

Docetaxel kombinációs kezeléssel (TAC) szerzett tapasztalataink az emlőrák adjuváns kemoterápiájában

BCIRG 001 randomizált, multicentrikus fázis III vizsgálat hazai eredményei

Boér Katalin,¹ Láng István,² Juhos Éva,² Pintér Tamás,³ Szántó János^{1,4}

¹Szent Margit Kórház Onkológiai Osztály, ²Országos Onkológiai Intézet, Budapest
³Petz Aladár Kórház, Győr, ⁴Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék, Debrecen

A szerző a BCIRG 001 randomizált, fázis III, nemzetközi tanulmány során szerzett magyarországi tapasztalatait ismerteti a nemzetközi összesített adatok figyelembevételével. A vizsgálat célja a TAC (Taxotere, Adriamycin, Cyclophosphamid) és FAC (5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) kombináció hatékonyságának összehasonlítása nyirokcsomó-pozitív emlőrák esetén posztoperatív adjuváns kezelésben. Módszerek: 1997. június és 1999. június között Magyarországon 3 centrumban 61 emlőrákos beteget kezeltek. Posztoperatív, adjuváns kemoterápiaként a betegek randomizált módon TAC (75 mg/m² T + 50 mg/m² A + 500 mg/m² C) illetve FAC (500 mg/m² F + 50 mg/m² A + 500 mg/m² C) kombinációs kezelést kaptak 3 hetente, 6 ciklusban. A ciklusok befejezése után sugárterápiára került sor. Receptor-pozitív daganat esetén 5 éves időtartamú tamoxifen kezelést kezdtek el. Eredmények: A mellékhatások mindkét csoportban (TAC és FAC) uralhatók voltak, vérképzőszervi károsodás jelentkezett leggyakrabban. A TAC kombinációval kezelt betegeknek nagyobb arányban lépett fel lázas neutropenia és infekció, a FAC csoportban jellemzőbb volt a hányinger és hányás. Az átlagos követési idő 36 hónap volt. A nemzetközi eredmények alapján a TAC kemoterápiát követően magasabb a betegségmentes túlélés és csökkent a recidívák előfordulása. A hazai adatok a betegek alacsony száma miatt szignifikáns különbséget nem mutattak. Következtetések: A nemzetközi összesített adatok alapján a TAC kezelés hatásosabbnak bizonyult a FAC kezelésnél. Az utánkövetéses vizsgálatok későbbi elemzése igazolhatja a TAC kezelés hosszútávú eredményeit, mely az emlőrák új standard adjuváns kezelésévé válhat. *Magyar Onkológia* 47:141–148, 2003

Aim: The authors present the Hungarian interim analysis and experience with the BCIRG 001 randomized, multicentric, phase III clinical trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) and FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients. The results are presented according to international data. **Patients and methods:** Three Hungarian centers – St. Margit Hospital, Budapest, National Institute of Oncology, Budapest, Petz Aladár Hospital, Győr – participated in the international trial. Between June 1997 and June 1999, 61 patients with node positive breast cancer were enrolled in the study after the surgery. Thirty-four patients were randomized to TAC (75/50/500 mg/m² 6x q3wk) and 27 patients were randomized to FAC (500/50/500 mg/m² 6x q3wk) chemotherapy, with prospective stratification by node (1–3, 4+). In the case of patients with ER and/or PR positive tumours 5 years tamoxifen treatment was started. Radiotherapy was performed after the 6th cycle of chemotherapy. **Results:** 36 months of follow up was performed. In both arms the hematological toxicity was more frequent. The TAC group showed a higher incidence of neutropenia (76%) compared to the FAC (22%), as well as a higher incidence of febrile neutropenia (26%), without grade 3–4 infection and there were no cases of septic death. Regarding non-hematological toxicity more grade 3–4 nausea and vomiting was observed in the FAC group. At three years follow up, the international results show statistically significant improvement in disease-free survival (82% vs. 74%, p=0.0011) in favour of TAC, and similar tendency was observed in the case of overall survival (92% vs. 87%, p=0.11). This benefit with TAC was seen regardless of hormone receptor status. Due to the low number of Hungarian patients we cannot declare the same results. **Conclusions:** Based on the international analysis TAC was superior to FAC chemotherapy. Additional follow up data will evaluate the role of TAC in the adjuvant setting of early breast cancer treatment. The results indicate that TAC has the potential to be incorporated in the new strategies of adjuvant breast cancer treatments. *Boér K, Láng I, Juhos É, Pintér T, Szántó J. Hungarian experience with docetaxel combination (TAC) in the adjuvant treatment of breast cancer. Results of BCIRG 001 randomized, multicentric, phase III trial. Hungarian Oncology 47:141–148, 2003*

Közlésre érkezett: 2003. március 10. Elfogadva: 2003. május 7.

Levelezési cím: Dr. Boér Katalin, Szent Margit Kórház, V. Belgyógyászat-Onkológia Osztály, 1032 Budapest, Bécsi út 132., Tel.: 2502-420, Fax: 3686-665, e-mail: kboer@freemail.hu
A közleményt az Aventis Pharma Kft. támogatta.

