

Az emlőrák adjuváns kezelésének fejlődése Bonadonnától a taxánokig

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest

A szerző összefoglalja az emlőrák adjuváns kemoterápiájának fejlődési szakaszait a klasszikus Bonadonna-féle CMF-től az anthracyclineken át a taxánokig. A CMF-séma jelentősen javította a korai és késői eredményeket egyaránt, a kombinált kemoterápia prototípusának tekinthető. 20 éves megfigyelés után a CMF-et kapott betegek tünetmentes túlélése és teljes túlélése szignifikánsan javult ($p < 0,001$ és $p = 0,03$) a nem kezelt betegekhez képest. Évtizedeken keresztül a 6 ciklus CMF volt az emlőrák adjuváns kezelésének „gold standardja”. Az 1980-as évek elején a milánói kutatócsoport a népszerű CMF-fel szemben az új doxorubicint vizsgálta. Az anthracyclin-tartalmú kemoterápia a CMF-hez képest 12%-kal csökkentette a kiújulások évenkénti arányát és 11%-kal a halálozás évenkénti rizikóját, ami abszolút értékben a recidívák 3,2%-os, a halálozás 2,7%-os csökkenését jelenti 5 év alatt. Ez a kicsi, de reális különbség a három anyagot tartalmazó kezeléseknél látható (pl. CEF, CAF, FAC, FEC), míg a két gyógyszert tartalmazó 4 ciklus AC vagy EC a 6 sorozat CMF-fel azonosnak látszik. Az új kemoterápiás gyógyszerek közül az 1990-es években a taxánok bizonyultak hatásosnak emlőrákban. Nagy adjuváns klinikai vizsgálatok indultak, vagy mostanában fejeződtek be. Számos klinikai tanulmány eredményeiből azt a következtetést lehet levonni, hogy a taxánok adjuváns használata rutinszerűen nem javasolható – kivéve a BCIRG 001 docetaxel vizsgálatot, melyben a tünetmentes túlélés szignifikáns javulását észlelték 6 x TAC használatával, 6 x FAC-vel szemben (82% vs. 74%). Az új trastuzumab (HER2 elleni antitest) adjuváns vizsgálatát 2000-ben kezdték. A Herceptin adjuváns program világszerte folyik, 12 000 betegen, talán lehetőség lesz a HER2-pozitív betegek túlélésének javítására. *Magyar Onkológia 46:307–313, 2002*

The author summarizes the progress of adjuvant chemotherapy of breast cancer from the classical Bonadonna-type CMF over the anthracyclines to the taxanes. The CMF regimen represented the prototype of combination chemotherapy which significantly improved early and long term results. After 20 years the patients given adjuvant combination chemotherapy with CMF had significantly better rates of relapse-free survival ($p < 0.001$) and overall survival ($p = 0.03$) compared with no chemotherapy. 6 cycles of CMF was the gold standard of adjuvant chemotherapy in breast cancer for decades. The Milan research group decided in the early 1980s to challenge this popular CMF combination by introducing doxorubicin within the adjuvant program. Compared with standard CMF, anthracyclin-containing regimens reduced the annual risk of recurrence by 12% and the annual risk of death by 11%, equating to a 3.2% absolute reduction in recurrence and a 2.7% absolute reduction in mortality at 5 years. This small but real difference seen with regimens containing three or more agents (e.g. CEF and CAF, FAC, FEC, etc.), whereas 4 cycles of 2-drug regimens (e.g. AC or EC) appears to be equivalent to 6 cycles of CMF. Among the novel chemotherapeutic drugs introduced in the 1990s the taxanes have emerged as the most powerful compounds in breast cancer. Several large, adjuvant clinical trials are currently ongoing or have recently completed accrual. The available results from innumerable clinical studies are still inconclusive and do not support the routine use of taxanes in the adjuvant setting – with the exception of the BCIRG 001 docetaxel trial, in which significant improvement was documented in disease free survival with 6 x TAC compared with 6 x FAC (82% vs 74%). Studies on the effect of the new trastuzumab (an antibody against the extracellular domain of the HER2) in adjuvant setting was initiated in early 2000. The Herceptin adjuvant trial programme is extensive, involving more than 12,000 patients worldwide. This trials will potentially offer many women with HER2-positive disease the chance of improved survival. *Nagykálnai T. Evolution of adjuvant chemotherapy of breast cancer from Bonadonna to the taxanes. Hungarian Oncology 46:307–313, 2002*



Közlésre érkezett: 2002. október 28.
Elfogadva: 2002. november 15.

