

Az emlőrák gyógyszeres kezelése: fókuszban a paclitaxel*

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A paclitaxel az emlőrákban használatos leghatásosabb gyógyszerek közé tartozik. Mind monoterápiában, mind egyéb kemoterápiás szerekkel vagy immunstimuláns szerekkel való kombinációban hatásos, akár első vonalban, akár „salvage”-kezelésekben, ezen kívül anthracyclint már kapott, illetőleg anthracyclin-rezisztens esetekben is. Adjuváns kezelésekben a doxorubicin/cyclophosphamid kezeléseket folytatásaképpen javasolható node-pozitív esetekben. A hetenkénti és a három hetenkénti adagolások tekinthetők standardnak. A közlemény a nemzeti konszenzus érdekében összefoglalja az irodalom legfrissebb, a mindennapi gyakorlatban hasznos adatait. *Magyar Onkológia 44:79–90, 2000.*

Paclitaxel is among the most effective agents in the treatment of breast cancer. Both as a single agent and in combinations, paclitaxel is effective as first-line therapy and as a salvage therapy in patients with locally advanced or metastatic disease. Paclitaxel also demonstrated efficacy in patients who received prior anthracyclin therapy and those with anthracyclin-resistant disease. In the adjuvant setting, data from randomized study have supported the sequential use of paclitaxel after therapy with doxorubicin/cyclophosphamide for patients with node-positive disease. The drug may be used in combination with other chemotherapeutic agents and immune stimulatory agents. Therapy on weekly and every-three-week schedules has been effective. *Nagykálnai T. Chemotherapy of breast cancer: focus on paclitaxel. Hungarian Oncology 44:79–90, 2000.*



Bevezetés

A daganatok gyógyszeres kezelésének mai elveit kb. 45 év szorgos kutatómunkája és a különféle kongresszusokon és konszenzus-konferenciákon elhangzott vélemények alakították ki. A 60-as években Greenspan (31), majd Cooper (10) közölték az első összehasonlító vizsgálatok eredményeit, az 1970-es évek végére a CMF kombináció (vincristinnel, vagy anélkül, prednisolonnal, vagy anélkül) általánosan elfogadottá vált az emlőrák előrehaladott eseteinek kezelésében, de az adjuváns kezelésben is (Bonadonna). A doxorubicin (NSC-123127), a mitoxantrone és az epirubicin 20-25 évvel ezelőtti megjelenésével a lehetőségek tovább bővültek, úgy tűnt, hogy az anthracyclin-tartalmú kombinációk (FAC, CAF, AC) eredményei meghaladják a CMF eredményeit – bár sok kutató szerint az eredmények mindössze

azonosak. Az is kétségtelen, hogy a CMF kombináció egyetlen vizsgálatban sem volt jobb, mint az anthracyclines kombinációk (36). Úgy látszik, hogy összességében a 4 ciklus AC minden tekintetben megfelel 6 ciklus klasszikus CMF-nek. Az előrehaladott emlőrákban a várható kimenetel nem kétséges, a gyógyszeres kezelések a progressziót lassítani, a túlélést növelni próbálják, a hatásosság %-osan az adott helyzettől függ.

Adjuváns kezeléseknél más a helyzet: node-negatív emlőrák műtétje után kb. 30%-ban várhatjuk, hogy a beteg később emlőrákban hal meg, a kemoterápia ennek valószínűségét premenopauzában 27%-kal, posztmenopauzában 14%-kal csökkenti. Node-pozitív emlőrákban kb. 70%-ban fordul elő előbb-utóbb recidíva, a gyógyszeres kezelés premenopauzában 37%-kal, posztmenopauzában 22%-kal csökkenti ennek valószínűségét (EBCTCG közismert munkái). Két évtizeden át szokásossá vált a CMF, az AC, a CAF, az FAC, és újabb igazi áttörés nem volt észlelhető a gyógyszeres kezelések terén.

A kemo-hormonális kombinált kezeléssel sem sikerült jobb eredményeket elérni, mint a kemoterápiát szokásosan követő szekvenciális hormonkezeléssel, bár a kemoterápia melletti ta-

*A Bristol-Myers Squibb által támogatott közlemény.

Közlésre érkezett: 1999. december 15.
Elfogadva: 2000. február 10.

Levelezési cím: Nagykálnai Tamás,
1145 Budapest, Uzsoki u. 29

moxifen az abszolút halálozást 6%-ban javította. A rövid kurzus kemoterápia után adott hosszú kurzus tamoxifen a recidíva valószínűségét 35%-kal, a halálozás arányos valószínűségét 30–36%-kal csökkentette az egyedüli tamoxifenhez képest. Más irányban is próbálkoztak a pangás idején: a sejtkinetikai ismeretekre alapozva kísérleteztek több gyógyszer kombinációjával, de leginkább nagy dózisú, ill. nagy dózisintenzitású kezelésekkal kísérelték meg a magasabb válaszadási arányt, illetve a hosszabb túlélést elérni, sikertelenül, technikailag akár hematológiai növekedési faktorokkal, akár perifériás őssejt-támogatással, akár autológ csontvelő-átültetéssel végezték is a kezeléseket. Ezekhez persze a növekedési faktorok felismerésére és gyógyszerként való gyártásának lehetőségére is szükség volt. Ma is vita tárgya egyébként az áttétes emlőrák primer high-dose kezelésével elért eredmények valódi értéke. A kutatások természetesen közben sem álltak meg, számos alapvetően citosztatikus természetű (1. táblázat) és még több nem-citosztatikus természetű anyagot vittek klinikai vizsgálatokba és értékelték az elmúlt évtizedekben (az utóbbiak közül csak néhányat említünk: Herceptin, Miltefosine, Angiostatin, Marimastat, Clodronate, Pamidronate, Toremifene, Faslodex, Raloxifene, Anastrozole, Fadrozole, Goserelin, interferonok, interleukinek, stb.).

A számos anyag közül kétségtelenül a paclitaxel, a docetaxel és talán a vinorelbin az, melyekről részletes, hosszú idejű megfigyelésekre alapozott vélemény alakulhatott ki. Ezen közlemény célja a paclitaxellel szerzett tapasztalatok rövid ismertetése, valamint az, hogy a 2000. év elején bizonyítsa és indokolja a gyógyszer helyét az emlőrákban hazánkban alkalmazott kezelési mód-szerek között.

A paclitaxel kezdeti vizsgálatai

Egy lassan növekvő, ÉNy-Amerikában honos növény, a csendes-óceáni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből vonta ki Arthur Barclay botanikus eredetileg a paclitaxelt, melyről bebizonyosodott, hogy a leukaemiás sejtek növekedését gátolja. A hatóanyagot 1967-ben izolálták, különleges hatásme-

chanizmusát 1977-re tisztázták, és a paclitaxelt a daganatos betegségek elleni vizsgálatok beindítására alkalmasnak találták. Ezidáig unikális, ismeretlen mechanizmussal gátolja a daganatok növekedését: a mikrotubulusok polimerizációját elősegíti, viszont gátolja a depolimerizációt, mellyel a cytoskeleton újrendeződését megakadályozza (tulajdonképpen stabilizálja a mikrotubulusokat), a sejt további életét lehetetlenné teszi (66), osztódását gátolja. Leginkább anyagi okok miatt a később, 1984-ben megindult klinikai kipróbálás ellenére a szert egy darabig elfektették (szokatlanul a National Cancer Institute-nak nem volt elég a büdzséje), majd 1989-ben a Bristol-Myers Squibb a gyógyszergyártás érdekében nagyarányú kéregbegyűjtésbe kezdett – mellyel természetesen a természetvédők haragját váltotta ki. Valóban, lassan növekvő fáról lévén szó, egy 100 év alatt megnőtt fa mindössze 3 kilogrammnyi kérgéből összesen 300 mg paclitaxelt lehet csak kivonni (ez egyetlen dózis, egy teljes évszázados fa kipusztulása árán), ezért más megoldások után néztek. Lehetőségként számba jött a teljes szintézis, a szemi-szintézis és a sejt kultúrában való termelés. Utóbbi még nagyüzemi módon – különösen akkor – nem volt lehetséges, maradt az első két lehetőség. A teljes szintézist Nicolaou és Holton (1994) egymástól függetlenül megoldotta, de a bonyolult, 30 lépéses folyamat drágasága miatt a nagyüzemi gyártásról lemondtak. Maradt a szemi-szintézis lehetősége: különféle *Taxus*-fajták (leginkább a *Taxus baccata*) túleveléből 10-deacyl-baccatin III-at vontak ki, ehhez béta-lactam oldalláncot csatoltak és az előbbinél egyszerűbb kémiai manőverekkel kész volt a paclitaxel.

Az anyag a fiatal *Taxus* bokrok újratermelődő túleveléből könnyen beszerezhető, a prekursor molekula tehát folyamatosan rendelkezésre áll erdőirtás nélkül is.

Ugyanebből a prekursor molekulából állították elő szemi-szintézissel a paclitaxeltől függetlenül egyébként a docetaxelt is (Bissery), csak más oldalláncokkal (oxazolidinek).

Természetesen a szemi-szintetizált paclitaxellel ismételtelen el kellett kezdeni a vizsgálatokat a törvények szerint – bár a molekula szerkezete a természetes paclitaxellel teljesen megegyezik. A Taxol 112 atomos komplex molekula, molekulásúlya 853,9. Vízben oldhatatlan, erősen lipophil, de oldódik Cremophor EL-ben, polyetilén-glikolban, kloroformban, acetonban, etil- és metil-alkoholban. A klinikai használatra gyakorlatilag 50% cremophor és 50% alkohol oldatot állítanak elő.

