

## **ULOGA TAKSANA U KEMOTERAPIJI RAKA DOJKE: IMA LI NOVOSTI NAKON 15-GODIŠNJEG ISKUSTVA?**

### **THE ROLE OF TAXANES IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY: WHAT'S NEW 15 YEARS AFTER?**

DAVORIN HERCEG, DAMIR VRBANEC\*

**Deskriptori:** Tumori dojke – farmakoterapija, patologija, mortalitet; Taksoidi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Paklitaksel – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi, biljni – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska upotreba

**Sažetak.** U zadnjem desetljeću taksani se dokazuju kao vodeći citostatici u liječenju karcinoma dojke. U prvoj liniji kemoterapije metastatske bolesti taksani se kombiniraju s drugim citostaticima, premda zasad nema dovoljno dokaza, koji bi potvrdili prednost taksanskih kombinacija u usporedbi sa slijedom (sekvencijom) taksana i drugih citostatika. Više je primjera uspješnih kombinacija taksana s drugim citostaticima: antraciklinima, kapecitabinom, gemcitabinom. Zasad nema dovoljno podataka koji bi odredili neku taksansku kombinaciju kao optimalni izbor. Taksani su također temelj adjuvantnog liječenja ranog karcinoma dojke. Dosad su se uglavnom primjenjivali kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha. Rezultati nedavno objavljenih metaanaliza pokazuju da uspjeh adjuvantne kemoterapije temeljene na taksanima ne ovisi o broju pozitivnih limfnih čvorova, niti o estrogenskom receptorskom statusu. Zasad nema dokazane razlike u efikasnosti između nekog od taksana. Paklitaksel je više ovisan o načinu primjene, ima bolje rezultate u tjednoj primjeni, dok je za docetaksel uobičajena trotjedna primjena. Ciljana terapija trastuzumabom u kombinaciji s taksanima poboljšava preživljenje kako kod rane tako i kod metastatske bolesti.

**Descriptors:** Breast neoplasms – drug therapy, pathology, mortality; Taxoids – therapeutic use, administration and dosage; Paclitaxel – therapeutic use, administration and dosage; Antineoplastic agents, phytogetic – therapeutic use, administration and dosage; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use

**Summary.** Taxanes were established as leading drugs in chemotherapy of breast cancer. In the first line chemotherapy of advanced disease taxanes were combined with other cytostatics. Taxane-based combinations in comparison with taxanes in sequential use were observed. There was insufficient evidence to discriminate in favour of taxane-based combinations. In randomized studies several of taxane-based combinations were tested: taxanes with anthracyclines, capecitabine and gemcitabine. There is no evidence data to prefer any taxane combination to another. Taxanes became fundamental in the adjuvant setting of node positive breast cancer patients. The results of recent meta-analysis were not influenced by the number of axillary metastases or by estrogen receptor expression. At this time there is no data to support the superiority of any particular taxane. Paclitaxel is treatment schedule dependent, because its weekly administration setting may result in better treatment outcome. Docetaxel may be more effective if given every 3 weeks rather than weekly. Targeted therapy in combination with taxanes improves survival rate in adjuvant setting as in advanced disease.

Liječ Vjesn 2009;131:133–141

U većini zemalja Zapadne Europe i SAD-u posljednjih je dvadesetak godina došlo do pada smrtnosti od karcinoma dojke usprkos porastu incidencije. Razlozi za to su ne samo bolja dijagnostika, odnosno rano otkrivanje karcinoma dojke, već se navedeni rezultati mogu pripisati i sve uspješnijoj terapiji. Svjedoci smo također ubrzanog napretka u sistemskom liječenju ranog karcinoma dojke zahvaljujući kemoterapiji, hormonskoj terapiji te ciljanoj terapiji.

Primjena adjuvantne kemoterapije karcinoma dojke ili liječenje ranog karcinoma dojke započelo je kasnih 60-ih i početkom 70-ih godina. Brojne su velike randomizirane studije analizirale različite lijekove, njihove kombinacije i različite duljine njihove primjene. U Oxfordu je 1985. god. ustanovljena EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Zaslugom EBCTCG-a u petogodišnjim razmacima možemo pratiti zbirne rezultate u metaanalizama te imamo pouzdaniju procjenu relativne i apsolutne koristi primijenjene terapije. U posljednjoj je objavljenoj me-

taanalizi EBCTCG-a iz 2005. god. nakon 15 god. praćenja<sup>1</sup> analizirana adjuvantna polikemoterapija (CMF; ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluoruracil, FAC; 5-fluoruracil, doksorubicin, ciklofosfamid, FEC; 5-fluoruracil, epirubicin, ciklofosfamid) na temelju 194-ju studija i uzorku 194 000 bolesnica. Pokazalo se za rani karcinom dojke da se primjenom polikemoterapije, koja sadržava antracikline (protokoli FAC i FEC) rizik od smrti zbog karcinoma dojke smanjio za 38% za bolesnice mlađe od 50 god., a 20% za one u dobnoj skupini između 50 i 69 godina. Uspjeh kemoterapije postiže se neovisno o hormonskom statusu te sukladno tomu rezul-

\* **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (Davorin Herceg, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Herceg, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb  
Primljeno 10. kolovoza 2008., prihvaćeno 17. veljače 2009.

tati kemoterapije nisu ovisni o primjeni tamoksifena (antiestrogena, koji je do prije nekoliko godina bio standard u adjuvantnom liječenju hormonski ovisnog raka dojke). Usporedba antraciklinskih adjuvantnih protokola (FAC, FEC) i protokola bez antraciklina (CMF) nakon desetogodišnjeg praćenja pokazala je apsolutnu razliku od 4% u korist antraciklina kako za povrat bolesti tako i za smrtnost od karcinoma dojke. Na temelju tih rezultata antraciklinski utemeljena adjuvantna kemoterapija se od 1995. smatra zlatnim standardom za bolesnice mlađe od 70 god.

