

# Hetenkénti Taxol® (Paclitaxel) kezelés az emlőrák másodvonalú terápiájában

Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A Taxol® az emlőrák kezelésében mono- és kombinációs terápiában alkalmazva fázis II és fázis III vizsgálatok során bizonyította hatékonyságát 3 hetenkénti 3 órás ill. 24 órás infúzió formájában. Ez a kezelési mód 30%-os dózisznövelést tesz lehetővé és csökkenti a rezisztens klónok kialakulásának lehetőségét. A hetenkénti infúziók hatékonyságát és tolerálhatóságát az elmúlt néhány évben kiterjedten vizsgálták fázis II vizsgálatokban és igazolták, hogy a teljes válasz ráta 50% körül van. A Taxol® hetenkénti 1 órás infúziója hatékony másodvonalbeli kezelés áttétes emlőrákban, a beteg számára jobban tolerálható, mint a háromhetente történő medikáció, miután a csökkenő toxicitás szélesebb terápiás indexet biztosít. *Magyar Onkológia 46:189-191, 2002*

Based on phase II and III trials Taxol® administered in the form of three times/week 1 or 3 hr infusion as mono- or combined chemotherapy of breast cancer is an effective treatment option. These studies proved that this form of drug delivery is effective and well tolerated and the overall response rate is around 50%. The 1 hr weekly infusion of Taxol® is an effective second-line treatment in metastatic breast cancer and is better than the 3-weekly infusion since the decreased toxicity increases the therapeutic index. *Dank M. Weekly Taxol® (Paclitaxel) administration in the second-line treatment of breast cancer. Hungarian Oncology 46:189-191, 2002*



A Taxol® az emlőrák kezelésében mono- és kombinációs terápiában alkalmazva fázis II és fázis III vizsgálatok során bizonyította hatékonyságát 3 hetenkénti 3 órás ill. 24 órás infúzió formájában. A hetenkénti infúziók hatékonyságát és tolerálhatóságát az elmúlt néhány évben kezdték kiterjedtebben vizsgálni fázis II vizsgálatok folyamán (1. táblázat). A Taxol® hetenkénti 1 órás infúziója hatékony másodvonalbeli kezelés áttétes emlőrákban, a beteg számára jobban tolerálható, mint a háromhetente történő medikáció.

akkor a hetenkénti adagolás jelentősen csökkenti a két gyógyszeradás közötti intervallumot (1. ábra). A dózisok közötti időtartam lerövidítésének az a jelentősége, hogy csökkenthető a rezisztens klónok megjelenésének ill. újrakejlődésének esélye. Az infúziók között eltelt időtartam csökkenésével több osztódásban levő sejt vonható a paclitaxel citotoxikus hatása alá a sejtciklus érzékeny – G2/M – fázisában, potenciálisan fokozottabb sejtpusztítást előidézve. A folyamatosabb szöveti expozíció kifejezettebbé teheti a paclitaxel antiangiogenetikus hatását is.

## Elméleti megfontolások

A paclitaxel hetenkénti alkalmazása a dózisintenzitás és a dózisdenzitás elvén alapszik. A dózisintenzitás azt jelenti, hogy az egy hét/testfelület négyzetméterére számított dózis (mg-ban megadva) a hagyományos háromheti adagoláshoz képest 30%-os dózisznövelést tesz lehetővé, ugyan-

## Hatékonyság

Az eddig közölt tanulmányok zöme szerint a teljes válasz ráta (ORR) 31 és 68% között van, a medián érték 54%-ra tehető (1. táblázat).

## Mellékhatások

A hetenkénti alkalmazás kedvezőbb myelosuppressziós hatással jár, mivel a neutropenia nem a csúcs-plazmakoncentráció vagy az AUC függvénye, hanem inkább azé, hogy milyen időtartamú a Taxol® küszöbérték (0,05-1 µM) feletti koncent-

Közlésre érkezett: 2002. május 21.  
Elfogadva: 2002. június 8.

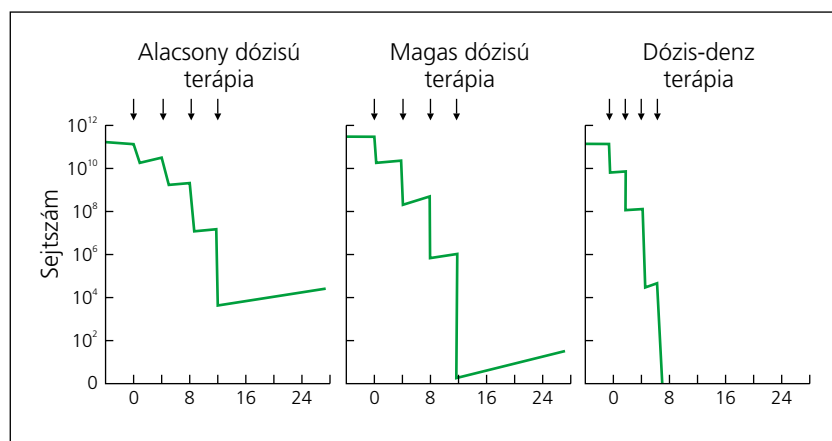
Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna,  
SE ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika,  
1082. Budapest, Üllői út 78/a.

