

# Taxotere 306 fázis III vizsgálat eredményei előrehaladott, áttétes emlőrák első vonalbeli kezelésében\*

Pintér Tamás<sup>1</sup>, Kofi Agyemang Prempeh<sup>1</sup>, Szántó János<sup>2</sup>, Szántó János<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr; <sup>2</sup>DOE Onkológiai Tanszék, Budapest;

<sup>3</sup>BAZ Megyei Kórház, Miskolc

*A vizsgálat célja:* Előrehaladott emlőrák kezelésében az anthracyclinek és a taxánok tekinthetők a leg-hatékonyabb gyógyszereknek. A vizsgálat arra keresett választ, hogy a Doxorubicin (A) + Docetaxel (T) (AT) kombinációja hatékonyabb-e, mint a standardnak tekinthető Doxorubicin (A) + Cyclophosphamide (C) (AC) kezelés. *Anyag és módszerek:* A TAX 306 multicentrikus multinacionális prospektív, randomizált vizsgálat során előrehaladott, áttétes emlőrákban szenvedő betegek első vonalbeli AT (50/75 mg/m<sup>2</sup>), illetve AC (60/600 mg/m<sup>2</sup>) 3 hetenkénti, legfeljebb 8 ciklusban alkalmazott kezelésének eredményeit hasonlították össze. A fázis III randomizált vizsgálatban 3 magyar centrum – a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, a budapesti Szent Margit Kórház és a miskolci BAZ Megyei Kórház – is részt vett, összesen 33 beteggel. Világszerte 1996 júniusa és 1998 márciusa között 429, korábban anthracyclin, illetve előrehaladott betegség miatt citosztatikus kezelésben nem részesült beteget vontak be a vizsgálatba. Az AT karban az elért válaszarány szignifikánsan magasabb volt, mint az AC karban (RR: 60% vs. 47%, p=0,008). A progresszióig eltelt idő is hosszabbnak adódott az AT kezelés esetében (37,1 vs. 31,9 hét, p=0,0153). A két kombináció között a kezelés toxicitásában az AT okozta magasabb arányú, de dózismódosítást nem indokoló neutropeniától eltekintve nem volt szembetűnő különbség. A T nem fokozta az A cardialis toxicitását. *Következtetések:* Az AT szignifikánsan magasabb válaszarányt, és hosszabb progressziómentes túlélést eredményez a kedvezőtlen prognózisú, előrehaladott emlőrák kezelésében, mint az AC kombináció. *Magyar Onkológia 44:75–78, 2000.*

*Objectives:* Doxorubicin and taxanes are the most effective agents in the treatment of advanced breast cancer. The aim of the study was to compare the efficacy of Doxorubicin (A) + Docetaxel (T) (AT) and standard Doxorubicin (A) + Cyclophosphamide (C) (AC) chemotherapy. *Material and methods:* Results of first-line AT (50/75 mg/m<sup>2</sup>) and AC (60/600 mg/m<sup>2</sup>) D 1 q 3 wk, maximum of 8 cycles, were compared. Three Hungarian centers – Petz Aladár County Teaching Hospital, Győr, St. Margit Hospital, Budapest, and BAZ County Hospital, Miskolc, with 33 patients participated the international, phase III randomized TAX 306 trial. Between June, 1996 and March, 1998, 429 metastatic breast cancer patients were enrolled in the study. Eligible patients were who had not received prior chemotherapy for advanced disease, and were anthracycline-naive. Objective response rate observed in the AT arm was significantly higher than in the AC arm (ORR: 60% vs. 47%, p=0.008). Time to progression was longer in the AT group (37.1 weeks vs. 31.9 weeks, p=0.0153). Except for higher incidence of neutropenia not requiring dose modification in the AT arm, there were no major differences concerning toxicity. T did not enhance cardiac toxicity induced by A. *Conclusion:* AT results in significantly higher response rate and longer time to progression than AC in advanced breast cancer, even in patients with unfavourable prognosis. *Pintér T, Prempeh KA, Szántó J, Szántó J. Taxotere phase III trial on the first-line treatment of metastatic breast cancer. Hungarian Oncology 44:75–78, 2000.*



\* A Taxotere 306 vizsgálatot a Rhone-Poulenc Rorer szponzorálta. Világszerte (Franciaország, USA, Kanada, Dél-Afrika, Lengyelország, Magyarország, Anglia, stb.) több mint 50 centrum vett részt a vizsgálatban, melynek vezetője Jean Marc Nabholz (Cross Cancer Center, Alberta, Kanada) volt.

