxel kregen, hadden een significant langere mediane dan zij die met MF waren behandeld TTP (6,3 versus 3,0 maanden). Na *cross-over* was de respons voor docetaxel 27 procent en voor MF 12 procent. Er was geen verschil in *overall* overlevingsduur. Docetaxel was significant toxischer dan MF.

De derde gerandomiseerde internationale studie is gerapporteerd door Chan et al in het *Journal of Clinical Oncology*. Zij randomiseerden 326 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom tussen docetaxel (100 mg/m²) of doxorubicine (75 mg/m²) eens per 3 weken (C), na voorgaande behandeling met een alkylenderend middel. Respectievelijk 51 en 42 procent van de patiënten hadden dit als een adjuvante behandeling ontvangen, de overige als eerste palliatieve therapie. Objectieve remissies werden gezien bij 48 procent van de met docetaxel behandelde groep tegen 33 procent van degenen die doxorubicine hadden ontvangen. De mediane TTP was iets maar niet significant langer in de docetaxel-groep (26 versus 21 weken), de mediane overleving was identiek voor beide groepen (15 versus 14 maanden). De toxiciteit van docetaxel was lager dan die van doxorubicine: febrile neutropenie 6 versus 12 procent, RBC-transfusie 7 versus 21 procent, misselijkheid/braken 40 versus 80 procent, graad 3/4 misselijkheid/braken 3 versus 12 procent, mucositis 5 versus 12 procent, astenie 14 versus 12 procent, behalve het optreden van diarree 11 versus 1 procent en sensorische neuropathie 5 versus 0 procent.

BESPREKING

In totaal zijn er zes gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin een van de taxanen, al of niet in combinatie met andere chemotherapie, vergeleken is met een ander, min of meer standaard schema.

Paclitaxel-monotherapie bleek in één studie iets effectiever en minder toxisch dan CMFP als eerstelijnsbehandeling, maar de groepen waren niet geheel vergelijkbaar qua voorgaande adjuvante chemotherapie. In een rechtstreekse vergelijking bleek paclitaxel minder actief dan doxorubicine als eerstelijnsbehandeling. Een combinatie van doxorubicine met paclitaxel (AP) was echter effectiever dan de klassieke combinatie van 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (CAF), in termen van remissiepercentage, progressievrije en totale overleving.

Wanneer we de studie van Jassem et al toetsen aan de hand van de PASKWIL-criteria, dan blijkt de combinatie paclitaxel/doxorubicine superieur aan de standaardbehandeling (CAF) wat betreft effectiviteit, terwijl beide schema's elkaar in toxiciteit weinig ontlopen. Op grond hiervan zou het te verdedigen zijn om de combinatie paclitaxel/doxorubicine als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom toe te passen. Het laat echter de vraag onbeantwoord of de combinatie AP effectiever is dan het sequentieel toepassen van beide middelen.

Als we docetaxel beoordelen aan de hand van de PASKWIL-criteria, is het een effectief cytostaticum, met een hoger

remissiepercentage dan doxorubicine, maar zonder een significant verschil in progressievrije en totale overleving.

Docetaxel was in de tweede lijn dus niet duidelijk effectiever dan doxorubicine. In twee van de drie gepubliceerde studies is docetaxel vergeleken met typische 'derdelijns'schema's, te weten mitomycine/vinblastine en methotrexaat/5-fluorouracil. Een directe vergelijking tussen paclitaxel en docetaxel heeft nooit plaatsgevonden, maar er zijn (weliswaar indirecte, zie boven) aanwijzingen dat docetaxel iets actiever is bij het gemetastaseerde mammacarcinoom dan paclitaxel. De resultaten van andere fase III-studies waarin paclitaxel of docetaxel in combinatie met een anthracycline in de eerste lijn werden vergeleken met hetzelfde anthracycline in combinatie met cyclofosfamide, zijn echter nog niet gepubliceerd. Docetaxel is in Nederland weliswaar geregistreerd voor toepassing in de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker, maar op basis van een vergelijkende studie waarvan de resultaten nog niet zijn gepubliceerd in een *peer-reviewed* internationaal tijdschrift. Of een combinatie van paclitaxel of docetaxel met een anthracycline effectiever is dan de sequentiële toepassing van beide middelen blijft een vraag.

CONCLUSIE

De trials die tot dusver zijn gepubliceerd leveren voornamelijk onvoldoende argumenten om paclitaxel of docetaxel als eerstelijns palliatieve chemotherapie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom te gebruiken.

