

## Artykuły przeglądowe • Review articles

## Rola taksanów w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Liliana Krasińska, Jacek Jassem

*U znacznej części chorych na raka piersi dochodzi do rozsiewu nowotworu. W tym stadium jest to choroba nieuleczalna, a stosowane leczenie ma najczęściej charakter paliatywny. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z nowotworami opornymi na leczenie hormonalne, nie wykazującymi ekspresji receptorów steroidowych. W zaawansowanym raku piersi najczęściej stosowany jest schemat CMF lub jego pochodne oraz schematy zawierające antracykliny. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzą leki taksanowe – paklitaksel i docetaksel. Przeprowadzone badania kliniczne II i III fazy sugerują, że preparaty te stanowią wartościowe uzupełnienie dotychczasowych metod leczenia. W niektórych badaniach randomizowanych schematy z udziałem tych leków wykazały większą skuteczność od standardowych metod. Rozbieżne wyniki tych badań oraz wysoki koszt taksanów nie pozwalają tymczasem na ich szerokie wprowadzenie w pierwszorazowym leczeniu. Leki te są natomiast przydatne u chorych z niepowodzeniem po kuracji antracyklinami. Obecnie trwają poszukiwania optymalnego schematu dawkowania paklitakselu i docetakselu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami. Podejmowane są także próby określenia kategorii chorych, u których zastosowanie taksanów pozwoliłoby uzyskać szczególną korzyść kliniczną.*

## Taxanes in the treatment of advanced breast cancer

*Large proportion of breast cancer patients will develop distant metastases. At this stage the disease is incurable and the main aim of treatment is usually symptom palliation. Chemotherapy is the mainstay of treatment for hormone-resistant metastatic disease. At present, standard chemotherapy of advanced disease includes the CMF regimen and anthracycline-containing combinations. More recently two taxanes, paclitaxel and docetaxel, have been incorporated into treatment of advanced breast cancer. The results of some phase II and III studies have favoured taxane-containing regimens, as compared with standard treatment. Nevertheless, conflicting results of these studies and the high cost of the taxanes preclude their wide application in first-line chemotherapy. However, the taxanes are useful in anthracycline-resistant breast cancer. Currently the optimal dose and schedule of both paclitaxel and docetaxel are the subject of clinical trials. Research is also directed toward selection of patients who may particularly benefit from taxane therapy.*

**Słowa kluczowe:** rozsiały rak piersi, taksany

**Key words:** metastatic breast cancer, taxanes

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w większości rozwiniętych krajów świata. Pomimo postępu w badaniach przesiewowych, leczenia miejscowo-regionalnego oraz uzupełniającego leczenia systemowego, nadal u znacznej części chorych na raka piersi dochodzi do rozsiewu nowotworu. W tej fazie staje się on chorobą nieuleczalną, a średni czas przeżycia od ujawnienia się przerzutów nie przekracza 2 lat.

Postępowaniem z wyboru w zaawansowanym raku piersi z obecnością receptorów estrogenowych lub/i progesteronowych jest leczenie hormonalne, które u większości chorych pozwala uzyskać efekt paliatywny. W przypadku nowotworów receptoro-ujemnych, związanych z opor-

nością na hormonoterapię, leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Przez wiele lat w zaawansowanym raku piersi najczęściej stosowano schematy chemioterapii, stanowiące modyfikację 5-lekowego zestawu Coopera – CMFVP (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednizon), CMFP lub CMF. Obecnie częściej stosowane są schematy zawierające antracykliny – doksorubicynę (DOX) lub epirubicynę (EPI). DOX, od czasu jej wprowadzenia do leczenia na początku lat 1970, jest uważana za jeden z najbardziej skutecznych pojedynczych cytostatyków w leczeniu rozsiałego raka piersi. Schematy zawierające DOX, np. FAC (5-fluorouracyl, DOX i cyklofosfamid), pozwalają uzyskać 50-80% obiektywnych odpowiedzi i medianę czasu przeżycia w granicach 16-20 miesięcy [1]. Nieco gorsze wyniki uzyskuje się u chorych, które wcześniej otrzymały chemioterapię w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego [1, 2]. Stosowane obecnie standar-

dowe schematy chemioterapii wykazują podobną skuteczność. W tej sytuacji w wyborze jednego z nich uwzględnia się m.in. rodzaj wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny, czas od jej ukończenia, przeciwwskazania do stosowania poszczególnych leków oraz koszt leczenia.

Ostatnio w leczeniu zaawansowanego raka piersi coraz częściej stosowane są leki taksanowe: paklitaksel (PXL), pierwotnie wyizolowany z kory cisu *Taxus brevifolia*, oraz jego pochodna, docetaksel (DXL). Badania kliniczne II fazy wykazały względnie dużą aktywność taksanów w leczeniu pierwszorazowym, ale także w 2. i 3. linii leczenia u chorych, wykazujących oporność na antracykliny; w grupie tej uzyskiwano 20-33% odpowiedzi [3-5]. Jest to szczególnie istotne, albowiem możliwości leczenia chemicznego chorych, u których wcześniej stosowano antracykliny, są ograniczone z powodu podobnych mechanizmów oporności na większość konwencjonalnych schematów.

Przedmiotem niniejszego przeglądu jest wartość leków taksanowych w chemioterapii pierwszorazowej zaawansowanego raka piersi i u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu chemicznym.

## Taksany w monoterapii

### Paklitaksel

W badaniach II fazy wykazano znaczącą skuteczność PXL, stosowanego w monoterapii rozsianego raka piersi. Przy dawkach zawartych w granicach od 175 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 3-godzinny do 250 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 24-godzinnym obserwowano odpowiedź u 32-62% chorych, w tym także u kobiet z niepowodzeniem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami [4-6].

Przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne, porównujące skuteczność różnych dawek PXL, podawanego w 3-godzinnym wlewie dożylnym u chorych w pierwszej lub drugiej linii leczenia rozsianego raka piersi [7, 8]. Odpowiedź obserwowano u 21-29% chorych, niezależnie od uprzednio stwierdzonej oporności na antracykliny. Mediana czasu przeżycia wynosiła 9,8-11,9 miesięcy, a mediana czasu do niepowodzenia leczenia – 3,8-4,8 miesięcy. Winner i wsp. [7] obserwowali zależność pomiędzy dawką PXL a czasem do niepowodzenia leczenia (mediana 4,8 miesięcy przy dawce PXL 250 mg/m<sup>2</sup>, 4,1 miesięcy przy 210 mg/m<sup>2</sup> i 3,8 miesięcy przy 175 mg/m<sup>2</sup>; p=0,03). Podwyższenie dawki nie miało jednak wpływu na całkowity czas przeżycia oraz odpowiedź na leczenie. Podobnie w badaniu Nabholtza i wsp. (8) wyższa dawka PXL (175 mg/m<sup>2</sup>) pozwoliła uzyskać wydłużenie czasu do progresji choroby (mediana odpowiednio 4,2 miesiące, w porównaniu do 3,0 miesięcy przy dawce 135 mg/m<sup>2</sup>; p=0,027), ale różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie i całkowitego czasu przeżycia były nieznamienne.

Dotychczas ukazały się wyniki dwóch badań randomizowanych, w których chore z rozsianym rakiem piersi losowo przydzielano do pierwszorazowego leczenia z udziałem PXL lub DOX (Tab. I). Porównanie wyników

tych badań jest trudne ze względu na zastosowanie w nich innych dawek i różny sposób podawania ocenianych leków. W badaniu American Intergroup [9], obejmującym 739 chorych, spośród których 31% otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą, nie obserwowano różnic pomiędzy skutecznością PXL, podawanego w dawce 175 mg/m<sup>2</sup>/24h i DOX 60 mg/m<sup>2</sup> w zakresie zarówno odsetka odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 33% i 34%), jak i mediany czasu do progresji choroby (odpowiednio 5,9 i 6,2 miesięcy). Nie stwierdzono także różnicy w całkowitym czasie przeżycia (mediana odpowiednio 22,1 i 20,1 miesięcy w grupach otrzymujących PXL i DOX). W badaniu EORTC obejmującym 331 chorych, spośród których 32% otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą z udziałem związków alkilujących, PXL podawano w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>/3h, a DOX – 75 mg/m<sup>2</sup> [10]. Obserwowano znacząco wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z DOX (41% w porównaniu z 25% u chorych leczonych PXL, p=0,003) oraz niemal dwukrotnie dłuższy czas do nawrotu choroby (odpowiednio 7,5 i 3,9 miesięcy, p<0,001), jednak bez znaczącej różnicy w zakresie całkowitego czasu przeżycia (mediana odpowiednio 18,3 i 15,6 miesięcy).

W badaniu Bishopa i wsp. [11] porównywano skuteczność PXL (200 mg/m<sup>2</sup>/3h) i schematu CMFVP w pierwszorazowej chemioterapii chorych na rozsianego raka piersi. Leczenie PXL było mniej toksyczne, a ponadto w analizie wieloczynnikowej – związane ze znamienym wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia (mediana 17,3 miesięcy w porównaniu z 13,9 miesięcy w grupie CMFVP, p=0,025), natomiast odsetek i czas trwania odpowiedzi na leczenie były w obu grupach podobne.

### Docetaksel

W badaniach II fazy wykazano wysoką skuteczność DXL u chorych na zaawansowanego raka piersi. W pierwszej linii leczenia chorych na rozsianego raka piersi obserwowano 40-52% i 63-68% odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek odpowiednio: 75 i 100 mg/m<sup>2</sup> [12, 13]. U chorych leczonych wcześniej antracyklinami uzyskiwano 33-35% odpowiedzi [14, 15].

W jedynym badaniu III fazy porównywano DXL (100 mg/m<sup>2</sup>) z DOX (75 mg/m<sup>2</sup>) podawanymi co 3 tygodnie u chorych, które otrzymywały uprzednio chemioterapię z udziałem leków alkilujących [16]. Leczenie DXL związane było ze znacząco wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 48% i 33%, p=0,008). Udział odpowiedzi na leczenie DXL u chorych opornych i nie wykazujących oporności na uprzednio zastosowane leczenie CMF był podobny (odpowiednio: 47% i 48%), w odróżnieniu od DOX (odpowiednio 25% i 43%). Mediana czasu do progresji choroby była nieznamiennie dłuższa przy użyciu DXL, nie obserwowano natomiast różnicy w całkowitym czasie przeżycia.

Skuteczność DXL (w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>, co trzy tygodnie) porównywano z dwulekowym schematem, zawierającym mitomycynę C i winblastynę, u chorych na rozsianego raka piersi, u których doszło do progresji po wcze-

Tab. I. Badania randomizowane z udziałem taksanów w leczeniu rozlanego raka piersi