Za razliku od ranog karcinoma dojke, terapijske opcije kod metastatske bolesti nemaju još uvijek dovoljnu snagu dokaza (engl. level 1 evidence). Randomizirane kontrolirane studije su uglavnom orijentirane na prvu terapijsku liniju te ispituju dodatak nekog lijeka standardnim antraciklinski temeljenim kemoterapijskim kombinacijama citostatika.<sup>2</sup>

Primjena taksana u liječenju raka dojke počela je 90-ih godina prošlog stoljeća. Od tada su brojne studije provjeravale uspješnost taksana, prvo u uznapredovaloj bolesti, a potom i u adjuvantnoj primjeni. Taksani, paklitaksel i docetaksel, uzrokuju prekid staničnog ciklusa i apoptozu tumorskih stanica primarno djelujući na mikrotubularnu depolimerizaciju diobenog vretena, stoga ih zovu mikrotubularnim inhibitorima. Razlike između taksana docetaksela (Taxotere®) i paklitaksela (Taxol®) bile su poznate od samog otkrića. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je paklitaksel za kliničku primjenu 1992. godine u liječenju uznapredovalog raka jajnika, a 1994. godine u liječenju metastatskog raka dojke. Paklitaksel je prvotno bio izoliran iz kore pacifičke tise (*Taxus brevifolia*), dok je docetaksel sintetiziran nekoliko godina kasnije iz 10-deacetiltilbakatina III (inaktivnog prekursora taksana), koji je izoliran iz iglica europske tise (*Taxus baccata*). U pretkliničkim studijama docetaksel je imao šire djelovanje u staničnom ciklusu od paklitaksela.<sup>3</sup> Postizao se bolji prijenos u stanicu i usporeniji izlazak iz tumorskih stanica, što je rezultiralo postojanjim unutarstaničnim koncentracijama docetaksela u usporedbi s paklitakselom.<sup>4</sup> Docetaksel je imao i snažniju indukciju fosforilacije bcl-2 te 12 puta jaču citotoksičnu aktivnost.<sup>5</sup> Sljedeći važan podatak je da se u pokusima na staničnim linijama docetakselom postizala snažnija inhibicija receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2/neu) nego paklitakselom.<sup>4</sup> U pretkliničkim studijama također je nađena izraženija aktivnost timidin fosforilaze kod primjene docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom, čime se postiže bolji sinergistički učinak navedene kombinacije lijekova od kombinacije paklitaksela i kapecitabina.<sup>6</sup>

Cilj ovog pregleda je prikazati sadašnje mjesto taksana u adjuvantnoj terapiji i u metastatskoj bolesti te prikazati razlike u primjeni obaju lijekova (kombinacijski, sekvencijski; u tipičnim razmacima (klasično), ili učestalijom primjenom (engl. dose-dense).

Metodološki je pretraživan »PubMed«, kako bi se pronašle prospektivne randomizirane studije faze III vezane uz primjenu taksana kod rane odnosno metastatske bolesti karcinoma dojke. Uključene su i studije III. faze nedavno objavljene u obliku sažetaka i kongresnih priopćenja.

### Primjena taksana u metastatskoj bolesti

#### Pregled rezultata studija

Taksane u drugoj liniji liječenja metastatske bolesti karcinoma dojke provjerile su studije kliničke faze II.<sup>7,8</sup> U njima se dokazala djelotvornost primjene taksana nakon provedene terapije antraciklinima. Zatim su uslijedile studije koje

su imale zadatak provjeriti efikasnost taksana u prvoj liniji liječenja uznapredovale bolesti karcinoma dojke. Na tablici 1. prikazane su studije faze III, koje su uspoređivale taksane u monoterapiji prema dotadašnjem standardu liječenja (kemoterapijskim protokolima temeljenima na antraciklinima), odnosno u jednoj studiji se efikasnost taksana ispituje prema kombinaciji mitomicina i vinblastina.<sup>9</sup> U studiji Chana i sur.<sup>10</sup> docetaksel u monoterapiji (primijenjen sam) ima bolji ukupni terapijski odgovor od antraciklina u monoterapiji (engl. overall response rate, ORR), ali nema razlike u ukupnom preživljenju (engl. overall survival, OS). Paklitaksel u studiji Sledga i sur. (Intergroup trial E1193)<sup>11</sup> ima jednaku efikasnost kao antraciklin doksorubicin ako se oba primijene u prvoj liniji liječenja kao monoterapija.

Sljedi na tablici 1. studija TAX 311.<sup>12</sup> Radi se o dosad jedinjoj objavljenjnoj direktnoj usporedbi (engl. head-to-head), studiji faze III, dvaju najvažnijih taksana: docetaksela i paklitaksela. U analizi svih bolesnica koje su bile randomizirane (engl. intent-to-treat analysis) rezultati su bili sljedeći: ORR je bio 32% u docetakselskoj skupini prema 25% u paklitakselskoj; rezultati su bez statistički značajne razlike. Za razliku od prethodno navedenih rezultata, nakon dva ciklusa kemoterapije postojala je razlika u ORR-u između docetaksela i paklitaksela: 37% vs. 25,9% (P<0,05). Srednje vrijeme do progresije (engl. time to progression; TTP) za docetaksel iznosilo je 5,7 mjeseci, a za paklitaksel 3,6 mjeseci (P<0,0001). Docetaksel je bio bolji i u OS-u za 2,7 mjeseci. Ipak, terapija docetakselom trajala je duže, što je uz neuobičajeno dugo vrijeme uključivanja jedan od važnijih prigovora ovoj studiji. Sljedila je analiza nakon zamjena terapija (engl. crossover); oko 22% bolesnika nakon paklitaksela dobivalo je docetaksel, dok je 25% bolesnika nakon progresije na docetaksel dobivalo paklitaksel. Ukupno preživljenje se u obje grupe nije razlikovalo. Zaključuje se da u efikasnosti, u direktnoj usporedbi, između docetaksela i paklitaksela nema jasne razlike.

