

Borstkanker - Dosisintensiteit

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Conclusies

Niveau 2	<p>Bij patiënten met borstkanker resulteert adjuvante chemotherapie toegediend in een dose-dense schema (iedere 2 weken in plaats van iedere 3 weken) in een betere ziektevrije overleving, zowel bij hormoonreceptor-negatieve als bij hormoon-positieve borstkanker.</p> <p>B Bonilla 2010, Lambertini 2017, EBCTCG 2019</p>
Niveau 2	<p>Sequentiële toediening van anthracycline en taxanen in (neo)adjuvante setting geeft in sommige studies een betere ziektevrije overleving dan een schema van gelijktijdige toediening van beide middelen.</p> <p>B Oakman 2013, Vriens 2017</p>

Samenvatting literatuur

Er is veel onderzoek gedaan naar dosisintensiteit van chemotherapie. Het verhogen van de dosisintensiteit kan op drie manieren, te weten: 1) intervallen tussen kuren verkorten (dose-dense), 2) het combineren van chemotherapeutica (sequentiële chemotherapie) of 3) dosis per chemotherapeuticum verhogen.

Dose-dense chemotherapie

In de CALGB 9741 studie bleek behandeling met 4x AC gevolgd door 4x paclitaxel in een 14-daags schema te resulteren in een betere 4-jaars ziektevrije overleving (82% vs. 75%) en 3-jaars overleving (92 vs. 90%) dan dezelfde driewekelijkse behandeling bij patiënten met een pN+ borstkanker [Citron 2003]. In de Italiaanse studie die het effect van 6x FE60C in een twee- of driewekelijks interval vergeleek, was er geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen beide schema's (DFS: HR 0,88; 95%CI 0,71-1,08) [Venturini 2005]. Bij hormoonreceptor-negatieve ziekte was de tienjaars ziektevrije overleving met het dose-dense schema 75% vs. 71% (p=0,03). Twee grote studies vergeleken een dose-dense en geïntensifieerd schema met driewekelijks standaard AC/EC en paclitaxel [Burnell 2010, Moebus 2010]. De studie van Burnell, uitgevoerd bij 2.104 pN+ en hoogrisico pN0 patiënten, kende als derde arm het Canadese CE120F schema. Het driewekelijkse AC-paclitaxel schema bleek na een mediane follow-up van 30 maanden inferieur aan zowel het geïntensifieerde schema als het Canadese CE120F schema. De 3-jaars ziektevrije overleving was respectievelijk: 85%, 89,5% en 90,1%. In de Duitse studie van Moebus (2010) werd bij 1.284 patiënten met 4 of meer positieve lymfklieren, een standaard driewekelijks EC/paclitaxel schema vergeleken met alle middelen sequentieel gegeven als monotherapie in een tweewekelijks schema en met geëscaleerde dosis. De vijfjaars ziektevrije overleving was respectievelijk 62% vs. 70% (p<0,001) en de overleving 77% vs. 82% (p=0,0285).

Een meta-analyse van 3 studies met een standaard chemotherapie schema al dan niet in een dose-dense setting vond een betere ziektevrije overleving voor dose-dense chemotherapie bij hormoonreceptor-negatieve ziekte (HR 0,71; 95%CI 0,56-0,98) [Bonilla 2010]. Bij hormoonreceptor-positieve ziekte werd geen significante verbetering in ziektevrije overleving gevonden (HR 0,92; 95%CI 0,75-1,12). Een analyse van premenopauzale patiënten uit 2 Italiaanse studies met een FE60C of FE90C schema vond een betere totale overleving met een dose-dense schema (HR 0,71; 95%CI 0,54-0,95) [Lambertini 2017]. Zowel patiënten met hormoonreceptor-negatieve ziekte (HR 0,65; 95%CI 0,40-1,06) als met hormoonreceptor-positieve ziekte (HR 0,78; 95%CI 0,78-1,12) hadden een trend tot een overlevingsvoordeel van een dose-dense schema. In een EBCTCG meta-analyse van 26 studies werd een voordeel gezien van dose-dense adjuvant chemotherapie (iedere 2 vs. iedere 3 weken) op ziektevrije overleving, zowel bij hormoonreceptor-negatieve als bij hormoonreceptor-positieve borstkanker (10-jaars recidief risico RR 0,86; 95%CI 0,82-0,89; 10-jaars borstkanker-specifieke mortaliteit RR 0,87; 95%CI 0,83-0,92) [EBCTCG 2019].