Közlésre érkezett: 1999. december 29.  
Elfogadva: 2000. március 10.

Levelezési cím: Dr. Pintér Tamás, Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, 9002 Győr, Pf. 92.  
Tel: 96-418-244/1319, 7972. Fax: 96-433-671

## Bevezetés

Az előrehaladott, áttétes emlőrák kezelésére számos gyógyszer áll rendelkezésre. A citosztatikus hatású szerek közül az anthracyclinek és a taxánok tekinthetők a leghatékonyabbnak. Az 1980-90-es években az anthracyclinek csoportjába tartozó Doxorubicint (A) alkalmazták leggyakrabban, és legjobb eredménnyel. Az elmúlt években fázis III vizsgálatban összehasonlították (1) az A és T hatását alkiláló szerekre rezisztens, előrehaladott emlőrák második vonalbeli kezelésében. A szignifikánsan magasabb válaszarány, valamint a progresszióig eltelt idő meghosszabbodásának trendje alapján bebizonyosodott, hogy a Docetaxel (T) a leghatékonyabb szer előrehaladott emlőrák második vonalbeli kezelésében.

Kombinált kemoterápiát alkalmazva a Doxorubicin- (A) tartalmú kezelési protokollok hatékonyabbnak bizonyultak az A-t nem tartalmazó

1. táblázat. Docetaxel (T) + Doxorubicin (A) fázis I-II vizsgálatok eredményei

Vizsgálat	Trial típus	Betegszám	Vizsgált dózisek	Válasz CR+PR	CHF*
Dieras(4)	Fázis I Dóziskereső	42	T 50, 60, 75, 85 mg/m <sup>2</sup> A 40, 50, 60 mg/m <sup>2</sup> 21 naponta	70%	0
Dieras(2)	Fázis II	45	T 75 mg/m <sup>2</sup> A 50 mg/m <sup>2</sup> 21 naponta	74%	0
Sparano(8)	Fázis II	54	T 60 mg/m <sup>2</sup> A 60 mg/m <sup>2</sup> 21 naponta	57%	4%
Nabholtz(7)	Fázis II	54	T 75 mg/m <sup>2</sup> A 50 mg/m <sup>2</sup> C <sup>&amp;</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 21 naponta	77%	4%

\*CHF cardialis szövődmény – congestiv szívelégtelenség; <sup>&</sup>C: Cyclophosphamide

2. táblázat. A TAX-306 vizsgálatba Magyarországon bevont betegek jellemző adatai

	Doxorubicin + Docetaxel (AT)	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC)
Betegszám	18	15
Életkor (átlag)	53,7 év	49,7 év
Karnofsky érték (átlag)	87,8%	86,6%
Megelőző adjuváns kemoterápia	50%	60%
Betegségmentes idő randomizálásig (medián)	29 hónap	35 hónap
Metasztázisok:		
Tüdő	6%	13%
Máj	33%	20%
Csont	27%	26%
Lágyrész	33%	40%
> 3 szervben	16%	33%
Kezelés ciklusszám	116 (átl.: 6,4/beteg)	88 (átl.: 5,9/beteg)

kombinációknál, így az előrehaladott emlőrák kezelésében standardnak tekinthetők.

Az A és T monoterápia eredményei, a két szer különböző toxicitása, a keresztrezisztencia hiánya indokolta az A és T kombinált kemoterápia vizsgálatát. Az elvégzett fázis I és II vizsgálatok (1. táblázat) az AT kombináció magas hatékonyságát (57%–77% válaszarány, 57%–66% 2 éves túlélés) és kielégítő tolerálhatóságát bizonyították (2, 4, 7, 8). Az AT kezelés következtében kialakult congestiv szívelégtelenség előfordulási gyakorisága nem volt nagyobb, mint a hasonló dózisú A monoterápia esetében.

A kedvező eredmények birtokában az emlőrák palliatív és adjuváns AT kezelésére számos, fázis III vizsgálatot indítottak.