Bevezetés

A randomizált klinikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően az elmúlt 20 évben az emlőrák adjuváns kezelésében jelentős szemléletváltás következett be (3). A szűrővizsgálatok során diagnosztizált nagyobb számú korai stádiumú esetek a figyelmet az emlőrák adjuváns kezelésének módosítására irányították. Az adjuváns kezelésben a St Gallen-i konszenzus konferenciák és az oxfordi metaanalízisek ajánlásai az elfogadottak (5, 6, 9). A hormonreceptor-negatív daganatok esetében az egyedüli szisztémás kezelési lehetőség a kemoterápia, körlefolyságuk sajátossága hogy kb. kétszer magasabb a betegség kiújulása a menopauzális és nyirokcsomó-státustól függetlenül. 1995-ben és 2000-ben végzett Oxford elemzések igazolták az adjuváns citosztatikus kezelések létjogosultságát és általános előnyeit. Az antraciklin-tartalmú kombinációk hatékonyabbak, a 6 ciklusban alkalmazott antraciklin hármas kombinációs kezelés (FAC vagy FEC) eredményesebb adjuváns kezelésben, mint 6 ciklus CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) kemoterápia (6).

Az emlőrák kezelésében az utolsó évtizedben kifejlesztett új citosztatikumok közül a legfontosabbak a taxánok (docetaxel, paclitaxel) (7). A taxánok alkalmazásával az eddigiektől eltérő hatásmechanizmusú, jól tolerálható gyógyszercsoport került bevezetésre, melyek a korábbiakban rendelkezésre álló citosztatikumokkal nem mutatnak keresztrezisztenciát (11).

A docetaxel (Taxotere) fázis II és III vizsgálatok során monoterápiában és kombinációban bizonyította hatékonyságát metasztatikus emlőrák kezelésében (1. vonalban 61%-os RR, 2. vonalban 43%-os RR) (4, 8, 20), antraciklin előkezelés után is (14). Az eltérő hatásmechanizmus tette lehetővé más citotoxikus szerekkel és a trastuzumabbal való kombinációját (2). A legeredményesebbnek az AT és TAC kezelések bizonyultak (15, 16). Az előrehaladott emlőrák terápiájában megfigyelt magas válaszarány és a jobb túlélési adatok alapján került alkalmazásra a docetaxel korai emlőrák posztoperatív kezelésében. Azok a klinikai vizsgálatok, melyek célja a docetaxel kombinációk (AT vagy TAC) és szekvenciális kezelések hatékonyságának megállapítása adjuváns kezelésben, 1997-ben kezdődtek. A 2002. évi ASCO-n közzölték az első docetaxellel végzett nagyszabású multinacionális, multicentrikus, nyílt, III fázisú, adjuváns vizsgálat – BCIRG 001 – első eredményeit (18). A vizsgálatban az 5-fluorouracil kombinálták a metasztatikus emlőrák kezelésében jelenleg leghatékonyabb kemoterápiás szerekkel, a doxorubicinnel és docetaxellel. Antraciklin kombináció választását az indokolta, hogy számos vizsgálat során igazolódott, hogy 4 ciklus antraciklin kettős kombináció (AC vagy EC) ugyanolyan hatékony, mint 6 ciklus CMF kezelés illetve 6 ciklus antraciklin hármas kombináció (FAC vagy FEC) eredményesebb adjuváns kezelésben, mint a 6 szériában alkalmazott CMF.

A BCIRG 001 tanulmányban a TAC kezelés mellett döntöttek, tekintve, hogy egy korábban

végzett metasztatikus kezelési programban igen kedvező hatásúnak és tolerálhatónak bizonyult (16). Kontroll citosztatikus kombinációként az adriamycin-tartalmú FAC kezelést választották, mely széles körben elfogadott és alkalmazott a magas rizikójú emlőrákos betegek posztoperatív adjuváns szisztémás terápiájában (a vizsgálat megkezdésekor az Epirubicin (E) még nem volt törzskönyvezve az Egyesült Államokban az emlőrák kezelésében). A BCIRG 001 megtervezésekor érvényben lévő ASCO ajánlás alapján megelőző G-CSF adása csak olyan esetekben volt indokolt, ha a lázas neutropenia kialakulásának valószínűségét 40% felettre becsülték. Metasztatikus emlőrák kezelésében alkalmazott TAC kemoterápiák után a lázas neutropenia előfordulása 34% volt, így a jelen tanulmányban profilaktikus G-CSF adására csak előzetes lázas neutropenia kialakulását követően került sor a további kezelési ciklusokban.

Az alábbiakban a vizsgálatban részt vevő magyarországi centrumok tapasztalatait és a kezelési eredményeket ismertetjük, melyeket a nemzetközi vizsgálat teljes beteganyagával és eredményeivel hasonlítjuk össze.