Sequentieel versus gelijktijdig (concomitant) anthracycline/taxanen

Een concomitant schema heeft het voordeel van een kortere behandelduur dan een sequentieel schema. Concomitante toediening van doxorubicine en paclitaxel wordt echter ontraden vanwege een verhoogde kans op cardiotoxiciteit. Concomitante toediening van een anthracycline met docetaxel in het TAC schema geeft meer kans op neutropene koorts en vereist derhalve toediening van primaire G-CSF profylaxe. De BCIRG 005 studie vergeleek bij pN+ patiënten het effect van 4x AC gevolgd door 4x docetaxel met 6x TAC (met G-CSF). Na een mediane follow-up van 10,5 jaar was er geen verschil in ziektevrije en totale overleving tussen de twee studiearmen (10-jaars DFS 66,5% met 4xAC-4xT versus 66,3% met 6x TAC) [Mackey 2016]. TAC resulteerde vaker in neutropene koorts, bij AC-T werden vaker oedeem en neuropathie gezien. Ook de NSABP B-38 studie vond geen significant verschil tussen 4x dose-dense (dd) AC-4x dd taxol en 6x TAC (HR 0,87, 95%CI 0,74-1,010) [Swain 2013].

Vergeleken met een concomitant schema van 4x doxorubicine-docetaxel (AT) gaf sequentiële toediening van 3x docetaxel na 3x doxorubicine in de BIG 02-98 studie met 2.887 patiënten wel een betere ziektevrije overleving (HR 0,84; 95%CI 0,72-0,99, p=0,035) en betere totale overleving (HR 0,79; 95%CI 0,65-0,98; p=0,028) [Oakman 2013]. Ook in de Nederlandse neoadjuvante INTENS studie werd een voordeel gezien met sequentiële toediening van anthracycline en taxanen. Bij de laatste update was de 5-jaars ziektevrije overleving 81% in patiënten behandeld met sequentieel 4xAC-4xT versus 71% in patiënten behandeld met 6x TAC (HR 0,50; 95%CI 0,29-0,86) [Vriens 2017]. Bij sequentiële toediening is de cumulatieve dosering van zowel anthracyclines als taxanen bij 4xAC-4xT lager (240 mg/m² adriamycine en 300mg docetaxel) dan 6x TAC (300mg adriamycine en 450 mg docetaxel), en is geen primaire G-CSF profylaxe vereist.

Hoge dosis chemotherapie

Meerdere studies hebben het effect van hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie vergeleken met standaard chemotherapie als adjuvante therapie bij borstkanker. In een meta-analyse van 15 studies (uit de periode 1990-2002) met een mediane follow-up van 6 jaar werd met hoge dosis chemotherapie een significante reductie in ziektevrije overleving gezien (HR 0,87; 95%CI 0,81-0,93), zonder winst in totale overleving (HR 0,94; 95%CI 0,87-1,02) [Berry 2011]. In de subgroep van triple negatieve borstkanker werd wel een significante winst in overleving gezien met hoge dosis chemotherapie (reductie in sterfte van 33%).

De Nederlandse 4+ studie toonde na een follow up van 78 maanden geen significant verschil in de vijfjaars ziektevrije overleving met hoge dosis chemotherapie (HR 0,84; $p=0,076$). Een tweede analyse toonde een substantiële achtjaars overlevingswinst van circa 50% voor patiënten met tumoren met een BRCA1-like profiel wanneer zij behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie ten opzicht van standaard FE₉₀C (multivariate HR 0,12; 95%CI 0,04-0,43; vijfjaars recidiefvrije overleving 78% vs. 29%), terwijl geen significant verschil in recidiefvrije overleving werd gezien tussen de twee behandelarmen in de patiëntengroep met een tumor zonder BRCA1-like profiel [Vollebergh, 2010].

Van belang is om te vermelden dat in bovengenoemde studies het standaard adjuvante chemotherapieschema niet dose-dense was en geen taxanen of carboplatin bevatte.

Hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie is een intensieve en kostbare therapie die gepaard gaat met veel en langdurige toxiciteit. Er zijn nog geen studies gerapporteerd die hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie hebben vergeleken met (dose-dense) derde generatie chemotherapie schema's dan wel met platinabevattende chemotherapie. Een behandeling met hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie dient derhalve bij patiënten met hoog-risico borstkanker alleen in onderzoeksverband toegepast te worden

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.