Badanie (poz. piśm.)	Leczenie	Liczba chorych	Ramię badane (dawka, mg/m <sup>2</sup> )	Ramię kontrolne (dawka, mg/m <sup>2</sup> )	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	Mediana czasu do nawrotu (miesiące)	Odstetek odpowiedzi
<b>Paklitaxel</b>							
W monoterapii American Intergroup [9]	1. linia	739	AT (50/150)	T (175/24h), A (60)	22,4 vs 22,2 i 20,1; NS	8 vs 5,9 i 6,2; p=0,003 dla A vs A+T i p=0,009 dla T vs A+T	46% vs 33% i 34%; p=0,007 dla A vs A+T i p=0,004 dla T vs A+T
EORTC [10]	1. linia	331	T (200/3h)	A (75)	15,6 vs 18,3; p=0,38	3,9 vs 7,5; p<0,001	25% vs 41%; p=0,003
Bishop i wsp. [11]	1. linia	209	T (200/3h)	CMFP (100/40/600/40)	17,3 vs 13,9; p=0,025	5,3 vs 6,4; p=0,25	29% vs 35%; p=0,37
<b>W chemioterapii wielolekowej</b>							
UKCCCR [26]	1. linia	705	ET (75/200/3h)	EC (75/600)	13,7 vs 13,8; p=0,92	6,5 vs 6,7; p=0,72	67% vs 56%
AGO [22]	1. linia	560	ET (60/175/3h)	EC (60/600)	18,3 vs 22; NS	9,8 vs 8; p=0,0075	46% vs 41%; NS
EORTC [24]	1. linia	270	AT (60/175/3h)	AC (60/600)	20,6 vs 20,5; p=0,49	5,9 vs 6,0; p=0,65	58% vs 54%; p=0,51
Jassem i wsp. [23]	1. linia	267	AT (50/220/3h)	FAC (500/50/500)	23,3 vs 18,3; p=0,013	8,3 vs 6,2; p=0,034	68% vs 55%; p=0,032
<b>Docetaxel</b>							
W monoterapii Chan i wsp. [16]	1. i 2. linia	326	DXL (100)	A (75)	15 vs 14; NS	6,5 vs 5,2; NS	48% vs 33%; p=0,008
Nabholtz i wsp. [15]	2. linia	392	DXL (100)	MV (12/6)	11,4 vs 8,7; p=0,0097	4,7 vs 2,7; p=0,001	30% vs 12%; p<0,0001
<b>W chemioterapii wielolekowej</b>							
Boneterre i wsp. [31]	1. linia	141	ET (75/75)	FEC (500/75/500)	DN	8,4 vs 7,4; NS	65% vs 37%
Nabholtz i wsp. [32]	1. linia	429	AT (50/75)	AC (60/600)	NS	9,3 vs 8,0; p=0,015	60% vs 47%; p=0,008
Mackey i wsp. [33]	1. linia	484	TAC (75/50/500)	FAC (500/50/500)	21 vs 22; p=0,93	7,2 vs 6,7; p=0,51	55% vs 44%; p=0,02

Skróty: EORTC – European Organization for the Research and Treatment of Cancer; AGO – Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; UKCCCR – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research; A – doksorubicyna; T – paklitaxel lub docetaxel; E – eprubicyna; F – 5-fluorouracyl; C – cyklofosfamid; M – metotreksat; P – prednizon; M – mitomycyna C; V – winblastyna; NS – statystycznie nieznamienne; DN – dane niedostępne

śniejszym leczeniu z udziałem schematów zawierających antracykliny [15]. W grupie chorych otrzymujących DXL obserwowano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 33% i 12%,  $p < 0,0001$ ). W ramieniu tym dłuższy był także czas do progresji choroby (mediana odpowiednio 19 i 11 tygodni,  $p = 0,001$ ), czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 16 i 10 tygodni,  $p = 0,0003$ ) oraz całkowity czas przeżycia (mediana 11,4 i 8,7 miesięcy,  $p = 0,0097$ ). W ramieniu DXL korzystniejszy był również profil toksyczności.

### Taksany w chemioterapii wielolekowej

Taksany i antracykliny wykazują odmienny mechanizm działania przeciwnowotworowego. Taksany wiążą się z tubuliną, zapoczątkowując tworzenie się mikrotubul, a następnie hamują ich depolimeryzację. Ponadto leki te wywierają wpływ na inne procesy biologiczne: pobudzają apoptozę oraz hamują angiogenezę, ruchliwość komórek i wytwarzanie metaloproteinaz, co może dodatkowo zwiększać ich aktywność przeciwnowotworową [17]. Z kolei antracykliny hamują topoizomerazę II, co prowadzi do wzmożonego uszkodzenia DNA. Ponieważ równocześnie te dwie grupy leków należą do najbardziej aktywnych w leczeniu zaawansowanego raka piersi, wykazują względny brak oporności krzyżowej oraz częściowo odmienny profil toksyczności, podjęto próby ich kojarzenia.

### Paklitaksel

Kombinacje PXL z DOX lub EPI w pierwszorazowym leczeniu rozlanego raka piersi oceniano w kilku badaniach klinicznych I i II fazy. Obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi – w granicach 66-94%, w tym 18-41% całkowitych remisji [18-21]. W badaniach tych PXL podawano w 3-godzinym wlewie dożylnym, po upływie 15-30 minut od podania krótkotrwałego wlewu dożylnego DOX.

Dotychczas przedstawiono wyniki 4 badań randomizowanych, porównujących PXL w skojarzeniu z DOX lub EPI ze standardowymi schematami (AC, EC, FAC). W badaniach tych PXL podawano w 3-godzinym wlewie, w dawce 175, 200 lub 220 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tygodnie. W poszczególnych badaniach obserwowano 46-68% odpowiedzi na leczenie; mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,4-9,8 miesięcy, a mediana całkowitego czasu przeżycia 13,7-23,3 miesięcy. Większą aktywność schematu zawierającego PXL wykazano w 2 badaniach. W niemieckim badaniu AGO [22] u chorych leczonych schematem ET uzyskano dłuższy czas do progresji choroby (mediana 9,8 w porównaniu do 8,0 miesięcy w ramieniu EC,  $p = 0,0075$  Pet-Wilcoxon,  $p = 0,08$  logrank). W badaniu środkowoeuropejskim uzyskano natomiast zarówno wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 68% i 55%,  $p = 0,032$ ), jak i wydłużenie czasu do progresji choroby (odpowiednio 8,3 i 6,2 miesięcy,  $p = 0,034$ ) [23]. Co ważniejsze, mediana całkowitego czasu przeżycia w ramieniu AT była o 5 miesięcy dłuższa niż w ramieniu FAC (odpowiednio 23,3 i 18,3 miesięcy,  $p = 0,013$ ). Przewagę schematu AT nad FAC potwierdzono w analizie wielo-

czynnikowej. Jest to dotychczas jedyne badanie randomizowane, dotyczące rozlanego raka piersi, w którym zastosowanie schematu zawierającego taksany, związane było z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia, w porównaniu do standardowego schematu wielolekowego, opartego na antracyklinach.