Az első, befejezett fázis III vizsgálatban – TAX 306 – 3 magyar centrum is részt vett. A Magyarországon szerzett tapasztalatokról a Magyar Onkológus Társaság kongresszusain számoltak be. A jelen közleményben a Magyarországon kezelt betegek néhány jellemző adata mellett a teljes nemzetközi vizsgálat (6) eredményeit ismertetik.

## Anyag és módszer

TAX 306: Multicentrikus, multinacionális, prospektív, randomizált fázis III vizsgálat az AT és AC első vonalbeli kezelés összehasonlítására előrehaladott emlőrákban.

A vizsgálatot világszerte több, mint 50 centrumban végezték. Hazánkban 3 osztály – a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Onkoradiológiai Osztálya Győrben, a Szent Margit Kórház Onkológiai Osztálya Budapesten és a BAZ Megyei Kórház Onkoradiológiai Osztálya Miskolcon – vett részt a vizsgálatban. Hazánkban összesen 33 beteget vontak be a vizsgálatba.

*A vizsgálat elrendezése, az alkalmazott kezelés:* Előrehaladott, áttétes emlőrákban szenvedő, palliatív kemoterápiában illetve Doxorubicin (A) kezelésben még nem részesült betegek randomizált módon vagy AT (50 mg/m<sup>2</sup> A + 75 mg/m<sup>2</sup> T 1 órás infúzióban) vagy AC (60 mg/m<sup>2</sup> A + 600 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamide /C/) kezelést kaptak. Az 1 napos kezelést 21 naponta ismételték a betegség progressziójáig, de legfeljebb 8 alkalommal (hogy az A kumulatív dózisa az AC karban ne haladhassa meg a 480 mg/m<sup>2</sup>-t). Az AT karban a betegek profilaktikusan 3 napig napi 2x8 mg Dexamethasont kaptak per os. Profilaktikus antibiotikus és/vagy haematopoiesist befolyásoló növekedési faktor (G-CSF) kezelés nem volt engedélyezett. Amennyiben a kemoterápia hatására lázzal járó neutropenia, vagy dokumentált infekció lépett fel, G-CSF kezelésre, majd a további ciklusokban G-CSF prevencióra sor kerülhetett.

*Célok:* A vizsgálat elsőrendű célja a betegség progressziójáig eltelt idő (TTP) összehasonlítása volt. Másodrendű célok: a válaszarány (RR) és időtartam (response duration), toxicitás, túlélési idő valamint az életminőség összehasonlítása a két kar (AT és AC) között.

**A beteg beválasztás feltételei:**

- Szövettanilag vagy citológiai igazolt áttétes emlőrák
- A beteg nem részesülhetett áttétes betegség miatt citosztatikus kezelésben
- Adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápia megengedett, amennyiben A vagy T adására nem került sor
- Mérhető, és/vagy megítélhető betegség
- Kielégítő általános állapot (Karnofsky  $\geq$  60%)
- Megfelelő vese-, máj-, csontvelő-, és szívműködés
- Beleegyező nyilatkozat, elérhetőség a kezelés és a betegkövetés céljából

**A betegek jellemzői:** A Magyarországon a vizsgálatba bevont 33 beteg jól összehasonlítható 2 csoportot alkotott. Az AT karba valamivel magasabb arányban kerültek májjáttéttel rendelkező betegek. A magyar betegek adatait a 2. táblázatban ismertetjük. Világszerte 429 beteget randomizáltak a vizsgálatba, 423 beteg részesült kezelésben (213 az AT, 210 beteg az AC karba került). A két betegcsoport jól összehasonlítható egymással, jól kiegyensúlyozott az életkor, fizikai állapot, megelőző adjuváns kezelés, betegségmentes intervallum vonatkozásában. A betegcsoportok jellemző adatait a 3. táblázat tartalmazza.

**Eredmények**

Mindkét kezelési protokoll jól végrehajtható, a kezelési ciklusok közötti intervallum pontosan betartható volt, csak ritkán volt szükség a kúrák közti idő elnyújtására. A kezelés tervezett dózisintenzitása mindkét karban jól megvalósult. Az AT karban nagyobb arányban lehetett elérni a kemoterápia tervezett maximális ciklusszámát. Az AC karban betegségprogresszió gyakrabban volt a kezelés befejezésének indoka. A dozírozást jellemző adatokat a 4. táblázat tartalmazza.