A kezdeti vizsgálatok többféle egyszeri adagot, gyógyszer-adagolási sémát vizsgáltak (11, 48), melyek leginkább a 135 mg/m² és a 300 mg/m² közötti sávban mozogtak, 1 órás, illetve 24 órás infúzióban. A vizsgálatok egy része a paclitaxelre igen jól reagáló petefészekrákos betegeken, nagy része emlőrákos betegeken történt, a minket igazán érdeklő lényeg az, hogy az igen szigorú és mértékadó U.S. Food and Drug Administration (FDA) 1994-ben a 175 mg/m² egyszeri dózist látta elfogadhatónak és írta elő 3 órás infúzióban. Az előírás

1. táblázat: Új citosztatikus anyagok emlőrákban (15) a teljesség igénye nélkül.

Hatásmechanizmus	Gyógyszer
Mikrotubulus-inhibitorok	Paclitaxel (Taxol) Docetaxel (Taxotere) Vinorelbine (Navelbine)
Antimetabolitok	Gemcitabine Capecitabine UFT (per os 5-FU) Edatrexate
Anthracyclinek	Annamycin Liposzomális doxorubicin (Doxil, Caelyx) Losoxantrone (CI-941)
Topoizomeráze-inhibitorok	9-Aminocamptothecin (9-AC) CPT-11 (Topotecan) Irinotecan

azt is tartalmazza, hogy az áttétes emlőrák anthracyclin-tartalmú kombinált kezelésének sikertelensége, vagy a 6 hónapon belüli relapszus esetén (tehát második vonalban) indokolt a paclitaxel adása. Közben kialakult a paclitaxel kísérő – oldószerrel is összefüggő – hiperszenzitivitási reakciók megelőzésének és kezelésének sémája is.

Az első összefoglaló magyar nyelvű közlemény Eckhardt-tól jelent meg 1995-ben (Orv. Hetil., 136, 1987-1993, 1995).

Első vonalú monoterápia

Az első vizsgálatokban 60%-os válaszadási arányt (RR) lehetett elérni (33) eddig kezeletlen (kemoterápia-naív) emlőrákos betegeken, holott az addig ismert leghatásosabb doxorubicin is csak 43%-ot „tudott” (32). Ezen két vizsgálatban 250 mg/m² dózist adtak 24 órás infúzióban, részint G-CSF-fel, nem kevés toxicitással. Ugyanezzel az adaggal, de 3 órás infúzióban, az NSABP B-26 vizsgálatában 40%-os volt az eredmény (49), 175 mg/m² adagot 24, vagy 3 óra alatt adva az eredmény alig különbözött (32% vs. 29%). Nabholz (53, 84) némi trendet látott a magasabb dózisok javára, amikor a 175 és 135 mg/m² adagokat hasonlította össze 3 órás infúziók során (36 vs. 29%), különösen akkor, amikor már előkezelt emlőrákos betegek kapták ugyanezen adagokat (29 vs. 22%) (lásd később, a „második vonalú” kezeléseknél).

Az NSBAP B-26-os protokollját foglalta össze Smith 1999-ben (78): 563, IIIB és IV stádiumú áttétes emlőrákos beteget vettek be a felmérésbe 1994 és 1996 között a 3 hetenként adott 250 mg/m² paclitaxel toxicitásának és hatásosságának felmérésére. 279 beteg a fenti adagot 3 órás infúzióban, 284 beteg pedig 24 órás infúzióban kapta: szignifikánsan magasabb arányban láttak válaszokat a 24 órás infúzió után (51% vs. 41%, p=0,025) az első négy ciklus során, de az összes ciklus után is a különbség ugyanekkora maradt: 54% vs. 44% (p=0,023). Viszont nem volt különbség sem a tünetmentes, sem az overall túlélésben. A 24 órás paclitaxel infúzió mellett több volt a hematológiai- és kevesebb volt a neurotoxicitás.

1. A vizsgálatokból egyértelműen látszott, hogy 175, 200 vagy 250 mg/m² nem emelték az áttétes emlőrák válaszadási arányát, bár az újabb recidíváig várható időtartamot a nagyobb dózisok megnövelték, azaz kissé későbbre tolták az újabb problémák megjelenését.
2. A 24 órás infúzió növelte a válaszadás arányát a 3 óráshoz képest, de a túlélés nem javult.
3. A 96 órás 140 mg/m² dózis semmivel sem jobb, mint a 3 órás 175 mg/m² dózis és bizony a négy napig tartó folyamatos infúzió technikailag kissé nehézkes és betegnek sem túlzottan konvenial.

A fenti és az alábbi vizsgálatok eredményeiből kiindulva azt lehet mondani, hogy 175-200 mg/m² dózisú paclitaxel 3 órás infúziója a standard kezelési mód áttétes emlőrák monoterápiájában. Ha van rá mód (pl. portábilis pumpával), a 24 órás infúzió is javasolható.

A 2. táblázatban foglaljuk össze a kemoterápia-naív emlőrákos betegeknél leírt fontosabb monoterápiás eredményeket.

A fenti vizsgálatokban egyidejűleg bizonyos, régebbi kemoterápiákkal is összehasonlították a paclitaxel adagokat: Sledge (76) szerint a paclitaxel fenti eredményei a 60 mg/m² doxorubicin eredményeivel egyeznek, de Gamucci (21) szerint a doxorubicin 75 mg/m² adagjáénál gyengébbek, és a prednisolonnal adott CMF-ével azonosak (5, 46).

Második vonalú monoterápia

A piackutatások azt mutatják, hogy az elsővonálú kezelése kudarca esetén a paclitaxel a leghasználatosabb gyógyszer második vonalú kezelésekre az Egyesült Államokban.

Az előkezelt áttétes emlőrák második vonalú kezelésére először a 24 órás paclitaxel infúziókat vizsgálták. A National Cancer Institute-ban (NCI), a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben (MSKCC), és az M.D.Anderson Cancer Centerben indultak el a vizsgálatok. Az MSKCC-ben 76 beteget kezeltek 3 hetenként adott 200 mg/m² paclitaxellel, G-CSF-szupportációval (legalább egy ciklus anthracyclint kapott mindegyik beteg), 28%-os parciális választ láttak. A betegek másik csoportjának bátrabban adtak 250 mg/m² adagot 24 óra alatt, ezeknél 2 teljes választ (8%), valamint 9 részleges választ (36%) láttak, azaz összesen 44%-ot. Seidman (70, 71, 73) fenti eredményeit azonban mások nem tudták igazolni.

Természetesen a jóval kényelmesebb 3 órás infúzióval is történtek vizsgálatok: általában 135 mg/m² vagy 175 mg/m² paclitaxel adagot infundáltak. Utóbbi adag bizonyult kedvezőnek, 29%-ban válasz következett be (CR: 5%, PR: 24%) a Bristol-Myers Squibb TAXOL Study Group (53) által összegyűjtött 235 értékelhető beteg adatait tekintve szemben a kisebb adag 236 betegének 2%-os CR és 20%-os PR válaszával, azaz egy trend észlelhető a 175-ös adag javára (P=0,09). Minden beteg természetesen standard premedikációt ka-

2. táblázat: A paclitaxel aktivitása monoterápiában, emlőrák első vonalú kezelésében

Dózis mg/m ² (óra alatt)	Válaszadási aránya (RR%)	Irodalom
250 (24) +G-CSF	62	Reichman, 1993
250 (24)	56	Holmes, 1991
250 (24) + G-CSF vs. 250 (3)	50 vs. 40	Mamounas, 1998
250 (3) + G-CSF	43	Mamounas, 1995
250 (3)	32	Seidman, 1995
225 (3)	44	Bonnetterre, 1996
200 (3)	25	Gamucci, 1998
200 (3)	30	Bishop, 1997
175 (24)	33	Sledge, 1997
175 (3)	15	Kaufman, 1998
175 (3) vs. 135 (3)	36 vs. 29	Nabholz, 1996
135 (24)	19	Swain, 1995

pott az esetleges túlérzékenységi reakciók megelőzésére. A rendelkezésre álló irodalomból az alábbiakban különféle dózissal ill. beadási időkkel a 3. számú táblázatban foglaljuk össze a válaszadási arányokat, már anthracyclinnel exponált betegek körében.

A 200 mg/m² fölötti, vagy azonos dózissal között lényeges különbség nincs, nem beszélve a nagyobb dózissal melletti gyakoribb toxicitásról, illetve a magasabb költségekről. Nem bizonyult elegendőnek a 96 órára elhúzott infúzió sem (34), az adatok szerint ezt a bonyolult felkészültséget igénylő, drága eljárást nem érdemes forszirozni.

Láthatjuk, hogy az anthracyclin-rezisztens, áttétes emlőrák második vonalú paclitaxel-kezelésében vannak impresszív eredmények is (Seidman 44%-os, Gianni 38%-os válaszadási megfigyelése), de igazából mindössze 16–26% körüli RR-t várhatunk.

A válaszadások tartama a beteg állapotától, a dózistól, a beadási időtől függően 4 és 18 hónap között változott, de lényegében néhány hónapnak vehető mindössze. Azonos állapotú betegnél a dózissal, a beadási technikák szignifikánsan nem befolyásolták a következő progresszióig eltelt időt, de a várható átlagos túlélést sem.

Wilson (85) megfigyelése az volt, hogy a prolongált beadási időkkel 48%-os, míg a 3-24 óras beadási időkkel csak kb. 25%-os hatást lehet elérni anthracyclin-rezisztens esetekben. Seidman (69) 25 anthracyclin-rezisztens betegnél a 3 óras paclitaxel infúziót gyakorlatilag hatástalannak találta, a 96 óras infúzióval mégis 28% response arányt tudott elérni. A hiperszenzitivitási reakciók száma nem növekedett a prolongált beadásnál, a premedikációt el is lehetett hagyni. A májkárosodott betegeknél (akárcsak kissé emelkedett transzamináz-értékek!) viszont a gyógyszer szint tartósan túl magas maradhat a plazmában, ezért a dózis 75%-os redukciója javasolható (pl. 96 óras infúzióban 105 mg/m² paclitaxel összesen).