Sljedeća generacija kliničkih studija ispitivala je različite načine primjene te različite terapijske doze taksana. Tako su u studiji CALGB /Cancer and Leukemia Group B/9840 III. faze,<sup>13</sup> autori uspoređivali tjednu prema trodnevnoj primjeni paklitaksela. Bolesnici su dobivali paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> na tjedan ili standardnu trodnevnu terapiju (175 mg/m<sup>2</sup>). Tjedni paklitaksel bio je učinkovitiji u odnosu na trodnevni protokol ako se gledao ukupni terapijski odgovor (40% vs. 28%; P=0,017). Također je značajna razlika bila u TTP-u (9 vs. 5 mjeseci; P=0,0008), a postojao je i trend boljeg ukupnog preživljenja za tjednu primjenu paklitaksela (24 vs. 16 mjeseci; P=0,17). Kritičari tjednog načina primjene paklitaksela ističu nuspojave takvog načina primjene. Osim nuspojava koje mogu ugroziti kvalitetu života, bolesnici s tjednim paklitakselom dobivaju 37% višu dozu, što može biti uzrok boljih rezultata tjedne aplikacije paklitaksela.

Višom dozom docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) može se postići prema studiji faze III Mouridsena i sur.<sup>14</sup> bolji terapijski odgovor nego dozom od 60 ili 75 mg/m<sup>2</sup>. U sličnim usporedbama više doze paklitaksela uzrokuju samo veću toksičnost.<sup>15,16</sup>

Ubrzo nakon provjere efikasnosti taksana u usporedbi s dosadašnjim antraciklinskim standardom liječenja metastatske bolesti ispituje se istodobna primjena obaju lijekova (kombinacije taksana s antraciklinima). Većina studija<sup>11,17-21</sup> za kombinaciju taksana s antraciklinima (poglavito s doksorubicinom) dokazuje statistički značajno bolji RR i TTP. U samo jednoj studiji kombinacija paklitaksela i doksorubicina<sup>18</sup> ima statistički značajno bolje ukupno preživljenje od antraciklinskog protokola.

Tablica 1. Rezultati randomiziranih studija s taksanima faze III kod metastatske bolesti karcinoma dojke  
Table 1. Results of randomized studies with stage III taxanes in metastatic breast cancer

Studija Study	Bolesnici Patients	Terapija Therapy	ORR*	TTP**	TTF++	OS***
Nabholz i sur. <sup>9</sup> Nabholz et al.	200	docetaksel/docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> trojredno/every 3 weeks vs. mitomicin/mitomycin 12 mg/m <sup>2</sup> svaki 6. tj./every 6 weeks + vinblastin/vinblastine 6 mg/m <sup>2</sup> trojredno/every 3 weeks	28 vs. 13%	17 vs. 9 tj./w.		
Chan i sur. <sup>10</sup> Chan et al.	326	docetaksel/docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> trojredno/every 3 weeks vs. doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> trojredno/every 3 weeks	47% vs. 33.3% P=0,008	26 vs. 21 tj./w. NS		15 vs. 14 mj./mo. NS
Sledge i sur. Sledge et al. Intergroup trial E1193 <sup>11</sup>	739	A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> ) vs. P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) vs. AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> + paklitaksel/paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> +GCSF <sup>+</sup> )	A36% vs. P 34% NS, A vs. AT 47% P=0,007, P vs. AT P=0,004		A5,8 mj vs P 6.0 mj NS, A vs AT 8mj P=0,003, P vs AT P=0,009	A18,9 mj./mo. vs. P22,2 mj./mo. vs. AT22,0 mj./mo. A vs. P vs. AT NS
TAX 306 Study group <sup>17</sup>	644	AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> + docetaksel/docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ) vs. AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> )	59% vs. 47% P= 0,009	37,3 vs. 31,9 tj./w. P=0,014	25,6 vs 23,7 tj P=0,048	NS
Jassem i sur. <sup>18</sup> Jassem et al.	267	AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> + paklitaksel/paclitaxel 220 mg/m <sup>2</sup> ) vs. FAC (5-fluoruracil/floururacil 500 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> )	68% vs. 55% P=0,032	8,3 vs. 6,2 mj. P=0,013		23,3 vs. 18,3 mj./mo. P=0,013
EORTC 10961 <sup>19</sup>	275	AT (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> + paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) vs. AC doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup>	58% vs. 54% NS			20,6 vs. 20,5 mj./mo. NS
Luck i sur. <sup>20</sup> Luck et al.	429	EC (epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) vs. ET epirubicin 60 mg /m <sup>2</sup> + paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>	41% vs. 46% NS	33 vs. 39 tj. P=0.039		
UKCCCR Trial <sup>21</sup>	705	EC (epirubicin 75 mg/m <sup>2</sup> + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) vs. ET epirubicin 75 mg/m <sup>2</sup> + paklitaksel/paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup>	56% vs. 67%	6,7 vs. 6,5 mj. NS		13,8 vs. 13,7 mj./mo. NS

\* ORR – ukupni terapijski odgovor/overall response rate, \*\* TTT – vrijeme do progresije bolesti/ time to progression, \*\*\* OS – ukupno preživljenje/ overall survival, + faktor rasta granulocita/ granulocyte colony-stimulating factor, ++ vrijeme do neuspjeha terapije/ median time to treatment failure

Dodatnu potvrdu o utemeljenosti kombinacije taksana i antraciklina našli smo u nedavno objavljenoj metaanalizi.<sup>22</sup> Prikupljeni su podaci iz osam randomiziranih kombinacijskih studija taksana i antraciklina na ukupno 3034 bolesnice. Njima su priključene još tri studije s 919 bolesnika, koje uspoređuju antraciklinsku kemoterapiju s monoprime-nom taksana. Ako se promatrao terapijski odgovor, odnosno slobodno vrijeme do progresije (engl. progression free survival, PFS), kombinacije temeljene na taksanima bile su značajno bolje nego one utemeljene na antraciklinima, ali nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju.