A közleményt az Aventis Pharma Kft. támogatta.
A Magyar Sztenológiai Társaság 2002. szeptember 14-ei, dr. G. Bonadonna tiszteletbeli taggá választása alkalmából rendezett tudományos ülésen elhangzott előadás alapján

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

Az adjuválás kezdetei

A XX. század első felében a primer emlőtumor optimális kezelésének kérdése ellentmondásos volt, szakmai viták övezték. A daganatsejtek nyirokerek útján történő egyszerű mechanikus szóródását feltételezve („Virchow-dogma”, 1863) az ügyes kezű sebészek voltak a főszereplők és a bravúros nagy műtétek voltak jellemzőek. A sebész első volt az egyenlők között. Büszke volt óriási műtétjeire, pedig valójában legtöbbször indokolatlanul súlyos csonkításokat okozott. A technikailag már nem reszekábilis emlőrákos beteget küldték csak sugárkezelésre, az eredmények természetesen lesújtóak voltak. Csak a már sugárkezelésre is alkalmatlan betegnél (óriási daganatmassza, vagy távoli áttétek) próbálkoztak meg a század közepén sporadikusan egy-egy gyógyszer adagolásával, inkább csak tesztelve a hatást.

1. táblázat.

Masztectómia után adott 12 ciklus CMF alkalmazásával elért 10 éves eredmények node-pozitív emlőrákban (5, 8, 9)

Node-pozitív betegcsoport	Recidívamentes túlélés (RFS)	Teljes túlélés (OS)
Adjuváns kemoterápia nélkül	31,3%	47,3%
12 ciklus CMF-fel	43,4% ($p < 0,001$)	55,2% ($p = 0,10$)

2. táblázat. Masztectómia után adott 12 ciklus CMF alkalmazásával elért 20 éves eredmények node-pozitív emlőrákban (5, 8, 9)

Node-pozitív betegcsoport	Recidíváig eltelt idő	RFS	OS	OS átlagos hossza
Adjuváns kemoterápia nélkül	40 hónap	26,8%	24,6%	104 hónap
12 ciklus CMF-fel	83 hónap	35,7% ($p < 0,001$)	33,8% ($p = 0,03$)	137 hónap

3. táblázat. Masztectómia után adott 12 ciklus CMF alkalmazásával elért 12 éves eredmények node-negatív emlőrákban (5, 8, 9)

Node-negatív betegcsoport	Recidívamentes túlélés (RFS)	Teljes túlélés (OS)
Adjuváns kemoterápia nélkül	48%	50%
12 ciklus CMF-fel	71% ($p = 0,008$)	80% ($p = 0,03$)

4. táblázat. A Milánói Rákintézet második CMF vizsgálatának százalékos eredményei a 12 ciklus és a 6 ciklus CMF összehasonlítására, 8 év követés után (7, 9, 57)

	CMF x 12 betegek %-a	CMF x 6 betegek %-a
Tünetmentes túlélés (total)	46,1	54,8
1-3 csomóval	60,5	61,7
>3 csomóval	22,8	44,5
Premenopauza	49,4	56,1
Posztmenopauza	39,9	49,6
Összes túlélés (total)	54,7	67,6
1-3 csomóval	67,6	75,4
>3 csomóval	33,5	55,9
Premenopauza	54,9	69,9
Posztmenopauza	53,8	62,4

Az 50-es, 60-as években indultak el azok a laboratóriumi vizsgálatok, melyek végül új biológiai felfogáshoz és kezelési stratégiához vezettek. Skipper és Schabel (55, 56) egér leukémiákat és egyéb kísérletes, traszplantábilis állati daganatmodelleket vizsgálva az emberi daganatokra is érvényes következtetéseket próbáltak meg levonni, és máig is érvényes megfigyeléseket tettek: pl. azt, hogy a műtét után adott kemoterápia megnöveli a kísérleti állat túlélését, vagy pl. azt, hogy a mikrometasztatikus góc érzékenyebb a sejtciklus-specifikus gyógyszerre, mint a nagy daganatmassza, stb. Az adjuválás szükségességének preklinikai bizonyítékaként foghatjuk fel munkáikat. A klinikumban ugyanakkor éles szemű sebészek, pl. a Fisher testvérek (33) figyeltek föl arra, hogy radikális masztectómia után az első 2-3 évben igen gyakori volt a daganat távoli kiújulása, aminek egyetlen magyarázata a már a műtét idején fennálló mikrometasztatikus szóródás lehetett. Tehát a kiterjesztett műtét sem védte meg a beteget a szóródástól, mint azt Valagussa már negyed százada 716 beteg adatait feldolgozva leírta (58). A Fisher testvérek bizonyították be először, hogy emlőrákban a regionális nyirokcsomók nem képeznek gátat a daganatsejt-szóródás előtt, azaz inkább biológiai, mint anatómiai szerepük van. A nyirokerek és véretek közötti bonyolult összefüggések miatt a régi mechanikus dogma nem volt tovább tartható, így megnyílt az út a kisebb radikalitású műtétek, a valóban hasznos és precíz sugárkezelések, valamint a szisztémás gyógyszeres kezelések előtt. Ugyanezen években figyelhették meg, hogy bizonyos rosszindulatú betegségek (egyes akut leukémiák, a Hodgkin-kór, a hererák, egyes gyermekkori tumorok (Wilms), stb.) véglegesen gyógyíthatók kizárólag gyógyszeres beavatkozásokkal is (34).