3. táblázat: A paclitaxel aktivitása áttétes emlőrákban, második vonalban.

Dózis mg/m ² (óra alatt)	Válaszadás aránya (RR%)	Irodalom
250 (24) +G-CSF	62	Reichman, 1993
250 (24) vs. 200(24)	44 vs. 28	Seidman, 1995 (70)
250-300 (3)	6	Vermorken, 1985
250 (3) vs. 210 (3) vs. 175 (3)	22 vs. 28 vs.21	Winer, 1998
250 (3) vs. 140 (96)	23 vs. 29	Holmes, 1998 (34)
210 (3)	18	Geyer, 1996
200 (3)	14	Gamucci, 1998
175 vagy 225 (3)	38	Gianni, 1994 (26)
175 (24)	23	Abrams, 1995
175 (24 vagy 3)	10	Cognetti, 1996
175 (3)	17	Dieras, 1995
175 (3)	21	Seidman, 1995 (71)
175 (3)	21	O'Reilly, 1998
175 (3) vs. 135 (3)	26 vs. 20	Nabholz, 1996 (53)

Pár szót kell ejtenünk a nem lényegtelen toxicitásról is: a hosszú infúziók lényegesen növelhetik általában a toxicitást. A 24 órás infúzióknál csaknem az összes betegnél (91%) súlyos neutropéniát látunk, a 3 óras átlagos dózissal kezeléseknél kb. 28%-ot. A hosszú kezeléseknél 45%-ban mucositis, 41%-ban diarrhea jelentkezik, a betegek 1/3-ánál súlyos myalgiaival. Az átlagos adagok 3 óras beadásánál 5%-körül várható csak neurotoxicitás. A hatásosságot, a toxicitást, az életminőséget, és nem utolsósorban a kényelmi szempontokat is figyelembe véve, a 175 mg/m² dózissal, 3 óras paclitaxel infúziót vehetjük standardnak a megfelelő premedikációval.

Paclitaxel monoterápia összehasonlítása CMFP-vel

Bár a CMF-re alapozott kezeléseket (CMFVP, CMFP, stb.) ma már egyre ritkábban alkalmazzuk, adjuváns esetben sem, áttétes esetben sem, mégis érdekes lehet egy friss vizsgálat eredményeit röviden áttekinteni: a Sydney Cancer Center, Royal Prince Alfred Hospital vezetésével Ausztráliában és Új-Zélandon 209 értékelhető beteget vizsgáltak kezeletlen áttétes emlőrákkal.

A betegeket két csoportba randomizálták: vagy 8 ciklus 3 hetenkénti 200 mg/m² 3 óras infúziós paclitaxelt kaptak (24 hét alatt), vagy 6 ciklus 4 hetenkénti klasszikus CMFP-t kaptak (ugyan-csak 24 hét alatt): a paclitaxeles betegek 61%-a él 1 év múlva, 39%-a él 2 év múlva, míg a CMFP-s betegek 55%-a él 1 év múlva és csak 20%-a két év múlva. A számított átlagos élettartam a paclitaxel-karban 17,3 hónap, míg a CMFP-karban csak 13,9 hónap volt, multivariate alalízissal a különbség szignifikáns (p=0,025) volt. A paclitaxel-karban a hematológiai toxicitás, a nausea, a vomitus, a lázas állapotok szignifikánsan ritkábban fordultak elő, viszont a perifériás neuropátia, a myalgia, az arthralgia szignifikánsan gyakoribb volt. Áttétes emlőrák kezdeti kezelésére a paclitaxel alkalmasabb, mint a CMFP, kevesebb toxicitással, hosszabb túléléssel, kb. azonos életminőséggel jár (4, 5).

Az anthracyclinnel mindössze inkomplett keresztrezisztencia van

Különös figyelmet érdemel az EORTC randomizált, cross-over vizsgálata (21), melyben 200 mg/m² paclitaxel 3 óras infúziót és 75 mg/m² doxorubicin infúziót hasonlítanak össze: a cross-over után a paclitaxel rosszabb volt (13% vs. 29%), mint a doxorubicin, függetlenül attól, hogy a betegeknél primer- vagy szekunder rezisztenciájuk volt-e (18).

Ezért – valamint a doxorubicin első vonalban adott jó eredményei miatt – írja le Gamucci azt a tételét, hogy monoterápiában a javasolható sorrend: először a doxorubicin, majd csak ezt követően a paclitaxel.

Mindenesetre a sokféle monoterápiás vizsgálat összegzéséből látható, hogy a paclitaxel az anthracyclin-rezisztens esetek jelentős részénél is hatásos, tehát nincs keresztrezisztencia a két

szer között, ha egyáltalán fennállhat, az sem komplett (26, 28), tehát a paclitaxel mindenképpen indokolt már az első relapszus esetén is, különösen tekintetbe véve azt is, hogy manapság már gyakorlatilag minden egyes beteg végülis anthracyclinnel kezdi el a kezelését (70), azaz minden beteg már „anthracyclin-előkezelt” a relapszus idején (18, 62, 63).

Hetenkénti paclitaxel adagolás

A kutatások időrendi sorrendjében nem ez a téma következne, hanem a kombinált kezelések értékelése, hiszen valójában csak a 90-es évek második felében vált elfogadottá a dózis-denz kezeléseket ilyen változata áttétes emlőrákban, de a paclitaxel monoterápia lehetséges variációit ebben a sorrendben írja le Perez is (61). Seidman (70) 1998-ban számol be 30 betegen végzett Fázis II vizsgálatáról, a betegek taxánt előzetesen nem kaptak, áttétes emlőrájuk volt. 12 beteg anthracyclin-rezisztensnek nevezhető, mivel 6 hónapon belül jelentkezett a betegség progressziója az előző kezelése után. A tervezett dózis 100 mg/m^2 volt hetente adott 1 órás infúzióban a progresszióig, vagy a toxicitás határáig. Ilyen módon tehát – a standard 3 hetenkénti standard dózisu adagnak – csaknem a kétszeresét lehet bevinni. Minden beteg premedikációra 20 mg dexamethasont kapott előző este és az infúzió reggelén per os, az infúzió előtt 30 és 60 perccel pedig egy-egy adag 50 mg-os diphenylhydramint és 300 mg-os cimetidint vénásan. Összesen 469 infúziót adtak be ilyen módon, betegenként átlagosan 14 infúziót (range = 1-től 54-ig) lehet számolni.

Az átlagosan kiszolgáltatót dózissűrűség $91 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$ volt (range = $80\text{--}108 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$). Az értékelhető 30 betegnél 53% volt a válaszadások aránya, ebből 10% komplett volt. A válaszok időtartama 7,5 hónap volt átlagosan, túlélést nem közöltek. Mindössze a betegek 14%-ánál volt súlyos neutropenia, febrilis neutropenia egyáltalán nem fordult elő, neuropathia enyhe volt, myalgia és arthralgia mindössze 6%-ban volt észlelhető. Lück (47) és Breier (6) vizsgálatai is azt támasztották alá, hogy a heti paclitaxel adagolás ilyen, vagy 80 mg/m^2 dózisban adva, kis toxicitás árán, de jelentősen hatásos kezelési módszer áttétes emlőrákban és petefészekrákban.

Az eredményeken felbuzdulva Perez 1997 végén indított Fázis II vizsgálatot (59) heti paclitaxel adagolással a válaszok, a biztonság, a túlélés és az életminőség felmérésére. Az adag 80 mg/m^2 volt hetente, a fentivel egyező, szokásos premedikációval.

Az 1999. februárig bevont 187 beteggel Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) kérdőívet és FACT-Taxane kérdőívet töltettek ki rendszeresen, az előzetes eredményekről az 1999-es ASCO-n számoltak be először. Mindössze 8 beteg anaemizálódott súlyosabban, 22 betegnél észleltek Grade 3 vagy Grade 4 myelosuppressziót, fertőzéses epizód nélkül. Enyhe perifériás neuropathia a betegek kb. harmadánál előfordult, 2 betegnél észleltek súlyos musculo-

skeletalis toxicitást. A vizsgálat folyik, de közbülső eredmények már vannak: 6 betegnél CR-t, 21 betegnél PR-t, 46 betegnél SD-t értek el.

A Cancer and Leukemia Group B csoport vizsgálata folyamatban van, ahol heti 100 mg/m^2 dózist adnak 6 alkalommal, majd $80 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$ dózisra csökkentenek automatikusan, illetve a másik csoport a standard 170 mg/m^2 dózist kapja 3 hetenként 3 órás infúzióban, az eredményeket még nem ismerjük.

Mindössze mérsékelten toxikus és igen hatásos a fenti módszer, ezért standard kezelésnek lehetne a heti $80\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ paclitaxel egy órás infúzióját ajánlani előrehaladott emlőrákos betegek kezelésére, különösen ambuláns, kórházi felvételt nem igénylő esetekben. Sajnos a jelenlegi szabályozás ezt az adagot (mely legkevesebb 80 mg/m^2 hetente, azaz 240 mg/m^2 három hetente, de a kezelés első 6-9 hetében akár 300 mg/m^2 is lehet három hetente, a standard 175 mg/m^2 három hetente dózissal szemben, azaz „dózis-denz”) és ezt a kezelési sémát nem ismeri, ezért nem fogadja el, és nem is engedélyezi, igaz, hogy nem is tiltja, de a heti adagoláshoz szükséges megfelelő gyógyszeradag várható összdózisa semmiképpen sincs biztosítva. A rizikófaktorok, különösen a toxicitási rizikó előzetes felmérésével viszton könnyen ki lehetne választani a betegek azon csoportját, ahol a fenti adagolás előnyösebb lehet mind a tumoros válaszok száma, mind a következő progresszióig eltelt idő, mind a várhatóan hosszabb túlélés tekintetében – nem beszélve a kisebb toxicitásról, az egy órás infúzió kényelméről, a jobb életminőségről, stb.

