

# LEHETŐSÉGEK ANTHRACYCLIN- ÉS/VAGY TAXÁNKEZELÉSEK UTÁN PROGREDIÁLÓ EMLŐRÁKBAN

Nagykálnai Tamás<sup>1</sup>, Landherr László<sup>2</sup>, Mészáros Edina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>XV. ker. Onkológiai Gondozó, <sup>2</sup>Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza,  
Onkoradiológiai Központ, Budapest

*Az előzetesen anthracyclinekkel és/vagy taxánokkal kezelt, de kiújult, progrediáló, áttétet képző emlőrák kezelése nemcsak az egészségügy számára jelent kihívást, de igen jelentős társadalmi kihatásai is vannak. Hivatalos protokollok hiányában a közlemény megkísérli összefoglalni azokat a bizonyítékokat, melyek segíthetnek a klinikai döntéshozatalban. Ebben a klinikai helyzetben 4 újabb gyógyszerrel fogadtak el: a capecitabint, a gemcitabint, az ixabepilont és a nanorészecske-albuminhoz kötött paclitaxelt. Az áttekintés összefoglalja ezen kívül az egyéb aktív hatóanyagokkal, mint a liposzomális doxorubicinnel, a taxánok cseréjével, a larotaxellal, a vinorelbinnel és a biológiai hatóanyagokkal történt vizsgálatok eredményeit. Magyar Onkológia 54:9–16, 2010*

**Kulcsszavak:** emlőrák, rezisztencia, áttétes emlőrák, anthracyclin/taxánrezisztens emlőrák, palliatív kezelés

*The treatment of recurrent, progressing, metastatic breast cancer, which has previously been exposed to anthracyclines and/or taxanes is not only a major clinical challenge, but has a significant social impact too. In the absence of formal guidelines, this review aimed to summarize the published evidences that are needed to guide clinical decision-making. Four new agents are approved for use in this setting: capecitabine, gemcitabine, ixabepilone, and nanoparticle albumin-bound paclitaxel. Nevertheless this review summarizes the results of studies with other active agents, as liposomal doxorubicin, rotation of taxanes, larotaxel, vinorelbine, and biologic agents. Nagykalnai T, Landherr L, Mészáros E. Treatment possibilities in breast cancer progressing after anthracyclines and/or taxanes. Hungarian Oncology 54:9–16, 2010*

**Keywords:** breast cancer, resistance, metastatic breast cancer, anthracycline/taxane-resistant breast cancer, palliative treatment

Közlésre érkezett:  
2009. december 17.

Elfogadva:  
2010. február 4.

Levelezési cím:  
Dr. Nagykalnai Tamás  
1064 Budapest  
Vörösmarty utca 31.  
Telefon: (06-20) 517-1586  
E-mail:  
nagykalnai.tamas@  
t-online.hu

## BEVEZETÉS

A leggyakoribb női daganat az emlőrák. Korai esetben a beteg – néhány igen jó prognózisú esettől eltekintve – lokális és szisztémás adjuváns kezeléssel esik át a kiújulás kockázatának csökkentése és a túlélés javítása céljából. Legtöbbször anthracyclin-alapú kombinációkat alkalmaznak adjuváns célból, de a kezeléseket taxánokkal kiegészítve (23 000 korai emlőrákos betegen végzett 13 klinikai vizsgálat alapján) tovább javítható a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) is (11). Különösen ajánlottak az anthracyclin-taxán kombinációk hormonreceptor-negatív betegségben, illetve hormonkezelés alatti progresszióban. Ilyen korszerű kezeléseket alkalmazva a prognózis általában véve igen jó: korai emlőrákban az 5 éves DFS csaknem 90%, az OS pedig megközelítheti a 100%-ot (39). Ennek ellenére a betegek kb. 30%-ánál előbb-utóbb kiújulás vagy áttétképződés következik be a kiindulási stádiumok szerint

egyre növekvő mértékben. Bár az áttétes emlőrák kezelésében jelentős fejlődés következett be az 1980-as évek óta, prognózisa változatlanul rossz maradt: az átlagos várható túlélés 2–3 év, az 5 éves túlélés pedig mindössze 26,7% (39).

A kiújult vagy áttétes emlőrák szisztémás kezelésének ma még nincs „arany standardja”. Az anthracyclinekkel és taxánokkal előzetesen exponált beteg már elérhette a megengedett kumulatív összdózist, illetve rezisztencia alakulhatott ki ezekkel szemben. Anthracyclinekre és/vagy taxánokra rezisztens betegségről akkor beszélünk, ha az adjuváns, a neoadjuváns, vagy az első választású kezelés befejezését követő 6–12 hónapban kiújulás következik be, vagy ha közvetlenül a kezelés alatt következik be progresszió, illetve az áttétes betegség miatt alkalmazott kezelést követő 3 hónapon belül jelenik meg. Az áttétes emlőrákos betegek több mint 90%-ánál az anthracyclinekkel és/vagy taxánokkal szembeni rezisztencia okolható a kezelés sikertelenségéért (23). Az

anthracyclinekre és taxánokra kialakult rezisztencia mechanizmusában a következők játszanak szerepet: a sejt transzportproteinjeinek overexpressziója, a génmutációk, a béta-III tubulin overexpressziója, vagy a szignálproteinek változásai. Egyes daganatok intrinszc rezisztensek, míg másoknál szerzett rezisztenciáról van szó (8). Utóbbi esetben a tumor – az eredeti gyógyszer rezisztenciája mellé – az újabb szerekekkel szemben különféle mechanizmusokon keresztül válhat „szerzetten” rezisztenssé.