A magyar betegek kezelési eredményei alapján is megállapítható, hogy az AT magasabb válaszarányt eredményez, mint az AC kemoterápia, a progressziómentes túlélési idő vonatkozásában azonban csak minimális a különbség (5. táblázat). A vizsgálatba világszerte bevont valamennyi beteg kemoterápiája eredményének elemzésekor valamennyi, randomizált beteg adatának értékelésére sor került (Intent to treat analysis - ITT). Az AT kezelés szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult az AC kemoterápiánál. AT kezelés hatására gyakrabban lépett fel teljes remisszió (CR). Terápiás válasz (RR) szignifikánsan nagyobb arányban következett be AT, mint AC kezelés hatására (60% vs. 47%,  $p=0,012$ ). A betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT kezelési karban (medián: 37,1 hét az AT, 31,9 hét az AC karban). Átlagosan 18 hónapos követési idő során a medián túlélési idő még nem határozható meg. A kezelés hatását jellemző adatokat a 6. táblázat tartalmazza.

A kezelést mindkét karban jelentős, de tolerálható mellékhatások kísérték. Mindkét csoportban a vércépzőszervi toxicitás volt a legjel-

3. táblázat. A TAX 306 vizsgálatba bevont összes beteg jellemző adatai

	Doxorubicin + Docetaxel (AT)	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC)
Randomizált betegek		
Regisztrált betegek	N=214	N=215
Kezelt betegek	N=213	N=210
Életkor (medián)	52 év	54 év
Karnofsky érték (medián)	90	90
Megelőző adjuváns kemoterápia	44%	40%
Betegségmentes idő randomizálásig (medián)	24 hónap	25 hónap
Metasztázisok:		
Zsigeri	61%	64%
Máj	29%	33%
Csont	55%	54%
> 3 szervben	39%	42%
Mérhető elváltozás	85%	85%

4. táblázat. Gyógyszerek dózírozását jellemző adatok

	Doxorubicin + Docetaxel (AT) N=213	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) N=210
Medián ciklusszám	8	7
Relatív dózisintenzitás	0,96	0,96
Gyógyszerek összdózisa		
Docetaxel	552 mg/m <sup>2</sup>	–
Doxorubicin	378 mg/m <sup>2</sup>	420 mg/m <sup>2</sup>
Cyclophosphamide	–	4198 mg/m <sup>2</sup>
Kezelés befejezésének oka:		
Megengedett ciklusszám elérése	49%	36%
Progresszió	21%	32%
Mellékhatás	13%	13%
Beleegyezés visszavonása	8%	7%
Halál	2%	4%
Egyéb	7%	8%

5. táblázat. A kezelés hatása – a magyar betegek adatai alapján

	Doxorubicin + Docetaxel (AT) N=18	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) N=15
Válaszarány		
Teljes remisszió (CR)	2/18	2/15
Részleges remisszió (PR)	8/18	5/15
Remissziós ráta (RR)	10/18 (55%)	7/15 (47%)
Stabilizáció (NC)	4/18	3/15
Progresszió (PD)	4/18	5/15
Progresszióig eltelt idő (átlag TTP)	7,5 hónap (32 hét)	7,3 hónap (31 hét)

6. táblázat. A kezelés hatása – a TAX 306 összes betegének adata alapján

lemzőbb. Nagyobb arányban lépett fel súlyos, grade 3–4 neutropenia és lázas neutropenia az AT karban, infectio, sepsis azonban ritkán jelentkezett. Kevesebb, mint 10%-ban fordult elő grade 3–4 nem-haematologiai toxicitás. Az AT karban a steroid előkezelés eredményeként csak a betegek 1%-ában fordult elő súlyos oedemaképződés annak ellenére, hogy a Docetaxel medián összdózisa meglehetősen magas volt. Igen fontos tény, hogy az anthracyclin-taxán ke-

zelés ellenére csak ritkán alakult ki anthracyclin okozta congestiv szívelégtelenség. 1 éves követési idő után az AT karban 3%-ban, az AC karban 4%-ban fordult elő szívizom-károsodásra utaló eltérés. A kezelést kísérő mellékhatásokat a 7. táblázat részletezi.