Paclitaxel kombináció doxorubicinnel

Régen tudott, hogy az emlőrákos beteget lehetőleg olyan kombinált gyógyszeres kezeléssel kell ellátni, mely gyógyszerek önmagukban is hatások, nem keresztrezisztensek, nincs toxicitási átfedésük, ezért várhatóan és bizonyítottan jobb eredményeket adnak. Logikus és attraktív lehetőség volt, hogy a két leghatásosabb gyógyszert, a „klasszikus doxorubicint” és az új hatásmechanizmusú és bizonyítottan hatásos paclitaxelt kombinálják. Kezdetben féltek az „átfedő” cardiotoxicitástól, a congestive heart failure (CHF) száma magasabb volt a vártnál, akár a 20%-ot is elérhet, de bebizonyosodott, hogy a szokásosnál alacsonyabb, 360 mg/m^2 doxorubicin összdózis alatt kell maradni, és akkor a cardiotoxicitás nem jelentős (23, 28, 36).

Az első igazi nagy összehasonlító vizsgálatot az ECOG végezte az NCTTG, a SWOG és a CALGB részvételével és Sledge (76, 77) közölte 1997-ben: 739 betegnek adtak vagy 60 mg/m^2 doxorubicint (A), vagy 175 mg/m^2 paclitaxelt (T) 24 óra alatt, vagy 50 mg/m^2 doxorubicint 4 óra múlva követő 150 mg/m^2 paclitaxelt 24 órás infúzióban (A vs. T vs. AT), utóbbit stimuláló faktorral erősítve. Három hetenként ismételték a ciklusokat, összesen 8 alkalommal. Az overall response a doxorubicinnél 36%, a paclitaxelnél 34%, az AT kombinációnál 47% volt ($p=0,017$ az

AT vs. doxorubicin, $p=0,06$ az AT vs. paclitaxel viszonylatban).

A komplett válaszok aránya a doxorubicinnél 6%, a paclitaxelnél 3%, az AT-nél 9% volt. A recidiváig eltelt idő az A-nál 6,0, a T-nél 5,9, az AT-nél 8,0 hónap volt. Az átlagos túlélés A-nál 18,9, T-nél 22,2, AT-nél 22,0 hónap volt, ezenkívül gyakorlatilag nem volt különbség az életminőségben, még a FACT-B kérdőívet használva sem.

Az EORTC áttételes emlőrákban 330 betegen végzett vizsgálatot: 75 mg/m^2 doxorubicin infúzió eredményeit hasonlította össze 200 mg/m^2 paclitaxel eredményeivel első vonalú kezelések kapcsán, úgy, hogy progresszió esetén a másik szerre váltottak (cross-over). A vizsgálat a doxorubicin mellett 41%-os, a paclitaxel mellett 25%-os kezdeti válaszarányt ír le, a túlélés eltérései nélkül.

A milánói Nemzeti Rák Intézet 36 beteget figyelt évekig 60 mg/m^2 doxorubicin és 200 mg/m^2 paclitaxel 3 órás infúziós ciklusai után. 360 mg/m^2 összdózisú doxorubicin alatt 4%-os, fölötté 24%-os volt a cardiotoxicitás, bár csak átmeneti, a kezelés befejezése után azonnal javult, ha a beteg megérte a 2 évet, az LVEF értéke visszatért az eredetire. 480 mg/m^2 doxorubicin-dózis fölött a toxicitás súlyosan terhelő, szignifikáns volt (82).

Az M.D.Anderson Cancer Centerben 53 értékelhető betegnek adtak 60 mg/m^2 doxorubicint bolusban ezt követő 200 mg/m^2 paclitaxel 3 órás infúziójával. 42 beteg a 300 mg/m^2 doxorubicin összdózis alatt maradt a ciklusok során (35).

Mindenképpen megjegyzendő, hogy a doxorubicint a paclitaxel elé kell adni, hatásossági és toxicitási megfontolásokból is: a paclitaxelt előre adva a doxorubicin clearance kb. 32%-kal csökken, a doxorubicin és a doxorubicinol koncentrációja a plazmában növekszik, emiatt a gyógyszer átlagos adagokkal is jelentősen toxikusá válik, a mucositisek csaknem elviselhetetlenek. Mindamellett, a doxorubicin-paclitaxel szekvencia szinergisztikus, vagy additív hatásúnak mutatkozott emlőrák sejtkultúrákban, tehát mindenképpen kívánatosabb (2). Egy 656 beteget átfogó, 10 trial adatait a cardiotoxicitás szempontjából átnéző vizsgálat (27) kimutatta, hogy mindössze 31 betegnél alakult ki CHF (5%), illetve 380 mg/m^2 összdózis alatt a CHF-ek száma 5%-nál kevesebb volt, hasonlóan az egyedüli doxorubicinéhoz, de ezen érték fölött jelentősen növekedett. Ezért a

380 mg/m^2 doxorubicin összdózist paclitaxel kombinációban nemzetközileg elfogadott limitnek lehet nevezni, és ilyenkor a ciklusonkénti doxorubicin-adag $50\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ fölül ne menjen!

Visszatérve a texasi tapasztalatokhoz, a betegek 47%-ában major választ, 17%-ában minor választ kaptak, ami önmagában is igen jelentős, de most a cardiotoxicitást figyelve sem volt rossz az eredmény: mindössze 5 betegnél volt CHF (ezeknél a doxorubicin-adag 60, 240, 360, 420 és 420 mg/m^2 volt sorrendben), 13 betegnél csökkent 15%-nál jelentősebben a bal kamra ejekciós frakciója (LVEF), köztük az 5 CHF-es betegnél is. Magasabb várható kumulatív dózisoknál talán az epirubicin-adagolás jöhet szóba, ezenkívül cardioprotectív anyagok használata meggondolandó, természetesen a kezelések előtt a rizikófaktorok gondosan felméréndők.

Néhány ismertebb vizsgálat adatait gyűjtöttük össze a 4. táblázatban, amiből tisztán látható, hogy az egyedüli paclitaxel maximális kb. 34%-os eredményének és az egyedüli doxorubicin maximális kb. 36%-os eredményének legalábbis az összegét (additív), vagy annál még jobb (szinergista) összegzett végeredményt kapunk a két szer ideális kombinációjával, természetesen első vonalú kezelésben (második vonalban a várható eredmények rosszabbak, és gyakran az anthracyclin előkezelés miatt újabb anthracyclin-adagolás már nem is nagyon lehetséges).

Előrehaladott, vagy áttétes emlőrák első vonalú kezelésére fentiek szerint a doxorubicin $50\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ bolus-szerű infúziója után adott 175 mg/m^2 paclitaxel 3 órás infúziója látszik a legészszerűbb lehetőségnek 3 hetenként adva, összesen 4-6 ciklusban.

Vannak folyamatban olyan nemzetközi vizsgálatok is, ahol doxorubicin/paclitaxelt hasonlítanak össze doxorubicin/cyclophosphamiddel (EORTC 10961), vagy anthracyclin gyanánt epirubicint használnak (MRC-UK Coordinating Committee on Cancer Research AB01 trial). Epirubicinnel kombinálva 43-85%-os overall response arányt láttak első vonalban (46, 83), áttétes emlőrákban, ugyanilyen esetekben mitoxantronnal kombinálva 69%-os eredmény volt észlelhető (29, 55), melyből 25% komplett válasz volt, igen kevés toxicitással.

Sparano (80) logikusan olyan vizsgálatot végzett, ahol a cardiotoxicitást dexrazoxannal kivédi: 25, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegnek 600 mg/m^2 dexrazoxan adott 15 perces infúzióban, majd 15 perccel később 60 mg/m^2 doxorubicint, majd újabb 15 perc múlva $150\text{--}175 \text{ mg/m}^2$ paclitaxelt 3 órás infúzióban. A betegek egyik csoportja kapott G-CSF-et, a másik csoportja nem. A dexrazoxan nem volt befolyással sem a doxorubicin, sem a paclitaxel farmakokinetikájára, CHF még magasabb doxorubicin dózisoknál sem következett be, az LVEF-ben nem volt eltérés, kétségtelen, hogy a paclitaxel dózisát 150 mg/m^2 -ben ajánlja meghatározni ilyen kombinációban, és G-CSF használatát javasolja. Mellesleg mind az 5 lokálisan előrehaladott emlőrákos beteg objektíven reagált a kezelésre, és a 20 áttétes betegből 8-nál láttak objektív választ. A kísérő

4. táblázat: Doxorubicin-paclitaxel kombináció hatásossága áttétes emlőrák első vonalú kezelésében.

Szerző	Betegek száma	Objektív válaszok%-ban
Gianni 1995 (28)	32	94
Gehl 1996 (23)	29	83
Amadori 1997 (2)	32	78
Schwartzmann 1997	25	80
Sparano 1997 (79)	47	53
Jovtis 1997	50	72
Latorre 1997	30	70
Sledge 1998 (77)	230	47

dexrazoxannal adott doxorubicin/paclitaxel kombináció hatásos és biztonságos.

Egyes kutatók a már anthracyclintől CHF-et szenvedett emlőrákos betegeknél a paclitaxel egyszeri dózisát 135 mg/m²-ben javasolják limítani.