A vizsgálat célja

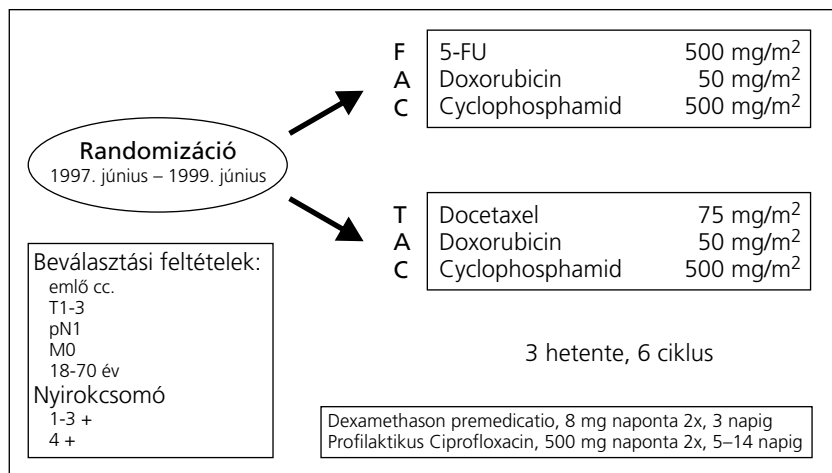
A vizsgálat célja a két típusú kezelés összehasonlítása: TAC (Taxotere, Adriamycin, Cyclophosphamid) és FAC (5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) kombináció, nyirokcsomó-pozitív emlőrák esetén posztoperatív adjuváns kezelésben. A vizsgálat elsődleges célja a betegségmentes időtartam meghatározása, a másodlagos cél a túlélési idő, a mellékhatások és az életminőség összehasonlítása. A daganatból meghatározásra kerültek patológiai és molekuláris markerek, ezen adatok elemzése kapcsán arra szeretnénk választ kapni, hogy ezek hogyan befolyásolják az adjuváns terápia hatékonyságát.

Betegek és módszer

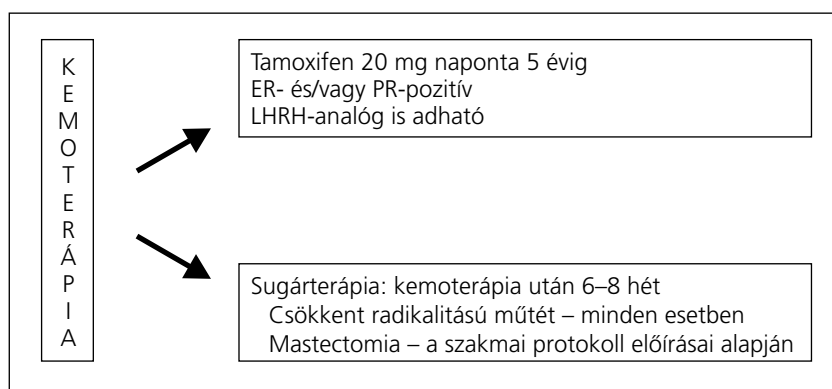
A BCIRG 001 tanulmányban Magyarországon a Szent Margit Kórház Onkológiai Osztálya, az Országos Onkológiai Intézet, és a Petz Aladár Megyei Kórház Onkoradiológiai Osztálya (Győr) vett részt, a három centrumban 61 beteget kezeltünk. Nemzetközi vonatkozásban 112 centrumban összesen 1491 beteg került a vizsgálatba.

A legfontosabb beválasztási kritériumokat a definitív műtét (mastectomia vagy csökkent radikális műtét) és axilláris blokkdisszekció, a szövettani vizsgálattal igazolt nyirokcsomóáttétet adó emlőrák (legalább 6 axilláris nyirokcsomó vizsgálatával, minimum 1 pozitív nyirokcsomóval), 80% feletti Karnofsky-index, a 60 napnál rövidebb időszak a műtét és a randomizáció között, a normális laboratóriumi és balkamra-funkciós értékek, a 18–70 év közötti életkor és a beleegyező nyilatkozat képezte. Azok a betegek, akiknél a szteroid készítmények alkalmazásának ellenjavallata volt, nem kerültek be a vizsgálatba. Egyéb kizárási feltételek az adjuváns klinikai vizsgálatokra jellemzőek voltak.

1. ábra. BCIRG 001 vizsgálati elrendezés



2. ábra. Kemoterápia utáni kezelés (kombinált hormon- és radioterápia)



1. táblázat. A betegek jellemző adatai – magyarországi adatok

Kezelt betegek (n=61)	TAC (n=34)	FAC (n=27)
Átlagéletkor (év)	54,5	51
Karnofsky	100%	100%
Premenopauza	53%	37%
Mastectomia	41%	44%
Sugárterápia	68%	67%
Tamoxifen	53%	37%

2. táblázat. Az eltávolított daganat jellemzői – magyarországi adatok

Kezelt betegek (n=61)	TAC (n=34)	FAC (n=27)
Nyirokcsomóstátus	%	%
1–3	44	37
4–10	44	56
>10	12	7
Daganatnagyság (cm)		
≤2	38	33
>2 és ≤5	59	67
>5	3	0
ER és/vagy PR+	62	45

3. táblázat. A betegek jellemző adatai – nemzetközi adatok

Randomizált (n=1491)	TAC (n=745)	FAC (n=746)
Átlagéletkor (év)	49	49
Karnofsky	100%	100%
Premenopauza	51%	50%
Mastectomia	60%	59%
Sugárterápia	68%	71%
Tamoxifen	68%	69%

4. táblázat. A betegek jellemző adatai – nemzetközi adatok

	TAC (n=745)	FAC (n=746)
Nyirokcsomóstátus	%	%
1–3	62	62
4–10	30	31
>10	8	7
Daganatnagyság (cm)		
≤2	40	43
>2 és ≤5	53	51
>5	7	6
ER és/vagy PR+	69	69
HER2+ (FISH)	19	20

