

Lehetőségek és eredmények a Taxol®-Herceptin® kombináció alkalmazásával

Láng István

Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia B Belgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

A Taxol® (paclitaxel) és a Herceptin® (trastuzumab) külön-külön is mérföldkő a távoli áttétes emlőrák kezelésében. Mindezek alapján kézenfekvő volt a két kiemelkedően aktív, különböző hatásmechanizmusú és toxicitási profilú szer kombinálása a távoli áttétes emlőrák kezelésében. Amerikai kutatók multicentrikus harmadik fázisú vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy antraciklin (AC) vagy Taxol® kemoterápia hatásossága fokozható-e Herceptin® hozzáadásával IV-es stádiumú HER-2 ++ és +++ emlőrákban. Megállapították, hogy a Taxol® kezelés Herceptin®-nel történő kombinálásával jelentősen megnő a válaszadási arány, szignifikánsan meghosszabbodik a progresszióig eltelt idő és hosszabbá válik a betegek túlélése. Mindezen kedvező hatások a HER-2 +++ fokozott expressziót mutató tumoros betegek körében még kifejezettebben érvényesülnek. A meggyőző bizonyítékok alapján a Herceptin®-Taxol® kombinációs kezelést Magyarországon is törzskönyvezték IV-es stádiumú emlőrákos betegek kezelésére. *Magyar Onkológia* 46:195-196, 2002

Taxol® (paclitaxel) and Herceptin® (trastuzumab) are two milestones in the treatment of metastatic breast cancer. Accordingly it was feasible to study the combination of these two highly active drugs (with different toxicity profiles and mechanisms of action) in the treatment of metastatic breast cancer. In multicentric phase III trial performed in the US the combination of Herceptin with either taxane or anthracyclin was investigated. It was established that the combination of Herceptin with Taxol treatment significantly improves the overall response rate, increases the time to progression and the overall survival. These effects are more pronounced in patients characterized with HER/2 +++ overexpression. Based on these evidences the Herceptin®-Taxol® combined treatment protocol was introduced in Hungary for the treatment of Stage IV breast cancer patients. *Láng I. Possibilities and results with Herceptin®-Taxol® combination in the treatment of breast cancer. Hungarian Oncology* 46:195-196, 2002



A Taxol® (paclitaxel) és a Herceptin® (trastuzumab) külön-külön is mérföldkő a távoli áttétes emlőrák kezelésében. A Taxol® 1994-es amerikai törzskönyvezésével 20 év után az első új, a korábbiaknál lényegesen hatásosabb citotoxikus gyógyszerként került az emlőrák kemoterápiás fegyvertárába. A Herceptin® az évezred legvégén egy alapvetően új biológiai terápiás irányzat, a célzott (targeted) receptorelles immunterápia első széleskörűen sikeres képviselőjeként jelentkezett.

Mindezek alapján kézenfekvő volt a két kiemelkedően aktív, különböző hatásmechanizmusú és toxicitási profilú szer kombinálása a távoli áttétes emlőrák kezelésében. A kezdeti preklinikai, majd első-második fázisú klinikai vizsgálatok eredményessége alapján amerikai kutatók multi-

centrikus harmadik fázisú vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy AC vagy Taxol® kemoterápia hatásossága fokozható-e Herceptin® hozzáadásával IV-es stádiumú HER-2 ++ és +++ emlőrákban (2).

Az eredmények a Herceptin® kemoterápiához való hozzáadásának hatásosságát bizonyították. 469 IV. stádiumú, HER-2 ++ és +++ fokozott expressziót mutató emlőrákos beteg első vonalbeli AC/EC vagy Taxol® kemoterápiájának sikerességét hasonlították össze Herceptin® hozzáadásával vagy anélkül. Megállapították, hogy a Taxol® kezelés Herceptin®-nel történő kombinálásával jelentősen megnő a válaszadási arány (1. táblázat), szignifikánsan meghosszabbodik a progresszióig eltelt idő (2. táblázat) és hosszabbá válik a betegek túlélése (2. táblázat). Mindezen kedvező hatások a HER-2 +++ fokozott expressziót mutató tumoros betegek körében még kifejezettebben érvényesülnek (3. táblázat). Ugyancsak kiváló hatást mutatnak a hetenkénti Taxol® kezeléssel kombinált Herceptin® terápiás

Közlésre érkezett: 2002. május 18.
Elfogadva: 2002. június 7.

Levelezési cím: Dr. Láng István,
Országos Onkológiai Intézet,
1122. Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: 224-8763

Pharmavit Kft.
A Bristol-Myers Squibb
Company

1. táblázat. Az 1. választású kemoterápia kiegészítése Herceptin®-nel fokozza az áttétes emlőrákos betegek tumorregresszióját.

	Kemoter. + Herceptin®		AC/EC + Herceptin®		Taxol® + Herceptin®	
	Kemoter.	Herceptin®	AC/EC	Herceptin®	Taxol®	Herceptin®
CR %	8	3	8	4	8	2
PR %	43	28	48	38	34	15
CR+PR % (OR)	50	32	56	42	41	16
A válasz medián időtartama (hónap)	9,1	6,1	9,1	6,7	10,5	4,5

AC/EC=antraciklin, ORR= összes válasz, CR= komplett remisszió, PR= parciális remisszió.