Posljednjih nekoliko godina objavljene su studije faze III koje provjeravaju kombinacije taksana i s drugim lijekovima. Tako je studija O'Shaughnessy i sur.<sup>23</sup> pokazala razliku u ukupnom preživljenju kombinacije docetaksela i kapecitabina prema monoterapiji docetakselom u prvoj liniji kemoterapijskog liječenja. Međutim, navedena kombinacija s kapecitabinom imala je statistički značajno više toksičnosti.

U kombinaciji taksana s gemcitabinom poglavito paklitaksel s gemcitabinom ima dobre rezultate na velikom uzorku od 529 bolesnika, koji su doveli do registracije kombinacije gemcitabina i paklitaksela u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke – ukupno preživljenje signifikantno bolje za kombinaciju gemcitabina i paklitaksela (GT) u usporedbi s monoterapijom paklitakselom 18,6 vs. 15,8 mj. (P=0.0489).<sup>24</sup> Hematološka toksičnost bila je češća kod GT kombinacije. Ipak bi kombinaciju gemcitabina i docetaksela trebale potvrditi i druge randomizirane studije s više bolesnika. Imamo i studiju faze III Chana i sur.<sup>25</sup> koja u osnovi uspoređuje kemoterapiju kapecitabin-docetaksel (XT) i gemcitabin-docetaksel (GT) u prvoj i drugoj liniji kemoterapije. GT kemoterapijska kombinacija prema RR-u i PFS-u pokazuje vrlo slične rezultate kao XT.

Primjena biološke ili ciljane terapije (bilo monoklonskim protutjelima, bilo tzv. malim molekulama) dovela je do daljnjeg napretka u liječenju metastatskog karcinoma dojke.

Tako primjerice trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) (monoklonsko protutijelo na HER2) pokazuje učinkovitost kod prekomjerne ekspresije HER2/neu. Učinkovitost kombinacije trastuzumaba i taksana pokazana je u studijama Martya i sur.<sup>26</sup> te Slamona i sur.<sup>27</sup> Prva je studija faze II (186 bolesnica) pokazala da je kombinacija trastuzumaba i docetaksela značajno bolja u RR-u, TTF-u, OS-u nasuprot monoterapiji docetakselom. Slamonova studija pokazuje na 496 analiziranih bolesnika isto, tj. da dodatak trastuzumaba kemoterapiji dovodi do 20%-tnog smanjenja smrtnosti. Značajna je 13%-tna pojavnost kardijalne disfunkcije uz terapiju paklitakselom i trastuzumabom, za koju se pokazalo da je u većini slučajeva reverzibilna i ne predstavlja značajniju zapreku liječenju.

Drugo monoklonsko antiangiogeno protutijelo – bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) (protutijelo na vaskularni endotelni čimbenik rasta), prema nedavno objavljenim rezultatima studije E 2100, vjerovalo se da će zauzeti mjesto analogno trastuzumabu, no sada i u HER2-negativnih bolesnica. U navedenoj studiji na ukupno 722 bolesnika paklitakselu je dodan bevacizumab. Time se postiže statistički značajno poboljšanje RR-a, udvostručenje PFS-a i povećanje OS-a prvih 30 mjeseci, no kasnije se statistički signifikantna razlika ipak gubi.<sup>28</sup> Nedavno su postali dostupni prvi rezultati studije AVADO,<sup>29</sup> gdje su docetaksel u kombinaciji s bevacizumabom uspoređivali s monoterapijom docetakselom. U obje primijenjene doze (7,5 mg/kg i 15 mg/kg) bevacizumab je imao duži PFS (P=0,0035 i P=0,0001), ali ni približno nije postignuto podvostručenje PFS-a (8,7 vs. 8,0 mjeseci). Za konačan sud o mjestu antiangiogenih protutijela kod metastatskog karcinoma dojke potrebno je pričekati konačne rezultate studije AVADO te potvrdu drugih studija.

#### Komentar studija

Kandidati za kemoterapijsko liječenje metastatske bolesti su bolesnice s negativnim hormonskim receptorima, progresijom bolesti na hormonsku terapiju ili s visceralnim metastazama.

Prema slijedu studija iz tablice 1. vidljivo je da se taksani ubrzo počinju provjeravati u kombinacijama s drugim citostaticima, jer su rezultati prethodnih studija upućivali da taksani primijenjeni sami imaju jednaku efikasnost kao antraciklini.<sup>10,11</sup> Nažalost, rezultati studija u kojima se kombiniraju taksani i antraciklini ne jamče jednoznačne zaključke. Dodatak taksana antraciklinu proizvodi bolji ORR, no nema dokaza da se time mijenja OS. Samo jedna studija<sup>18</sup> ima statistički značajno duži OS kombinacije taksana i antraciklina u usporedbi s protokolom temeljenim na antraciklinima. Medijan preživljenja bolesnica s metastatskim karcinomom dojke liječenih kombinacijom taksana i antraciklina široko oscilira između 13 i 23 mjeseca,<sup>11,17,18,21</sup> a u metaanalizi Piccart-Gebhart i sur.<sup>22</sup> iznosi 19,3 mjeseca. Korak dalje su kombinacije taksana i kapecitabina odnosno taksana i gemcitabina. Objе kombinacije imaju statistički bolji OS nego taksan sam u kontrolnoj skupini. Navedene studije imaju u kontrolnoj skupini taksan, stoga su teško usporedive s onima koje ispituju kombinacije taksana i antraciklina, jer je njima u kontrolnoj skupini protokol temeljen na antraciklinima. Iz navedenoga slijedi zaključak da zasad nema dovoljno dokaza da bi se neka taksanska kombinacija prepoznala kao najefikasnija. Razlika pojedinih taksanskih kombinacija u profilu je nuspojava pojedine taksanske kombinacije. Kako bismo saznali koja je kombinacija lijekova najefikasnija, nužna bi bila daljnja ispitivanja.

