

Docetaxel

Indicatiegebied: docetaxel als tweedelijnschemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom

Longkanker is een van de *big killers* in de oncologie. In Nederland wordt bij bijna 10.000 mensen per jaar longkanker vastgesteld. Dit betreft in ongeveer 80 procent van de gevallen niet-kleincellige tumoren. Een meta-analyse gepubliceerd in het *British Medical Journal* [1] in 1995 heeft het negatieve beeld over de effectiviteit van chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij het niet-kleincellig longcarcinoom bijgesteld [2]. Door 5 procent toename van de eenjaarsoverleving bij stadium III en 10 procent toename bij patiënten met stadium IV, wordt eerstelijnschemotherapie de afgelopen jaren steeds vaker toegepast. Door de agressievere behandeling zien we meer patiënten met een recidief of metastasen op afstand, terwijl hun algemene toestand nog steeds goed genoeg is voor een tweede behandeling. Dit roept de vraag op of tweedelijnschemotherapie een goede mogelijkheid is en wat men ervan mag verwachten. Het afgelopen decennium zijn er vele fase II-studies verschenen waarin docetaxel naar voren kwam als een actief middel. Er zijn inmiddels twee fase III-studies gepubliceerd waar de effectiviteit en toxiciteit van docetaxel in de tweedelijns werd onderzocht [3, 2]. De eerste studie, gepubliceerd door Shepherd et al., betrof een vergelijking van docetaxel met *best supportive care* (BSC) [3]. In totaal werden 204 patiënten gedurende vijf jaar in 36 centra ingesloten. De reden van deze trage inclusie lag waarschijnlijk voor een deel in de niet-behandelde controle-arm. Tweederde van de patiënten betrof mannen met een mediane leeftijd van 61 jaar, 80 procent had stadium IV, 25 procent een performance-status van 2, 25 procent had meer dan één lijn chemotherapie gehad, waarbij circa één op de drie patiënten al eerder had gerespondeerd. Alle patiënten hadden voordien platina bevattende chemotherapie gehad, maar geen taxanen. Na inclusie van de eerste 55 patiënten bleek de aan behandeling gerelateerde mortaliteit dermate hoog te zijn (9 procent), dat de dosering van docetaxel verlaagd moest worden van 100 naar 75 mg/m². Bij evaluatie waren er 6 procent responders, 43 procent van de patiënten had stabiele ziekte. Een responsevaluatie vond alleen in de docetaxel-arm plaats, waardoor het niet mogelijk is om het percentage stabiele ziekte op zijn waarde te schatten. Bij 18 procent was de respons niet evalueerbaar. De responders