Tehát a progrediáló betegek további – de már más gyógyszerekkel végzett – kemoterápiára szorulnak, de tudni kell, hogy a várható válaszadási arányok a betegség progressziója során egyre csökkennek. A palliatív kezelések fajtáját (az egyes gyógyszereket, illetve azok kombinációit) ilyenkor a daganat és a beteg jellemzői, az előzetesen megkapott kezelések, a kísérő betegségek, és nem utolsósorban az orvos döntései határozzák meg.

A kiújult/áttéti daganatból lehetőség szerint ismételt citológiai/hisztológiai vizsgálatot javasolt végezni, hiszen a folyamatosan progrediáló daganatban „per se” (de a kezelések következményeképpen is) a molekuláris prognosztikai tényezők megváltozhatnak. Néhány hónapos neoadjuváns kezelés után az eredetileg hormonreceptor-negatív tumorok 42%-a HR-pozitív, tehát endokrin kezelésre (is) alkalmassá vált, ami lényeges hatással lehet a DFS és az OS alakulására is. Ezzel ellentétben az eredetileg HR-pozitív betegek 13%-ánál a receptor eltűnt – ilyenkor viszont a kemoterápia folytatása lehet hatékonyabb (42). Ami a HER2 prognosztikai faktort illeti, a szakirodalommal egyezően magunk is többször észleltük, hogy a HER2-pozitív emlődaganatok egy része trastuzumab-kezelés után HER2-negatív, tehát a további célzott terápiára rezisztenssé vált.

A nagy guideline-ok általában a helyileg kiújult, vagy áttétes emlőrák kezelését részletezik, de nem tartalmazzák az anthracyclin- és/vagy taxánrezisztens betegség kezelési lehetőségeit (19, 31). Az újabb gyógyszerek közül specifikusan anthracyclin- és/vagy taxánrezisztencia csak a capecitabin és az ixabepilon indikációs körében van, bár a gemcitabin és a nab-paclitaxel adjuváns vagy áttétes betegségben végzett anthracyclin-kezelés utáni progresszióban is használható. A trastuzumab és a lapatinib HER2-pozitív daganatban, a bevacizumab HER2-negatív daganatban indikált. A bevacizumab áttétes emlőrák első választású kezelésére, a trastuzumab első- és további választású kezeléseken is adható, a lapatinib áttétes emlőrák anthracyclinnel, taxánnal és trastuzumabbal már kezelt eseteiben engedélyezett.

Mindamellettt előrehaladott esetekben végzett szisztémás kezelés mindössze a tünetek enyhítésére, a súlyos komplikációk megelőzésére, valamint az élettartam meghosszabbítására korlátozódik az életminőség lehetőség szerinti fenntartásával (26). E célok érdekében el kell viselni a palliatív gyógyszeres beavatkozások mel-

lékhatásait, melyek viszont megjósolhatók, reverzibilisek és többé-kevésbé kezelhetők, viszont nehezen lenne indokolható egy toxikus mellékhatásokat, kórházi ellátást, vagy éppen az életet fenyegető mellékhatásokat okozó agresszív kemoterápia alkalmazása.

Moreno-Aspitia és Perez áttekintő közleményükben összefoglalják az anthracyclin- és/vagy taxánrezisztens emlőrákos betegek progresszió esetén alkalmazott legújabb kezelési lehetőségeit, melyeket a hazai onkológiai gyakorlat szempontjából is érdemes áttekinteni (30).

Az adatok az ASCO és SABCs kongresszusi website-okról, a MEDLINE-ből, valamint az US NIH klinikai vizsgálatok adatbázisából (www.clinicaltrials.gov) származnak. 16 jelentősebb klinikai fázis II és fázis III vizsgálatot találtak a következő felosztásban: egyedüli capecitabin 2 vizsgálatban, capecitabin plusz docetaxel 2 vizsgálatban, egyedüli ixabepilon 5 vizsgálatban, ixabepilon plusz capecitabin 3 vizsgálatban, gemcitabin plusz paclitaxel 1 vizsgálatban, nanopartikuláris albuminhoz kötött paclitaxel 3 vizsgálatban. Az eltérő felépítésű vizsgálatok miatt metaanalízist nem lehet készíteni, ezért az eredményeket egy táblázatban részletezve közöljük (1. táblázat).

Végül áttekintjük az egyéb szerekekkel (liposzomális doxorubicin, docetaxel, paclitaxel, larotaxel, vinorelbin, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab) folyamatban lévő vizsgálatokat is.

## A JELENTŐSEBB KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

### Capecitabin

A tumorban 5-fluorouracillá alakulva blokkolja a DNS-replikációt. Az FDA a capecitabin-monoterápiát anthracyclin- és taxánrezisztencia eseteiben engedélyezi, vagy monoterápiás paclitaxel után – ha a betegnél az anthracyclinek kontraindikáltak.

Fázis II vizsgálatokban kb. 20–26%-os válaszadási arány várható, legalább 50–60%-ban kéz-láb-szindrómával, a betegek felénél hasmenéssel, hányingerrel (2, 3). A capecitabin és docetaxel kombinációjával a válaszadási arány emelhető.