Moguće je zasad postaviti pitanje je li bolje primijeniti kombinaciju taksana s nekim drugim citostatikom ili oba

lijeka primijeniti u slijedu (sekvencijski). Studija Intergroup trial E1193<sup>11</sup> pokazuje da dodatak taksana antraciklinu proizvodi bolji ORR i TTP, ali između kombinacije taksana i antraciklina i njihove sekvencije nema razlike u OS-u.

U odabiru optimalne kemoterapije kod metastatskog karcinoma dojke potrebno je razmotriti opće stanje bolesnika (engl. performance status), prisutnost ili odsutnost drugih bolesti, u svezi s navedenim rizikom od terapijske kardiotoxicnosti. Nedvojbeno je važna lokalizacija metastaza i brzina progresije bolesti. Konačno, potrebno je uzeti u obzir i preferencije bolesnika. Ako status nalaže postizanje bržeg i boljeg terapijskog odgovora, izbor bi bila neka od taksanskih kombinacija, a ne slijed.

Je li bolje primijeniti docetaksel ili paklitaskel? Jedina relevantna studija<sup>12</sup> koja ispituje taj problem odgovorila je da između docetaksela i paklitaksela nema razlike u efikasnosti.

S ciljanom terapijom otvara se i novo poglavlje liječenja metastatskog karcinoma dojke. Bolesnice koje imaju HER2/neu-pozitivne tumore liječene kemoterapijom (uključujući i bolesnice liječene taksanom) dodatkom trastuzumaba doživljavaju bolji OS u usporedbi s bolesnicama koje su dobile samo kemoterapiju, stoga je kombinacija taksana i trastuzumaba standard liječenja HER/neu-pozitivnog karcinoma dojke.

Za bolesnice s negativnim HER2/neu-receptorima vjerojatno će efikasnost taksana poboljšati bevacizumab. Zasad imamo rezultate dviju randomiziranih studija III. faze (E2100 i AVADO).<sup>28,29</sup> Objе studije postižu statistički značajnu razliku za RR, PFS, ali AVADO premda ima signifikantnu razliku PFS-a, ni izbliza ne postiže udvostručenje PFS-a kao što je bilo u studiji E2100. Razlog može biti u primijenjenim različitim taksanima. U E2100 primijenjen je paklitaskel tjedno, a u studiji AVADO docetaksel. Navedeno otvara i pitanje taksanskog partnera bevacizumabu.

Na kraju neka nam bude dopuštena spekulacija o budućnosti liječenja metastatskog karcinoma dojke: vjerojatno će se bolest liječiti izmjenom različitih partnera taksanu. Kako se sve više širi lista potencijalnih partnera taksanima (antraciklin, kapecitabin, gemcitabin, bevacizumab), nužne će biti studije koje će odrediti optimalan slijed taksanskih kombinacija.

#### Primjena taksana u adjuvantnoj kemoterapiji

##### Pregled rezultata studija

Rezultati kliničkih studija primjene taksana u adjuvantnom liječenju raka dojke prikazani su na tablici 2.

Randomizirane adjuvantne studije isprva su uspoređivale taksane prema konvencionalnoj terapiji, i to nakon uobičajene antraciklinske kemoterapije. Radi se dakle o sekvencijskoj primjeni taksana nakon primjene antraciklina u usporedbi s antraciklinskim protokolima.

Tako su u studiji CALGB 9344 (Cancer and Leukemia Group B)<sup>30</sup> i NSABP B28 (National Surgical Breast and Bowel Project B28)<sup>31</sup> nakon četiri standardna AC protokola bolesnice dobivale četiri ciklusa paklitaksela (sekvencijska primjena). U studiji CALGB 9344 bolesnice koje su dobivale paklitaskel imale su bolji DFS i OS nego bolesnice, koje su dobivale samo AC, što je rezultiralo 17%-tnim relativnim smanjenjem rizika od relapsa i 18%-tnim smanjenjem rizika od smrti. Rezultati studije NSABP B28 bili su nešto drugačiji; postignuto je statistički značajno smanjenje rizika od relapsa bolesti, no ne i ukupnog preživljenja (OS). Navedene razlike tumače se prije svega nejednakostima u skupinama bolesnika (više bolesnika s četiri i više pozitivnih limf-

Tablica 2. Rezultati randomiziranih studija s taksanima faze III kod rane bolesti karcinoma dojke (adjuvantne studije)  
Table 2. Results of randomized studies with stage III taxanes in early breast cancer (adjuvant studies)

