
VINORELBINE BIJ MAMMACARCINOOM

Er zijn negen fase II-studies gerapporteerd waarin vinorelbine (VNR) als monotherapie werd toegediend aan patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Daarnaast zijn er talrijke publicaties over fase II-studies met combinaties van VNR en andere cytostatica. Deze laatste (grote) groep is in dit onderzoek bewust buiten beschouwing gelaten. Er zijn drie fase III-studies opgenomen waarin VNR als monotherapie of in combinatie zodanig werd toegepast dat een redelijk betrouwbaar beeld over de bijdrage van VNR kan worden gevormd.

Uitsluitend publicaties in peer-reviewed tijdschriften zijn geraadpleegd. Abstracts en reviews op uitnodiging zijn niet meegewogen. Ook het artikel van Canobbio in *Seminars of Oncology* uit 1989, het eerste artikel over een fase II-studie met VNR bij mammacarcinoom, is niet meegewogen, omdat het in een supplement staat dat niet peer-reviewed is.

FASE II-STUDIES

Er zijn vijf fase II-studies met VNR als eerstelijns chemotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom (4, 5, 9, 10, 11). Daarnaast zijn vier publicaties over fase II-studies met VNR bij gemetastaseerd mammacarcinoom als tweede- of derde-lijns chemotherapie weergegeven (3, 6, 10, 12).

VNR als monotherapie heeft een remissiepercentage van 40 tot 50, een vrij consistente responsduur van rond 36 weken en een TTP van rond 24 weken. De mediane overleving loopt duidelijk meer uiteen, maar blijkt in de meeste gevallen de twaalf maanden ruimschoots te overschrijden. Gezien de milde toxiciteit en de eenvoud van de (poliklinische) behandeling blijkt VNR dus een bruikbaar middel voor de palliatieve behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Ook bij voorbehandelde patiënten blijkt VNR nog steeds een aanzienlijk remissiepercentage te geven variërend van 16 tot 36 procent, een responsduur van ruim 20 weken en nog altijd een zeer

Paskwil-criteria	Goed	V vs Jones Melfalan 1995 (7)	A + V vs Blajman CAF 1999 (2)	A + V vs Norris A 2000 (8)
Palliatief				
- Responskans	≥ 20%	46 vs 28% = 18%	74 vs 75%	38 vs 30% = ns
- Responsduur	≥ 6 w	12 vs 8 = 4 w	11 vs 10,5 mnd	identiek
- TTP	≥ 6 w			
Overleving*				
- Mediaan	≥ 6 w	35 vs 31 = 4 w	7,5 vs 9 mnd	13,8 vs 14,4 ns
- Na 1 jaar	≥ 20%			
Specifieke bijwerkingen				
- Lethaal	< 5%	gelijk	gelijk	gelijk
- Acut, ernstig (opname)	< 25%			
- Chronisch, beperkend	< 10%			
Impact van behandeling				
<i>Palliatief</i>				
- Klinisch	≤ 5 dagen	gelijk	gelijk	gelijk
- Poliklinisch	≤ 3 dagen			
Kwaliteit van leven				
- PS-respons (WHO/Karnofsky)	≥ 20%	gelijk	gelijk	gelijk
- Stabiele PS, TTP-PS	≥ 6 w			
Level of evidence				
Peer-reviewed publicaties	Een of meer fase III-studie(s) of meta-analyse	ja	ja	ja
Kosten				
Indien 30 mg/m ² wekelijks gedurende 3 weken per maand bij een patiënt van 1,75m ² bedragen de kosten 3 x f 352,- = f 1056,-				

Vinorelbine (V) bij mammacarcinoom

aanvaardbare levensduur. Vrijwel alle patiënten uit deze studies waren eerder behandeld met anthracyclines. De patiëntengroep van Barni kreeg VNR zelfs als derdelijns chemotherapie.

FASE III-STUDIES

Er zijn drie fase III-studies gedaan met VNR, die een redelijk betrouwbare maat geven van de waarde van VNR in vergelijking met andere cytostatica die bij de behandeling van mammacarcinoom doorgaans gebruikt worden. Ze worden hier achtereenvolgens besproken.

De groep van Jones et al. (JCO, 1995) randomiseerde 183 patiënten met anthracycline-resistente mammacarcinomen tussen VNR-monotherapie en melphalan-monotherapie. Objectieve response of stabiele ziekte werd gezien bij 46 procent van de met VNR behandelde groep, tegen 28 procent van de met melphalan behandelde groep ($p = 0,06$). TTP was significant langer in de met VNR behandelde groep (12 weken) dan in de met melphalan behandelde groep (8 weken), $p < 0,001$. Ook de overleving was significant langer na behandeling met VNR dan met melphalan, 35 en 31 weken respectievelijk, $p = 0,034$. Er waren geen verschillen waargenomen in QoL tussen beide groepen; in beide groepen werd milde toxiciteit waargenomen.

