

# Doxorubicin és paclitaxel vs. 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid az áttétes emlőrák elsővonalú kezelésében - randomizált, multicentrikus fázis III vizsgálat eredményei

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Budapest

Az emlőrákok antraciklin-tartalmú kombinált kezelése hatékonyabbnak bizonyult a korábbi klasszikus kombinációknál. A taxánok megjelenésével még hatékonyabb gyógyszer került a klinikumba. Mindezek alapján multicentrikus fázis III vizsgálat indult Európában a doxorubicin és paclitaxel (AT) kombináció összehasonlítására a klasszikusnak számító FAC kombinációval (5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid). Áttétes emlőrákok kezelésében az AT kombináció hatékonyabbnak bizonyult a FAC protokollnál a mérhető válaszok kialakulása illetve a komplett válaszok tekintetében. Megnövekedett a progresszióig eltelt idő is az AT-kezelési ágon a FAC-csoporthoz viszonyítva. Mindezek alapján áttétes emlőrák esetében az AT-kezelés elsővonalbeli alkalmazása javasolható. *Magyar Onkológia 46:192-193, 2002*

Combined chemotherapy of breast cancer using antracyclins proved to be superior over classical drug combinations. Taxanes are considered even more effective agents against breast cancer than the previously used drugs. Based on these assumptions, multicentric phase III trial was initiated in Europe to compare the AT combination (doxorubicin and paclitaxel) with the classical FAC (5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamid). AT combination proved to be more effective in the treatment of metastatic breast cancer than FAC as far as the overall response rate and the complete responses are concerned. Furthermore, the time to progression increased in the AT-arm too compared to the FAC-arm. Based on these data it is suggested to use AT combination for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Nagykálnai T. Doxorubicin and paclitaxel vs. 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamid in the first line treatment of metastatic breast cancer. Hungarian Oncology 46:192-193, 2002*



Az áttétes emlőrák minden esetben halálos, de nagy feladat a tünetek palliációja és az élet meghosszabbítása. Az évtizedek óta folyó nemzetközi vizsgálatok metaanalízise bizonyította, hogy a kemoterápia az áttétes emlőrák minden lehetséges esetében (pl. premenopauza, posztmenopauza, receptorpozitív, receptornegatív, stb.) több-kevesebb sikerrel, de mindenképpen hatásos (EBCTCG közlemények, ún. „Oxford-metaanalízisek”). A ret-

rospektív analízisek ugyanakkor azt is bizonyították, hogy a kombinált kemoterápia jobb, mint az egy gyógyszeres kezelések, valamint azt is, hogy a kombinációkban antraciklin jelenléte mindenképpen előnyös. A kombinált (AC, FAC, CAF, stb.) regimenektől első vonalban kb. 60-80%-os válaszadási arány várható, mely minden régebbi kombinációnál magasabb érték. Tehát az antraciklin-alapú kombinált kemoterápia az összes válasz (objective response), a progresszióig eltelt idő (time to progression) és az összes várható túlélés (overall survival) tekintetében is hatásosabb, mint a „klasszikus” kezelések.

A taxánok megjelenésével még hatásosabb szerek kerültek birtokunkba: a paclitaxel önma-

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

Levelezési cím: Dr. Nagykálnai Tamás,  
Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ,  
1145. Budapest, Uzsoki u. 29. Tel/fax: 251-7577

Pharmavit Kft.  
A Bristol-Myers Squibb  
Company

gában is felér a CMFP hatásosságával, a docetaxel önmagában is magasabb válaszadási arányt hoz létre, mint a doxorubicin. Antraciklin-tartalmú elsõvonalú kemoterápia utáni recidívánál a régebben szokásos „mentõ” kezeléseknél a taxánok minden esetben hatásosabbnak bizonyultak.

Logikus tehát, hogy a leghatásosabb antraciklineket és a taxánokat kombinálják – különös tekintettel arra, hogy közöttük nincs, vagy csak inkomplett a keresztrezisztencia. Valóban, a doxorubicin+taxán kombinációk (AT) hatásosabbak a doxorubicin-ciklofoszfamid (AC) kombinációknál második vonalban, 60% válasz az 50%-kal szemben.

A doxorubicin és paclitaxel önmagukban is kardiotoxikusak, ezért külön vizsgálatokban figyelték az adagolási kombinációk legkevésbé toxikus változatait. A legelfogadottabb adagolás jelenleg a következő: 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin után 24 órával 3 órás infúzióban 175-250 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel, áttétes emlõrák elsõ vonalában kb. 78%-os várható objektív válasszal.

Multicentrikus fázis III vizsgálat indult Európa több onkológiai intézetében a klasszikus FAC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofoszfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) és az 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin és a 24 óra múlva 3 óra alatt adott 220 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel (AT) összehasonlítására (1). A FAC-ágon 133, az AT-ágon 134 beteget kezeltek, a betegek jellemzői lényegében megegyeztek a két csoportban. Áttétes emlõrák elsõvonalú kezelésében a FAC-csoportban 55%-ban, az AT-csoportban 68%-ban jött létre mérhető válasz (1. ábra).