A betegek randomizált módon vagy TAC (75 mg/m² T + 50 mg/m² A + 500 mg/m² C) vagy FAC (500 mg/m² F + 50 mg/m² A + 500 mg/m² C) kezelést kaptak intravénásan, az 1. napon, 21 napos ciklusokban, 6 alkalommal. Mindkét karon a doxorubicin került először beadásra 15 perces bolus infúzióban, melyet a FAC karon az 5-fluorouracil és a cyclophosphamid, a TAC karon a cyclophosphamid és a docetaxel beadása követett. A vizsgálat előírásának megfelelően a docetaxel kezelésre a doxorubicin beadása után egy órával 60 perces infúzióban került sor. A docetaxel okozta esetleges allergiás reakciók csökkentése érdekében a betegek 3 napig napi 2 x 8 mg szteroid (dexamethason) per os kezelésben részesültek. A TAC kemoterápia után öt nappal ciprofloxacín 10 napig tartó profilaktikus alkalmazása történt (1. ábra). Lázás neutropenia kialakulását követően, a következő kezelési ciklusokban G-CSF (granulocita coloniastimuláló faktor) prevencióra került sor. A mellékhatásokat a WHO toxicitási skála (grade 1–4) alapján értékeltük.

A kezelési ciklusok befejezése után ösztrogén- és/vagy progeszteronreceptor-pozitív daganat esetén mindkét karon, 5 éves időtartamú tamoxifen terápiát kezdtünk el, LHRH-analóg adása is megengedett volt. Csökkent radikálisú műtétet követően 6–8 héttel a kemoterápia befejezése után minden esetben sugárkezelés történt. Mastectomia után az intézmény sugárterápiás protokolljainak megfelelően jártak el (2. ábra).

A statisztikai vizsgálatok során a túlélési valószínűséget Kaplan-Meier-módszerrel állapítottuk meg (12). Az eredményt statisztikailag szignifi-

kánsnak tekintettük, ha a p értékére $p < 0,05$ adódott. A nemzetközi kiértékeléseknél a relatív kockázatot a Cox-féle arányos kockázati modellel származtatták.

Eredmények

Összesen 61 beteget kezeltünk, 34 nő TAC, 27 nő FAC kezelésben részesült. A citosztatikus kezelések kórházi felvételt nem igényeltek. Az 1. táblázatban a magyarországi betegek átlagéletkorára, általános állapotára, menopauzális státusára, az elvégzett műtét típusára, a posztoperatív sugár- és hormonterápiára vonatkozó adatokat tüntettük fel. Egyéb prognosztikai tényezők (nyirokcsomó-és receptorstátus, daganatméret) a 2. táblázatban láthatóak. A 3. és 4. táblázat tartalmazza a betegcsoportok nemzetközi összesített jellemző adatait.

Mindkét kezelési típusban a kezelési ciklusok közötti időszakok betarthatók voltak, a FAC karban valamivel nagyobb arányban (96% ill. 88%) lehetett elérni a kemoterápia tervezett maximális ciklusszámát. A jelentkező mellékhatások a TAC és FAC csoportban is uralhatók voltak, vérképzőszervi károsodás volt a jellemző. A TAC kezeléseket követően gyakrabban fordult elő lázas neutropenia, de a fertőzések szövődmények incidenciája

ja nem növekedett meg. A TAC csoportban a kezelési ciklusok között alkalmazott profilaktikus per os ciprofloxacín terápia mellett a lázas neutropenia előfordulása jelentősen csökkent.

A magyarországi TAC kombinációval kezelt betegeknek 76%-os arányban neutropenia, 26%-ban lázas neutropenia alakult ki. Infekciót nem észleltünk. Magasabb volt a gr. 3-4 anaemia aránya (5. táblázat). A nem-vérképzőszervi mellékhatások is gyakoribbak voltak a TAC kezelést követően (18% ill. 11%). Ezek közül a gr. 3-4 gyengeség (asthenia), hasmenés, stomatitis és amenorrhoea jelentkezett gyakrabban. A docetaxelre jellemző allergiás reakció, ödémahajlam, neuropátia és körömváltozás ritka volt és csak általában gr. 1-2 súlyosságú. A FAC kezelési csoportban csak neutropenia kísérte a kezeléseket (22%), lázas neutropeniát és infekciót nem tapasztaltunk, gyakoribb volt a hányinger és a hányás. A BCIRG 001 tanulmány során alkalmazott kezeléseket (TAC és FAC) mellékhatásainak következtében beteget nem veszítettünk el.