W podobnym badaniu EORTC, porównującym schematy AT i AC, zarówno mediana czasu do progresji choroby, jak i mediana czasu przeżycia były w obu grupach chorych niemal identyczne [24]. W ramieniu kontrolnym uzyskany efekt leczenia był gorszy od spodziewanego, co można wytłumaczyć wyjściowo złymi czynnikami rokowniczymi (zajęcie narządów mięszsowych u ponad 80% chorych, przerzuty do ponad 3 narządów u 25%). Jednakże w ramieniu zawierającym PXL czas do nawrotu choroby był znacznie krótszy od spodziewanego, co było najprawdopodobniej spowodowane niewystarczającą intensywnością leczenia, zarówno w odniesieniu do DOX, jak i PXL. Względna intensywność dawki DOX i PXL ponad 90% uzyskano odpowiednio u zaledwie 54% i 60% chorych. Średnia względna intensywność dawki DOX stopniowo obniżała się, począwszy od 2. kursu chemioterapii i spadła poniżej 80% w 5. cyklu. W ramieniu AT częściej konieczne było obniżenie dawek leków (49% w porównaniu do 27% w grupie AC). Także mediana skumulowanej dawki DOX w ramieniu AT była niższa, niż w ramieniu AC (odpowiednio 299 i 353 mg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,0014$ ). Wcześniej wykazano, że podawanie suboptymalnych dawek antracyklin znacząco pogarsza wyniki leczenia raka piersi [25].

Głównymi różnicami pomiędzy badaniem środkowoeuropejskim [23] i badaniem EORTC [23] był odstęp pomiędzy podaniem DOX a PXL (odpowiednio 24 godziny i 30 minut), liczba cykli chemioterapii (odpowiednio 8 i 6) oraz wyższa dawka PXL (odpowiednio 220 mg/m<sup>2</sup> i 175 mg/m<sup>2</sup>). Czasowe rozdzielanie podania DOX i PXL w badaniu środkowoeuropejskim pozwoliło zmniejszyć wpływ, jaki PXL wywiera na farmakokinetykę DOX (zagadnienie to omówiono w dalszej części pracy), a tym samym zmniejszyć toksyczność leczenia. W konsekwencji, w badaniu tym u 88% chorych w ramieniu AT uzyskano względną intensywność dawki ponad 90% (w porównaniu do 80% w ramieniu FAC). Z drugiej strony dotychczas nie udowodniono, by u chorych na zaawansowanego raka piersi zastosowanie PXL w dawce wyższej niż 175 mg/m<sup>2</sup> wiązało się ze zwiększeniem skuteczności leczenia [7].

W dwóch randomizowanych badaniach [22, 26], w obu porównywanych grupach chorych, w miejsce DOX zastosowano EPI. W badaniach tych porównywano schematy EPI + PXL i EPI + cyklofosfamid (CTX). Pomimo objęcia tymi badaniami dużych grup chorych (AGO: 560, UKCCCR: 750), nie wykazano w nich wyższości schematów zawierających PXL nad standardowymi. W badaniu UKCCCR, zarówno czas do progresji choroby (mediana odpowiednio 6,5 i 6,7 miesięcy dla EPI + PXL i EPI + CTX), jak i odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 67% i 56%) były podobne jak w innych badaniach. Równocześnie w badaniu tym, mimo wysokich dawek PXL i EPI (odpowiednio 200 mg/m<sup>2</sup> i 75 mg/m<sup>2</sup>), obserwowano

względnie krótki czas przeżycia, zarówno w ramieniu badanym (mediana 13,7 miesięcy), jak i kontrolnym (13,8 miesięcy), przy odsetkach odpowiedzi podobnych do uzyskanych w innych badaniach. Wyniki te można częściowo tłumaczyć występowaniem wyjściowo niekorzystnych czynników rokowniczych (przerzuty do narządów mięszkowych u 90% chorych), jak też faktem, że tylko 70% chorych w obu ramiach otrzymało zaplanowane 6 cykli chemioterapii.

### Docetaksel

W badaniach II fazy, w których DXL podawano w pierwszej linii leczenia rozlanego raka piersi, w połączeniu z DOX lub EPI, obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi (69-87%) [27-30]. W badaniach tych DXL podawany był zazwyczaj w 1-godzinym wlewie dożylnym w dawkach 60-100 mg/m<sup>2</sup>.

W trzech badaniach randomizowanych porównywano schematy zawierające DXL ze standardowymi schematami zawierającymi antracykliny w pierwszorazowej chemioterapii chorych na rozlanego raka piersi [31-33]. W dwóch z nich DXL kojarzono z DOX: Nabholtz i wsp. [32] porównywali schemat AT (w dawkach odpowiednio 50 mg/m<sup>2</sup> i 75 mg/m<sup>2</sup>) z AC (60 mg/m<sup>2</sup> i 600 mg/m<sup>2</sup>), natomiast Mackey i wsp. [33] oceniali skuteczność TAC (75/50/500 mg/m<sup>2</sup>) i FAC (500/50/500 mg/m<sup>2</sup>). W trzecim badaniu DXL (75 mg/m<sup>2</sup>) skojarzono z EPI (75 mg/m<sup>2</sup>), a ramię kontrolne stanowił schemat FEC (EPI 75 mg/m<sup>2</sup>) [31]. Mimo niekorzystnych czynników rokowniczych u kobiet włączonych do tych badań (zajęcie narządów mięszkowych u 63-71%, przerzuty w 3 i więcej narządach u 36-48%, wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca u 33-42%), odsetek odpowiedzi na leczenie z udziałem DXL był wysoki 55-65%. We wszystkich badaniach odsetek ten był znamienne wyższy niż w ramieniu kontrolnym. Obserwowano także względnie długi czas do progresji choroby (mediana 7,2-9,3 miesięcy), jednakże tylko w badaniu Nabholtza i wsp. [32] był on znamienne dłuższy od stwierdzonego w ramieniu kontrolnym (mediana odpowiednio 9,3 i 8,0 miesięcy; p=0,015). Z drugiej strony, w żadnym z tych badań nie obserwowano znamiennego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia.