Az 1970-es években egyre több klinikus ismerte fel, hogy bármilyen kezelés tényleges hasznát csak összehangolt, tervezett, ellenőrzött, prospektív vizsgálatok adatainak utólagos feldolgozásából lehet értékelni az addigi terápiás káosz helyett (24, 25). Az onkológusok figyelni kezdték az objektív válaszok arányát, a válaszok tartamát, a progresszióig eltelt időt, a tünetmentes túlélést, az összes túlélés arányát, stb. az egyes speciális betegcsoportokban. Közös nyelv, azonos gondolkodásmód kezdett kialakulni.

Ugyancsak a 70-es években figyeltek fel (egymástól függetlenül az USA-ban és Milánóban) az áttétes nyirokcsomók száma és a várható élettartam közötti összefüggésre (9, 31, 33). Négy vagy több pozitív axilláris csomó esetén a recidíváig eltelt átlagos idő mindössze 2,1 év volt, és csak a betegek egyhatoda (16,4%-a) élte meg a 10 évet utókezelés nélkül. A helyzet sokkal jobb volt az 1-3 pozitív csomóval, és lényegesen jobb volt negatív csomókkal rendelkezők között.

Voltak már régebben is próbálkozások egy-egy gyógyszerrel a pozitív nyirokcsomók számával jelentősen korreláló szóródás legyőzésére, ilyen volt Fisher L-PAM-mal végzett vizsgálata a 70-es évek elején az USA-ban (30). Az állatkísérletek arra utaltak, hogy a több támadásponton ak-

tív, eltérő toxicitási profilú, több gyógyszert tartalmazó „multiple drug” kombinációkat még sikeresebben lehet alkalmazni (23). Mivel a mikrometasztázisokban viszonylag kevés sejt feltelvezhető, viszont ezek erősen proliferálnak (és gyógyszerekre is érzékenyebbek), a kombinált kezeléseket közvetlenül a műtét után adva várhatóan még nagyobb daganatpusztító hatást lehet elérni, ezért kezdtek „surgical adjuvant” kezeléseket és vizsgálatokat a klinikumban is.

A CMF protokoll kifejlesztése és sikerei

Az első igazi polikemoterápiás séma a Milánóban kidolgozott CMF volt (ma „klasszikus” vagy „Bonadonna-féle” CMF-nek nevezzük). Hosszú alkilező-adagolásból és csapásszerűen adott antimetabolitokból áll, melyet ma mindnyájan jól ismerünk, de a maga idejében (kb. 30 évvel ezelőtt) az egész onkológiában különlegességnek számított. Bonadonna óriási hatástani felkészültséggel zseniálisan érzett rá a három gyógyszer eltérő farmakológiai tulajdonságaira, a hatásosság és a toxicitás ingatag egyensúlyára (2, 4). A kísérleti megfigyeléseket átvitte a betegágyhoz, így a ma már közismert „transzláció” egyik megalapozóját is tisztelhetjük benne. Állati modelleken tudniillik megfigyelték azt a hipotézist, hogy egy hatásos daganatellenes kombináció elnyújtott adagolása lényegesen javítja a túlélés esélyét. A Bonadonna-csoport a CMF 12 havi adagolásával ezt kívánta bizonyítani emberi nyirokcsomó-pozitív emlőrákban is (2). Érezték, hogy az axilla pozitivitásánál már megindult a progresszió, ezeket a betegeket tehát utókezelni kell. Már az első évben egyértelmű volt, hogy a recidívamentes túlélés jobb lesz, a teljes túlélés valódi haszna viszont csak 5 éves megfigyelés után volt igazán értékelhető (3, 6). Az eredmények az első 10 év után is kifejezetten jók voltak, az ekkor megfigyelt arányok láthatók az 1. táblázatban (5, 8, 9).

Megjegyzendő, hogy az RFS (relapszus-mentes túlélés) és az OS (teljes túlélés) előnyei csak premenopauzális nőkben voltak szignifikánsak, posztmenopauzában nem, és hogy az eredmények nagysága arányban állt a pozitív nyirokcsomók számával. A 20 éves eredmények hasonlóan jók voltak, tehát a hatás nem véletlen volt, hanem kétségtelenül fennmaradt (2. táblázat).

Nyirokcsomó-negatív 90 betegen is igazolták az adjuváns CMF hatásosságát 12 év megfigyelés után (3. táblázat).

Közben azt is igazolták Milánóban 459 betegen, hogy a 6 ciklus CMF legalább ugyanolyan eredménnyel jár, mint a 12 ciklus (7, 9, 57), mindamellett a betegeknek kevésbé megterhelő. Ez a megfigyelés igazolta azt a gondolatot, hogy a kisszámú mikrometasztázis idején, a korán elkezdett kezelés hatásosabb és valójában a kezelés első néhány hónapja a fontos. Az ilyen irányú milánói vizsgálat lényeges adatait foglaljuk össze a 4. táblázatban, melyből az is látható, hogy bizonyos betegcsoportokban a 6 ciklus CMF még kedvezőbb tünetmentes túlélési és összesített túlélési eredményeket hozott, mint az eredeti 12 ciklus CMF (9).