Paclitaxel és epirubicin kombináció

Egy olasz vizsgálatban (25) 105 beteget kezeltek 90 mg/m² epirubicinnel, és azt követő 3 órás infúziós 135–225 mg/m² paclitaxellel, a betegek egy kisebb része (29 beteg) ezeken kívül gemcitabint is kapott 1000 mg/m² mennyiségben a kezelés 1. és 4. napján. Ha valamiféle cardialis rizikófaktorral (pl. előzetes mellkasfali sugárkezelés, előzetes adjuváns anthracyclin, stb.) a beteg már rendelkezett, akkor 13% volt a CHF előfordulása, rizikó-faktorok nélkül csak 4%. A CHF keletkezésének kumulatív rizikója erősen függött az epirubicin összdózisától: 720 mg/m² alatt mindössze 7,7% volt, míg 1080 mg/m² fölött már 48,7%-ra emelkedett. *Biztonságosnak tartják a kombinációt 990 mg/m² epirubicin kumulatív dózisig még bizonyos cardialis rizikóval rendelkező esetekben is.*

Paclitaxel és cisplatin kombináció

A cisplatin számos tulajdonsága miatt ideálisnak látszott a paclitaxellel való kombinációra: elsősorban azért, mert pl. a paclitaxel myelosuppressiók mellékhatása a cisplatinnál nem fordul elő. A platina másképpen hat, rezisztenciája az egyéb – kombinációra alkalmas – gyógyszerekétől (pl. doxorubicin, cyclophosphamide) eltérő, ezenkívül a cisplatin erősen előkezelt betegeken is hatásos, és dózis-denz regimenekben is használható. Fentiek alapján Gelmon és mtsai (24) indítottak Fázis I és II vizsgálatokat emlő- és petefészekrákban paclitaxel-platina kombinációval a British Columbia Cancer Agency nevében. Kéthetenként adták a gyógyszereket, 90 mg/m² paclitaxel és 60 mg/m² cisplatin dózisban, mindkettőt 3 órás infúzióban. Bár az overall response rate 85%-os volt (23/27 beteg), a toxicitás alig elviselhetővé tette a kezeléseket. Ezekkel az adagokkal a Hoosier Oncology Group (52), valamint az ECOG (79) is végzett klinikai vizsgálatokat, az eredmények áttétes emlőrák első vonalú kezelésében az egyéb kombinációkkal szemben elmaradtak, viszont a súlyos és életveszélyes toxicitás 38%-ban és 50%-ban fordult elő, ezért ezekkel a vizsgálatokkal felhagytak. Bár az anthracyclin-rezisztens emlőrákban is jó hatást lehet elérni, de a toxicitás magas (különösen a neurotoxicitás), ezért a *paclitaxel-cisplatin kombináció használata nem javasolható a mindennapi gyakorlatban.*

Paclitaxel és carboplatin kombináció

A carboplatin a cisplatin kevésbé toxikus derivátuma: a renális, a neurológiai toxicitása, ototoxicitása, hányáskeltő hatása lényegesen gyengébb, emlőrák elleni hatásosságát viszont monoterápiá-

ban is első vonalban 37%, még második vonalban is 25-35% értékek jelzik. A kombináció jól tolerálható, hematológiai toxicitása a két szertől előre elvártnál kisebb (58). A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Fázis II vizsgálatában 200 mg/m² paclitaxel 3 órás infúzióját követő AUC 6 carboplatin adag 62%-os overall response arányt hozott létre súlyos neutropenia és neurotoxicitás nélkül (60), az 50 esetből 16% komplett remissziót mutatott. A következő progresszióig eltelt átlagos idő 7,3 hónap volt, az 1 éves túlélés 72%-nak adódott. Hasonló eredményt ért el Fountzilias is (19) 3 hetenként adott 175 mg/m² paclitaxel valamint AUC 6 carboplatin adagokkal áttétes emlőrákban: az overall response arány 56% volt. Egy másik vizsgálatban anthracyclin-rezisztens áttétes emlőrákos betegeknek természetesen magasabb dózisokat, 200 mg/m² paclitaxelt és AUC 7 carboplatint adva 4 hetenként még mindig 43%-os válaszadást láttak (20). A kezelés jól tolerálható volt, a ciklusok 71%-át terv szerinti dózissal tudták beadni. *A paclitaxel-carboplatin kombináció igen hatásos még anthracyclin-rezisztens áttétes emlőrákban is, és jól tolerálható.*

Paclitaxel és cyclophosphamide kombináció

A National Cancer Institute-ban végeztek paclitaxel-cyclophosphamide dóziseszkalációs vizsgálatokat, az induló dózis 135 mg/m² paclitaxel 72 órás infúziója, cyclophosphamide 600 mg/m² bolus infúzió az 1., 2. és 3. napokon volt, három hetenként adva, G-CSF-támogatással a 4. és a 19. napokon. A maximális tolerálható dózist 160 mg/m² paclitaxelben és 2700 mg/m² cyclophosphamidban állapították meg. 34 beteget értékelve 62%-os (21/34) az overall response arány, különösen fontos, hogy a doxorubicin-refrakter 13 esetből 7 válaszolt (1 komplett és 6 parciális remisszió). A John Hopkins Oncology Centerben a kombináció kétféle szekvenciáját hasonlították össze a toxicitás szempontjából: ha a paclitaxelt adták az alkilezőszer elé, szignifikánsan több neutropenia, láz, thrombopenia keletkezett, a kombináció hematológiai toxicitása tehát „szekvenciáfüggő”. A betegek kb. kétharmadánál objektív válasz jön létre, azonban a kombináció elég toxikus, nagy adagoknál csaknem az összes beteg lázas neutropenia miatt hospitalizálni kell, *toxikus, de „salvage-kezelésre” alkalmas, igen aktív kombinációról van szó (42, 81).*

Paclitaxel és 5-FU kombináció

A súlyosan, többszörösen előkezelt emlőrákos betegek 5-fluorouracilra és leucovorinra közismerten reagálnak, állatmodellekben a paclitaxel és az 5-FU additív citotoxikus hatását mutatták ki. A két szer között nincs „átfedő” toxicitás, tehát logikus a kombináció használata, különösen már előkezelt áttétes emlőrákos betegeknél. Több vizsgálatot indítottak a dózisok és a szekvencia feltérképezésére, az Esseni Egyetemen nagy dózisu 5-FU-t

(1,5–2,0 gramm/m²) adtak 500 mg/m² leucovorin előkezeléssel, hetenként (az 1., 8., 15., 22., 29., 36. napokon), a paclitaxelt az 1. és 22. napon adták 3 órás infúzióban 135–175 mg/m² adagban. A kúrát két hét szünettel újra kezdték. A 34 értékelhető betegnél 53%-os overall response arányt értek el (43, 44). Ha az 1. és 22. napon a paclitaxel mellé még 50 mg/m² cisplatin is adtak, akkor a válaszok száma 83%-ra emelkedett (ebből 29% CR!), mérsékelt kumulatív neurotoxicitás árán. A Vanderbilt Egyetemen (54) 3 órás infúzióban adtak 175 mg/m² paclitaxelt az 1. napon, 300 mg leucovorint, majd 350 mg/m² 5-FU-t az 1.-2.-3. napokon, minden negyedik héten. Itt a 16 értékelhető betegből 69% overall választ láttak, igaz, hogy nem minden beteg volt anthracyclin-rezisztens, mint a német vizsgálatban. Egy friss Fázis II vizsgálatban hetenkénti 80 mg/m² paclitaxel és hetenkénti 425 mg/m² 5-FU/leucovorin adagolással első vonalú emlőrák-kezelésben 47% választ láttak, mérsékelt toxicitás árán. (Egy hármas kombináció, a paclitaxel-5-FU-mitoxantron már nem volt ilyen sikeres: bár 51%-ban objektív választ hozott létre, de súlyos, néhány esetben halálos hematológiai toxicitással).

Az 5-FU-paclitaxel kombináció jól tolerálható és különösen fontos lehet olyankor, amikor a beteg már az egész életre szóló maximális anthracyclin-adagját megkapta.

Paclitaxel és egyéb citosztatikus szerek kombinációja (57)

A vinorelbin a mikrotubulusok és az oszlási orsó szintjén hat, de a paclitaxelétől eltérő helyen, sajnos mindkét anyag neurotoxikus. Első vonalban a kombináció 76%-os eredményt produkált, 9% komplett válasszal (9). Két másik Fázis II-es vizsgálatban 35–43%-os eredményt értek el előkezelteknél viszonylag alacsony paclitaxel-adagokkal (135 mg/m²) (22). Ellis (14) 96 órás infúzióban adta a paclitaxelt a kezelés 8. és 15. napján vinorelbinnel anthracyclinnel előkezelteknél emlőrákos betegeinek, G-CSF támogatással: 32 betegből 50% mutatott objektív választ (22% CR, 28% PR), a medián TTP 6,1 hónap, az átlagos túlélés 14,1 hónap volt, 7 betegnél kellett neutropenia miatt a dózist csökkenteni, 3 beteg igényelt hospitalizációt febrilis neutropenia miatt.

Martin (51) 33 betegből 28 anthracyclinnel előkezelteknél volt, 135 mg/m² paclitaxel és 25 mg/m² vinorelbin infúzió 3 hetenkénti, összesen 6 ciklusban való adagolásával 48,5%-os összesített választ kapott.