### Toksyczność schematów zawierających taksany

Jednym z głównych celów leczenia rozlanego raka piersi, obok wydłużenia całkowitego czasu przeżycia, jest zmniejszenie dolegliwości towarzyszących chorobie nowotworowej i poprawa jakości życia chorych. W tym kontekście ważnym kryterium oceny nowych schematów chemioterapii jest towarzysząca im toksyczność. Zagadnienie to jest szczególnie istotne przy kojarzeniu antracyklin i taksanów. Już w badaniach klinicznych II fazy, wysokim odsetkom odpowiedzi na leczenie (do 94%), pod wpływem schematu zawierającego DOX i PXL, towarzyszył względnie wysoki odsetek zastoinowej niewydolności serca [19]. W późniejszych badaniach wykazano, że ograniczając skumulowaną dawkę DOX do 360 mg/m<sup>2</sup>, można znacząco

zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności [34]. Inną możliwością jest wydłużenie odstępu czasowego pomiędzy podaniem DOX i PXL. Zmniejszenie kardiotoksyczności w wyniku zastosowania 16-godzinnej przerwy w podaniu obu leków obserwowano w badaniu II fazy [18], a założenie to znalazło potwierdzenie w omawianym wcześniej randomizowanym badaniu środkowoeuropejskim, w którym zastosowano 24-godzinny odstęp pomiędzy podaniem DOX i PXL [23]. Tak zmodyfikowany schemat był na ogół dobrze tolerowany i większość chorych otrzymała zaplanowane leczenie. Co szczególnie istotne, w grupie AT nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zastoinowej niewydolności serca, a obniżenie LVEF poniżej 50% występowało sporadycznie i z podobną częstością w obu grupach. Wyniki te wskazują, że przy zachowaniu jednodniowej przerwy w podawaniu obu leków, kardiotoksyczność AT jest porównywalna do obserwowanej przy stosowaniu standardowych schematów, zawierających antracykliny.

Najczęstszym objawem niepożądanym, towarzyszącym chemioterapii AT, jest toksyczność hematologiczna. W badaniu EORTC, porównującym schematy AT i AC [24], częstość występowania neutropenii w 4. stopniu była w obu grupach jednakowa (odpowiednio 89% i 81%), jednakże gorączkę neutropeniczną obserwowano częściej w ramieniu AT (p<0,001). Spowodowało to obniżenie dawek leków u 50% chorych w tym ramieniu (w porównaniu do 17% w ramieniu AC). Względna intensywność leczenia DOX powyżej 75% osiągnięto tylko u 78% chorych otrzymujących AT (w porównaniu z 93% w ramieniu AC), a względną intensywność dawki powyżej 90% – u 60% chorych. W ramieniu AT konieczne było zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w 32% cykli, u 49% chorych (w grupie AC, odpowiednio: 16% cykli i 27% chorych).

Neutropenia była także najczęściej obserwowaną toksycznością w pozostałych badaniach randomizowanych z udziałem PXL i DXL, w skojarzeniu zarówno z DOX, jak i EPI. Występowała ona u 68-94% chorych, przy czym udział gorączki neutropenicznej wynosił od 6 do 43% [22-24, 26, 31-33]. Dokładniejsza analiza dotychczas przeprowadzonych badań jest jednak utrudniona, ponieważ większość z nich jest tymczasem dostępna jedynie w formie streszczeń kongresowych. Znacząca mielo-toksyczność schematów zawierających PXL i DXL skłania do poszukiwania możliwości jej ograniczenia. Często stanowi ona bowiem przyczynę zmniejszenia intensywności dawki podawanych leków, a przez to obniżenia skuteczności leczenia. Porównanie równoczesnego i sekwencyjnego kojarzenia taksanów i antracyklin wskazuje na wyższą toksyczność hematologiczną tej pierwszej metody, przy dobrej skuteczności przeciwnowotworowej [21, 35]. Badanie porównujące naprzemienne i sekwencyjne stosowanie DXL i schematu FEC wykazało podobne nasilenie objawów niepożądanych, towarzyszące obu metodom [36].

Dużo uwagi poświęca się ostatnio zastosowaniu taksanów w rytmie cotygodniowym. Dotychczas przeprowadzone badania II i III fazy wykazały, że PXL podawany

w dawce 80-100 mg/m<sup>2</sup> co tydzień pozwala uzyskać porównywalną skuteczność i znacząco obniżyć częstość występowania oraz nasilenie toksyczności hematologicznej [37, 38]. W badaniach, w których PXL stosowano w monoterapii, neutropenię 4. stopnia obserwowano u kilku procent chorych [37, 38]. Podawanie PXL w niższych, cotygodniowych dawkach zmienia profil jego toksyczności. Toksycznością ograniczającą wysokość tygodniowej dawki tego leku do 100 mg/m<sup>2</sup> jest neuropatia obwodowa. Zwiększaniu dawki towarzyszy także, aczkolwiek w mniejszym stopniu, narastająca mielotoksyczność. Obiecujące wydają się być również wyniki badań z zastosowaniem DXL w schemacie cotygodniowym [39, 40]. Także i w tym przypadku częstsze podawanie leku w zmniejszonych dawkach (zalecana dawka 36-40 mg/m<sup>2</sup>) wiąże się ze zmianą profilu jego toksyczności. Obserwuje się zmniejszenie częstości występowania ostrych toksyczności (neutropenia 4. stopnia występuje wyjątkowo), natomiast przy długotrwałym podawaniu leku częste jest zmęczenie i astenia. Nieco zaskakującym działaniem niepożądanym leku jest także nadmierne łzawienie, obserwowane u 5-50% chorych.