A fentiek alapján a 6 x CMF vált az emlőrák adjuváns kezelésének prototípusává, „arany standardjává”, és az is maradt két évtizeden keresztül. Évtizedeken át a leggyakrabban használt kemoterápiás kombináció volt az onkológiában, egyben összehasonlítási alapja volt minden további vizsgálatnak is (15, 18). Csaknem 20 évig a nemzetközi konszenzus-konferenciákat és nagy nemzetközi vizsgálatokat megelőzve a Milánói Munkacsoport közleményei és néhány amerikai közlemény jelentették a kiindulópontot az emlőrák adjuváns kezelésének megtervezéséhez (10, 12, 14, 20, 41, 53, 54). Közben az évek során a kisebb tanulmányokból gyűjtött retrospektív adatokból az Oxford meta-analízisek közel 30 000 beteg általánosságban is igazolták az adjuváns gyógyszeres kezeléseket (tamoxifen és kemoterápia) létjogosultságát és általános előnyeit (26).

Anthracyclinek

Már a 70-es, 80-as években látták, hogy a daganatellenes hatásnak határt szab a tumorban lévő sejtek változatossága (a daganat heterogenitása) és ezen belül az egyes sejtcsoportok gyógyszer-rezisztenciája. Az emlőrákban (is) hatásos új vegyületeket kerestek, és meg is találták azokat az anthracyclinekben. A Milánói Munkacsoport végezte a doxorubicin farmakológiai alap kutatásainak jelentős részét is (1, 22). Kereszt-rezisztencia nem volt észlelhető az arany standard CMF-fel szemben (21). Miután kiderült, hogy új, nagy hatású gyógyszer-csoportról van szó, a jól bevált CMF-et kiegészítve kezdtek adjuváns klinikai vizsgálatokat doxorubicinnel a megfelelő sorrend kidolgozására. A 8 ciklus CMF után adjuválásra adott további 4 ciklus doxorubicin nem hozott semmiféle klinikai hasznot a 12 ciklus CMF-fel szemben (47), viszont a 4 ciklus anthracyclin után adott 8 ciklus CMF sokkal jobbnak bizonyult az alternáló (felváltva 2 ciklus CMF – 1 ciklus doxorubicin, majd újra 2 ciklus CMF – 1 ciklus doxorubicin, stb.) adagolásával szemben (15).

Egyértelműen megállapítható volt, hogy a gyógyszerek sorrendje, szekvenciája lényegesen befolyásolja az eredményeket, a szekvenciális adás doxorubicin – CMF sorrendje a megfelelő, az ajánlott. Az alternáló gyógyszeradagolás nem javasolható (15). Egy gyógyszer hatásossága kísérleti rendszerekben, de a klinikumban is erősen függött az időegység alatt bevitt dózisoktól (40, 45). A hatás fokozása érdekében ezért folyamatosan emelték („eszkalálták”) a dózisokat, természetesen az egyébként sem elhanyagolható toxicitások jelentősen növekedtek (59). Az áttétes rákban nyert tapasztalatokat aztán bevezették adjuváns helyzetben is. A szokásosnál nagyobb dózisban – hematológiai támogatással adott – adjuválás sajnos nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a tünetmentes túlélés, a teljes túlélés nem növekedett (19, 36). A magas dózisok esetleges előnyeit adjuváns helyzetben más vizsgálatok sem tudták igazolni (44).

A Goldie-Coldman hipotézis szerint a daganat növekedésével, arányaiban és abszolút számban is, egyre több rezisztens sejt keletkezik, ezért a

kezelés lehetőleg igen korai bevezetése szükséges (37-39). Ezen tézis alapján a helyileg előrehaladott daganatoknál a műtét előtt vezetettek be gyógyszeres kezelést (primer kemoterápiát vagy neoadjuvánsnak nevezett kemoterápiát), ami az esetek több mint kétharmadában objektív válaszzal járt. Fentiek miatt az egyébként radikális műtetre alkalmas emlőrákos betegeknek Milánóban már a 80-as évek végén – az elsők között – rutinná vált a primer kemoterápia, jórészt elkerülhető masztectómiával, gyakoribbá váló negatív axillával, azaz jelentős downstaging-gel (11, 13, 16, 17, 60). A masztectómia helyett a műtét előtt bevezetett polikemoterápiával az esetek többségében emlőmegtartó műtét vált lehetségessé, az elmélet itt pontosan találkozott a beteg elvárásaival. A helyileg előrehaladott emlőrákos beteg sorsát kedvezően érintő primer kemoterápia ugyanakkor kiválóan alkalmas a különféle gyógyszerek, kombinációk pontos hatásának lemérésére is, gyakorlatilag humán modellként szolgál.

Az Oxford meta-analízis 1995 és 2000 között egyértelműen kimutatta 75 000 beteg adatai alapján, hogy az anthracyclin-alapú polikemoterápia túlélési haszonnal jár az adjuváns CMF-hez képest (28, 29). Az anthracyclin-alapú kemoterápia csökkentette a recidívákat (12% relatív kockázat-redukció, $P=0,006$) és a mortalitást (11% relatív kockázat-redukció, $P=0,02$) egyaránt. Az EBCTCG (Oxford) áttekintést felfrissítették 2000-ben. Azt lehetett megfigyelni, hogy az anthracyclines polikemoterápia legalább 10-15 évig megtartja az előnyeit, ami fiatal node-negatív nőkben 7%-os, fiatal node-pozitív nőkben 11%-os, posztmenopauzális node-negatív nőkben 2%-os, posztmenopauzális node-pozitív nőkben 3%-os abszolút előnyt jelent a túlélésben (27). Node-negatív betegeknek rövidebb időre, 5 évre számolva az abszolút túlélési előny keveset, mindössze 1,7%.