2. táblázat. IV. st. HER-2 ++ vagy +++ emlőrákos betegek elsőválasztású kemoterápiája Herceptin®-nel kiegészítve vagy anélkül

	AC/EC + Herceptin®		Taxol® + Herceptin®		Kemoter. + Herceptin®	
	AC/EC	Herceptin®	Taxol®	Herceptin®	Kemoter.	Herceptin®
Medián TTP (hónap)	7,8 p<0,001	6,1	6,9 p<0,001	3,0	7,4 p<0,001	4,6
Medián TTF (hónap)	7,2 p<0,001	5,6	5,8 p<0,001	2,9	6,9 p<0,001	4,5
Medián túlélés (hónap)	26,8	21,4	22,1	18,4	25,1	20,3

TTP = a progresszióig eltelt idő, TTF = a kezelés sikertelenségéig eltelt idő

3. táblázat. IV. st. AC vagy Taxol® ± Herceptin® áttétes emlőrák klinikai vizsgálat

	HER-2	AC+H	AC	T + H	T
TTP (hónap)	++ +++	8,2 8,1	7,4 6,0	5,3 7,1	3,2 3,0
RR (%)	++ +++	40 60	45 42	21 49	10 17
DR* (hónap)	++ +++	8,4 9,3	7,3 5,9	4,9 10,9	4,1 4,6
TTF (hónap)	++ +++	6,9 7,1	6,0 5,1	3,6 6,7	2,7 2,8
Túlélés (hónap)	++ +++	21 31	25 21	17 25	20 18

(TTP= a progresszióig eltelt idő, RR= remissziós ráta, DR= a válasz időtartama, TTF= a kezelés sikertelenségéig eltelt idő, AC = antraciklin, T = taxol, H = Herceptin,)

4. táblázat. Taxol® - Herceptin® klinikai vizsgálatok, IV. st.

MSKCC-98028	Heti Taxol®/Herceptin®
CALGB-9840	Heti vs. 3 heti Taxol® heti Herceptin® -nel
FHCRC-1338	Heti Taxol® Herceptin®
SWS-SAKK-22/99	Heti Taxol® + Herceptin® (progresszióig) vs. heti Herceptin® (progresszióig) utána heti Taxol® + Herceptin®
AOR-98-012	Heti Herceptin® + 3 heti Taxol® + Carboplatin, 6x vs. heti Herceptin® + 3 heti Taxol® 6x → Herceptin®
NCCTG-983252	Taxol® + Carboplatin 3 heti + Herceptin® heti max. 8x vs. Taxol® + Carboplatin + Herceptin® heti 6x → Herceptin®

vizsgálatok eddigi eredményei (4, 5. táblázat) (3). A Taxol®-Herceptin® kombináció mellékhatás-profilja általában kedvező, a kardiális mellékhatások sem jelentenek komoly problémát.

A meggyőző bizonyítékok alapján a Herceptin®-Taxol® kombinációs kezelést először az Egyesült Államokban, majd számos más országban, köztük Magyarországon is törzskönyvezték IV-es stádiumú emlőrákos betegek kezelésére. Alkalmazása elsőként választott terápiaként a legelőnyösebb. Távoli áttétes emlőrákos betegeknél el kell végezni a HER-2-overexpresszió/ampifikáció vizsgálatát immunhisztokémiával/FISH-sel, és az IHC +++/FISH-pozitív, kemoterápiára szoruló betegek elsővonalbeli kezelését Taxol®-Herceptin® kombinációval ajánlott végezni. Biztató kísérletek folynak a Herceptin® más korszerű kemoterápiás szerekkel való kombinálására, illetve monoterápiaként való alkalmazására is (1, 4).

Megkezdődtek, illetve a közeljövőben kezdődnek a Taxol®-Herceptin®, valamint egyéb citotoxikus szer-Herceptin® adjuváns kezelés hatásosságát tanulmányozó nemzetközi vizsgálatok HER-2 +++ fokozott expressziót mutató emlőtumoros betegekben. Az adjuváns klinikai vizsgálatok remélt sikere esetén várható, hogy az emlőrákos betegek egy eddig nem gyógyítható csoportja is meggyógyíthatóvá válik.

Irodalom

- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of Trastuzumab and Vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 10:2722-2730, 2001
- Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: Pivotal trial data. Ann Oncol 12:S57-S62, 2001
- Seidman AD, Francisco NF, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. J Clin Oncol 10:2587-2595, 2001
- Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line, single-agent Herceptin (trastuzumab) in metastatic breast cancer: a preliminary report. Eur J Cancer 37:S25-S29, 2001

5. táblázat. Herceptin® + Taxol® hetenkénti adagolás II. fázisú klinikai vizsgálat (USA)

95 beteg IV. st., előzetes kemoterápiával vagy anélkül	
CR	4,2%
PR	52,6%
CR+PR	56,8%
SD	12,6%
PD	7,4%
(nem értékelhető)	7,4%

Fontosabb mellékhatások:
Súlyosabb szívkárosodás 3 beteg
Fatális fertőzés 1 beteg
Lázás neutropenia 2 beteg

SD= stabilizálódott betegség, PD= progresszió