Pharmavit Kft.  
A Bristol-Myers Squibb  
Company

1. táblázat. Hetenkénti 1 órás Taxol® infúzió emlőrákos betegek második vonalú kezelésében

Vizsgálat	Kezelés	Beteg- szám	Korábbi kezelés	ORR (CR)	Grade 3/4 toxicitás, megjegyzés
Perez et. al. 2001 (6)	80 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként	193	0–2 kezelés; 26% taxán	23 (2)	neutropenia 12% febr. neutropenia 1% (G3) anaemia 9% neuropathia 8% (Grade 3) asthenia 5% alopecia 1% TTP = 7,5 hónap
Mickiewicz et. al. 1999 (5)	100 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként vagy 80 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként 3 hétig, majd 1 hét szünet	39  10	anthracyclin terápia; 73% taxán	61 (16)	Leukopenia 2% (Grade 3) Neuropathia 3% (Grade 3)
Waintraub et. al. 2000 (9)	90 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként	13	100% anthracyclin 53% taxán	54 (8)	A betegek 31%-a off study perifériás neuropathia miatt, jelentős myelosuppressio nem volt
Seidman et al. 1998 (7)	100 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként	30	1–2 anthracyclint tartalmazó kezelés	53 (10)	leukopenia 17% neutropenia 14% neuropathia 24% (Grade 3) arthralgia/myalgia 6% (G3) hyperglycaemia 7%
Breier et al. 1998 (2)	80 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként	24	kemoterápia	50 (8)	Neutropenia 4% (Grade 3) alopecia 38% TTP = 9 hónap median survival = 17 hónap
Sola et al. 1999 (8)	80 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként	28	100% anthracyclin	68 (29)	netropenia G3 4%, G4 1% thrombocytopenia G3 1% anaemia G3 2% perifériás neuropathia G3 6%
Asbury et al. 1998 (1)	50–100 mg/m <sup>2</sup> 1 hetenként 3 hétig, 4 hetente	21	80% 1–3 vagy több	62 (0)	Neutropenia G3 14% anaemia G3 9,5%
Köhler et al. 1997 (4)	80 mg/m <sup>2</sup> 1 h hetenként + epirubicin	35	62% kemoterápia	51,4 (20)	Neutropenia (a ciklusok 18%-a) Thrombocytopenia G3 0,5% anaemia G4 0,5% myalgia 4,5% hányinger/hányás 5%

1. ábra. Dózisintenzitás és dózisdenzitás elvének bemutatása Taxol® kezelés esetében. Magyarázatot lásd a szövegben.



rációja, amely pedig a dózis és az alkalmazás gyakoriságának függvénye. 100 mg/m<sup>2</sup> alatti dózis esetében a betegek többségénél a neurotoxicitás nem tapasztalható, illetve a betegek alacsony százalékát érinti.

A hiperszenzitivitási reakciók gyakorisága a 3 hetenkénti 3 ill. 24 órás infúziókhöz hasonlóan 3% alatt van. Ez az adagolásmód a Taxol® esetében a hatékonyság növelése mellett csökkenő toxicitás miatt szélesebb terápiás indexet biztosít (1,8 versus 4).

### Adagolás

A leggyakrabban alkalmazott dózis 80 mg/m<sup>2</sup>, mely neurotoxicitás esetén csökkentendő. A 3 hét kezelést követő 1 hét szünet a rezisztens klónok esetleges elterjedése miatt nem javasolt (1,

2). Az infúzió időtartama 1 óra. A kezelés a neurotoxicitás tüneteinek megjelenéséig vagy a progresszióig folytatandó.

### Irodalom

1. Asbury R, Chang A, Boros L, et al. Weekly moderate dose paclitaxel in advanced breast cancer. Proc ASCO, 1998 (abstract 486)
2. Breier S, Lebedinsky C, Ayiviri C, et al. Long-term weekly paclitaxel in metastatic breast cancer. A phase II trial in pretreated patients. Proc ASCO, 1998 (abstract 740)
3. Greco FA, Thomas M, Hainsworth JD. One-hour paclitaxel infusions: review of safety and efficacy. Cancer J Sci Am 5:179-191, 1999
4. Köhler U, Olbricht SS, Fuechsel G, et al. Weekly paclitaxel with epirubicin as second-line therapy of metastatic breast cancer: results of a clinical phase II study. Semin Oncol 24:S17-43, 1997
5. Mickiewicz E, Alvarez AM, Broiso C, et al. A promising second line treatment with weekly Taxol in anthracycline recurrent, advanced breast cancer patients. Proc ASCO, 1999 (abstract 515)
6. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 19:4216-4223, 2001
7. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 16:3353-3361, 1998
8. Sola C, Lluch A, Garcia-Cobde J, et al. Phase II study of weekly paclitaxel treatment in recurrent breast cancer after high dose chemotherapy. Proc ASCO, 1999 (abstract 245)
9. Waintraub SE, Cantwell S, DeVries J. Phase II study to evaluate the efficacy of weekly paclitaxel in patients with metastatic breast cancer who have failed prior anthracycline +/- taxane therapy. Proc ASCO, 2000 (abstract 470)