A mérhető, szignifikáns előnyök igazából csak a három gyógyszer tartalmazó anthracycli-

nes kombinációknál (FAC, FEC, CAF, CEF) jelentkeztek, míg a két gyógyszeres kombinációk (AC és EC) mutatói a klasszikus 6 sorozat CMF eredményeivel megegyeztek (32, 52). Az anthracyclinek előnye tehát kicsi, de kimutatható.

Mindamellet az anthracyclinek alkalmazása során számolni kell a dózisintenzitástól függő kardiális toxicitással (0,7-1,2%) és a másodlagos leukémia (0,8-1,5%) lehetőségével is. Az egyéb társult kockázati faktorok az anthracyclin-kezelés mellett: az idős kor, a kísérő kardiovaszkuláris betegség, a magas vérnyomás, a megelőző vagy egyidejű mellkasfali és/vagy mediasztinális sugárkezelés, stb. Mivel ezek a súlyos kockázatok a ma használt szokásos kumulatív összdózisok mellett várhatóan nem jelentkeznek, ezért a klinikai gyakorlatban az anthracyclineket tartalmazó kombinációkat kiterjedten használják. (A doxorubicinnek és az epirubicinnek hasonló farmakokinetikája van, de a glukuronidizáció miatt az epirubicinnek rövidebb a fél-ideje és magasabb a clearance-e, a klinikumban ajánlott kumulatív maximális dózisuik 500 mg/m², illetve 900 mg/m².) A szokásos standardok az 5. táblázatban láthatók.

Az utóbbi évtizedben végzett és értékelt számos anthracyclines vizsgálatból kiderült, hogy az USA-ban standardként alkalmazott 4 ciklus AC egy kissé kevés kumulatív összdózisú anthracyclint tartalmaz, ezért leginkább a viszonylag alacsony kockázatú emlőrákos betegek adjuváására elegendő. Hatásosságában egyébként megfelel 6 ciklus CMF-nek, ezért Észak-Amerikában a legtöbb helyen standardnak fogadják el leginkább az NSABP B-23 és B-15 vizsgálatok eredményeire alapozva (32).

Magasabb kockázatú, high risk emlőrákos betegeknek magasabb egyszeri és magasabb összdózisú anthracyclin-tartalmú adjuválas szükséges (pl. a 120 mg epirubicint tartalmazó kanadai CEF-120-as kombináció 6 ciklusban vagy a franciák (FASG = French Adjuvant Study Group) által részletesen vizsgált és világszerte elterjedt FAC/FEC szintén 6 ciklusban)(46).

5. táblázat.
Standard adjuváns
anthracyclin-
kombinációk
a világban

USA	Európa/Kanada
AC/EC x 4	FAC vagy FEC 3 hetente x 6
AC/EC x 4 után paclitaxel ciklusok	CEF (1. és 8. napon epirubicin)
CAF/FAC x 4-6	4 hetente x 6
	A x 4 után CMF x 3-4
	AC x 4 után CMF x 3

6. táblázat. Nagyobb paclitaxel és docetaxel adjuváns vizsgálatok 3 éves adatai

	NSABP B-28 (51)	CALGB 9344 (51)	BCIRG 001 (TAX 316) (48-50)
Betegszám	3,060	3,170	1,491
Követési idő	34 hónap	30 hónap	33 hónap
DFS kockázatcsökkentés	17% ($P=0,38$)	22% ($P=0,0022$)	32% ($P=0,0011$)
DFS kockázatcsökkentés 1-3 csomónál		28%	50%
DFS kockázatcsökkentés 4-9 csomónál		22%	24%
OS kockázatcsökkentés	0%	26% ($P=0,0065$)	24% ($P=0,11$)

A taxánok adjuváns szerepe

Az 1990-es évek új hatóanyagai közül a taxánok kiemelkedtek. Mielőtt a paclitaxel és docetaxel adjuváns használata szóba került volna, szokásosan klinikai vizsgálatok tömegében bizonyították hatásosságukat áttétes emlőrák különböző helyzetekben. Logikus volt a két legkiválóbb hatóanyagcsoport, a taxánok és az anthracyclinek kombinációja is. A paclitaxel-anthracyclin kombináció együtt adva a kezdeti vizsgálatokban toxikus volt, ezért az adjuváns vizsgálatokat már a következők jellemezték: a docetaxelt kombinációban is (TA vagy TAC) és szekvenciálisan is (pl. AC utáni docetaxel) vizsgálták, míg a paclitaxel adjuváns vizsgálatok szinte kizárólagosan a szekvenciális sémákra korlátozódtak – elkerülendő a farmakokinetikai kölcsönhatásokat és ezzel a súlyos kardiotoxicitást.