Poważnym problemem, związanym ze stosowaniem paklitakselu, jest neurotoksyczność, najczęściej w postaci neuropatii obwodowej. Objaw ten jest zależny od kumulacyjnej dawki leku. Przy zastosowaniu PXL w monoterapii neurotoksyczność w 3.-4. stopniu obserwuje się u 6-16% chorych, przy dawce nie przekraczającej 200 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. [7, 11, 38]. Występowanie tego niepożądanego działania zależy od zastosowanej dawki leku [7]. W badaniach oceniających PXL w schematach wielolekowych neurotoksyczność stwierdzano u 2-12% chorych [23, 24, 26]. Cotygodniowe podawanie PXL nie wydaje się zmniejszać częstości występowania tej toksyczności (8-11%) [37, 38].

Częstymi objawami niepożądanymi, związanymi z zastosowaniem DXL, są zmiany skórne o charakterze uczuleniowym, łysienie, zapalenie błony śluzowej żołądka oraz zespół zatrzymania płynów, przebiegający najczęściej pod postacią obrzęku stóp i/lub wysięków surowicznych. To ostatnie działanie niepożądane występuje u około połowy chorych i jest zależne od skumulowanej dawki leku. Jest ono przeważnie odwracalne, ustępuje po zakończeniu leczenia, a jego nasilenie zmniejsza się pod wpływem kortykosteroidów [40-42].

## Dawkowanie

Zagadnieniem, które nadal pozostawia wiele wątpliwości, jest dawka i czas trwania wlewu PXL, zarówno w monoterapii, jak i chemioterapii wielolekowej, a także odstęp, jaki powinien być zachowany pomiędzy podaniem DOX i PXL. Początkowe badania I i II fazy sugerowały, iż zwiększenie dawki PXL ponad 175 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii nie poprawia skuteczności, natomiast przyczynia się do zwiększenia toksyczności [5]. Wyniki te potwierdziło badanie randomizowane, w którym porównywano skuteczność i toksyczność PXL w dawkach 175, 210 i 250 mg/m<sup>2</sup>/3h [7]. Obserwowano nasilenie neurotoksyczności (zaburzenia czucia 3 stopnia) oraz toksyczności hematologicznej, przy braku różnicy w skuteczności mierzonej odsetkami od-

powiedzi i czasem przeżycia. Obserwowano jedynie granicznie znamiennej zależność pomiędzy dawką PXL, a czasem do progresji choroby. Natomiast zastosowanie dawek poniżej 175 mg/m<sup>2</sup> związane było ze znacznie niższą skutecznością leczenia [43], co mimo mniejszej toksyczności prowadziło do gorszej jakości życia chorych. Wydłużenie czasu wlewu PXL z 3 do 24 godzin, przy ustalonej dawce 250 mg/m<sup>2</sup>, związane było z wyższym odsetkiem odpowiedzi (48% w porównaniu z 36% we wlewie 3-godzinnym), jednak nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia oraz czas do progresji choroby [44].

Nieco inaczej przedstawia się dawkowanie PXL w skojarzeniu z antracyklinami. W badaniach I i II fazy leczeniu schematem zawierającym PXL i DOX towarzyszyła znaczna kardiotoksyczność [19], co sugerowało, że wzajemnemu wzmoczeniu efektu terapeutycznego towarzyszy także nasilenie działania toksycznego. Przeprowadzono badania farmakokinetyczne, mające wyjaśnić mechanizm wzajemnego oddziaływania pomiędzy DOX a PXL. Wykazano, że PXL zaburza farmakokinetykę DOX, wywołując nieliniowy rozkład stężenia w osoczu zarówno DOX, jak i jej głównego metabolitu (doksorubicinolu) [45]. Oddziaływanie to okazało się wysoce zależne od dawki PXL oraz od stężenia DOX. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tego efektu jest współzawodnictwo pomiędzy DOX a PXL w wydzielaniu z żółcią, w czym pośredniczy P-glikoproteina. Zjawisko to sugeruje, że nawet niewielkie zmiany w dawce, czasie trwania wlewu, czy odstępie pomiędzy podaniem DOX i PXL, mogą prowadzić do znaczących zmian farmakodynamicznych. Znalazło to potwierdzenie w badaniach klinicznych. Wzajemny wpływ obu leków obserwuje się zwłaszcza przy krótkim (15 minut) odstępie pomiędzy ich podaniem oraz przy względnie krótkim (3 godziny) wlewie PXL. Szczególnie istotne wydaje się więc wydłużenie odstępu pomiędzy podaniem DOX i PXL. Podanie PXL w 3-godzinnym wlewie dożylnym 16 godzin [18] lub 24 godzin [23] po iniekcji DOX, pomimo zastosowania wyższej dawki PXL (220 mg/m<sup>2</sup>), pozwala uniknąć znaczącej kardiotoksyczności (zagadnienie to omówiono w poprzednim rozdziale). W schematach zawierających PXL istotne jest także utrzymanie skumulowanej dawki DOX poniżej 360 mg/m<sup>2</sup>. W analizie obejmującej ponad 922 chore wykazano, że zachowanie tej granicy pozwala znacznie obniżyć ryzyko kardiotoksyczności [34].

