

Raport komitetu ekspertów • Experts Committee Report

Rola taksoidów w leczeniu raka piersi: konferencja okrągłego stołu

Jacek Jassem¹, Kazimierz Drosik², Maciej Krzakowski³, Marek Pawlicki⁴,
Tadeusz Pieńkowski⁵, Cezary Szczylik⁶, Beata Utracka-Hutka⁷,
Marek Wojtukiewicz⁸, Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz¹

Taxoids in the treatment of breast cancer: a Round Table Conference

Taksoidy (docetaksel i paklitaksel) stanowią grupę truczinn wrzecioną mitotycznego, które stosowane są w standardowym leczeniu niektórych nowotworów, w tym przede wszystkim raka jajnika i niedrobnokomórkowego raka płuca. Szczególne zainteresowanie towarzyszy roli tych preparatów w leczeniu raka piersi. Mimo szeregu badań klinicznych, zagadnienie to jest nadal przedmiotem debat i kontrowersji. Opublikowane niedawno zalecenia Polskiej Unii Onkologii zawierają możliwość stosowania docetakselu i paklitakselu zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych, jednak nie określają szczegółowych wskazań leczniczych [1]. Doceniając wagę tego zagadnienia, grupa ekspertów odbyła w dniu 2 października 2003 r. w Gdańsku spotkanie, którego efektem jest niniejsze opracowanie. Dokument ten, oparty na najnowszym piśmiennictwie i przygotowany według zasad *evidence-based medicine*, stanowi rozszerzenie i uzupełnienie zaleceń Polskiej Unii Onkologii. Obejmuje on rolę docetakselu i paklitakselu we wszystkich zastosowaniach chemioterapii w raku piersi, do których należą: leczenie przedoperacyjne (indukcyjne, neoadiuwantowe), leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) oraz leczenie w chorobie pierwotnie rozsianej lub w uogólnionym nawrocie.

Leczenie przedoperacyjne (indukcyjne, neoadiuwantowe)

U chorych z dużym guzem lub masywnym zajęciem pachowych węzłów chłonnych oraz w raku miejscowo zaawansowanym chemioterapia z udziałem taksoidów pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych remisji, potwierdzonych klinicznie i w badaniu patomorfologicznym, w porównaniu do leczenia z udziałem standardowych schematów [2-4]. Schematy zawierające taksoidy mogą być stosowane u chorych nie kwalifikujących się wyjściowo do radykalnego leczenia chirurgicznego oraz w celu uzyskania remisji, umożliwiającej leczenie oszczędzające. Szczególnymi wskazaniami do zastosowania taksoidów w tej grupie jest pierwotna oporność na antracykliny lub przeciwwskazania do ich stosowania.

Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe)

Wyniki dotychczas ukończonych badań III fazy wskazują na wyższą skuteczność schematów z udziałem taksoidów w porównaniu ze standardowymi schematami nie zawierającymi tych leków [5-7]. Wyniki tych badań nie pozwalają jednak wyraźnie wyodrębnić grup chorych, w których korzyść ta uzasadniałaby rutynowe zastąpienie schematów standardowych schematami z udziałem taksoidów. W najbliższych latach przewidywane jest opublikowanie wyników szeregu badań klinicznych z losowym doбором chorych, które jednoznacznie określą rolę taksoidów w leczeniu uzupełniającym. Tymczasem schematy te powinny być stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych, z wyjątkiem chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania schematów standardowych.

Leczenie choroby pierwotnie rozsianej oraz uogólnionych nawrotów

Liczne badania kliniczne z losowym doбором chorych wskazują na wysoką skuteczność taksoidów w zaawansowanym raku piersi, zarówno w monoterapii, jak i w sche-

¹ Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku

² Wojewódzki Ośrodek Onkologiczny w Opolu

³ Klinika Nowotworów Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

⁴ Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Krakowie

⁵ Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

⁶ Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

⁷ Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Gliwicach

⁸ Zakład Onkologii AM w Białymstoku

Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie III rzutu	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie III rzutu	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu	Leczenie III rzutu
atracyklina i/lub taksoidy	docetaksel ± kapecytabina winorelbina pochodne platyny	różne	docetaksel ± kapecytabina taksoidy w monoterapii lub w innych kombinacjach winorelbina	winorelbina 5-FU pochodne platyny	różne	kapecytabina ± taksoidy winorelbina	winorelbina 5-FU pochodne platyny	różne
a)			b)			c)		

Ryc. 1. Chemioterapia zaawansowanego raka piersi z uwzględnieniem leczenia stosowanego w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego. a) chorzy bez uzupełniającej chemioterapii lub z uzupełniającą chemioterapią CMF; b) chorzy po leczeniu uzupełniającym, zawierającym antracykliny; c) chorzy po leczeniu uzupełniającym, zawierającym antracykliny i taksoidy.