Az első generációs adjuváns vizsgálatokban a klasszikus regimenekeket használták önmagukban vagy taxán ciklusokkal követve. Sok-sok ilyen vizsgálat adatait ismerjük (ECOG 2197, FNCLCC,

ECTO, TAX 316, BIG 02-98, UK-TACT, GEICAM 9805, ICGC C/14-96, stb.); az alábbiakban csak néhányat említünk.

A CALGB 9344 vizsgálatból úgy látszott, hogy 4 ciklus AC-t követő 4 ciklus paclitaxel csökkenti a recidíva-gyakoriságot és növeli a túlélést, de ezt az NSABP B-28 vizsgálat már nem igazolta. Utóbbiban is 4 ciklus adjuváns AC-t adtak további 4 ciklus szekvenciális paclitaxellel vagy anélkül. A 3 éves tünetmentes túlélés mindkét karban 81% volt, a teljes túlélés az AC-karban 92%, az AC/paclitaxel-karban 90% volt, azaz a paclitaxel hozzáadása nem hozott túlélési javulást. Bár az MD Anderson Intézetben FAC-vel szemben a paclitaxel hozzáadásával 24%-os recidíva-csökkenést értek el, ez a különbség a túlélésben már szintén nem mutatkozott. Mindenesetre érdemes tudni, hogy a receptor-negatív esetek általában jobban reagáltak erre a protokollra (42, 43).

A paclitaxel neoadjuváns/adjuváns hozzáadásának értékét vizsgálja a Milánói Munkacsoport ECTO vizsgálata is, melyben magyar kutatók jelenleg is részt vesznek (35).

A Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001-es számú regisztrációs vizsgálatában, más néven TAX 316-ban 6 ciklus docetaxelt tartalmazó TAC-t (75/50/500) hasonlítottak össze a klasszikus FAC (500/50/500) 6 ciklusával. A FAC-ágon 746, a TAC-ágon 745 beteget kezeltek, majd követtek folyamatosan. Az ASCO 2002-n bemutatott interim analízis szignifikáns javulást mutatott a tünetmentes túlélés tekintetében a TAC javára (82% vs. 74%) (48-50). Már ebből a vizsgálatból is látszott, hogy különbség van a HER2-negatív és HER2-pozitív emlőrákos betegek válasza között: a kiújulások számát HER2-pozitív esetekben jóval nagyobb mértékben redukálta a docetaxelt tartalmazó kombináció, mint a HER2-negatívokét (41% vs. 26%). A toxicitás kétségtelenül jelentősebb volt a docetaxel-ágban (febrilis neutropénia 23,9% vs. 2,4%-ban fordult elő, viszont halálozás nélkül. A vizsgálatban nem adtak hematológiai növekedési faktort, de a TAC rutinszerű használata során a magas febrilis neutropénia-arány miatt profilaktikus G-CSF-adagolás javasolható, mely kb. 5-6%-ra fogja csökkenteni az események számát.

Bár az eltérő betegcsoportok miatt az egyes vizsgálatokat nehéz összevetni, a jobb áttekinthetőség kedvéért a legjelentősebb taxán adjuváns vizsgálatok néhány adatát közöljük a 6. táblázatban. A taxántartalmú adjuváns vizsgálatok közül kiemelkedő eredménnyel járó TAX 316 trial néhány adatát ezért külön is bemutatjuk a 7. táblázatban. A halálozás kockázata 24%-kal csökkent, ami a 3 éves túlélésben 5% abszolút javulást jelent a FAC-vel szemben. A vizsgálat összegzése látható a 8. táblázatban.

A BCIRG 3. Nemzetközi Kongresszusán 2002 júniusában Nabholz ú. „Forrest plot” táblázatában az is látható volt, hogy a TAC gyakorlatilag minden betegcsoportban hatásosabb volt a FAC-nél, de a >10 pozitív axilláris csomóval rendelkező nőbetegeken a FAC valamivel előnyösebb maradt.

Igen érdekes vizsgálat folyik az EORTC p53-as név alatt 1300 betegen: a p53-pozitív dagana-

toknál elméletileg négyszeres haszonnal járhat a TEC (docetaxel hozzáadása az EC ciklusokhoz) a FEC/CEF ciklusokkal szemben. Több vizsgálat fut a világban a taxánok neoadjuváns használatának értékelésére is, rendszerint az AC-vel vagy EC-vel való összehasonlításban, a paclitaxel vagy docetaxel hozzáadása esetén egyértelműen nagyobb válaszadási aránnyal.

A második generációs adjuváns vizsgálatok már minden vizsgálati karban tartalmaznak paclitaxelt vagy docetaxelt, az anthracyclinekkel akár konkomittáló, akár szekvenciális elrendezésben. Ebben az irányban is számos csapat munkája indult el és ma sem zárult le, csak 2003-2005-ben várhatók végső eredmények (BCIRG 005, BCIRG 006, UK TACT, ICGC C/14-69, ECOG 21197, GEICAM 9805, NSABP B-30, CALGB 9741, stb.).