Egy nagy fázis III vizsgálatban a capecitabin és a docetaxel kombinációját a docetaxel-monoterápiával hasonlították össze (33). Az ORR 42% vs. 30% volt ( $p=0,006$ ), míg a TTP 6,1 hó vs. 4,2 hónap adódott ( $p<0,001$ ), az OS szintén szignifikánsan emelkedett (14,5 hónap vs. 11,5 hónap,  $p<0,013$ ). Mellékhatások a kombinációs kezelésben leginkább a gasztrointesztinális rendszer érintettsége és a hand-foot-szindróma formájában fordultak elő, a docetaxel-monoterápiás ágon pedig a Grade 3–4 neutropenia és a lázas neutropenia volt a jellemző.

Tehát a capecitabin + docetaxel kombináció áttétes emlőrák anthracyclinre nem reagáló eseteiben igen jól használható. Nem készült viszont fázis III vizsgálat a taxánnal előkezelt, vagy taxánrezisztens esetekben.

1. táblázat. Emlőrákban anthracyclin- és/vagy taxánrezisztencia utáni progresszióban végzett vizsgálatok fontosabb eredményei Moreno-Aspitia után módosítva (30)

Szerző (irodalom)	No.	Kezelési vonal	Vizsgálat	ORR (%)	PFS (hó)	TTP (hó)	OS (hó)
<b>Capecitabin-monoterápia</b>							
Blum (3)	162	3. és 4.	fázis II egykarú	20		3,1	12,8
Blum (2)	74	≥3.	fázis II egykarú	26		3,2	12,2
<b>Capecitabin + docetaxel</b>							
Li (21)	32	2.	fázis II egykarú	46,9		5,6	1 éves túlélés: 56,3%
<b>Capecitabin + docetaxel vs. docetaxel-monoterápia</b>							
O'Shaughnessy (33)	511	1., 2., 3.	fázis III random	42 vs. 30		6,1 vs. 4,2	14,5 vs. 11,5
<b>Ixabepilon-monoterápia</b>							
Thomas (43)	49	2., 3., 4.	fázis II egykarú	12		2,2	7,9
Bunnell (6)	62	≥2.	fázis II egykarú	30	3,8		
Perez (34)	126	≥3.	fázis II egykarú	11,5	3,1		8,6
Low (24)	37	≥1.	fázis II egykarú	22		2,6	
Roché (37)	65	1.	fázis II egykarú	41,5		4,8	22,0
Denduluri (12)	23	1.	fázis II egykarú	57		5,5	
<b>Ixabepilon + capecitabin vs. capecitabin-monoterápia</b>							
Thomas (44)	752	≥1.	fázis III random	42 vs. 23	5,3 vs. 3,8		12,9 vs. 11,1
Hortobagyi (17)	1221	≥1.	fázis III random	43 vs. 29	6,2 vs. 4,4		16,4 vs. 15,6
<b>Gemcitabin + paclitaxel vs. paclitaxel-monoterápia</b>							
Albain (1)	529	1.	fázis III random	41,4 vs. 26,2		6,1 vs. 4,0	18,6 vs. 15,8
<b>Nab-paclitaxel-monoterápia</b>							
Blum (4)	66	≥2.	fázis II egykarú	20			
Blum (5)	181	≥2.	fázis II egykarú	14 és 16	3 és 3,5		9,2 és 9,1
<b>Nab-paclitaxel vs. standard paclitaxel</b>							
Gradishar (16)	454	≥1.	fázis III random	33 vs. 19		23 vs. 16,9 (hét)	

## Az epothilonok (ixabepilon)

Az ixabepilon a természetes epothilon B szemiszintetikus analógja. Bár mind a taxánok, mind az ixabepilon a tubulinhoz való kötődés (és ezáltal a sejtciklus megakasztása) útján fejt ki citotoxikus hatását, molekuláris szinten a két szer között nem azonos a kötődés természete. Ilyen módon az ixabepilon a taxánrezisztens tumorsejteken is megőrzi hatásosságát, ráadásul kevésbé sérülékeny a klasszikus rezisztenciamechanizmusokkal szemben.

8 releváns vizsgálat történt anthracyclin- és/vagy taxán-előkezelte vagy rezisztens esetekben, ezek eredményei láthatók az 1. táblázatban. 2 vizsgálat előzetesen anthracyclinnel (12, 37), másik 2 vizsgálat előzetesen taxánnal kezelt betegeken (24, 43), további 2 vizsgálat anthracyclinnel és taxánnal kezelt vagy rezisztens esetekben történt (6, 34), majd újabb 2 vizsgálatot anthracyclinnel és taxánnal előkezelte áttétes emlőrákos

esetekben ixabepilon + capecitabin kombinációval végeztek (17, 44). A táblázatban nem szerepeltetjük az összegyűjtött („pooled”) analízis során kapott adatokat: az utóbbi két fázis III vizsgálatból utólag kimutatták, hogy az ixabepilon és a capecitabin együttes adása hatásos a rossz prognózisú betegcsoportban is. A kombinációval a monoterápiás capecitabinhoz képest az ORR 35% vs. 19% volt, az OS 12,3 hónapra meghosszabbodott a 9,5 hónappal szemben ( $p < 0,002$ ). A medián PFS 4,6 hó vs. 3,1 hónap adódott ( $p = 0,002$ ) (10, 38). A beteganyagból kiemelték 399 hormonreceptor-negatív és HER2-negatív („tripla negatív”) áttétes emlőrákos beteget, és ebben az igen rossz prognózisú csoportban is javulás volt észlelhető: az ixabepilon + capecitabin kombinációval a monoterápiás capecitabinhoz képest az ORR 31% vs. 15%-nak, a medián PFS 4,2 hónap vs. 1,7 hónapnak adódott (38). Újabb, harmadik összegyűjtött analízist is végeztek 1223 betegen, mely szerint a kombinációban 39%, a monoterápiában 22% volt az ORR, a medián PFS je-

lentősen meghosszabbodott (5,1 vs. 3,7 hónap), a medián OS szintén kissé megnyúlt (13,3 vs. 11,6 hónap) (36).