Studija Study	Bolesnici Patients	Terapija Therapy	DFS*	OS**
CALGB 9344 <sup>30</sup>	3121 N+	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 – 90 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 75 ili/or 600 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks vs. 4X AC → 4XP (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks	70% vs. 65% P=0,0023	80% vs. 77% P=0,0064
NSABP B28 <sup>31</sup>	3060 N+	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks vs. 4X AC → 4 P (paklitaksel/paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks	76% vs. 72 P=0,006	85% vs. 85% NS
PACS 01 <sup>32</sup>	1999 N+	6X FEC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks vs. 3X FEC → 3X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks	78% vs. 73% P=0,012	91% vs. 87% P=0,017
GEICAM 9906 <sup>33</sup>	1248 N+	6X FEC (epirubicin 90 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks vs. 4X FEC trodnevno/every 3 weeks → 8X P (paklitaksel/paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> tjedno/weekly)	85% vs. 79% P=0,0008	95% vs. 92% NS
M.D Anderson MDACC2002 <sup>34</sup>	524	8X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup> 1. i 4. dan/1 <sup>st</sup> and 4 <sup>th</sup> day, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> u 72-satnoj infuziji/in 72-hour infusion, ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ) 1. dan/1 <sup>st</sup> day vs. 4X paklitaksel/paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> u 24-satnoj infuziji/in 24-hour infusion → 4X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup> 1. i 4. dan/1 <sup>st</sup> and 4 <sup>th</sup> day, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> u 72-satnoj infuziji/in 72-hour infusion, ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ) 1. dan/1 <sup>st</sup> day	83% vs. 86% P=0,09	
BCIRG 001 <sup>35</sup>	1491 N+	6X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 6X TAC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> )	75% vs. 68% P=0,001	87% vs. 81% P=0,008
E 2197 <sup>36</sup>	2952 N+ i HR N- <sup>#</sup>	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 4X AT (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , docetaksel/docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> )	87% vs. 87% NS	
USO 9735 <sup>37</sup>	1016 N+ i HR N- <sup>#</sup>	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 4X TC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> )	81% vs. 75% P=0,033	87% vs. 82% P=0,032
GEICAM 9805 <sup>38</sup>	1059 N –	6X TAC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 6X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> )	91% vs. 86% P=0,0202	97% vs. 95% NS
CALGB 9741 <sup>39</sup>	2005 N+	1. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks 2. 4X A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X C (ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) dvotjedno/every 2 weeks + G-CSF*** 4. 4X A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X C (ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) dvotjedno/every 2 weeks + G-CSF***	dvotjedni/ every 2 weeks vs. trodjedni/ every 3 weeks P=0,01 A→P→C vs. AC→P NS	dvotjedni/ every 2 weeks vs. trodjedni/ every 3 weeks P=0,013 A→P→C vs. AC→P NS
E 1199 <sup>40</sup>	4988 N+ i HR N- <sup>#</sup>	1. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks 2. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 12X P (paklitaksel/paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> tjedno/every 3 weeks) 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> trodnevno/every 3 weeks) 4. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 12X T (docetaksel/docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> tjedno)	P vs. T NS P trodjedni/ every 3 weeks vs. P tjedni/weekly P=0,006 T trodjedni/ every 3 weeks vs. T tjedni/weekly P=0,02	P trodjedni/ every 3 weeks 89% P tjedni/ weekly 92%, P=0,01 T trodjedni/ every 3 weeks 89% T tjedni/ weekly 89%
NCIC CTG MA 21.1 <sup>41</sup>	2104 N+ i HR N- <sup>*</sup>	1. 6X CEF (ciklofosamid/cyclophosphamide 75 mg/m <sup>2</sup> 1–14 dan/1 <sup>st</sup> –14 <sup>th</sup> day, epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan/1 <sup>st</sup> and 8 <sup>th</sup> day, 5-fluoruracil/fluoruracil 1. i 8. dan/1 <sup>st</sup> and 8 <sup>th</sup> day 2. 4X EC (epirubicin 120 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 30 mg/m <sup>2</sup> ) + G-CSF*** → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) dvotjedno/every 2 weeks 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ) trodnevno/every 3 weeks	CEF 90% vs. EC→P 89,5% vs. AC→P 85% AC→P vs. CEF P=0,005 AC→P vs. EC→P P=0,0006 EC→P vs. CEF P=0,46	
BIG 02-98 <sup>42</sup>	2887 N+	4X A (doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> ) → 3X CMF (ciklofosamid/cyclophosphamide 100 mg/m <sup>2</sup> 1–14. dan/1 <sup>st</sup> –14 <sup>th</sup> day, metotreksat/metotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> , 1. i 8. dan/1 <sup>st</sup> and 8 <sup>th</sup> day 5-fluoruracil 600 mg/m <sup>2</sup> svakih 28 dana) trodnevno/every 3 weeks 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> trodnevno/every 3 weeks) → 3X CMF 3X A (doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> trodnevno/every 3 weeks) → 3X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> ) → 3X CMF 4X AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> , docetaksel/docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ) → 3X CMF	A → CMF vs. AT → CMF NS A → CMF vs. A → T → CMF P=0,035	
TACT trial	4162 N+ i HR N-****	4X FEC (5-fluoruracil/fluoruracil 600 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , ciklofosamid/cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> ) → T (doksorubicin/doxorubicin 100 mg/m <sup>2</sup> ) Kontrolna grana: 8X FEC ili/or 4X epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup> → CMF (ciklofosamid/cyclophosphamide 100 mg/m <sup>2</sup> po. 1–14. dan/1 <sup>st</sup> –14 <sup>th</sup> day, ili 600 mg/m <sup>2</sup> iv. 1. i 8. dan/1 <sup>st</sup> and 8 <sup>th</sup> day, metotreksat/metotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> , 5-fluoruracil/fluoruracil 600 mg/m <sup>2</sup> )	74% vs. 73.9 % HR=0,97 NS	82% vs. 81.8 HR 0,98 NS

NS – nije statistički značajna razlika/difference is not statistically significant, N+ – bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima/patients with positive lymph nodes, \* DFS – vrijeme bez bolesti/disease free survival, \*\* OS – ukupno preživljenje/overall survival, \*\*\* G-CSF – čimbenik rasta granulocita/granulocyte-colony stimulating factor, \*\*\*\* HR N- – visokorizične bolesnice s negativnim limfnim čvorovima/high risk patients with negative lymph nodes

nih čvorova u studiji CALGB 9344). Nadalje, smatra se da bi konkomitantna primjena tamoksifena u studiji NSABP B28 mogla biti uzrok smanjenja uspjeha adjuvantne terapije paklitakselom. Interesantan je podatak da je viša doza paklitaksela u studiji NSABP B28 postigla slabiji terapijski učinak. Višu dozu slijedi više nuspojava, poglavito neurotoksičnosti, što je moglo uzrokovati veći broj odustajanja od terapije. Kritike obju studija odnose se na činjenicu da su grane studije bile nejednaka trajanja (4 ciklusa kemoterapije nasuprot 4+4=8 ciklusa).