Néhány év tapasztalatai alapján már felmerült a kérdés, hogy a taxánok adjuváns használatát miért nem vezetik be azonnal (51). Ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy még 2001 májusában, az ASCO idejében az összesen 10 510 paclitaxellel és 14 104 docetaxellel adjuvánsan kezelt beteg adataiból sem lehetett egyértelműen választani a taxánok adjuváns szerepére, különösen kérdéses maradt az AC ciklusokhoz hozzáadott taxánok haszna magasán node-pozitív, receptor-pozitív esetekben (46).

7. táblázat.

A BCIRG 001 (TAX 316) vizsgálat 3 éves feldolgozásának néhány adata (48-50)

	FAC(500/50/500)	TAC(75/50/500)
Betegszám	746	745
Összes esemény	119	170
Áttétképzés száma	80	119
Halálozások száma	76	57
DFS node 1-3	79%	90%
DFS node >4	67%	69%
Összes DFS	74%	82%
OS node 1-3	89%	96%
OS node >4	84%	86%
Összes OS	87%	92%

8. táblázat. 33 hónapos átlagos követési idő után a TAX 316 vizsgálat adatai szerint a TAC a következőket nyújtja a FAC-vel szemben (48-50)

Recidívaarány csökkentése összesen	32% csökkentés (P=0,0011)
Recidívaarány csökkentése 1-3 pozitív csomónál	50% csökkentés (P=0,0002)
Recidívaarány csökkentése >4 pozitív csomónál	Nincs különbség
Recidívaarány csökkentése receptor-negatív esetben	38% csökkentés (P=0,005)
Recidívaarány csökkentése receptor-pozitív esetben	32% csökkentés (P=0,02)
Halálozási arány csökkentése összesen	24% csökkentés (P=0,11)
Halálozási arány csökkentése 1-3 pozitív csomónál	54% csökkentés (P=0,006)
Halálozási arány csökkentése >4 pozitív csomónál	Nincs különbség

Bár a taxánok adjuváns helyzetben való rutinszerű használatát egyelőre még többen vitatják, a fent részletezett docetaxel vizsgálat adatai egyértelmű tünetmentességi és túlélési előnyt jeleznek. Az eredmények igen biztatóak a jövőre nézve, különösen akkor, ha megtaláljuk a betegek azon alcsoportját (pl. high grade, receptor-negatív, HER2-pozitív, p53-pozitív primer tumor, 1-3 pozitív csomó, stb.), ahol már az adjuváláskor is az anthracyclin + docetaxel + (trastuzumab?) kombinációra lehet szükség.

A biológia ugrásszerű fejlődésével kezdjük megérteni a sejtműködést jelentősen befolyásoló növekedési faktorok lényegét. A HER2 transzmembrán növekedési faktor-receptor az emlőrákok 25-30%-ában overexpresszálódik és a betegség kiújulásának magasabb kockázatát, valószínűleg bizonyos gyógyszeres beavatkozásokra való csökkent érzékenységet (CMF, taxánok, tamoxifen), de mindenesetre a rosszabb prognózist jelzi. Az ellene célzottan irányuló biológiai kezelés trastuzumabbal tovább növeli a terápiás lehetőségeket emlőrákban. Az ilyen, ligandtól függő, az aktiváló szignálok átvitelét gátló vegyületek számos változatának (pl. tirozinkináz-gátlók, farnezil transzferáz-gátlók, stb.) kidolgozása, preklinikai és klinikai vizsgálata folyamatban van, de kutatnak emlőrák elleni vakcinák, monoklonális antitestek, vírusok, génterápia (E1A) stb. irányában is. Ezen vizsgálatok eredményeinek hasznosításával hamarosan újabb fejlődés várható az emlőrákok adjuváns kezelésében.

Irodalom

1. Bonadonna G, Beretta G, Tancini G, et al. Adriamycin studies at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Cancer Chemother Rep* 6:231-245,1975
2. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Veronesi U. Adjuvant study with combination chemotherapy in operable breast cancer. *Proc AACR and ASCO* 16: Abstr 254,1975
3. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294:405-410,1976
4. Bonadonna G, Rossi A, Valagussa P, et al. The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. Updated analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance. *Cancer* 39:2904-2915,1977
5. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 304:10-15,1981
6. Bonadonna G, Valagussa P. Comment on „The methodologic dilemma in retrospectively correlating the amount of chemotherapy received in adjuvant therapy protocols with disease-free survival”. *Cancer Treat Rep* 67:527-529,1983
7. Bonadonna G, Rossi A, Tancini G, et al. Adjuvant chemotherapy trials in resectable breast cancer with positive axillary nodes. The experience of the Milan Cancer Institute. In: Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Grune & Stratton, New York, 1984, pp 195-208
8. Bonadonna G, Valagussa P. Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 3:259-275,1985
9. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al. Ten-year experience with CMF based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 5:95-115,1985
10. Bonadonna G, Valagussa P, Tancini G, et al. Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1:65-69,1986