W przeciwieństwie do połączenia DOX i PXL, schemat DOX i DXL, a także skojarzenie PXL i EPI u chorych z rozsiałym rakiem piersi nie jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia kardiotoksyczności. Jednak w przypadku tej ostatniej kombinacji leków wykazano, że maksymalna pojedyncza dawka PXL nie powinna przekraczać 200 mg/m<sup>2</sup> (przy dawce EPI 90 mg/m<sup>2</sup>), co wynika z narastającego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej [20]. Istotne wydaje się także zachowanie kolejności podania EPI przed PXL, ze względu na nasiloną toksyczność hematologiczną przy zastosowaniu odwrotnej kolejności [45]. Obecnie przedmiotem badań klinicznych są inne schematy podawania PXL: omówione wcześniej wlewy cotygodniowe oraz przedłużone (96 godzin) wlewy

zmniejszonych (120-140 mg/m<sup>2</sup>) dawek. Wstępne doniesienia wskazują, że te zmodyfikowane schematy są bezpieczne i związane wysokim wskaźnikiem terapeutycznym [46-48].

Przedmiotem badań był także optymalny schemat dawkowania DXL w monoterapii oraz w połączeniu z DOX. W badaniach II fazy w monoterapii pierwszego rzutu w rozsiałym raku piersi wykazano większą aktywność przeciwnowotworową dawki 100 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tyg., w porównaniu z 75 mg/m<sup>2</sup>. W kilku badaniach randomizowanych (12,13) oceniano skuteczność i tolerancję różnych kombinacji DXL i DOX. Nie wykazano różnic w zakresie odsetka uzyskanych odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi na leczenie pomiędzy schematami, w których DXL i DOX podawano na przemian, sekwencyjnie lub równocześnie [21, 35]. Stwierdzono jednak, że równoczesne stosowanie obu leków związane było z większą toksycznością (głównie hematologiczną).

### Podsumowanie

Przeprowadzone badania kliniczne II i III fazy wskazują, że preparaty taksanowe stanowią wartościowe uzupełnienie dotychczasowych metod systemowego leczenia rozsianego raka piersi. W niektórych badaniach randomizowanych schematy z udziałem tych leków wykazywały wyższą aktywność od dotychczas stosowanych. Istotnym ograniczeniem w leczeniu taksanami jest jednak ich względnie wysoka toksyczność, szczególnie w przypadku kojarzenia tych leków z antrakcyklinami. Ma to szczególne znaczenie u chorych na zaawansowanego raka piersi, u których łagodzenie dolegliwości jest jednym z głównych celów leczenia. Znacznie wyższy jest także koszt leczenia z udziałem taksanów. Ponieważ równocześnie wyniki badań randomizowanych, oceniających skuteczność taksanów, nie są jednoznaczne, nie ma tymczasem uzasadnienia dla rutynowego stosowania tych leków w pierwszorazowej chemioterapii zaawansowanego raka piersi. Schematy zawierające leki taksanowe są natomiast szczególnie użyteczne u chorych leczonych wcześniej antrakcyklinami. Prowadzona obecnie przez Grupę Raka Piersi EORTC metaanaliza wszystkich randomizowanych badań klinicznych z udziałem taksanów u chorych na rozsianego raka piersi pozwoli ustalić, czy schematy zawierające te leki są skuteczniejsze od dotychczas stosowanych. Istotną będzie także analiza wyników w poszczególnych podgrupach chorych, na przykład z zajęciem narządów mięszo- wych. Być może pozwoli ona wskazać kategorie chorych, u których pierwszorazowe leczenie taksanami powinno być postępowaniem z wyboru. Duże oczekiwania towarzyszą także badaniom nad nowymi markerami biologicznymi raka piersi, zwłaszcza wykorzystującymi techniki molekularne. Oczekuje się, że w przyszłości pozwolą one na indywidualny dobór schematu leczenia i w efekcie przyczynią się do poprawy jego skuteczności. Przykładem takich poszukiwań jest realizowane obecnie przez Grupę Raka Piersi EORTC badanie nr 10994. Porównuje ono, u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, standardowy schemat FEC ze schematem zawierającym

DXL (ET), z równoczesną oceną obecności mutacji genu *P53* w komórkach nowotworowych. Zakłada się, że w przypadku obecności mutacji tego genu bardziej skuteczny może okazać się schemat ET, ponieważ apoptoza komórek nowotworowych w wyniku leczenia taksanami, w odróżnieniu od apoptozy pod wpływem antrakcyklin, nie wymaga obecności normalnego („dzikiego”) genu *P53*. Nowe perspektywy indywidualnego doboru schematów chemioterapii stwarza także szybko rozwijająca się technologia mikromacierzy DNA.

Nadal niezadowolające wyniki leczenia rozsianego raka piersi zmuszają do poszukiwania nowych leków i nowych schematów leczenia. Prowadzone są badania oceniające skuteczność kojarzenia taksanów z kolejnymi cytostatykami, np. gemcytabiną, pochodnymi platyny lub winorelbina [49-53], a także intensyfikacji leczenia przy zastosowaniu cytokin pobudzających kolonizację komórek szpiku [51, 54]. U chorych wykazujących nadekspresję lub amplifikację genu *HER2* kojarzy się także chemioterapię zawierającą taksany z trastuzumabem, monoklonalnym przeciwciałem przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [55, 56].