Az FDA befogadta az ixabepilont helyileg előrehaladott és áttétes emlőrákban capecitabinnal kombináltan taxán- és anthracyclin-kezelés utáni progresszióban, illetve a további anthracyclin-kezelés kontraindikációja esetén. Egy kisebb fázis II vizsgálat eredményei alapján az ixabepilon-monoterápia indikált taxán-, anthracyclin- és capecitabin-adagolás utáni progresszióban.

### Gemcitabin

A gemcitabin egy citidinanalóg, gátolja a DNS-szintézist. A gemcitabin + paclitaxel kombináció az emlőrák első választású kezelésére javasolt, amennyiben az anthracyclin-tartalmú adjuváns kemoterápia után kiújulás következik be, vagy ha anthracyclin-naiv betegeknél az anthracyclin-kezelés kontraindikált. Az egyedüli gemcitabin mellé várhatóan csak 12–30% ORR társul anthracyclinekkel vagy taxánnal előkezelte betegek esetén.

Az FDA egy 529 beteget tartalmazó fázis III vizsgálat alapján törzskönyvezte a gyógyszert, melyben a gemcitabin-paclitaxel kombinációt az egyedüli paclitaxellel hasonlították össze (1). Az ORR megnőtt (26,2%-ról 41,4%-ra,  $p < 0,001$ ), a TTP meghosszabbodott (4,0 hónapról 6,1 hónapra,  $p < 0,001$ ), az OS szintén hosszabb lett (15,8 hónap vs. 18,6 hónap,  $p < 0,049$ ).

A gemcitabin-adagolás mieloszuppresszióval jár, és a neutropenia vagy thrombopenia miatt gyakran immunrendszeri erősítés szükséges: 15–30%-ban fordul elő súlyos neutropenia és 5–10%-ban súlyos thrombopenia, ami bizonyos mértékig korlátozza adagolását áttétes emlőrák harmadik vonalában. A fent említett Albain vizsgálatban (1) súlyos neutropenia gemcitabin + paclitaxel mellett 47,9%-ban, egyedüli paclitaxel mellett csak 11,5%-ban jelent meg, ugyanakkor a monoterápiás gemcitabin kb. 15%-ban súlyos nauseát és hányást okozott.

Egy átfogó nagy metaanalízis szerint 83 MBC-ben végzett klinikai vizsgálat alapján NEM támogatják a gemcitabin használatát harmadik, vagy további vonalakban, a leghatásosabb taxánnal kombináltan első, vagy második vonalban (13). Ezen kívül NEM javasolt a gemcitabin-monoterápia anthracyclin-naiv előrehaladott emlőrák első vonalában, hiszen ilyenkor az anthracyclin-alapú kemoterápia jobb eredményekkel jár, mint a gemcitabin.

### Nanopartikuláris albuminhoz kötött (nab)-paclitaxel

A nab-paclitaxelt abból a célból hozták létre, hogy a standard paclitaxel (kémiai oldószer által okozott) toxicitását csökkentsék, és növeljék az antitumoros hatást. Az FDA törzskönyvezte áttétes emlőrákban

az anthracyclin-alapú kezelés sikertelensége után, vagy az adjuváns anthracyclin utáni 6 hónapon beüli kiújulás esetén. Magasabb dózisok adhatók be rövidebb idő alatt (30 perc az 1–3 óra helyett), és nem szükséges antihisztamin- és kortikoszteroid premedikáció. Az intravénásan adható maximális dózis szolid tumorokban 300 mg/m<sup>2</sup>, míg a paclitaxel standard dózisa csak 135 és 200 mg/m<sup>2</sup> között mozognak.

Anthracyclin-, vagy taxán-előkezelést kapott emlőrákos betegeknél 3 vizsgálat történt nab-paclitaxellel. Az FDA-törzskönyvezés a 454 beteget tartalmazó fázis III vizsgálat alapján történt, ahol anthracyclin-előkezelte betegeknél a nab-paclitaxel jelentősen jobb válaszadással járt, mint a standard paclitaxel (33% vs. 19%,  $p = 0,001$ ), a TTP is meghosszabbodott (23 vs. 16,9 hét,  $p = 0,006$ ). Ugyanakkor kevesebb volt a súlyos neutropenia (9% vs. 22%,  $p < 0,001$ ) annak ellenére, hogy 49%-kal magasabb volt a paclitaxel dózisintenzitása a nab-formátummal (16).

Taxán-előkezelés után progrediáló (taxánrefrakter) áttétes emlőrákos betegen két fázis II egykarú vizsgálat történt. Az egyikben 66 betegből 13-nál részleges választ láttak nab-paclitaxellel (4), a másik 181 beteget tartalmazó vizsgálatban pedig heti nab-paclitaxel-adagolással a dózistól függően 14 és 16%-os választ figyeltek meg, 12 és 21%-os (legalább 16 hétig tartó) stabilizálódással (5). A heti 100 mg/m<sup>2</sup> aktivitása hasonló volt a heti 125 mg/m<sup>2</sup>-es dózis aktivitásához, de a kevesebb toxicitás (neutropenia és neuropathia) az alacsonyabb dózis mellett szólt.

