

# PLD bij de primaire behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom

Recentelijk heeft de commissie BOM doxorubicine vergeleken met *pegylated* liposomaal doxorubicine (PLD) bij de primaire behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom.

**A**ntracyclines behoren tot de meest effectieve en meest gebruikte cytostatica bij de behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom. De (dosislimiterende) toxiciteit van antracyclines bestaat uit myelosuppressie, misselijkheid en braken, mucositis, alopecia en cardiotoxiciteit. PLD wordt in tegenstelling tot doxorubicine gekenmerkt door een lange halfwaardetijd in plasma (74 uur vs. < 10 minuten) en mogelijk selectieve opname in maligne cellen in vergelijking met gezonde cellen. PLD is geregistreerd als tweedelijns-behandeling bij ovariumcarcinoom en als eerstelijns-therapie bij het Kaposi-sarcoom bij patiënten met aids en een CD4-celgetal < 100 x 10<sup>6</sup>/l. Recentelijk volgde registratie als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom met een verhoogd risico op 'hartschade'.

In een gerandomiseerde, multicenter fase III-studie werd behandeling met PLD vergeleken met doxorubicine [1]. Primaire eindpunten van de studie waren de effectiviteit (progressievrije overleving) en verschil in cardiotoxiciteit. Patiënten ≥ 18 jaar met een gemetastaseerd mammacarcinoom en een WHO *performance score* ≤ 2, meetbare of evalueerbare ziekte en een normale linkerventrikel-ejectiefractie werden gerandomiseerd voor behandeling met PLD 50 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per 4 weken of doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> eens per 3 weken. Stratificatie vond plaats voor eerdere antracycline-behandeling (doxorubicine ≤ 300 mg/m<sup>2</sup>), skeletmetastasen als enige plaats van metastasering en de aanwezigheid van een cardiale risicofactor (voorafgaande radiotherapie op het mediastinum, angina pectoris, een myocardinfarct of aritmie, leeftijd ≥ 65 jaar of diabetes mellitus waarvoor medicamenteuze therapie). Tumorreponsbeoordeling vond plaats volgens de WHO-criteria.

De 254 patiënten behandeld met PLD hadden een PFS van 6,9 maanden; de 255 patiënten behandeld met doxorubicine een PFS van 7,8 maanden (*hazard ratio* 1,00 [0,82-1,22]). Subgroepanalyse toonde geen significant verschil in PFS voor PLD ten opzichte van doxorubicine wat betreft onder andere leeftijd < of > 55 jaar, oestrogeenreceptorstatus, de plaats van metastasering, voorafgaande behandeling met antracyclines, voorafgaande radiotherapie of een ziektevrije interval na primaire

## COMMISSIE BOM

De commissie bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, De Heel Medisch Centrum in Zaandam
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente in Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, MCRZ, locatie Clara in Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud in Nijmegen
- Dr. P.H.B. Willemse, voorzitter, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel in Rotterdam
- Dr. B. Zonnenberg, secretaris, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

behandeling < of > 24 maanden. De mediane overleving in beide groepen was gelijk (PLD 21 maanden, doxorubicine 22 maanden, HR 0,94 [0,74-1,22]).

Alopecia, neutropenie, misselijkheid en braken werden vaker gezien als bijwerking van doxorubicine. Het palmo-plantaïrsyndroom, stomatitis en mucositis werden vooral gezien als bijwerkingen van PLD.

Een *cardiac event*, gedefinieerd als afname van de LVEF met meer dan 20 procent van de uitgangswaarde of een afname van de LVEF met meer dan 10 procent bij een LVEF onder de ondergrens (lager dan de ondergrens van normaal voor dat instituut), werd gezien bij 48 patiënten (26 procent) uit de met doxorubicine behandelde groep en bij 10 patiënten (7 procent) uit de PLD-groep (HR 3,16 [1,58-6,31]). Deze LVEF-daling werd in de doxorubicine-groep al gezien vanaf een cumulatieve dosis doxorubicine van 250 mg/m<sup>2</sup>, maar met PLD trad geen verdere toename op boven de 450 mg/m<sup>2</sup> in tegenstelling tot doxorubicine. 10 van deze 48 patiënten die waren behandeld met doxo-

## BOM

rubicine hadden ook klinische verschijnselen van hartfalen, tegenover geen van de 10 patiënten behandeld met PLD. 2 patiënten uit beide groepen ontwikkelden tijdens therapie klinische verschijnselen van hartfalen zonder te voldoen aan de LVEF-definitie van een cardiac event. Een cardiac event werd tijdens behandeling met doxorubicine vaker gezien dan bij behandeling met PLD bij een leeftijd  $\geq 65$  jaar (9 vs. 0 patiënten), voorafgaande behandeling met een antracycline (HR 7,27 [0,93-56,80]) of aanwezigheid van een van de eerder genoemde cardiale risicofactoren (HR 2,7 [1,01-7,18]).

Gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven worden in de publicatie niet genoemd. PLD als monotherapie bij het gemetastaseerd mammacarcinoom toonde geen verschil met doxorubicine volgens de PASKWIL-criteria. De prijs volgens het *Farmacotherapeutisch Kompas* bedraagt € 136,- per 60 mg doxorubicine en € 1.171,- per 50 mg PLD.

Concluderend hebben PLD en doxorubicine een vergelijkbare effectiviteit als eerstelijnsmonotherapie bij vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Het toxiciteitsprofiel is echter verschillend. Bij patiënten  $\geq 65$  jaar, voorafgaande behandeling met antracyclines

en/of de aanwezigheid van een cardiale risicofactor wordt minder cardiotoxiciteit gezien in de groep die is behandeld met PLD. Er bestaan nog te weinig gegevens over de veiligheid en effectiviteit van PLD in combinatie met trastuzumab

## CONCLUSIE

Het gebruik van PLD heeft geen meerwaarde boven doxorubicine. Bij een vergrote kans op cardiotoxiciteit (oudere patiënten) of bij reeds bestaande cardiale risico's kan PLD als alternatief voor doxorubicine worden toegepast.

## Literatuur

1. O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, et al. 'Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic breast cancer'. *Annals of Oncology* 2004;15:440-9.

PASKWIL	Doxorubicine	Pegylated liposomaal doxorubicine		
<b>Palliatief</b>				
- respons	38%	33%		
- responsduur				
- TTP	7,8 mnd (PFS)	6,9 mnd		
<b>Overleving</b>				
- mediaan	22 mnd	21 mnd		
- na 1 jaar				
<b>Specifieke bijwerkingen (%)</b>				
	PPE	2 / -	PPE	48 / 17
- enige vs. graad 3/4	Alopecia	66 / -	Alopecia	20 / -
	Braken	31 / 4	Braken	19 / < 1
	Leukopenie	11 / 8	Leukopenie	2 / < 1
	Daling LVEF	26	Daling LVEF	7
<b>Kwaliteit van leven</b>				
- respons in PS	Niet vermeld		Niet vermeld	
- stabiele PS, TTP-PS				
<b>Impact van behandeling</b>				
- palliatief	Poliklinisch		Poliklinisch	
<b>Level of evidence</b>				
- peer reviewed publicaties	Eén fase III-studie			