Egy új argentin vizsgálatban (1) 49 beteget kezelték első vonalban áttétes emlőrákkal vinorelbin 30 mg/m² 20 perces infúziójával a kezelés 1. és 8. napján adva, valamint 135 mg/m² paclitaxellel, az első napi vinorelbin után 1 órával elkezdett 3 órás infúzióban, 28 naponkénti ciklusokkal. A 45 értékelhető betegből 3-nál komplett remisszió (7%), 24-nél részleges remisszió (53%) következett be, 12 beteg (27%) stabilizálódott. Az újabb progresszióig eltelt idő 7 hónap, az átlagos

élettartam 17 hónap volt. Minden beteg leukopeniás lett, 2 febrilis neutropeniát láttak (bár maszszív májérintettség esetén), és 33 betegnél (67%) figyeltek meg neurotoxicitást. A VNB-PTX kombináció jelentősen aktív áttétes emlőrák ellen első vonalban, a neurotoxicitás mérsékelt.

Előzetes eredmények vannak a gemcitabinnal való kombinációról: anthracyclin-rezisztens betegeknél 41% remissziót értek el, 9% komplett válasszal (68).

First-line kezelésben áttétes emlőrákban összehasonlították a paclitaxel egyedül vs. paclitaxel-*losoxantrone* (anthrapyrazol) hatását 148 betegen: a kombináció 54%-ban volt hatásos, a paclitaxel egymagában 15%-ban, a kombinációban 7,7, a monoterápiában 3,7 hónap volt a progressziómentes túlélés, bár jóval nagyobb toxicitás árán (41). Glück (30) vizsgálta Fázis I-ben a *cyclophosphamiddal, mitoxantronnal* képzett kombinációt.

Paclitaxel és Anti-HER2 antitest kombinációja

Az utóbbi évek nagy figyelemmel kísért vizsgálata a HER2 receptort overexpresszáló emlőrákos betegek kombinált kezelése paclitaxellel és anti-HER2 antitesttel, a trastuzumabbal (Herceptin) (74). Ebben a nemzetközi Fázis III vizsgálatban a betegeket doxorubicin 60 mg/m² adaggal (ill. epirubicin 75 mg/m² adaggal) és 600 mg/m² cyclophosphamiddal kezelik, a másik, már anthracyclint kapott betegek ágán pedig 175 mg/m² paclitaxelt adnak 3 órás infúzióban, majd a betegeket stratifikálják anti-HER2 kezelés szempontjából. A betegszám megfelelően magas, 469 esetet randomizáltak. A kemoterápiával és Herceptinnel kezelt betegek overall válasza 48%-os volt, a progresszióig eltelt idő 7,6 hónap volt, szemben az antitest nélkül kezelt esetek összesített értékeivel: 32%, illetve 4,6 hónap (p=0,001). Ha speciálisan a paclitaxelt nézzük, akkor az összesített válasz 42% volt, 6,9 hónap TTP-vel, statisztikailag jobb értékek ezek is, mint a paclitaxel önmagában, melyek 16% illetve 3,0 hónap (p=0,001 illetve p=0,0001) voltak. Hogy a paclitaxel egyedüli kezelés ilyen alacsony választ adott, az annak tudható be, hogy ezek a betegek anthracyclin-előkezeltek voltak, és HER2-t overexpresszáló daganatokkal rendelkeztek.

A doxorubicin-cyclophosphamid ágon az összes válasz 52% volt Herceptinnel, és 43% anélkül (p=0,0025), a progresszióig eltelt idő 8,1 és 6,1 hónap voltak (statisztikailag ez nem szignifikáns). Figyelmet érdemel viszont, hogy az *anthracyclin-cyclophosphamid-Herceptin csoportban 16%-ban tüneteket okozó cardialis toxicitás volt észlelhető* (NYHC grade III-IV), míg az antitest nélkül kezeltéknél csak 2%-ban volt ugyanez megfigyelhető.

A paclitaxel-anti-HER2-antitesttel kezeltéknél 2%, az egyedül paclitaxellel kezeltéknél 0%-ban volt megfigyelhető cardialis toxicitás, azaz a paclitaxel mellé adva az antitest nem emelte a cardialis események számát. A magas cardialis toxicitás oka

az anthracyclin-cyclophosphamid-antitest csoportban nem teljesen tisztázott, de úgy gondolják, hogy ezen gyógyszerek együttes (konkurrens) hatása okozza. Ezért inkább főleg a paclitaxel-trastuzumab adagolási vizsgálatokat forszírozzák tovább a kemo-immunoterápiák közül: folynak klinikai trial-ek a paclitaxel-Herceptin kombinációval helyileg előrehaladott emlőrákban, viszont az anthracyclin-cyclophosphamid-Herceptin kombinációt is még tovább vizsgálják, de egyúttesen adva az ismert cardioprotectiv anyaggal, a dexrazoxannal.

Fornier és mtsai (17) hetenkénti sémát vizsgáltak: 42 HER2-pozitív és -negatív betegnek 90 mg/m² paclitaxelt adtak 1 órás infúzióban, melyet 2 mg/kg trastuzumab követett 30 perces infúzióban (az első héten a trastuzumabból 4 mg/kg „loading”-dózist adtak 90 perc alatt). A betegek 86%-ának zsigeri áttétei voltak dominánsan, 79%-ban már anthracyclint kaptak, 21%-uk rezisztens volt. A HER2-pozitív betegek 71%-a, a HER2-negatív betegek 37%-a adott választ, egyetlen, már 615 mg/m² anthracyclint négy héttel a paclitaxel/trastuzumab előtt kapott betegen volt átmeneti CHF észlelhető. A heti 1 órás paclitaxel/trastuzumab kezelést a 3 hetenkénti 3 órás paclitaxel/trastuzumab adagolást vizsgáló CALGB 9840 vizsgálatban tanulmányozzák tovább. A HER2 overexpressziója mellett a daganat paclitaxel-érzékeny marad (3). A paclitaxel-Herceptin kombináció úgy helyileg előrehaladott, mint áttétes emlőrákban igen aktívnek bizonyult, minimális toxicitással. A hetenkénti adagolás egyszerűen kivitelezhető.

A paclitaxel adjuváns adagolása

Minél fejlettebb egy adott társadalom egészségügyi helyzete (felvilágosítás, szűrés, stb.), úgy növekszik a korai, csak az emlőre (és az axillára) korlátozódó emlőrákok aránya az összes megbetegedettek közül. Egyre kevesebb lesz remélhetőleg az áttétes esetek száma, így egyre nagyobb hangsúlyt kap az adjuváns kezelés (40). A paclitaxel előrehaladott emlőrákban már bizonyította hatásosságát és tolerálhatóságát, ezért először egy „feasibility” pilotvizsgálatot végeztek CALGB 9141 számmal (12): node-pozitív, high-risk emlőrákos betegeknek adjuváns céllal adtak dózis-intenzifikált doxorubicin/cyclophosphamid kúrát G-CSF támogatással, melyeket paclitaxel kúrák követtek. A sikereken felbuzdulva kezdtek nagy anyagokon adjuváns settingben is adatokat gyűjteni, több trial indult el, melyeket az 5. táblázatban közlünk. Tudni kell, hogy az adjuváns vizsgálatok értékeléséhez igen nagy beteganyag és hosszú megfigyelési idő szükséges, hiszen mérhető tumor nincs, a választ nem lehet közvetlenül észlelni és csak évek múlva lehet a time to progression-t (TTP), a recidiva-rátát, a tünetmentes túlélést és az összesített túlélést lemérni. A tolerabilitásra azonnal választ kapunk.

A Memorial Sloan Kettering Intézetben doxorubicin/cyclophosphamid szekvenciális adása mellé paclitaxelt adtak pilot vizsgálatban: a pacli-

taxelt is kapó betegek 81%-os tünetmentes túlélést mutattak, míg a korábban kezelt paclitaxel nélküli betegek csak 58%-ot. A paclitaxeles betegeknek a toxicitás jóval magasabb volt, de uralható: a ciklusok 17%-a után (a betegek 69%-ánál) hospitalizáció is szükségessé vált (39). Az MSKCC második pilot vizsgálatában a doxorubicint sorban adott paclitaxel, majd cyclophosphamide követte, illetve a másik ágon doxorubicin, majd egyszerre adott paclitaxel/cyclophosphamid (lásd az 5. táblázatban) (38). A sorban, szekvenciálisan adott 3 gyógyszeres kezelés jobban elviselhető volt, mint a konkurrensen adott.

A CALGB 9344 vizsgálatban különböző adagú doxorubicint (60, 75, vagy 90 mg/m²) adtak egyúttesen 600 mg/m² cyclophosphamiddal 3170 operált, node-pozitív emlőrákos betegnek, 4 ciklus után ismét randomizálták őket 175 mg/m² paclitaxel 3 órás infúziós újabb négy ciklusra, vagy megfigyelésre. A paclitaxelt kapott betegeknek az adatok úgy tünetmentes túlélés, mint overall túlélés szempontjából szignifikánsan jobbak voltak (DFS=86% vs. 90%, p=0,0077, illetve OS=95% vs. 97%, p=0,039). A doxorubicin dózisának nem volt befolyása a túlélésre. A kezelés jól tolerálható volt, váratlan esemény nem történt. 18 hónap átlagos megfigyelés után az lehet mondani, hogy a szokásos standard adjuváns AC után adott paclitaxel kezelés szignifikánsan javítja a túlélési adatokat (32). A szekvenciális adás javasolható, az (A) dózisának emelése nem javít az eredményeken.

Az NSABP B-28-as vizsgálata szintén a paclitaxel hozzáadásának helyességét bizonyítja (50), több mint 3000 beteg.

A CALGB C9741 vizsgálatban, azon kívül, hogy a különféle szekvenciákat hasonlítják össze, a két illetve 3 hetenként adott regimeneket (dózisdenzitás!) vizsgálják.