A nemzetközi összesített eredmények alapján magasabb arányú a gr. 3-4 fertőzés (3,1%) és thrombocytopenia (2,4%). Szignifikáns emelkedést a neutropenia (65,1%, $p < 0,05$) és a lázas neutropenia (23,9%, $p < 0,05$) illetve a gr. 3-4

5. táblázat. Vérképzőszervi mellékhatások – magyarországi adatok

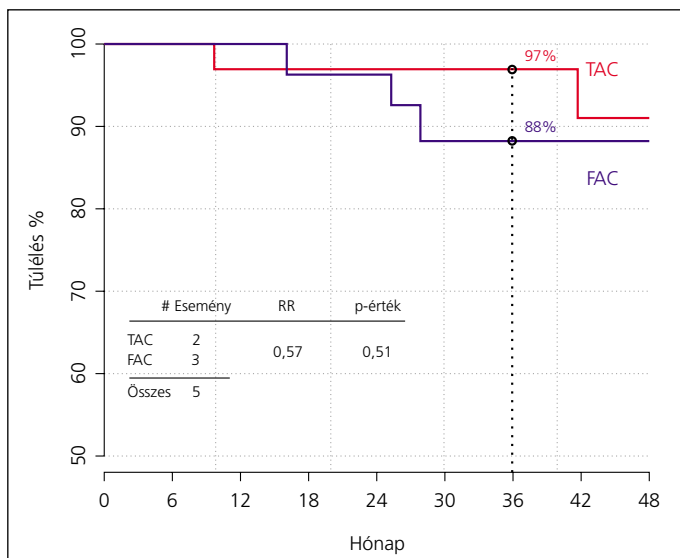
Kezelt betegek (n=61)	TAC (n=34) %	FAC (n=27) %
Neutrophil < 1000	76	22
Lázas neutropenia	26	0
Infectio (gr. 3-4)	0	0
Szeptikus halál	0	0
Anaemia (gr. 3-4)	3	0
Thrombocytopenia (gr. 3-4)	0	0

6. táblázat. Vérképzőszervi mellékhatások – nemzetközi adatok

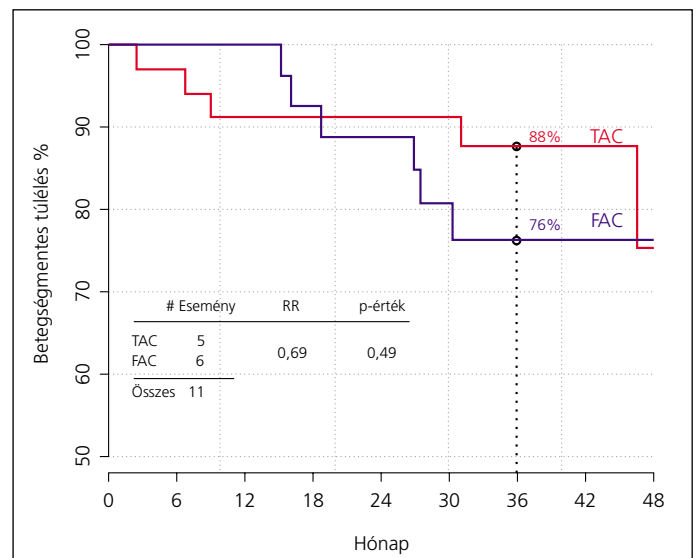
Kezelt betegek (n=1480)	TAC (n=744) %	FAC (n=736) %
Neutrophil < 1000 [#]	65,1*	49,0
Lázas neutropenia [§]	23,9*	2,4
Infectio (gr. 3-4)	3,1	1,5
Szeptikus halál	0	0
Anaemia (gr. 3-4)	4,8*	2,2
Thrombocytopenia (gr. 3-4)	2,4	1,8

[#] 3 hetente (protokoll előírása); [§] gr. 4 neutropenia, gr.2 > láz és i.v. antib.; * $p < 0,05$

3. ábra. Teljes túlélés – a magyarországi adatok alapján



4. ábra. Betegségmentes túlélés – a magyarországi adatok alapján



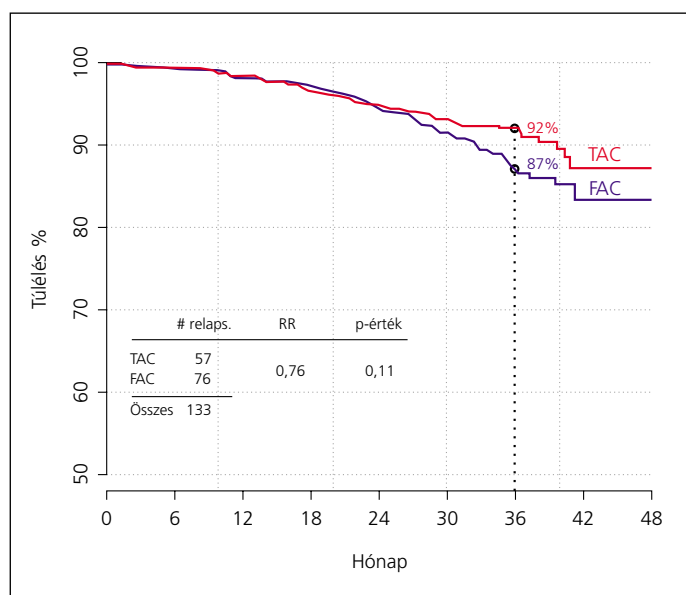
anaemia (4,8%, $p < 0,05$) aránya mutatott. Az erre vonatkozó adatokat a 6. táblázat tartalmazza.