matach wielolekowych. Schematy wielolekowe z udziałem taksoidów pozwalają uzyskać wyższy odsetek remisji oraz dłuższy czas do progresji w porównaniu z monoterapią i standardowymi schematami chemioterapii, lecz równocześnie związane są z większą toksycznością [8-15]. W wyborze metody leczenia należy zatem uwzględnić cechy kliniczne nowotworu oraz stan ogólny chorej i jej wydolność narządową. Chemioterapię z udziałem taksoidów należy rozważyć zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym, z gwałtowną progresją zmian w narządach trzewnych. Dotychczasowy stan badań nie pozwala na jednoznaczne wskazanie wyższości jednego z dwóch taksoidów (docetaksel, paklitaksel) u chorych na zaawansowanego raka piersi. Wstępne wyniki jedyne randomizowanego badania, porównującego bezpośrednio oba leki u chorych poddanych wcześniej chemioterapii z udziałem antracyklin, wykazały dłuższy czas do progresji i dłuższy czas przeżycia pod wpływem docetakselu, jednak kosztem znacznie wyższej toksyczności [16]. U chorych z silną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2* skojarzenie taksoidów z monoklonalnym przeciwciałem – trastuzumabem pozwala znacząco poprawić wyniki leczenia [17, 18].

Dobór chemioterapii w zaawansowanym raku piersi jest w dużym stopniu uzależniony od schematu leczenia, stosowanego w uzupełnieniu zabiegu chirurgicznego. Czynniki ten należy również uwzględnić w przypadku leczenia taksoidami (Ryc. 1).

Czynniki predykcyjne w leczeniu taksoidami

Wielu badaniom klinicznym z udziałem taksoidów u chorych na raka piersi towarzyszyła próba określenia biologicznych cech nowotworu, które pozwoliłyby przewidzieć indywidualną wrażliwość na tę grupę leków. Dotychczasowa wiedza na ten temat nie pozwala na wyodrębnienie wskaźników, które można by już obecnie wykorzystać w rutynowej praktyce klinicznej. Oczekuje się jednak, że w najbliższych latach dobór chorych do leczenia z udziałem taksoidów będzie się odbywał na podstawie dokładnie zdefiniowanych czynników predykcyjnych.

Warunki stosowania taksoidów

Z uwagi na szczególne wymagania bezpieczeństwa stosowania taksoidów oraz wysoki koszt tych leków, ich stosowanie we wszystkich wskazaniach powinno się odbywać w ramach ściśle określonych protokołów leczniczych, wyłącznie w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności i pod ścisłą kontrolą nadzoru specjalistycznego. Celowe jest także stworzenie ogólnopolskiego rejestru chorych leczonych taksoidami, co pozwoli wykorzystać zebrany materiał do celów naukowych.

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: jjassem@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

- Jassem J, Krzakowski M, Olszewski W i wsp. Rak piersi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 300-24.
- Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G i wsp. Final results of a phase II randomized, parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 73a (abstrakt).
- Bear HD, Anderson S, Brown A i wsp. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174.
- Untsch M, Konecny G, Ditsch N. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a (abstrakt).
- Henderson IC, Berty DA, Demetri GD. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983.
- Marmounas EP, Bryant J, Lembersky BC i wsp. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 4 (abstrakt).
- Nabholtz J-M, Pienkowski T, Mackey J i wsp. 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* 2002; 21: 36a (abstrakt).
8. Bishop JF, Dewar J, Toner GC i wsp. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2355-64.
 9. Nabholz J-M, Senn HJ, Bezwoda WR i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24.
 10. Luck HJ, Thomsen C, Untch M i wsp. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc ASCO* 2000; 19: 73a (abstrakt).
 11. Jassem J, Pieńkowski T, Płużańska A i wsp. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15.
 12. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M i wsp. 6 cycles of epirubicin/docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5FU epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. *Proc ASCO* 2001; 20: 42a (abstrakt).
 13. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY i wsp. Final results of the 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* 2002; 21: 35a (abstrakt).
 14. Nabholz J-M, Falkson C, Campos D i wsp. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-975.
 15. Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ i wsp. Phase III study comparing AT (adriamycin, docetaxel) to FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide) as first-line chemotherapy (CT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S201 (abstrakt).
 16. Ravdin P, Erban J, Overmoyer B i wsp. Phase III comparison of docetaxel (D) and paclitaxel (P) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S201 (abstrakt).
 17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
 18. Extra J-M, Cognetti F, Chan S I wsp. Randomised phase II trial (M77001) of trastuzumab (Herceptin®) plus doctaxel versus docetaxel alone, as first-line therapy in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S202 (abstrakt).

Otrzymano i przyjęto do druku 31 października 2003 r.