A paclitaxel neoadjuváns használata

A neoadjuváns (preoperatív, indukciós) kezelés kihatással lehet a jóval későbbi lokális recidivákra illetve a távoli áttétképződésre, mindamelllett, hogy a primer tumort megkisebbitve (különösen T3 nagyságú emlőrákban) esetleg konzervatív műtetre alkalmassá válik a beteg (downstaging) (16). A preoperatív kezelésnek ugyanakkor felbecsülhetetlen haszna van a tudományos ismeretekre is: in vivo modellezzük az egyes gyógyszer-

5. táblázat: Adjuváns paclitaxel vizsgálatok.

Vizsgálat	Betegszám	Szekvencia	DFS %
CALGB 9344	3170	AC vs. AC→T	86% vs. 90%
MSKCC Pilot	112 41	A→C vs. A→T→C A→T→C vs. A→TC	Jobb DFS Jobb DFS
NSABP B-28	3050	AC vs. AC→T	Folyamatban
Milano INT-23/96	900	A→CM vs. AT→CMF	Folyamatban
SWOG-S9623	1000	A→T→C vs. AC→STAMP I./V.	Folyamatban
CALGB C9741	1584	A→T→C vs. AC→T	Folyamatban

rekre való érzékenységet, adagolási módokat, lehetőségeket, válaszokat, az érintetlen tumorokat közvetlenül mérhetjük, műtét után az eltávolított daganat részletes feldolgozásával igen fontos ismeretekhez juthatunk. Az M.D. Anderson Rákin-tészetben (MDACC) paclitaxel monoterápiát hasonlítottak össze FAC kezelésekkel T2-3, N0-1 emlőrákos betegeken (8). Az adatok arról szólnak, hogy a paclitaxel egyenértékű a FAC-vel, a citoredukció mindkét sémánál azonos, mindkét kezelési mód jól tolerálható. Összesen 174 beteget regisztráltak, mindkét karba 84-84 beteg került. A FAC csoport 79%-os választ adott (CR 24%, PR 55%), a paclitaxel karban 80%-ban láttak választ (CR 27%, PR 53%), ha a minor responsokról nem is beszélünk. Műtétnél a FAC-karban 23%-ban, a paclitaxel karban 14%-ban már nem találtak invazív rákot. Bár az átlagos 23 hónapos megfigyelési idő kevés, de érdekes, hogy a FAC mellett 4 lokoregionális recidívát, a paclitaxel csoportban egyet sem lehetett látni. A becsült 2 éves tünetmentes túlélés a FAC-karban 89%, a paclitaxel-karban 94% volt ($p=0,44$). A paclitaxelnél gyakrabban látni neutropeniás lázat (21% vs. 53%) (7).

Az osztrák multicentrikus, dóziseszkálációt is tartalmazó vizsgálat (13) már lezárult, 61%-os összegzett választ láttak minimális 4 ciklus 250 mg/m² paclitaxel adagolás után, T3-4-es betegeikből (összesen 33 beteg) jónéhányat részlegesen lehetett rezekálni.

A Mayo Clinic Jacksonville és a University of Southern California (USC) lokálisan előrehaladott emlőrákban heti két alkalommal adott 30 mg/m² paclitaxellel (1 óra beadási idő) és konkurrens sugárkezeléssel igyekeznek a tumort megkisebbiteni: a daganatot műtét után feldolgozva választ szeretnének kapni a molekuláris, sejtes, és szöveti hatásokra paclitaxel és sugárkezelés együttese után (a paclitaxel radioszenzitiváló hatású) (64).

A paclitaxel preoperatív hatásossága legalábbis egyenértékű az eddigi standard AC ill. FAC preoperatív kezelésekkel.

A paclitaxel irodalma csaknem áttekinthetetlen: 1995. áprilisától kezdve napjainkig egyedül a Medline-ban paclitaxel címszó alatt 3183, Taxol címszó alatt 1543 hivatkozás van, ezért *terjedelmi okok miatt csak a leglényegesebb referenciákat közöljük*. Az anyag feldolgozásához nyújtott segítségért köszönetemet fejezem ki az Országos Onkológiai Intézet Könyvtára (Budapest) munkatársainak és a Bristol-Myers Squibb/Pharmavit Rt (Veresegyház) munkatársainak.

Irodalom

- Acuna LR, Langhi M, Acuna JR, et al. Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:74-81, 1999
- Amadori D, Frassinetti GI, Zoli W, et al. A phase I/II study of sequential doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 23 (suppl. 11):16-22, 1996
- Baselga J, Seidman A, Rosen PP, et al. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. *Oncology* 11(suppl. 2):43-48, 1997
- Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as a front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2355-2364, 1999
- Bishop JF, Dewar J, Tattersall MHN, et al. Taxol (paclitaxel) alone is equivalent to CMFP combination chemotherapy as front-line treatment in metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 16:153a (abstr), 1997
- Breier S, Lebedinsky C, Pelayes L, et al. Phase I/II weekly paclitaxel at 80 mg/m² in pretreated patients with breast and ovarian cancer. *Proc ASCO* 16:163a (abstr), 1997
- Buzdar A, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999
- Buzdar AU, Hortobagyi GN, Asmar L, et al. Prospective randomized trial of paclitaxel alone versus 5-fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide as induction therapy in patients with operable breast cancer. *Semin Oncol* 24(suppl. 17):S17-31-S17-34, 1997
- Conte PF, Baldini E, Michelotti A, et al. Paclitaxel combination as front-line and salvage chemotherapy regimens in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 23 (suppl. 15):39-42, 1996
- Cooper RG. Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer. *Proc AACR* 10:15a (abstr), 1969
- Davidson NG. Single-agent paclitaxel at first relapse following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Oncol* 22(suppl. 14):2-6, 1995
- Demetri GD, Berry D, Norton L, et al. Clinical outcomes of node-positive breast cancer patients treated with dose-intensified Adriamycin/cyclophosphamide (AC) followed by Taxol (T) as adjuvant systemic chemotherapy (CALGB 9141). *Proc ASCO* 16:143a, 1997
- Dittrich C, Jakesz R, Grant M, et al. Preoperative paclitaxel (TOL) in the first-line therapy of patients with breast cancer T3/4, N0-3, M0, followed by surgery, CMF ± tamoxifen and radiotherapy-phase II trial. *Proc ASCO* 16:166a, 1997
- Ellis GK, Gralow JR, Pierce HI, et al. Infusional paclitaxel and weekly vinorelbine chemotherapy with concurrent filgrastim for metastatic breast cancer: High complete response rate in a phase I-II study of doxorubicin-treated patients. *J Clin Oncol* 17:1407-1412, 1999
- Esteva FJ, Hortobagyi GN. Integration of systemic chemotherapy in the management of primary breast cancer. *The Oncologist* 3:300-313, 1998
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative therapy for primary breast cancer (BC) on loco-regional disease, disease-free survival and survival (S): results from NSABP B-18. *Proc ASCO* 16:127a, 1997
- Fornier M, Seidman AD, Esteva FJ, et al. Weekly (W) Herceptin (H) + 1 hour Taxol (T): Phase II study in HER2 overexpressing (H2+) and non-overexpressing (H2-) metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 17:126a (abstr), 1999
- Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakia T, et al. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 32:47-51a, 1996
- Fountzilas G, Athanassiades A, Papdimitriou V, et al. Paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Oncology* 12(suppl. 1):45-48, 1998
- Fountzilas G, Athanassiades A, Kalogera-Fountzila A, et al. Paclitaxel by 3-h infusion and carboplatin in anthracycline-resistant advanced breast cancer. A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Cancer* 33:1893-1895, 1997
- Gamucci T, Piccart M, Brüning P, et al. Single agent Taxol versus doxorubicin as first-line chemotherapy in advanced breast cancer. Final results of an EORTC randomized study with crossover. *Proc ASCO* 17:11a (abstr), 1998
- Gardin G, Pronzato P, Gasco M, et al. Intensified regimen with paclitaxel and vinorelbine in metastatic