A 36 hónapos átlagos követés után a nemzetközi adatok a TAC kezelési csoportban magasabb teljes túlélést (92% és 87%, $p = 0,11$) és betegségmentes túlélést (82% vs. 74%, $p = 0,0011$) igazoltak (5, 6. ábra). A magyarországi betegek teljes túlélése 97% és 88% ($p = 0,51$) illetve a betegségmentes túlélése 88% és 76% ($p = 0,49$) volt. A magyarországi túlélési görbék tendenciájukban megegyeznek a nemzetközi görbékkel, azonban a kis betegszám miatt a hazai adatok szignifikáns különbséget nem mutatnak (3, 4. ábra). Első relapszusként nagyobb arányban alakult ki mindkét karban távoli áttét és több volt a FAC kezelési csoportban.

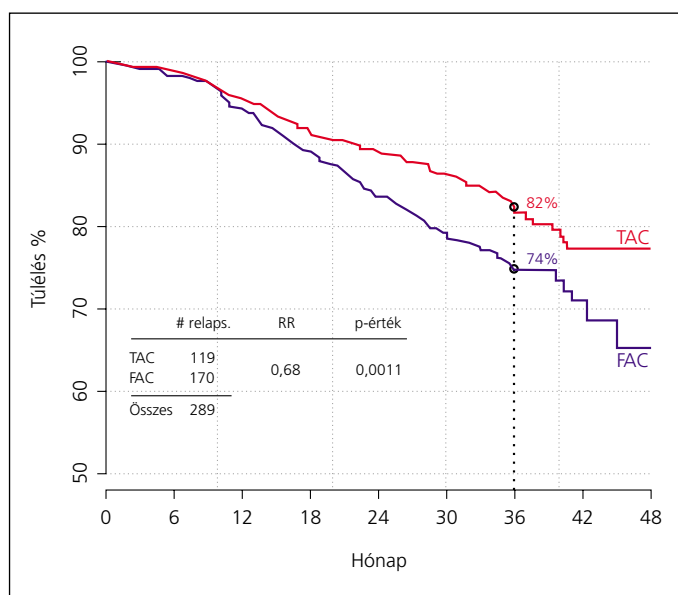
A BCIRG 001 tanulmányba világszerte bevont valamennyi beteg kezelési eredményének

kiértékelése során elemezték a túlélési adatokat a nyirokcsomóstátus alapján is. Korlátozott mértékű nyirokcsomó-érintettség (1-3 áttétes nyirokcsomó) esetén a betegségmentes és a teljes túlélés lényegesen magasabb volt a TAC mint a FAC csoportban (90% ill. 79%, $p = 0,0002$). A több mint 4 pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegcsoportban a docetaxel-tartalmú kezelés nem eredményezett magasabb arányú túlélést (7. ábra). A tanulmány fontos megfigyelése, hogy a betegségmentes időszak meghosszabbodott a hormonreceptor-pozitív és -negatív daganatoknál egyaránt (8. ábra). A HER2/neu-státus függvényében is meghatározták a betegségmentes túlélést. Az eredmények szintén jobbnak bizonyultak a TAC kezelési karban, a HER2/neu-negatív daganatok esetében a relapszusrizikó 26%-kal ($p = 0,06$) míg a HER2/neu-pozitív daga-

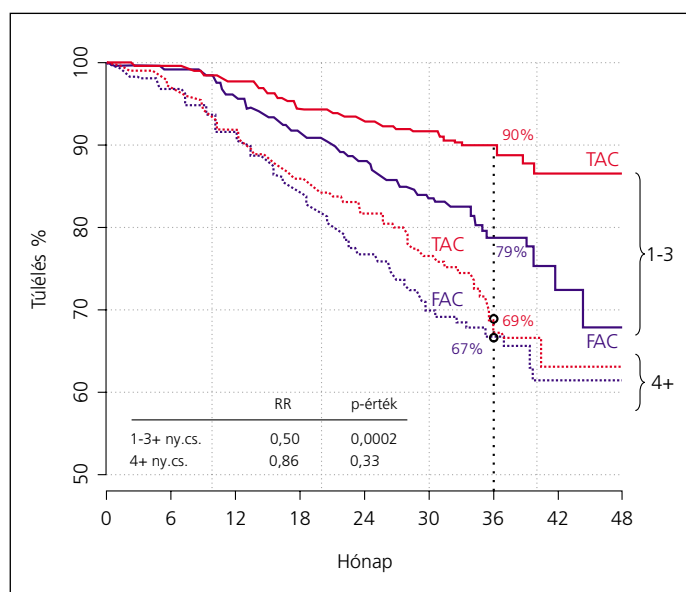
5. ábra. Teljes túlélés – nemzetközi adatok (18)



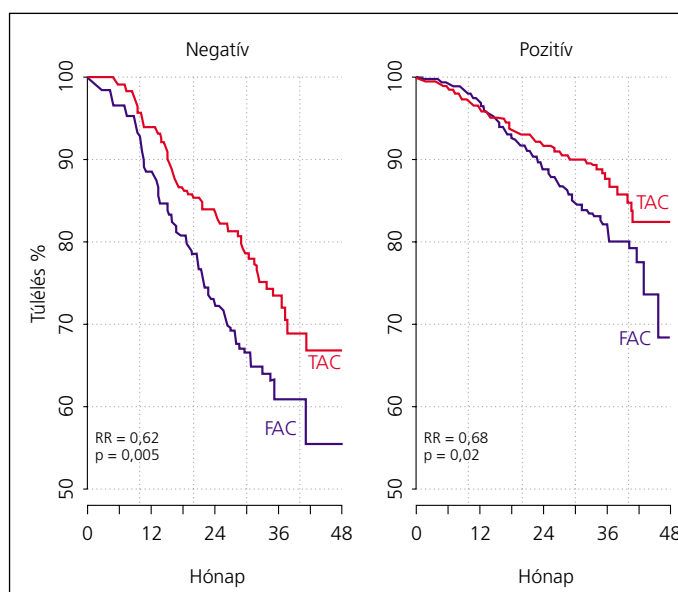
6. ábra. Betegségmentes túlélés – nemzetközi adatok (18)