A komplett válaszok számában is az AT-nál volt az előny (8% vs 19%). A progresszióig eltelt idő szintén hosszabb volt az AT-t kapó betegeknél: AT-s betegeknél 8,3 hónap, FAC-os betegeknél 6,2 hónap (2. ábra). Ezek az értékek az amerikai hasonló vizsgálat (2) értékeivel gyakorlatilag megegyeznek.

Ami újdonság: jelen vizsgálatban a becsült összes túlélés a FAC-ágban 18,3 hónap, az AT-ágban 23,3 hónap volt, ami statisztikailag szignifikáns (3. ábra). Az adatok egyértelműen az AT-kezelések 1,41-1,44-szeres előnyére utalnak minden vizsgált paraméter tekintetében.

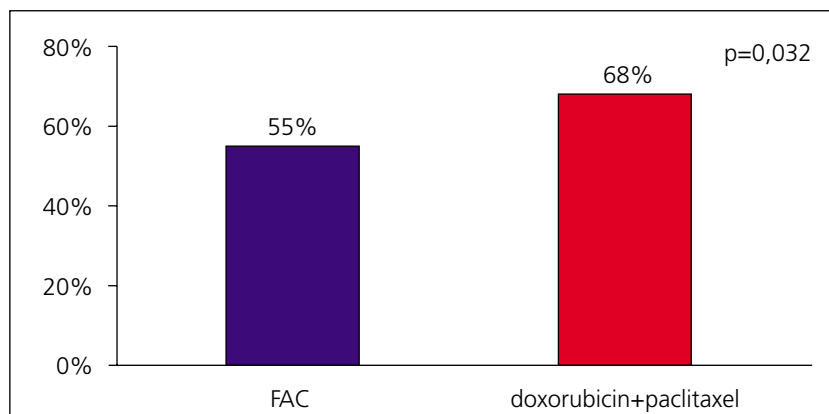
Az AT-kezelések mellékhatásai átlagosak, a kardiális szövõdmények száma nem nõtt, kétségtelen viszont, hogy az AT-t kapott betegeknél a súlyos neutropénia, az arthralgia, a myalgia, a perifériás neuropathia magasabb arányban fordult elő.

Fentiekbõl következik, hogy az emlõrák áttétes eseteiben elsõvonalú kezelésként az AT-kezelések javasolhatók, mert a válaszadások száma kb. 13%-kal magasabb, a következõ progresszióig eltelt várható idő 2 hónappal hosszabb, a várható túlélés 5 hónappal meghosszabbodik. A kezelések különösen hatásosak zsigeri áttétes esetekben, tolerálható, átmeneti és reverzibilis toxicitás árán. Ez az elsõ közlemény, mely antraciklin-taxán kombináció alkalmazásával a túlélés szignifikáns meghosszabbodását írja le áttétes emlõrák elsõ vonalú kezelésében.

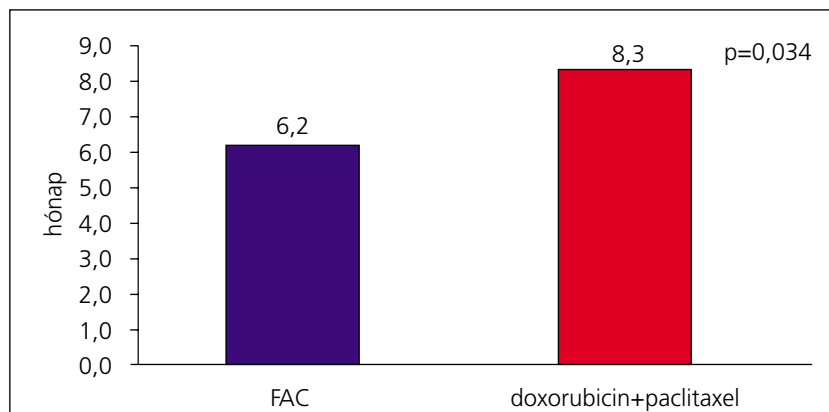
## Irodalom

1. Jassem J. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19:1707-1715, 2001
2. Sledge GW Jr, Neuberg D, Ingle J. 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 Am Soc Clin Oncol* 16:1a, 1997

1. ábra. Összes válasz arányainak alakulása a FAC/Doxo-PTX fázis - III vizsgálatban (FAC: 5-fluorouracil, antraciklin, ciklofoszfamid, Doxo-PCX: doxorubicin, paclitaxel)



2. ábra. Progresszióig eltelt idő alakulása a FAC/Doxo-PTX fázis III vizsgálatban (FAC: 5-fluorouracil, antraciklin, ciklofoszfamid, Doxo-PCX: doxorubicin, paclitaxel)



3. ábra. Becsült összes túlélés alakulása az európai FAC/Doxo-PTX fázis III vizsgálatban (FAC: 5-fluorouracil, antraciklin, ciklofoszfamid, Doxo-PCX: doxorubicin, paclitaxel)