- breast cancer (MBC): A phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 46:97 (abstr. 417), 1997
23. Gehl J, Boesgaard M, Paske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: Effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 7:687-693, 1996
 24. Gelmon KA, O'Reilly SE, Tolcher AW, et al. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 1185-1191, 1996
 25. Gennari A, Salvadori B, Donati S, et al. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 17:3596-3602, 1999
 26. Gianni L, Capri G, Munzone E, et al. Paclitaxel (Taxol) efficacy in patients with advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Semin Oncol* 21:29-33, 1994
 27. Gianni L, Dombrowsky P, Sledge G, et al. Cardiac function following combination therapy with Taxol (T) and doxorubicin (A) for advanced breast cancer (ABC). *Proc ASCO* 17:115a, 1998
 28. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: A trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 87:1169-1175, 1995
 29. Giotto F, Manzione L, Gebbia V, et al. Taxol (T) and mitoxantrone (M) as first-line treatment in advanced breast cancer (ABC) patients: A phase II study of the Southern Italy Oncology Group (GOIM). *Eur J Cancer* 33(suppl. 8):S157, 1997
 30. Glück S, Germond C, Lopez P, et al. A phase I trial of high-dose paclitaxel cyclophosphamide and mitoxantrone with autologous blood stem cell support for the treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 34: 1008-1014, 1998
 31. Greenspan EM, Fieber M, Lesnik G, et al. Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite, methotrexate, and the alkylating agent, thio-TEPA. *J Mt Sinai Hosp* 30:246-267, 1963
 32. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive breast cancer (BC). *Proc ASCO* 17:101a, 1998
 33. Holmes FA, Madden T, Newman RA, et al. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:2713-2721, 1996
 34. Holmes FA, Valero V, Buzdar A, et al. Final results: Randomized phase III trial of paclitaxel by 3-hour versus 96-hour infusion in patients with metastatic breast cancer: The long and short of it. *Proc ASCO* 17:110a (abstr), 1998
 35. Hortobagyi GN, Holmes FA, Theriault RL, et al. Combination chemotherapy with paclitaxel and doxorubicin for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 24(suppl. 11):S11-13-S11-19, 1997
 36. Hortobagyi GN, Hung M-C, Buzdar A. Recent developments in breast cancer therapy. *Semin Oncol* 26:11-20, 1999
 37. Hudis C, Riccio L, Holmes F, et al. Phase II study of semisynthetic paclitaxel in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33:2198-2202, 1997
 38. Hudis C, Seidman A, Raptis G, et al. Sequential (Seq) dose-dense (DD) doxorubicin (A)*paclitaxel (T)*cyclophosphamide (C) is less toxic and A*concurrent T+C as adjuvant therapy in resected node positive (+) breast cancer (NPBC) *Proc ASCO* 15:119a, 1996
 39. Hudis CA, Seidman AD, Baselga J, et al. Sequential adjuvant therapy with doxorubicin/paclitaxel/cyclophosphamide for resectable breast cancer involving four or more axillary nodes. *Semin Oncol* 22(suppl. 15):18-23, 1995
 40. Hudis CA. The current state of adjuvant therapy for breast cancer: focus on paclitaxel. *Semin Oncol* 26(suppl. 2):1-5, 1999
 41. Kaufman PA, Harris R, Skillings D. Losoxantrone + paclitaxel alone as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Final results of a phase III randomized trial. *Proc ASCO* 17:24a (abstr. 475), 1998
 42. Kennedy MJ, Zahurak ML, Donehower RC, Phase I and pharmacologic study of sequences of paclitaxel and cyclophosphamide supported by granulocyte colony-stimulating factor in women with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:783-791, 1996
 43. Klaasen U, Wilke H, Pari CP, et al. Phase I/II study with paclitaxel in combination with weekly high-dose 5-fluorouracil/folinic acid in the treatment of metastatic breast cancer: An interim analysis. *Semin Oncol* 22 (suppl. 14):7-11, 1995
 44. Klaassen U, Wilke H, Müller CH, et al. Weekly high-dose 24-hour infusional 5-FU plus leucovorin in combination with paclitaxel and cisplatin in the first-line treatment of metastatic breast cancer: Results of a phase II study. *Proc ASCO* 16:177a (abstr), 1997
 45. Loesch DM, Robert NJ, Keller AM, et al. Phase II multicenter trial of weekly Taxol, 5-fluorouracil and leucovorin regimen in patients with metastatic breast cancer: A phase II trial. *Proc ASCO* 17:155a (abstr), 1998
 46. Lück HJ, Thomsen C, DuBois A, et al. Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 24 (suppl. 17):S17-35-S17-39, 1997
 47. Lück HJ, Marhenke D, Petry KU, et al. Weekly paclitaxel monotherapy as salvage treatment in pretreated patients with metastatic breast cancer: Experience with one hour schedule. *Br Cancer Res Treat* 46:59 (abstr), 1997
 48. Mamounas E, Brown A, Fisher B, et al. 3-hour high dose taxol (T) infusion in advanced breast cancer (ABC): An NSABP phase II study. *Proc ASCO* 14:127 (abstr), 1995
 49. Mamounas E, Brown A, Smith R, et al. Effect of Taxol duration of infusion in advanced breast cancer: Results from NSABP B-26 trial comparing 3- to 24-hour infusion of high-dose Taxol. *Proc ASCO* 17:101a (abstr), 1998
 50. Mamounas E. NSABP B-28: Phase III randomized study of paclitaxel vs. no further chemotherapy following doxorubicin/cyclophosphamide for resected node-positive breast cancer. *Current Clinical Trials in Oncology* 4:415-417, 1997
 51. Martin M, Casado A, Perez-Segura P, et al. Paclitaxel plus vinorelbine in metastatic breast cancer patients with contraindications to receive anthracyclines. *Oncology* 12(suppl. 1):28-30, 1998
 52. McCaskill SW, Ansari R, Fisher W, et al. Phase II study of biweekly cisplatin and paclitaxel (P) in the treatment of metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 15:120a, 1996
 53. Nabholz JM, Gelmon K, Bontebal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:1858-1867, 1996
 54. Nicholson B, Paul D, Shyr Y, et al. Paclitaxel/5-fluorouracil/leucovorin in metastatic breast cancer: A Vanderbilt Cancer Center phase II trial. *Semin Oncol* 24(suppl. 11):11-20S11-23, 1997
 55. Panagos GE. Treatment of advanced and relapsing breast cancer with a combination of paclitaxel and mitoxantrone. *South Central Hellenic Oncology Group. Semin Oncol* 24(suppl. 3):S17-121, 1997
 56. Paul DM, Garrett AM, Meshad M, et al. A phase II trial of paclitaxel, 5-fluorouracil and leucovorin in metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 14:14a (abstr. 259), 1995
 57. Perez E. Paclitaxel plus nonanthracycline combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 26(suppl. 2): 21-26, 1999
 58. Perez EA, Hartman LC. Paclitaxel and carboplatin for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 23(suppl. 11):41-45, 1996
 59. Perez EA, Irwin EA, Patel R, et al. A large phase II trial of paclitaxel administered as a weekly one hour infusion in patients with metastatic breast cancer *Proc ASCO* 18: 126a (abstr), 1999
 60. Perez EA, Suman VJ, Krooke JE, et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer: A North Central Cancer Treatment Group trial. *Proc ASCO* 17:165a (abstr), 1998

61. Perez EA: Current management of metastatic breast cancer. *Semin.Oncol.* 26(suppl. 12):1-10, 1999
62. Perez EA: Paclitaxel in breast cancer. *The Oncologist* 3: 373-389, 1998
63. Ravdin PM. Treatment of patients resistant to anthracycline therapy. *Anticancer Drugs* 7:13-16, 1996
64. Rees CN, Sinnett D, Lowdell C, et al. A pilot study to evaluate paclitaxel (Taxol) as primary medical treatment for patients with inoperable stage III and IV breast carcinoma. *Eur J Cancer* 32A:2354-2355, 1996
65. Riccio L, Hudis C, Segman A, et al. Long-term distant disease-free survival (DFS) from two pilot studies of dose-dense sequential adjuvant chemotherapy (CRX) in women (pts) with resected breast cancer (BC) and >3 positive lymph nodes (+LN). *Proc ASCO* 16:145a, 1997
66. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst* 82:1247-1259, 1990
67. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol) *N Engl J Med* 332:1004-1014, 1995
68. Sanchez-Rovira P, Mohedano N, Moreno MA, et al. Preliminary results from an early phase II trial of combination gemcitabine and taxol in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33(suppl. 8):S154, 1997
69. Seidman AD, Hudis CA, Raptis G, et al. Paclitaxel for breast cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Oncology* 11(suppl. 2):20-28, 1997
70. Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 13:1152-1159, 1995
71. Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2575-2581, 1995
72. Seidman AD. One-hour paclitaxel via weekly infusion: Dose-density with enhanced therapeutic index. *Oncology* 12:19-22, 1998
73. Seidman AD. The emerging role of paclitaxel in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 1:247-256, 1995
74. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Hereceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III. trial. *Proc ASCO* 17:98a, 1998
75. Sledge GW, Miller KD. Metastatic breast cancer: The role of chemotherapy. *Semin Oncol* 26(suppl. 2):6-10, 1999
76. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin (A) vs. paclitaxel (T) vs. doxorubicin + paclitaxel (A+T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. *Proc ASCO* 16: 1a (abstr), 1997
77. Sledge GW. Doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy for metastatic breast cancer: The Eastern Cooperative Group experience. *Semin Oncol* 22(suppl. 12):123-125, 1995
78. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 17: 3403-3411, 1999
79. Sparano JA, Neuberg D, Glick JH, et al. Phase II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in advanced breast carcinoma: an Eastern Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 15:1880-1884, 1997
80. Sparano JA, Speyer J, Gradishar WJ, et al. Phase I trial of escalating doses of paclitaxel plus doxorubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 17:880-886, 1999
81. Tolcher AW. Paclitaxel couplets with cyclophosphamide or cisplatin in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 23 (suppl. 1):37-43, 1996
82. Valagussa P, Gianni L, Capri G, et al. Three-year follow-up in women with metastatic breast cancer after bolus doxorubicin and paclitaxel infused over 3 hours. *Proc ASCO* 17:111a (abstr), 1998
83. Ventriglia M Carap, Estevez E, et al. Paclitaxel (P) Taxol plus epirubicin (E) as first-line therapy in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC): A preliminary analysis. *Eur J Cancer* 33(suppl. 8):S157, 1997
84. Vogel CL, Nabholz J-M. Monotherapy of metastatic breast cancer: A review of newer agents. *The Oncologist* 4:17-33, 1999
85. Wilson WH, Berg SL, Bryant G, et al. Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 12:1621-1629, 1994

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

által „Az ovariumdaganatok klinikopathológiája” címmel
1999-es évre meghirdetett

KROMPECHER ÖDÖN

pályázat nyertesei

- | | |
|----------|---|
| I. díj | „Coimbra” Juhász Péter SE ÁOK évf. orvostanhallgató |
| II. díj | „Cysta dermoides” Holbik Veronika Noémi SE ÁOK évf. orvostanhallgató |
| III. díj | „CA 125” Perner Nóra SE ÁOK V. évf. orvostanhallgató
„Pillangó” Tóth Vera SE ÁOK V. évf. orvostanhallgató
„Mongoose” Nagy Bence SE ÁOK V. évf. orvostanhallgató |

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA
és
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
VEZETŐSÉGE