Dok je u SAD-u standardni antraciklinski kemoterapijski protokol AC, u Europi, posebno u Francuskoj, uobičajen je FEC protokol (5-FU, epirubicin 90 ili 100 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamid). Tako je u studiji PACS 01<sup>32</sup> ispitivana sekvencijska primjena drugog taksana – docetaksela. Osim toga PACS 01 ispravlja prigovor na prethodne studije (CALGB 9244 i NSABP B28) o različitosti trajanja kemoterapije, jer ima jednako trajanje grane s docetakselom i kontrolne grane (FEC). Bolesnici u docetakselskoj grani imali su statistički značajno bolji DFS i OS nego oni koji su dobivali samo FEC. Primjena docetaksela smanjuje povrat bolesti za 18% i poboljšava OS za 4%, što odgovara 27%-tnom relativnom smanjenju rizika od smrti. U analizi podskupina pokazan je signifikantno bolji ishod za bolesnike, koji su imali do tri pozitivna pazušna limfna čvora (P=0,042), no to nije pokazano za bolesnike s više od četiri pozitivna limfna čvora. Nadalje, statistički značajan DFS postignut je za bolesnice starije od 50 godina (P=0,001), dok za mlađe od 50 godina nije bila postignuta statistička značajnost. Ovo se objašnjava pogreškom u dizajnu studije, jer mnoge mlađe ER-pozitivne bolesnice nisu dobivale tamoksifen, što je moglo utjecati na takve rezultate. U analizi nuspojava bilo je manje neutropenija i kardijalnih nuspojava u grani s taksanima.

Još su dvije studije ispitivale sekvencijsku primjenu taksana. U GEICAM 9906<sup>33</sup> pokušala se provjeriti uspješnost tjedne primjene paklitaksela, približnog trajanja kemoterapije kao kod kontrolne skupine bolesnica, koje su dobivale FEC. Nakon 46 mjeseci praćenja studija ima povoljne rezultate u DFS-u, bilježi se i poboljšanje OS-a s 26%-tnim smanjenjem smrtnosti, no zasad se ne dostiže statistička značajnost. U studiji MD Anderson<sup>34</sup> bolesnici su dobivali u obje grane nešto dužu kemoterapiju (8 ciklusa) te doksorubicin i paklitaksel u kontinuiranoj infuziji. U ranim rezultatima nakon 48 mjeseci praćenja u paklitakselskoj grani dobivena je 30%-tna redukcija rizika od povrata bolesti u usporedbi s antraciklinskom granom, no to se zasad nije odrazilo u statistički značajnoj razlici u preživljenju bez bolesti (engl. relapse free survival, RFS), zbog nedovoljne snage studije (nedovoljno povrata bolesti u FAC-grani).

Taksane primijenjene istodobno s doksorubicinom i ciklofosfamidom (kombinirani način primjene) ispituju studija BCIRG 001,<sup>35</sup> nedovršena studija ECOG 2197<sup>36</sup> i studija USO 9735.<sup>37</sup> U studiji BCIRG 001 postižu se statistički signifikantne razlike između grane TAC (kombinacija docetaksela, doksorubicina, ciklofosfamida) i kontrolnog FAC-a za DFS i OS. Primjenom TAC-a postiže se 28%-tno smanjenje rizika od povrata bolesti i 30%-tno relativno smanjenje rizika od smrti. U analizi podskupina TAC je bolji od FAC-protokola neovisno o broju limfnih čvorova, hormonskome receptorskom statusu, HE2/neu-statusu ili pak menopauzalnomu statusu. Doduše, za četiri i više pozitivnih limfnih čvorova ne dostiže se zasad statistički značajna razlika u kontroli recidiva bolesti. S obzirom na statistički značajno više bolesnika s febrilnom granulocitopenijom kod primjene TAC-a, uz navedene se protokol preporučuje profilaksa s faktorima rasta granulocita.

Dvije studije navedene na tablici 2. razmatraju kraću primjenu taksana: primjenu samo četiriju ciklusa (što je uobičajena praksa u SAD-u). Tako je recentna studija E 2197 provjeravala kombinaciju AT-a (doksorubicina i docetaksela) prema kombinaciji AC (doksorubicin i ciklofosfamid). Zasad nakon 53 mjeseci praćenja nije bilo razlike u uspješnosti između dva protokola, no čini se da su u toj studiji doze docetaksela i broj ciklusa suboptimalni. Za razliku od navedene, studija USO 9735 (US Oncology Group) razmatra primjenu taksana (ovdje docetaksela) bez antraciklina. Kandidati za takvu terapiju su prije svega bolesnici s rizikom od antraciklinske kardiotoksičnosti. Kombinacija 4X TC (docetaksel i ciklofosfamid) bolja je prema rezultatima USO 9735 (gledajući DFS i OS) od standardnog protokola 4X AC, neovisno o dobi bolesnica. Nešto je bilo više febrilnih neutropenija u TC-grani neovisno o dobi bolesnica, a kod AC-grane više anemija kod starijih bolesnica. Na osnovi takvih rezultata TC-protokol postaje standard neantraciklinskih adjuvantnih protokola.

Dosad prikazane studije razmatrale su primjenu taksana kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima. Nedavno je objavljena studija GEICAM 9805<sup>38</sup> koja ispituje primjenu taksana na visokorizičnim bolesnicima bez metastaza pazušnih limfnih čvorova. Kao visokorizične se definiraju bolesnice koje su imale jedan ili više navedenih kriterija: primarni tumor veći od 2 cm, gradus II/III, manje od 35 godina, negativne hormonske receptore. Bolesnice bi dobivale TAC ili FAC (vidi tablicu 2.). Nakon šest godina praćenja bolesnice u TAC-grani imale su signifikantno bolji DFS, dok još nema razlike između dva protokola u OS-u.