**Prof. dr hab. med. Jacek Jassem**  
Klinika Onkologii i Radioterapii AMG  
81-211 Gdańsk  
ul. Dębinki 7  
e-mail: jjassem@amg.gda.pl

### Piśmiennictwo

- Hortobagyi GN. Drug therapy: treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998; 339: 974-84.
- Henderson JC, Allegra JC, Woodcock T i wsp. Randomized trial comparing mitoxantrone with DOX in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 560-71.
- Seidman AD, Reichman BS, Crown JP i wsp. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1152-59.
- Seidman AD, Tiersten A, Hudis C i wsp. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2575-81.
- Gianni L, Munzone E, Capri G i wsp. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1169-75.
- Reichman BS, Seidman AD, Crown JP i wsp. Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1943-51.
- Winer E, Berry D, Duggan D i wsp. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer – results from CALBG 9342. *Proc ASCO* 1998; 17: 101a (abstrakt).
- Nabholtz JM, Gelmon K, Bontenbal M i wsp. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1858-67.
- Sledge GW Jr, Neuberger D, Ingle J i wsp. Phase II trial of doxorubicin (A) vs. paclitaxel (T) vs. doxorubicin + paclitaxel (A+T) as first line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. *Proc ASCO* 1997; 16: 1a (abstrakt).
- Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P i wsp. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-33.

11. 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.
12. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP i wsp. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 422-28.
13. Dieras V, Chevalier B, Kerbrat P i wsp. A multicenter phase II study of docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> as first line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996; 74: 650-56.
14. Ando M, Watanabe T, Nagata K i wsp. Efficacy of docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> in patients with metastatic breast cancer according to the status of anhracycline resistance. *J Clin Oncol* 2001; 19: 336-342.
15. 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.
16. Chan S, Friedrichs K, Noel D i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54.16.
17. Taxanes: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. *Toxicol* 2001; 39: 175-85.
18. Amadori D, Frassinetti GL, Zoli W i wsp. Doxorubicin and paclitaxel (sequential combination) in the treatment of advanced breast cancer. *Oncology* 1997; 11: 30-3.
19. Gianni L, Munzone E, Capri G i wsp. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2688-99.
20. Conte PF, Baldini E, Gennari A i wsp. Dose-finding study and pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel over 3 hours: a regimen with high activity and low cardiotoxicity in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2510-17.
21. Grasselli G, Viganò L, Capri G i wsp. Clinical and pharmacologic study of the epirubicin and paclitaxel combination in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2222-31.
22. 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* 200; 19: 73a (abstrakt).
23. Jassem J, Pieńkowski T, Pluzanska 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.
24. Biganzoli L, Cufer T, Bruning R i wsp. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-21.
25. Biganzoli L, Piccart MJ: The bigger better? Or what we know and what we still need to learn about anthracycline dose per course, dose intensity and cumulative dose in the treatment of breast cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 1177-82.
26. Carmichael J. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) versus epirubicin and Taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2001; 20: 22a (abstrakt).
27. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L i wsp. V. High-dose epirubicin plus docetaxel at standard dose with lenograstim support as first-line therapy in advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 138-42.
28. Viens P, Roche H, Kerbrat P i wsp. Epirubicin-docetaxel combination in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: final results of a dose-finding and efficacy study. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 328-35.
29. Muthalib A, Dawis I, Prayogo N i wsp. Preliminary results of multicenter phase II trial of docetaxel (Taxotere) in combination with doxorubicin as first line chemotherapy in Indonesian patients with advanced or metastatic breast cancer. *Jap J Cancer Chem* 2000; 27: 498-504.
30. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M i wsp. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 314-32.
31. 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).
32. Nabholz J-M, Falkson G, Campos D i wsp. A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc ASCO* 1999; 18: 127a (abstrakt).
33. 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).
34. Gianni L, Dombenowsky P, Sledge G i wsp. Cardiac function following combination therapy with Taxol (T) and doxorubicin (A) for advanced breast cancer (ABC). *Proc ASCO* 1998; 17: 115a (abstrakt).
35. Fountzilas G, Papadimitriou Ch, Dafni U i wsp. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first line chemotherapy in advanced breast cancer: a randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2232-39.
36. Spielmann M, Tubiana-Hulin M, Namer M i wsp. Alternating and sequential administration of docetaxel with fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide have similar safety profiles for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:692-97.1.
37. Sideman AD, Hades CA, Albanel J i wsp. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3353-61.
38. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH i wsp. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4216-33.
39. Burstein HJ, Manola J, Younger J i wsp. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1212-19.
40. Hainsworth JD, Buris HA, Yardley DA i wsp. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3500-5.
41. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH i wsp. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4216-23.
42. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R i wsp. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3149-55.
43. Nabholz J-M, Gelmon K, Bontenbal M i wsp. Multicenter, randomised comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1858-67.
44. Mamounas E, Brown A, Smith R i wsp. Effect of Taxol intravenous infusion in advanced breast cancer (ABC): results from NSABP B-26 trial comparing 3- and 24-hour infusion of high-dose Taxol. *Proc ASCO* 1998; 17: 389a (abstrakt).
45. Gianni L, Viganò L, Locatelli A i wsp. Human pharmacokinetic characterization and in vivo study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1906-15.
46. Venturini M, Lunardi G, Del Mastro L i wsp. Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2116-25.
47. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J i wsp. Dose-dense therapy with weekly paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3353-61.
48. Seidman AD, Hochhouser D, Gollub M i wsp. Ninety-six-hour paclitaxel infusions after progression during short time taxane exposure: a phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1877-84.
49. Zielinski C, Beslija S, Cervek J i wsp. Gemcytabine/epirubicin/paclitaxel (GET) vs. 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as first line treatment in metastatic breast cancer: interim toxicity analysis of a randomised, multicenter phase III trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Proc ASCO* 2001; 20: 53b (abstrakt).
50. Loesch D, Robert N, Asmar L i wsp. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 18: 3857-64.
51. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P i wsp. Cisplatin-epirubicin-paclitaxel weekly administration with G-CSF support in advanced breast cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 87-9.
52. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ i wsp. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 124-31.
53. Kornek GV, Ulrich-Pur H, Penz M i wsp. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2001; 19: 621-7.
54. Sparano JA, O'Neill A, Schaefer PL i wsp. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1196. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2369-77.



55. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ i wsp. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
56. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. 56. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.

*Paper received: 21 October 2002*

*Accepted: 10 January 2003*