7. ábra. Betegségmentes túlélés a nyirokcsomóstátus alapján – nemzetközi adatok (18)



8. ábra. Betegségmentes túlélés a hormonális státus alapján – nemzetközi adatok (18)



natoknál 41%-kal ($p=0,02$) csökkent (9. ábra). Magyarországon hasonló kimutatásokat a kisebb betegszám miatt nem tudunk végezni.

Megbeszélés

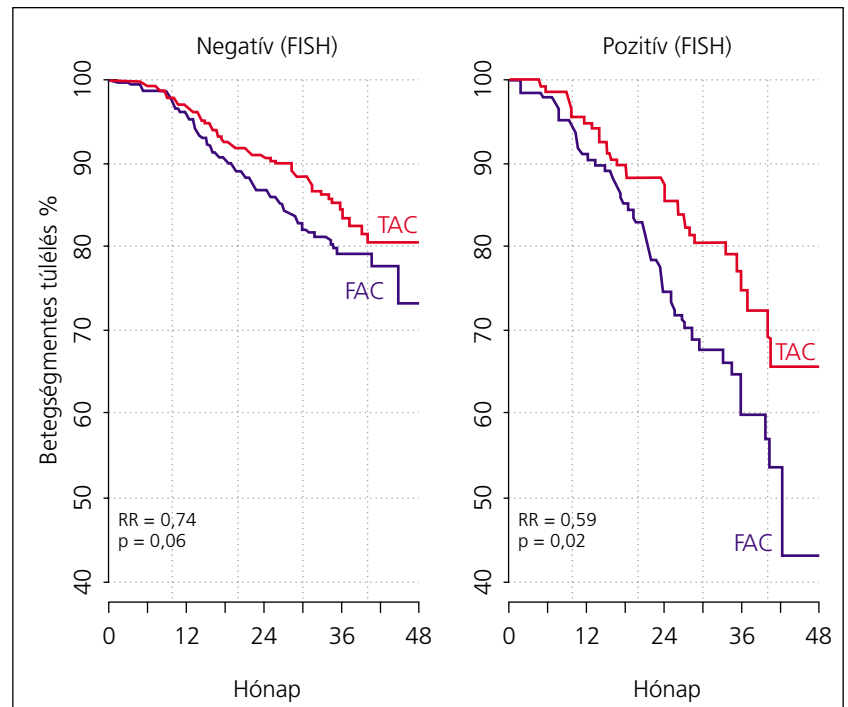
Az emlőrák komplex posztoperatív ellátásában jelentős szerepe van a szisztémás adjuváns kemoterápiának. Minden 1 cm-nél nagyobb tumor esetén függetlenül a nyirokcsomóstátustól és minden nyirokcsomó-pozitív esetben függetlenül a tumormérettől a lokális kezelés mellett adjuváns szisztémás kemoterápia javasolható (1, 3). Az emlőrák incidenciája továbbra is magas, hatékonyabb citosztatikumok és kombinációs kezelések bevezetése szükséges, különösen a fiatal és rossz prognózisú betegek adjuváns terápiájában. Az új citosztatikumok közül a taxánok (docetaxel és paclitaxel) a leghatékonyabbak metasztatikus emlőrák kezelésében (17). Áttétes emlőrák terápiájában végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján kezdődtek meg a taxántartalmú adjuváns kezelések.

A docetaxelt 1997 óta alkalmazzák posztoperatív adjuváns kezelésben (kombinációban és/vagy szekvenciális terápiában) klinikai vizsgálatok keretén belül (13,19). Az eddig kiértékelt vizsgálatok előzetes eredményei biztatóak. A BCIRG 001 tanulmány 3 éves utánkövetéses vizsgálatának adatai a tünetmentes túlélés szignifikáns javulását mutatták 6 széria TAC kezeléssel 6 széria FAC-kal szemben. A TAC csoportban a betegségmentes túlélési idő növekedése mellett a relapszusok száma is csökkent. A vizsgálat fontos megfigyelése, hogy a betegségmentes túlélési idő meghosszabbodása a hormonreceptor-státustól függetlenül érvényesült. A BCIRG 001 tanulmány keretén belül kezelt betegek utánkövetése még folytatódik, az adatok későbbi elemzése mutathatja majd ki a TAC kezelés hosszútávú eredményeit. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a 36 hónapnál igazolt jelentős eredmények a további követés során is fennállnak. A későbbiekben a TAC protokoll az emlőrák új standard adjuváns kezelésévé válhat.