### Szekvenciálisan adott taxánnal (anthracyclin-kezelés után)

Taxánkezelést még nem kapott, de anthracyclinnel előkezelte, vagy anthracyclin mellett progrediáló áttétes emlőrákban a monoterápiás docetaxel az egyetlen, mely a túlélés meghosszabbodásával kecsegtet. A régebben szokásos mitomycin C + vinblastin kombinációval szemben a docetaxel-monoterápia 2,7 hónappal ( $p < 0,01$ ) hosszabb túlélést biztosít. A docetaxelt gyakran kombinációkban (pl. capecitabinnal) használják anthracyclinnel előkezelte, vagy anthracyclin mellett progrediáló előrehaladott emlőrákban (33).

Ugyanakkor egy taxánnal már előkezelte beteg daganatának progressziója esetén a taxánkezelés váltásának (docetaxel paclitaxel után, vagy fordítva) értékét nem ismerjük, mert nem történt nagy anyagon ilyen irányú kontrollált vizsgálat. A két taxán közötti részleges keresztrezisztenciára utal, hogy az egyik taxán-előkezelés utáni progresszióban adva a másik taxán mellett már csak mérsékelt válasz várható (max. 20% ORR), tehát a taxánnak szekvenciálisan is hatásosak – igaz, hogy csak mérsékelt válaszra számíthatunk.

## EGYÉB KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

A további lehetőségeket tartalmazó vizsgálatok (larotaxel, liposzmális doxorubicin, vinorelbin, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab) eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

### Larotaxel

Egy új taxoid (a multidrug-rezisztenciáért felelős p-glikoproteinnel összefüggő mechanizmusok gyenge szubsztrátja), mely aktivitást mutat taxánrezisztens emlőrákban is. A háromhetenként adott 90 mg/m<sup>2</sup> larotaxel a 67 taxánrezisztens MBC-s betegnél 19%-os válaszadással járt, a válasz tartama medián 5,0 hónap, a medián TTP 1,6 hónap, a túlélés középértéke pedig 9,8 hónap volt (14). A logikus larotaxel + capecitabin kombináció jelenleg is vizsgálat alatt áll.

### Liposzmális doxorubicin

Bár a doxorubicin ismételt használata indokolatlannak látszik anthracyclin-rezisztens daganatokban, a liposzmális doxorubicin burkolás megjavítja a doxorubicin terápiás indexét. A liposzmális formulát a tumorszövet a normális szöveteknél jobban veszi fel, így javul a tolerabilitás a hatásosság fenntartása mellett. Anthracyclin-naiv esetekben a pegilált liposzmális doxorubicin jelentősen hosszabb PFS-sel járt (5,8 hónap vs. 2,1 hónap, p=0,01), mint maga az anthracyclin. Leggyakrabban nauseát, hányást, fáradtságot észleltek minden kezelési formánál. A leggyakoribb kezeléssel összefüggő mellékhatás a liposzmális formulánál a kéz-láb-szindróma volt (37%), ami a másik kezelések során szinte sohasem fordult elő.

Egy 509 beteget tartalmazó vizsgálatban áttétes emlőrák első választású kezelésekként adott liposzmális doxorubicin mellett a konvencionális doxorubicinhez képest jelentősen csökkent a kardiális toxicitás

2. táblázat. Néhány egyéb lehetőség anthracyclin- és/vagy taxánrezisztens, progrediáló áttétes emlőrák kezelésére

Szerző (irodalom)	Vizsgálat	ORR%	PFS (hó)	TTP (hó)	OS (hó)
<b>Larotaxel</b>					
Diéras (14)	fázis II	19		1,6	9,8
<b>Liposzmális doxorubicin (LSD) vs. standard doxorubicin</b>					
O'Brien (32)	fázis III		megegyezik		
Sparano (41)	fázis III	35 vs. 26	9,8 vs. 7,0		
<b>Vinorelbin</b>					
Livingstone (22)	fázis II	25	3,1		8,1
Zelev (45)	fázis II	25, stabil 23			6
<b>Vinorelbin + capecitabin</b>					
Estevez (15)	fázis II	49		7,6	27,2
<b>Vinorelbin + gemcitabin vs. vinorelbin-monoterápia</b>					
Martin (25)	fázis III	36 vs. 26	6 vs. 4		
<b>Trastuzumab</b>					
Cobleigh (9)	fázis II	15		3,1	
<b>Capecitabin + trastuzumab</b>					
Ishida (18)	fázis II	18,4	4,1		22,3
<b>Paclitaxel + trastuzumab vs. paclitaxel-monoterápia</b>					
Slamon (40)	fázis III			6,9 vs. 3,0	
<b>Capecitabin + lapatinib vs. capecitabin-monoterápia</b>					
Cameron (7)	fázis III	23,7 vs. 13,9	HR: 0,55	6,2 vs. 4,3	15,6 vs. 15,3
<b>Capecitabin + bevacizumab vs. capecitabin-monoterápia</b>					
Miller (29)	fázis III	19,8 vs. 9,1	4,17 vs. 4,86		14,5 vs. 15,1
<b>Capecitabin + bevacizumab vs. capecitabin + placebo</b>					
Robert (35)	fázis III	35,4 vs. 23,6	8,6 vs. 5,7		29,0 vs. 21,2

(HR=3,16, 95% CI: 1,58–6,31,  $p<0,001$ ), ugyanakkor a PFS hasonló maradt (32). A liposzomális doxorubicin mellett ritkább volt az alopecia, a hányinger, a hányás és a neutropenia, de jelentősen megnőtt a kéz-láb-szindrómák száma (48% vs. 2%), valamint a stomatitis és az egyéb mucositis aránya.