waren vooral patiënten die eerder al een respons of stabiele ziekte op eerstelijnschemotherapie hadden getoond met een goede performance-status van 0 of 1 (er trad geen respons op bij eerdere resistentie tegen chemotherapie of bij patiënten met een performance-status = 2), onafhankelijk van het aantal eerdere chemotherapie regimes. Ondanks het lage responspercentage werd er, mogelijk door het hoge aantal patiënten met stabiele ziekte, een overlevingsvoordeel gezien in deze groep: een mediane overleving van 7,0 maanden versus 4,6 maanden en een eenjaarsoverleving van 29 procent versus 19 procent ($p = 0,047$). De lagere dosis docetaxel werd beter verdragen, met overlijden van één patiënt (2 procent) en febrile neutropenie bij 2 procent, met een niet-hematologische toxiciteit die vergelijkbaar was met die in de BSC-arm. Verder werd er een *clinical benefit* aange-toond in de docetaxel-arm, namelijk minder pijnklachten ($p = 0,006$) en vermoeidheid ($p = 0,06$). Patiënten hadden dan ook minder vaak pijnstillers nodig ($p = 0,01$ voor morfine-mimetica en $p = 0,03$ voor andere analgetica) en tevens minder noodzaak voor radiotherapie ($p = 0,09$). Verder trad meer dan 10 procent gewichtsverlies op bij 7 procent versus 15 procent van de patiënten ($p = 0,07$). De beoordeling van *clinical benefits* kan enigszins vertroebeld zijn door de premedicatie met corticosteroiden in de docetaxel-arm. Ten slotte moet nog worden opgemerkt dat een aantal patiënten bij tumorprogressie alsnog chemotherapie kregen in beide armen, dus ook in BSC-arm. De tweede studie, door Fossella et al. [2], is een drie-armige studie waarin docetaxel 100 mg/m² (D100) en docetaxel 75 mg/m² (D75) werden vergeleken met een controle-arm. Hierin werd er een vergelijking gemaakt tussen enerzijds docetaxel (75 of 100 mg/m²) en anderzijds een controle-arm met vinorelbine 30 mg/m² dag 1, 8, 15 of ifosamide 2 g/m²/d van dag 1-3, eens per drie weken. De keuze tussen vinorelbine of ifosamide werd aan de behandelaar overgelaten. In totaal werden 373 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt was de overleving. De kenmerken van geïncludeerde patiënten waren vergelijkbaar met die van de hiervoor besproken studie. Ook nu mochten patiënten, die eerder behandeld waren voor hersenmetastasen, worden geïncludeerd. Het grootste verschil met de voorgaande studie was dat 31-42 procent van de patiënten was voorbehandeld met paclitaxel. De responspercentages voor D100 versus D75 versus controle waren 11, 7 en 1 procent ($p = 0,002$). De responsduur was respectievelijk 7,5 en 9,1 en 5,9 maanden. De tijd tot progressie (TTP) was langer

Literatuur

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 'Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials'. *BMJ* 1995;311:899-909.
2. Fossella FV, De Vore R, Kerr RN, et al. 'Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens'. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. 'Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy'. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
4. Roila F, Del Favero A, Balaton E. 'Docetaxel as second line chemotherapy for non-small cell lung cancer'. *J Clin Oncol* 2000;18:3738-9.

B O M

Commissie BOM

Drs. A. van Bochove, internist/oncoloog, De Heel Medisch Centrum in Zaandam
 Dr. F.L.G. Erdkamp, Maasland Ziekenhuis in Sittard
 Dr. R. Otter, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen
 Dr. J.H. Schornagel, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam
 Dr. W.M. Smit, Medisch Spectrum Twente in Enschede
 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)

met docetaxel, maar dit verschil betrof slechts enkele dagen. De mediane overleving (MST) was vergelijkbaar (5,5, 5,7 en 5,6 maanden) en de eerstejaarsoverleving 21, 32 en 19 procent. Alleen het verschil in overleving van de D75 en de controlearm was significant ($p = 0,025$). Een eerdere respons op platinum-bevattende chemotherapie was voorspellend voor de responskans, maar eerdere behandeling met paclitaxel bleek niet van invloed. Een performance-status van 0 of 1 was prognostisch gunstiger, maar voor beide subgroepen was het effect van docetaxel op de overleving even groot.

De toxiciteit leek acceptabel: febriële neutropenie trad op bij 12, 8 en 1 procent van de patiënten, met graad 3-4 neuropathie bij 6, 1 en 3 procent, en vochtretentie bij 4, 1 en 2 procent. De kans op overlijden aan toxiciteit van de behandeling was respectievelijk 2, 0 en 2 procent. De gegevens betreffende kwaliteit van leven volgen nog in een afzonderlijke publicatie, maar er werd door de auteurs vermeld dat alle belangrijke parameters gunstiger waren voor docetaxel (*patient-rated symptom score, lung cancer symptoms, observer-rated total QOL-score*).

Ook hier echter zijn weer corticosteroiden als premedicatie gebruikt, met mogelijk een positief effect op de kwaliteit van leven.