11. Bonadonna G, Valagussa P. The contribution of medicine to the primary treatment of breast cancer. *Cancer Res* 48:2314-2324,1988
12. Bonadonna G. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *Karnofsky Memorial Lecture*. *J Clin Oncol* 7:1380-1397,1989
13. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameter of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539-1545,1990
14. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 52:2127-2137,1992
15. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 273:542-547,1995
16. Bonadonna G, Valagussa P. Combined modality approach for high-risk breast cancer. The Milan Cancer Institute experience. *Surg Clin North America* 4:701-714,1995
17. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, et al. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 45:227-243,1995
18. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901-906,1995
19. Bonadonna G. Current and future trends in the multidisciplinary approach for high-risk breast cancer. The experience of the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer* 32A:209-214,1996
20. Bonadonna G, Valagussa P. The contribution of medicine to the primary treatment of breast cancer. *Cancer Res* 48:2314-2324,1998
21. Brambilla C, De Lena M, Rossi A, et al. Response and survival in advanced breast cancer after two noncross-resistant combinations. *Br Med J* 1:801-804,1976
22. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9:2134-2140,1991
23. Canellos GP, DeVita VT, Lennard Gold G, et al. Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. *Br Med J* 1:218-220,1974
24. Carter SK. Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast cancer. *Cancer* 30:1543-1555,1972
25. Carter SK. The chemical therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1:131-143,1974
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 319:1681-1692,1998
27. EBCTCG. 2000 analysis overview results. 5th meeting of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Oxford, United Kingdom, September 21-22, 2000
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352:930-942,1998
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 339:1-15,1992
30. Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Engl J Med* 292:117-122,1975
31. Fisher B. Surgical adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer* 30:1556-1564,1972
32. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483-1496,1990

33. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet* 122:791-798,1966
34. Frei E. III. Combination cancer therapy: presidential address. *Cancer Res* 32:2593-2607,1972
35. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc ASCO* 21:34a, 2002
36. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Growth factor supported high-dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with >10 positive nodes. *Proc ASCO* 11:60,1992
37. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727-1733,1979
38. Goldie JH, Coldman AJ, Gadauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 66:439-449,1982
39. Goldie JH, Coldman AJ. Genetic instability in the development of drug resistance. *Semin Oncol* 12:222-230,1985
40. Henderson IC, Hayes DF, Gelman R. Dose-response in the treatment of breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 6:1501-1515,1986
41. Henderson IC. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Curr Probl Cancer* 11:125-207,1987
42. Henderson I, 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 primary breast cancer. *Proc ASCO* 17: Abstr 390a,1998
43. Henderson IC. Adjuvant chemotherapy: taxanes – the „pro” position. Presented at: National Institutes of Health Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer; November 1, 2000; Bethesda, MD.
44. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Champlin R, et al. Lack of efficacy of adjuvant high-dose (HD) tandem combination chemotherapy (CT) for high-risk primary breast cancer (HRPBC) - a randomized trial. *Proc ASCO* 17:123a, 1998
45. Hryniuk WM, Bonadonna G, Valagussa P. The effect of dose intensity in adjuvant chemotherapy. In: SE Salmon (ed.) *Adjuvant Therapy of Cancer V*, Grune and Stratton, Orlando FL, 1987 pp. 13-23
46. Lohrisch C, Di Leo A, Piccart MJ. Optimal adjuvant cytotoxic therapy for breast cancer. *ASCO Educational Book* 2001 pp. 61-70
47. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9:1124-1130,1991
48. Nabholz J-M, Paterson A, Dirix L, et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 20:220, 2001
49. Nabholz J-M., Pienkowski J, Mackey M, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc ASCO* 21:36a, 2002
50. Nabholz J-M, Riva A. Taxane/anthracyclin combinations: setting a new standard in breast cancer? *Oncologist* 6:5-12, 2001
51. Piccart MJ, Lohrisch C, Duchateau L, et al. Taxanes in the adjuvant setting: why not yet? *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:88-95, 2001
52. Piccart MJ, Cardoso F, Di Leo A, et al. Areas of controversy in the adjuvant systemic therapy of endocrine-nonresponsive breast cancer. *ASCO Educational Book* 2002 pp.144-155
53. Rossi A, Brambilla C, Valagussa P, Bonadonna G. Adjuvant programs for postmenopausal women with node positive breast cancer: preliminary analysis of 5-year results. *Recent Res Cancer Res* 96:178-183,1984
54. Rossi A, Bonadonna G, Valagussa P, Veronesi U. Multimodal treatment in operable breast cancer: five-year results of the CMF programme. *Br Med J* 282:1427-1431,1981
55. Schabel FM Jr. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 35:15-24,1975
56. Skipper HE, Schabel FM Jr. Tumor stem cell heterogeneity: implication with respect to the classification of cancers by chemotherapeutic effect. *Cancer Treat Rep* 68:43-61,1984
57. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer. Comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1:2-10,1983
58. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170-1178,1978
59. Valagussa P, Moliterni A, Buzzoni R, et al. Acute toxicity of intravenous chemotherapy in adjuvant breast cancer trials. *Proc AACR* 24:141,1983
60. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 15:137-147,1990