Egy 301 taxán-refrakter betegen végzett fázis III vizsgálatban pegilált liposzomális doxorubicint adtak 28 naponként 50 mg/m<sup>2</sup> adagban, és legalább olyan hatást tapasztaltak, mint az egyéb szokásos „salvage” regimenek mellett (vinorelbin vagy mitomycin C plusz vinblastin) (20).

751 előrehaladott emlőrákos betegnél a pegilált liposzomális doxorubicin + docetaxel kombinációt hasonlították össze egyedüli docetaxellel olyan betegeknél, akik az adjuváns anthracyclin-kezelés után több mint 1 évvel progrediáltak (41). A kombinációval kezelt betegeknél szignifikánsan hosszabb volt a TTP (9,8 hó vs. 7,0 hó,  $p<0,001$ ), és lényegesen magasabb volt a válaszadási arány is (35% vs. 26%,  $p<0,009$ ). A kombinációs karban persze több volt a súlyos kéz-láb-szindróma (24% vs. 11%), ugyanakkor nem emelkedett a kardiális toxicitások száma.

### Vinorelbin

Több kis vizsgálat történt rezisztens áttétes emlőrákban. Egy egykarú vizsgálatban intenzív dóziszú vinorelbint (30–35 mg/m<sup>2</sup> hetente) adtak G-CSF támogatással, 25%-ben objektív választ láttak, a medián TTP 3,1, az OS 8,1 hónap volt (22), tehát a gyógyszer igazolta hatásosságát. Egy másik kis vizsgálatban az előzetes anthracyclinre és/vagy taxánra nem reagáló 40 MBC-s betegnél végeztek vinorelbin-kezelést heti 25–30 mg/m<sup>2</sup> adagokkal. Az ORR 25%, a stabilizálódás 23%, az átlagos túlélés 6 hónap volt, tehát ebben az adagban is hatásos palliatív kezelésnek tekinthető (45). Ennek alapján elmondható, hogy a heti vinorelbin-adagolás jó palliatív megoldás refrakter emlőrákban.

A vinorelbint taxánokkal vagy platinákkal kombinálva több fázis II vizsgálatban is kedvező eredményeket láttak. A spanyol GEICAM csoport 252 anthracyclin- és taxánrezisztens betegen végzett fázis III vizsgálatában a gemcitabin + vinorelbin kombinációt hasonlították össze az egyedüli vinorelbinnel (25). A kombinációban – a monoterápiás vinorelbinhez képest – az ORR 26%-ról 36%-ra nőtt, a PFS 4-ről 6 hónapra meghosszabbodott, viszont elég jelentős toxicitás árán.

A vinorelbin + capecitabin kombinációt 31 áttétes emlőrákos betegen vizsgálták: az ORR 49%, a TTP 7,6 hónap, a medián OS 27,2 hónap volt (15), ami igen jónak mondható.

### Biológiailag célzott terápiák

A kemoterápia és a célzott terápiák kombinációja a rezisztens esetekben is igen biztató.

A *trastuzumab* HER2-pozitív emlőrák adjuváns kezelésére, valamint paclitaxellel kombináltan MBC első vo-

nalú kezelésére indikált, és monoterápiában olyankor, ha a beteg több mint egy kemoterápiás regiment kapott áttétes emlőrákjának kezelésére. 222, anthracyclin és/vagy taxán után progrediáló (természetesen HER2-pozitív), áttétes emlőrákos betegen trastuzumab-monoterápiával az ORR 15%-nak, a TTP 3,1 hónapnak adódott (9). Egy fázis III vizsgálatban első választású kezelésben 188, kemoterápia-naiv MBC-s betegnél a paclitaxel + trastuzumab kombináció mellett 6,9 hónapos TTP-t láttak az egyedüli paclitaxel 3,0 hónapjához képest ( $p<0,001$ ) (40). Egy új fázis II vizsgálatban a trastuzumab + capecitabin kombinációt alkalmazták 38 rezisztens MBC-s betegen. Az ORR 18,4%, a PFS 4,1 hónap, az OS 22,3 hónap volt (18). A trastuzumab az emlőrák kezelésének sokadik vonalában is hatásosnak bizonyult, viszont rezisztencia alakulhat ki vele szemben is, ami recidív és refrakter esetekben akadályozhatja a hatásosságot.

A *lapatinib* egy kismolekulájú kettős kinázgátló (anti-HER1 és anti-HER2), melyet capecitabinnal való kombinációban fogadott be az FDA anthracyclinek, taxánok, vagy trastuzumab-kezelések után progrediáló MBC-ben. A lapatinib gátolja a HER2-jelátvitelt, de a HER1-jelátvitelt is, mely az emlőrákok jelentős részében serkenti a daganatnövekedést. Egy 399 beteget tartalmazó fázis III vizsgálatban a capecitabint adták lapatinibbel vagy önmagában súlyosan előkezelt MBC-s betegeknek. A kombinációban 6,2 hónap volt a TTP a capecitabin-monoterápia 4,3 hónapjához képest ( $p<0,001$ ), és kevesebb agyi áttét jelent meg (4 vs. 13,  $p=0,045$ ). Az OS nem különbözött lényegesen (15,6 hónap vs. 15,3 hónap) (7).