### Következtetések

A multinacionális, randomizált fázis III vizsgálat alapján megállapítható, hogy a Doxorubicin-Docetaxel kombináció hatékonyabb, mint az előrehaladott emlőrák kezelésében standardnak számító Doxorubicin-Cyclophosphamide kemoterápia. Mind a terápiás válaszarány, mind a progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb az AT kezelés hatására. Bár az AT kezelés vérképzőszervi mellékhatásai valamivel intenzívebbek, nincs lényeges különbség a két kezelési protokoll toxicitása között. A vizsgálat bebizonyította, hogy a Docetaxel az alkalmazott dózisban nem fokozza a Doxorubicin szívizomkárosító hatását.

Az előrehaladott emlőrák első vonalbeli kemoterápiás lehetőségei közül jelenleg az AT kezelés az egyik leghatékonyabb. Az eredmények indokolják, hogy további fázis III vizsgálatok történjenek Docetaxelt és Doxorubicint tartalmazó kemoterápiás protokollokkal emlőrák első vonalbeli palliatív, valamint adjuváns kezelésében.

	Doxorubicin + Docetaxel (AT) N=213	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) N=210
<b>Válaszarány</b>		
Teljes remisszió (CR)	11%	8%
Részleges remisszió (PR)	49%	39%
Remissziós ráta (RR)	60%	47% <i>p=0,012</i>
Progresszió (PD)	8%	18%
<b>Válaszarány betegcsoportonként</b>		
Zsigeri áttétek	58%	43%
Máj	60%	48%
Tüdő	59%	36%
> 3 szerv	61%	39%
Megelőző adjuváns kezelés	61%	45%
Progresszióig eltelt idő (medián TTP)	37,1	31,9 <i>p=0,0153</i>

7. táblázat. A kezelést kísérő súlyos (grade 3–4) mellékhatások

	Doxorubicin + Docetaxel (AT) N=213	Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) N=210
<b>Haematologiai toxicitás</b>		
Neutropenia	96%	87%
Ciklusok százalékában	82%	69%
	(1352 ciklusból)	(1304 ciklusból)
Lázzal járó neutropenia	31%	10%
Ciklusok százalékában	7%	2%
	(1352 ciklusból)	(1304 ciklusból)
Infekció	6%	2%
Ciklusok százalékában	1%	<1%
	(1352 ciklusból)	(1304 ciklusból)
Halálhoz vezető sepsis	0	1 eset
<b>Nem haematologiai toxicitás</b>		
Hányinger	6%	6%
Hányás	6%	7%
Stomatitis	8%	8%
Hasmenés	8%	1%
Asthenia	8%	3%
Oedemaképződés	1%	0
Körömelváltozások	0,5%	0
Neuropathia	0	0
<b>Cardialis toxicitás</b>		
Tünetekben is jelentkező CHF	2%	4%
Halálozás	1 beteg	3 beteg
30%-ot meghaladó LVEF-csökkenés	2%	5%

### Irodalom

- Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus Doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2341-2354, 1999
- Dieras V, Barthier S, Beuzebec P et al. Phase II study of Docetaxel in combination with Doxorubicin as 1st line chemotherapy of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 50:262, 1998
- Honig SF. Treatment of metastatic disease: hormonal and chemotherapy. In: *Diseases of the Breast*. Ed: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellmann S. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven. Pp 669-734, 1996
- Misset JL, Dieras V, Gruia G et al. Dose-finding study of Docetaxel and Doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncology* 10:553-560, 1999
- Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus Mitomycin C plus Vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:1413-1424, 1999
- Nabholz JM, Falkson D, Campos J et al. A phase III trial comparing Doxorubicin (A) and Docetaxel (T) (AT) to Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:485a, 1999
- Nabholtz JM, Mackey JR, Smylie M et al. Final results of a phase II study of docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) as 1st-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 50:227, 1998
- Sparano JA, Ju P, Schadfer PL et al. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony stimulating factor in metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E1196). *Breast Cancer Res Treat* 50:27, 1998