BESPREKING

In deze twee fase III-studies gepubliceerd: de effectiviteit en toxiciteit van docetaxel als tweedelijnsbehandeling (of in een latere lijn) met docetaxel werden onderzocht bij patiënten met

een niet-kleincellig longcarcinoom. Er is een laag percentage responders (6-11 procent), maar wel een hoog aantal patiënten met stabiele ziekte (31-43 procent), en in vergelijking met BSC werd er in één studie een toename in mediane overleving van 2,4 maanden ten opzichte van controle (BSC) gezien. In beide studies was er een absolute toename van de eenjaarsoverleving van circa 10 procent. In het algemeen werd de dosering van 75 mg/m² docetaxel goed verdragen, terwijl 100 mg/m² te toxisch bleek te zijn met 9 procent mortaliteit. De kwaliteit van leven parameters waren gunstiger voor docetaxel ten opzichte van BSC en ten opzichte van een behandelde controlegroep.

BEORDELING

Hoewel de uitkomsten van deze studie niet volledig voldoen aan alle PASKWIL-criteria (een toename in respons ≥ 20 procent, responsduur ≥ 6 weken, TTP ≥ 6 weken, mediane overleving ≥ 6 weken, eenjaarsoverleving ≥ 20 procent, acute toxiciteit < 25 procent, chronische beperkende toxiciteit < 10 procent, met verbeterde kwaliteit van leven en acceptabele kosten) is de commissie, in samenspraak met vertegenwoordigers van de werkgroep Longtumoren van de NVALT van mening dat sommige patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom in aanmerking kan komen voor tweedelijnschemotherapie met docetaxel.

CONCLUSIE

Tweedelijnschemotherapie met docetaxel kan worden overwogen bij patiënten met een goede performance-status (0-1), met stabiele ziekte of respons na eerstelijnschemotherapie, ook na eerdere behandeling met paclitaxel of bij patiënten, die goed hersteld zijn na bestraling van hersenmetastasen. Als alternatief kan herhalen van het eerstelijnschema worden overwogen bij patiënten met een langdurige respons op een eerstelijnschema.

Docetaxel in de tweedelijns bij NSCLC	Docetaxel vs. BSC (100 of 75 mg/m ²)		Docetaxel 100 vs. 75 vs. controle (vinorelbine of ifosfamide)	
Referentie	Shepherd et al. <i>JCO</i> 2000;18:2095-103 [3]		Fossella et al. <i>JCO</i> 2000;18:2354-62 [2]	
Patiënten	65% man leeftijd mediaan: 61 jaar 80% stadium IV 25% performance-status 2 25% > eerstelijnschemotherapie 35% eerdere respons geen symptomatische hersenmeta's		65% man leeftijd mediaan: 60 jaar 90% stadium IV 20% performance status 2 30% > 1 eerdere chemotherapie 35% eerdere respons of SD geen symptomatische hersenmeta's 35% van de patiënten was al eerder met paclitaxel behandeld	
Effectiviteit		<i>P</i> -waarde		<i>P</i> -waarde
Respons (percentage)	6	ns	11 vs. 7 vs. 1	0,002
TTP	10,6 vs. 6,7 wk	0,001	7,5 vs. 9,1 vs. 5,9 mnd	-
Mediane overleving (maanden)	7,0 vs. 4,6	0,047	5,5 vs. 5,7 vs. 5,6	ns
1 jaars overleving (percentage)	29 vs. 19	0,047	21 vs. 32 vs. 19	ns ($p = 0,025$ voor D75 vs. controle)
Specifieke bijwerkingen				
Mortaliteit	6 patiënten (5 + 1) vs. geen		1 vs. 2%	
Acuut, graad 3/4			75 vs. 100 mg/m ² vs. V/I	
Febriële neutropenie (percentage)	12		12 vs. 8 vs. 1	
Neurosensorisch (percentage)			6 vs. 1 vs. 3	
Vochtretentie (percentage)			4 vs. 1 vs. 2	
Misselijk (percentage)			7 vs. 3 vs. 6	
Chronische bijwerkingen	geen		geen	
Kwaliteit van leven				
Minder pijn		0,006	QOL is beter met docetaxel	< 0,05
Minder vermoeid		0,06		
Minder gewichtsverlies		0,07		
Level of evidence	Twee fase III-studies			
Kosten (minimalisatie)	75 mg/m ² docetaxel bij lichaamsoppervlak 1,73 m ² : € 1.225,- per kuur			