A *bevacizumab* angiogenezisgátló. A 722 beteget tartalmazó E2100 klinikai vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezték paclitaxellel való kombinációban HER2-negatív áttétes emlőrák első vonalában. Az ORR 21,2%-ról 36,9%-ra nőtt ( $p<0,001$ ), a PFS a kétszeresére hosszabbodott (5,9 hónapról 11,8 hónapra,  $p<0,001$ ) (28). A bevacizumab alkalmazási előírása szerint olyan HER2-negatív MBC-s betegeknél alkalmazandó, akiknél az áttétes helyzet miatt még nem történt kemoterápia. Ugyanakkor kifejezetten megállapítja, hogy a gyógyszer NEM indikált anthracyclin- és taxánkezelések utáni progresszióban. A fázis III AVADO (Avastin and Docetaxel) vizsgálatban viszont 736, lokálisan kiújult vagy áttétes emlőrákos beteget vizsgálnak docetaxel ± bevacizumabbal, ahol a betegek 54%-a előzetesen már anthracyclint, vagy 16%-a előzetesen már taxánt kapott (27).

462, anthracyclinnel és taxánnal előkezelt MBC-s betegen végzett fázis III vizsgálatban a capecitabin + bevacizumab kombinációt értékelték: a kombináció jobb eredményeket mutatott, mint a capecitabin önmagában. Az ORR 9,1%-ról 19,8%-ra nőtt ( $p=0,001$ ), viszont nem volt lényeges különbség a két kezelési kar PFS-e között (4,86 vs. 4,17 hónap), de az OS-ek között sem (15,1 vs. 14,5 hónap) (29). További két nagy randomizált, placeboval ellenőrzött fázis II vizsgálatban vizsgálják most is a különféle standard kemoterápiák és a bevacizumab kombinációit. A RIBBON 1-ben a kiújult vagy áttétes

emlőrák első választású kezelését, a RIBBON 2-ben az MBC második választású (kizárólag egy megelőző MBC regimen) kezelését értékelik. Az 1237 betegen végzett RIBBON 1 előzetes eredményeiről már van adatunk: a bevacizumab hozzáadása a kemoterápiához szignifikánsan emelte a medián PFS-t: a capecitabin + bevacizumab esetén 8,6 hónap volt az egyedüli capecitabin 5,7 hónapjához képest ( $p < 0,001$ ). A daganatok szignifikánsan jobban reagáltak a célzott kezelés hozzáadásával (2. táblázat). Az OS is jelentősen megemelkedett: 21 hónapról 29 hónapra. Egyébként taxánvagy anthracyclin-kezelés esetén is javultak az eredmények a bevacizumab hozzáadásával: a medián PFS 9,2 hónapra emelkedett az átlag 8,0 hónap helyett ( $p < 0,001$ ) (35). Ez arra utal, hogy a bevacizumab anthracyclinek és/vagy taxánok utáni progresszióban is hatásos. A RIBBON 2 (ClinicalTrials.gov azonosító: NCT00281697) vizsgálatban a bevacizumabot capecitabinnal, taxánal, vinorelbinnel vagy gemcitabinnal kombinálva vizsgálják. 650 beteget szándékoznak beválasztani, az eredmények 2010-ben várhatók. Egy széles körű fázis III (NCT00785291) vizsgálatban a bevacizumabot paclitaxellel, nab-paclitaxellel, vagy ixabepilonnal kombináltan vizsgálják jelenleg is első vonalú kezelésben – még nincsenek eredmények.

#### Egyéb anyagok

Számos egyéb anyagot is vizsgálnak anthracyclin- és/vagy taxánrezisztens áttétes emlőrákban: a multidrug-rezisztencia gén MRD1 gátlóit (tariquidar, laniquidar), a multikináz- és angiogenezisgátló sunitinibet, sorafenibet és pazopanibot, stb.

## MEGBESZÉLÉS

A kiújult, rezisztens MBC kezelése nagy kihívást jelent, figyelembe véve azt is, hogy az anthracyclin- és taxánrezisztens esetek száma – egyre gyakoribb adjuváns használatuk miatt is – egyre szaporodik. Jelenleg nem állnak rendelkezésre speciális guideline-ok a rezisztens emlőrák kezelésére. Az eltérő kialakítású klinikai vizsgálatok sajnos nem adnak módot egységes metaanalízisre, de a számtalan vizsgálatból a klinikus számára vélhetően hasznos információkat lehet kiemelni. A közleményben részletezzük az előzetes kezelések után helyileg recidiváló, vagy áttétet képző emlőrákban az FDA által az elmúlt néhány évben jóváhagyott indikációkat:

- A capecitabin indikált docetaxellel MBC anthracyclin utáni progressziójában. Monoterápiában anthracyclin- és/vagy taxánrezisztens MBC-ben, vagy ahol az anthracyclin nem adható.
- Gemcitabin indikált paclitaxellel kombináltan előzetes adjuváns anthracyclin utáni kiújulás első választású kezelésére.

- Nab-paclitaxel-monoterápia indikált az MBC anthracyclin-alapú kombinált kezelése után, vagy adjuváns anthracyclin utáni 6 hónapon belüli recidíva esetén.
- Ixabepilon indikált capecitabinnal kombinálva anthracyclin és taxán utáni progresszióban, illetve monoterápiában anthracyclin, taxán és capecitabin utáni progresszióban.