Kérdéses még a docetaxel és egyéb citosztatikumok optimális kombinációja, ezek sorrendje, alkalmazása, adagolási módja, időzítése, a ciklusok időszaka. A vizsgálatok nagy része még folyamatban van, kiértékelésük szükséges ahhoz, hogy pontosan meghatározhassuk az adjuváns docetaxel kezelések szerepét. A rendelkezésre álló adatok még nem támasztják alá egyértelműen rutinszerű használatukat, és sokan vitatják még ezt a kérdést (19). A fentiekben részletezett tanulmány adatai egyértelmű tünetmentességi és túlélési előnyt jeleznek. Valószínű, hogy a közeljövő standard adjuváns kemoterápiája a taxánokra fog épülni. Remélhetőleg a trastuzumab egy másik adjuváns szisztémás kezelési formává válik a HER-2-overexpressziót mutató daganatok esetében. Az ilyen irányú klinikai vizsgálatok eredményei később lesznek elérhetőek.

Az adjuváns klinikai vizsgálatokban résztvevő nagyszámú beteg kórlefolysának követésével, a daganatból származó minták pontos elemzésével

9. ábra. Betegségmentes túlélés a HER2/neu-státus alapján – nemzetközi adatok (18)



jobban megismerhetjük az emlőrák biológiáját. Újabb prognosztikai faktorok állnak majd rendelkezésre, melyek alapján individualizált kezelések válnak lehetővé, és így pontosabban behatárolhatóvá válik az adjuváns kemoterápia indikációja, figyelembe véve annak kockázatait és mellékhatásait.

Irodalom

1. Amadori D, Nanni O, Marangolo M, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in patients with node-negative rapidly proliferating breast cancer. A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 18:3125-3134, 2000
2. Baki M. Taxotere-Herceptin kombináció az emlőrák kezelésében. *Pathol Oncol Res Suppl* 2:25-29, 2002 (in Hungarian)
3. Bonadonna G, Valagussa P. The contribution of medicine to the primary treatment of breast cancer. *Cancer Res* 48:2314-2324, 1998
4. Chan S, Friedrich K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2341-2354, 1999
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. 2000 analysis overview results. Fifth Meeting of the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Oxford, United Kingdom, September 21-23, 2000
7. Eckhardt S. A docetaxel hatása a daganatokra. *Orvosi Hetilap* 139:867-872, 1998
8. Fumoleau P, Chevalier B, Kerbrat P, et al. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: A report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 7:165-171, 1996
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Highlights. International consensus panel on treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1601-1608, 1998
10. Henderson CI. Adjuvant chemotherapy: Taxanes – The „pro” position. Proceedings from the NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy of

- Breast Cancer, Bethesda, MD, November 1-3, 2000
11. Hudis CA, Seidman AD, Crown JPA, et al. Phase II pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:58-65, 1996
 12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958
 13. Lohrisch C, Di Leo A, Piccart MJ. Optimal adjuvant cytotoxic therapy for breast cancer. *ASCO Educational Book* pp. 61-70, 2001
 14. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus Mitomycin C plus Vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:1413-1422, 1999
 15. Nabholz JM, Falkson D, Campos J, et al. A phase III trial comparing Doxorubicin and Docetaxel (AT) to Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:485a, 1999
 16. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M, et al. Final results of phase II study of docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) as 1st line chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 50:227, 1998
 17. Nabholz JM, Riva A. Taxane/Anthracycline combinations: Setting a new standard in breast cancer? *The Oncologist* 6(Suppl 3):5-12, 2001
 18. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, 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 Am Soc Clin Oncol* (abstract No 141) 21:36a, 2002
 19. 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
 20. Szántó J, Pintér T, Szántó J. Doxorubicin + docetaxel-illetőleg doxorubicin + cyclophosphamid-kezeléssel elérhető eredmények távoli áttétet adó emlőrákban. *Orvosi Hetilap* 142:723-726, 2001
 21. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14:422-428, 1996
 22. ten Bokkel Huinink WW, Prove AM, Piccart M, et al. A phase II trial with docetaxel (Taxotere) in second line treatment with chemotherapy for advanced breast cancer. A study of EORTC-ECTG. *Ann Oncol* 5:527-532, 1994

HIRDETÉS

Az ajkai Magyar Imre Kórház Kórházigazgató-főorvosa pályázatot hirdet az Onkológiai gondozóba az alábbi állás betöltésére:

1 fő szakorvos (részfoglalkoztatással is betölthető)

Pályázati feltétel: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvosi képesítés, igazolvány orvosnyilvántartásról, kamarai tagság igazolása

Bérezés: Kjt. szerint

Lakás: Az állás betöltése esetén megbeszélés tárgyát képezi, szolgálati jellegű lakást biztosítunk.

A pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot.

A pályázatot a Magyar Imre Kórház (8400 Ajka, Korányi F. u. 1.) címére, Dr. Schreithofer Lajos kórházigazgató-főorvoshoz kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A Kaposi Mór Megyei Kórház Főigazgatója felvételt hirdet Onkológiai Osztályára

1 fő szakorvos vagy belgyógyász, sebész, szülész-nőgyógyász szakvizsga előtt álló általános orvos részére

Érdeklődni a 82-501-307 vagy 82-501-301 telefonszámon lehet.

A pályázatot Dr. Gimesi Mihály főigazgatóhoz vagy a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani (Kaposi Mór Megyei Kórház, 7400 Kaposvár, Tallián u. 20-34.).