Literatuur

1. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. 'Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer'. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2355-2364
2. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. 'Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over'. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:724-733.
3. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. 'Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial'. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:1707-1715.
4. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. 'Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. The 304 Study Group'. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:1413-1424.
5. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. 'Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group'. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2341-2354.
6. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. 'Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with cross-over on progression by the Scandinavian Breast Group'. *European Journal of Cancer* 1999;35:1194-1201.

	Bishop 1999	Paridaens 2000	Jassem 2001
Dosis (mg/m ²)	Paclitaxel 200 vs oraal CMFVP (resp. 100 d1-14, 40, 600, 40 d1-14)	Paclitaxel 200 vs doxorubicine 75 (met <i>cross-over</i>)	Paclitaxel 220/doxorubicine 50 vs CAF (500/50/500)
Aantal	209	331	267
Respons (%)	29 vs 35	25 vs 41	68 vs 55
Progressievrije overleving (mnd)	5,3 vs 6,4	3,9 vs 7,5 (p = 0,0001)	8,3 vs 6,2 (p = 0,035)
Mediane overleving (mnd)	17,3 vs 13,9 (p = 0,068)	15,6 vs 18,3 (ns)	23,3 vs 18 (p = 0,013)
Na 1 jaar	61 vs 55%		
Na 2 jaar	39 vs 20%		
Bijwerkingen (% graad 3/4)	Graad 3/4 leukopenie: 29 vs 66 Febriële neutropenie: 1 vs 7 Misselijkheid/braken geen: 63 vs 41 Myalgie: 20 vs 1 Neuropathie geen: 23 vs 98 Graad 3/4: 10 vs 0	Graad 3/4 leukopenie: 40 vs 85 Febriële neutropenie: 7 vs 20 Braken graad 3/4: 2 vs 13 Mucositis: 1 vs 15 Myalgie: 4 vs 0 Neurotoxiciteit geen: nv Graad 3/4: 9 vs 0 Hartfalen: 3 vs 4	Graad 3/4 leukopenie: 89 vs 65 Febriële neutropenie: 8 vs 4 Braken graad 3/4: 8 vs 19 Mucositis graad 0: 87 vs 90 Myalgie: 10 vs 0 Neuropathie geen: 48 vs 97 Graad 3/4: 12 vs 0

Paclitaxel als eerstelijns chemotherapie bij het mammacarcinoom

	Nabholz 1999	Sjöström 1999	Chan 1999
Dosis (mg/m ²)	Docetaxel 100 vs mitomycine/vinblastine (12/6) na anthracyclines	Docetaxel 100 vs MTX/FU (200/600), na anthracyclines, met <i>cross-over</i>	Docetaxel 100 vs doxorubicine 75 na alkylerende behandeling
Aantal	392	283	326
Respons (%)	30 vs 11	43 vs 21	48 vs 33
Progressievrije overleving (mnd)	4,3 vs 2,8 (p = 0,001)	6,3 vs 3,0 (p < 0,001)	6,5 vs 5,2 (ns)
Mediane overleving (mnd)	11,4 vs 8,7 (p = 0,01)	10,4 vs 11,1 (ns)	15 vs 14 (ns)
Bijwerkingen (% graad 3/4)	Leukopenie: 93 vs 62 Febriële neutropenie: 9 vs 0,5 Trombocytopenie: 4 vs 12 Misselijkheid/braken geen: nv Graad 3/4: 2,5 vs 2,7 Mucositis: 18 vs 0 Moeheid: 16 vs 6 Neuropathie geen: nv Graad 3/4: 5 vs 0	Leukopenie: 59 vs 5 Febriële neutropenie: 26 vs 6 Trombocytopenie: 3 vs 6 Misselijkheid/braken geen: 48 vs 44 Graad 3/4: 6 vs 11 Mucositis: 6 vs 9 Moeheid: 12 vs 2 Neuropathie geen: 48 vs 93 Graad 3/4: 5 vs 1	Leukopenie: 94 vs 89 Febriële neutropenie: 6 vs 12 Trombocytopenie: 1 vs 7 Misselijkheid/braken geen: 58 vs 21 Graad 3/4: 3 vs 12 Mucositis: 5 vs 12 Moeheid: 14 vs 12 Neuropathie geen: n.v. Graad 3/4: 5 vs 0

Docetaxel als eerstelijns chemotherapie bij het mammacarcinoom