A kiújult/áttétes emlőrák kezelése jelentős szociális és gazdasági megterheléssel jár, ezért a leghatásosabb, legjobban tolerálható, és legkifizetődőbb (cost-effective) kezeléseket kell megkeresni. Nem áll rendelkezésre terápiás standard, és a kezelésre használt különféle kombinációk igen komplexek és eltérőek. A súlyosan előkezelt MBC-s betegek 2. vonal utáni további kezelése is értékes lehet a beteg számára. A betegek általában még akkor is bíznak, és a kezeléseket folytatása mellett vannak, amikor a várható előny már csak igen kevés. Ugyanakkor az orvosnak a rendelkezésére álló legjobb terápiát kell kiválasztania – szem előtt tartva a beteg egyéni körülményeit, valamint a kórház, a biztosító által nyújtott finanszírozási lehetőségeket is. Ne hagyja figyelmen kívül a várható mellékhatásokat sem, és mérlegelje az előnyöket és a hátrányokat. Fontos meggondolni a már kilátástalanná váló kezeléseket folytatását, és mindig figyelembe kell venni a beteg kívánságait is.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J. Clin Oncol* 26:3950–3957, 2008
2. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92:1759–1768, 2001
3. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:485–493, 1999
4. Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Long term disease control in taxane refractory metastatic breast cancer treated with nab paclitaxel. *J Clin Oncol* 22(Suppl):S43, 2004
5. Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Cancer* 7:850–856, 2007
6. Bunnell C, Vahdat L, Schwartzberg L, et al. Phase I/II study of ixabepilone plus capecitabine in anthracycline-pretreated/resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8:234–241, 2008
7. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 112:533–543, 2008
8. Chien AJ, Moasser MM. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired. *Semin Oncol* 35(Suppl 2):S1–S14, 2008
9. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639–2648, 1999

10. Conte P, Roché H, Perez EA, et al. Ixabepilone plus capecitabine improves overall survival in symptomatic patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane in 2 large phase III studies. *Cancer Res* 69(Suppl):393s, Abstr 6114, 2009
11. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26:44–53, 2008
12. Denduluri N, Low JA, Lee JJ, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analogue, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 25:3421–3427, 2007
13. Dent S, Messerschmidt H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 108:319–331, 2008
14. Diéras V, Limentani S, Romieu G, et al. Phase II multicenter study of larotaxel (XRP9881) a novel taxoid, in patients with metastatic breast cancer who previously received taxane-based therapy. *Ann Oncol* 19:1255–1260, 2008
15. Estévez LG, Batista N, Sánchez-Rovira P, et al. A Phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer* 8:149–154, 2008
16. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7794–7803, 2005
17. Hortobagyi GN, Perez EA, Vrdoljak E, et al. Analysis of overall survival (OS) among patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) receiving either ixabepilone (I) plus capecitabine (C) or C alone: Results from two randomized phase III trials. Poster presented at ASCO Breast Cancer Symposium, 2008
18. Ishida T, Kiba T, Takeda M, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:361–369, 2009
19. Kataja V, Castiglione M, for the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19(Suppl 2):ii11–ii13, 2008
20. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 22:3893–3901, 2004
21. Li SF, Wang X, Wang C, et al. Docetaxel and capecitabine combination chemotherapy for patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer [in Chinese]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 30:944–946, 2008
22. Livingstone RB, Ellis GK, Gralow JR, et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 15:1395–1400, 1997
23. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 205:275–292, 2005
24. Low JA, Wedam SB, Lee JJ, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23:2726–2734, 2005
25. Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al, for the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: Final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8:219–225, 2007
26. Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:257–272, 2007
27. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26(Suppl):43s, Abstr LBA1011, 2008
28. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666–2676, 2007
29. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23:792–799, 2005
30. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: Results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther* 31:1619–1640, 2009
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice guidelines in Oncology – v.2009: Breast Cancer. <http://www.nccn.org/clinical.asp>
32. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al, for the CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15:440–449, 2004
33. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812–2823, 2002
34. Perez EA, Lerzo G, Pivrot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 25:3407–3414, 2007
35. Robert NJ, Dieras V, Glaspy VJ, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 27(Suppl):15s, Abstr 1005, 2009
36. Roché H, Li R, Ro J, et al. Ixabepilone plus capecitabine improves progression-free survival in patients with metastatic breast cancer resistant to taxanes: A pooled analysis from two phase III studies. *Cancer Res* 69(Suppl):160s, Abstr 2015, 2009
37. Roché H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:3415–3420, 2007
38. Rugo HS, Roché H, Thomas E, et al. Ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with triple negative tumors: A pooled analysis of patients from two large phase III clinical studies. *Cancer Res* 69(Suppl):225s, Abstr 3057, 2009
39. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006>
40. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783–792, 2001
41. Sparano J, Makhson A, Semiglazov V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus docetaxel significantly improves time to progression (TTP) compared with docetaxel (D) monotherapy in patients with advanced breast cancer (ABC) treated with adjuvant anthracycline: Results from a randomized phase III study. *Cancer Res* 69(Suppl):82s, Abstr 80, 2009
42. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 12:636–643, 2007
43. Thomas E, Tabernero J, Fournier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3399–3406, 2007
44. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 25:5210–5217, 2007
45. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 92:2267–2272, 2001