In de tweede gerandomiseerde studie vergeleken Blajman et

al. (*Cancer*, 1999) het klassieke CAF-regime met de combinatie doxorubicine/VNR bij 177 niet-voorbehandelde patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. De response rates waren identiek (74 en 75 procent) evenals TTP (9 maanden na CAF vs 7,5 maanden na doxo/VNR), responsduur (11 maanden na CAF, 10,5 maanden na doxo/VNR). Patiënten met levermetastasen leken het echter beter te doen op VNR dan op CAF. Zoals te verwachten waren de overlevingscurves 'superimposable'.

De conclusie luidde dat doxo/VNR even effectief is voor de eerstelijns chemotherapie van gemetastaseerd mammacarcinoom als CAF, en mogelijk effectiever bij levermetastasen. Het toxiciteitsprofiel was gelijk in beide armen van het onderzoek.

De derde fase III-studie, van Norris et al. (JCO, 2000), ging uit van de hypothese dat een combinatie van twee zeer potente middelen als doxo en VNR mogelijk superieur zou kunnen zijn. Dit was gebaseerd op een niet-gerandomiseerd onderzoek met de combinatie doxo/VNR, waarbij een responspercentage van 74 was gevonden bij een groep van 97 patiënten. Daartoe werden 303 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom gerandomiseerd tussen doxo/VNR en doxo-monotherapie. De onder-

Literatuur

- Barni S, Ardizzola A, Bernardo G, et al. Vinorelbine as single agent in pretreated patients with advanced breast cancer. *Tumori* 1994, 80: 280-282.
- Blajman C, Balbiani L, Block J, et al. A prospective, Randomized Phase II Trial Comparing Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and 5-Fluorouracil with Vinorelbine plus Doxorubicin in the Treatment of Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* 1999, 85:1091-1097.
- Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, et al. Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994, 5: 423-426.
- Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II Trial of Weekly Intravenous Vinorelbine in First-Line Advanced Breast Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1245-1252.
- Garcia-Conde J, Lluch A, Martin M, et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 1994, 5: 854-857.
- Gasparini G, Caffo O, Barni S, et al. Vinorelbine Is an Active Antiproliferative Agent in Pretreated Advanced Breast Cancer Patients: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 1994, 12: 2094-2101.
- Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized Comparison of Vinorelbine and Melphalan in Anthracycline-Refractory Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1995, 13: 2567-2574.
- Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase II Comparative Study of Vinorelbine Combined with Doxorubicin Versus Doxorubicin Alone in Disseminated Metastatic/Recurrent Breast Cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2385-2394.
- Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, et al. Vinorelbine as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Carcinoma. *J Clin Oncol* 1994, 12: 336-341.
- Terenzani M, Demicheli R, Brambilla C, et al. Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer.

Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 39: 285-291.

11. Twelves CJ, Dobbs NA, Curnow A, et al. A phase II, multicentre, UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994, 70: 990-993.
12. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999, 10: 397-402.

zoekers vonden geen verschil in response rate (38 vs 30 procent), QoL, mediane responsduur, TTP en overleving (13,8 mnd voor de combinatie en 14,4 mnd voor doxo-monotherapie).

Beoordeling aan de hand van de Paskwil(2000)-criteria levert het volgende profiel op: VNR scoort goed als monotherapie in de palliatieve behandeling van gemetastaseerde mammacarcinoom, zowel in de eerste als in de tweede lijn. Remissiepercentages in de eerste lijn varieerden van 38 tot 50, in de tweede lijn van 16 tot 36. TTP varieerde van 18 tot 24 weken in de eerste lijn, van 12 tot 20 weken in de tweede lijn, terwijl de mediane overleving in de eerste en de tweede lijn varieerde van 40 tot 82 weken. Er zijn geen gegevens bekend over de rol van vinorelbine in adjuvante behandeling van mammacarcinoom. De bijwerkingen zijn mild en

bestaan vooral uit matige beenmergdepressie (vooral neutropenie, leukopenie), milde neurotoxiciteit en flebitis na infusie. De impact van de behandeling is gering, omdat VNR poliklinisch wordt toegediend, zij het dat een wekelijks schema wel een belasting kan zijn voor de patiënt. Er is weinig onderzoek gedaan naar QoL van VNR-monotherapie, maar de hoge responspercentages in combinatie met milde bijwerkingen suggereren dat de QoL bij deze behandeling gebaat kan zijn. Het level of evidence lijkt met negen fase II-studies en drie fase III-studies goed, alhoewel het natuurlijk een gemis is dat geen directe vergelijking tussen VNR-monotherapie en doxorubicine of docetaxel-monotherapie is gedaan.

De conclusie is echter dat, wanneer de huidige gegevens uit gerandomiseerd onderzoek worden getoetst aan de Paskwil-criteria, vinorelbine geen meerwaarde heeft boven de eerste- of tweedelijns standaardbehandeling.