Druga generacija adjuvantnih studija razmatra razliku između učestalije primjene taksana (engl. dose-dense) (dvo-tjedne primjene) i standardnih (trojtjednih), zatim između sekvencijske i kombinacijske primjene taksana. Studija Intergroup/CALGB C9741<sup>39</sup> razmatra razliku sekvencijske primjene triju lijekova: A (doksorubicin)→P (paklitaksel)→C (ciklofosfamid) i standardnog slijeda: AC (doksorubicin + ciklofosfamid) → P (paklitaksel) te razlike između istih načina primjene triju lijekova primijenjenih trojtjedno i dvotjedno. Nakon 36 mjeseci praćenja dvotjedni načini primjene (A→P→C i AC→P) imali su značajno bolji DFS i OS. No nakon 69 mjeseci praćenja razlika se u OS izgubila.<sup>38</sup> Standardna sekvencija AC→P bila je u rezultatima jednaka načinu primjene sa sva tri lijeka u sekvenciju.

Kanadska studija MA 21.1. National Cancer Institute of Canada Trials group (NCIC CTG)<sup>41</sup> uspoređivala je tri različita protokola i načina primjene kod žena s pozitivnim limfnim čvorovima ili bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti, a bez pozitivnih pazušnih limfnih čvorova. Nakon trogodišnjeg praćenja RFS za trojtjedni protokol s taksanom AC→P (doksorubicin konkomitantno s ciklofosfamidom i zatim u slijedu paklitaksel) bio je slabiji, premda manje toksičan od dvotjedne EC→T-grane (konkomitantno epirubicin i ciklofosfamid, zatim u slijedu paklitaksel). Također je AC→P bio slabiji od CEF-a (ciklofosfamid, epirubicin, 5-fluoruracil). CEF je imao najviše kardijalnih nuspojava (36,9%). Neuropatije je dakako bilo više u taksanskim granama. Kanadska studija u osnovi je ozbiljnije otvorila pitanje važnosti načina primjene lijeka. Prema ovakvim rezultatima izgledalo bi da je za rezultate važniji način primjene citostatika (bolji rezultati dvotjednih protokola) i trajanja primjene lijekova (svi su ispitivani protokoli trajanja osam ciklusa) negoli vrsta lijeka (taksani su u ovom slučaju slabiji od antraciklina). Kritičari studije isticali su neuobičajen dizajn studije.

Studija BIG 2-98,<sup>42</sup> još jedna u slijedu s kompliciranim dizajnom, trebala je odgovoriti na pitanje razlike sekvencijskog i kombinacijskog načina primjene lijekova. Prvi rezultati pokazali su jedino prednost sekvencije s taksanom A→T→CMF nasuprot A→CMF, ali ne i AT→CMF nasuprot A→CMF.

U studiji North American Breast Cancer Intergroup E1199<sup>40</sup> ispitivala su se oba lijeka: docetaksel i paklitaksel te tjedni i trodnevni način primjene. Nakon 43,7 mjeseci praćenja nije bilo statistički značajne razlike za DFS između docetaksela i paklitaksela ( $P=0,83$ ), no nakon 63,8 mjeseci praćenja pokazuje se u DFS-u prednost tjednog načina primjene paklitaksela ( $P=0,006$ ) i trodnevne primjene docetaksela ( $P=0,02$ ). Samo je u tjednom načinu primjene paklitaksela pokazan signifikantno duži OS ( $P=0,01$ ). U istoj studiji tjedni paklitaksel je imao bolji DFS i OS za bolesnice s pozitivnim hormonskim receptorima i HER2/neu-negativnim, što je značajno, jer je takvih bolesnica najveći broj, a ni dotad nije bilo takvih rezultata. U profilu nuspojava granulocitopenija III. i IV. stupnja bile su češće u trećoj grani s trodnevnom docetakselom, srednje teška do teška polineuropatija je češća kod tjedne primjene paklitaksela.

Konačno, nedavno je objavljena i britanska studija UK TACT<sup>43</sup> na respektabilnom broju od 4162 bolesnika. Uspoređuje se sekvencijska primjena 4X FEC→4X docetaksel s uobičajenom antraciklinskom kemoterapijom u Velikoj Britaniji (FEC ili 4X epirubicin→4X CMF). Taksanska sekvencija imala je isti broj ciklusa (osam), kao i kemoterapija u kontrolnim skupinama. Nakon 52 mjeseca praćenja nije bilo razlike u rezultatima DFS-a i OS-a između standardnih antraciklinski temeljenih terapija i sekvencijske primjene FEC→docetaksel.

Do danas su objavljene dvije metaanalize, gdje je analizirano liječenje protokolima koji sadržavaju taksan nasuprot kontroli bez taksana. U metaanalizi Nowaka i sur.<sup>44</sup> bilo je analizirano ukupno 17056 bolesnica u 20 studija. Bolesnice koje su dobivale neki od taksana bilo sekvencijski, bilo konkurentno s antraciklinima, nakon 54,6 mjeseci praćenja imale su bolji OS (HR 0,81, (95%CI=0,75–0,88,  $P<0,00001$ ) i također DSF (HR=0,81(95%CI=0,75–0,86,  $P<0,0001$ ) nego antraciklinske kemoterapije. U sljedećoj metaanalizi De Laurentisa i sur.<sup>45</sup> analizirane su 22903 bolesnice iz 12 studija, koje su uspoređivale također taksansko-antraciklinske protokole s antraciklinskim. Kao i u prethodnoj metaanalizi OS (HR=0,85(95%CI=0,79–0,91,  $P<0,00001$ ) i DFS (HR=0,83(95%CI=0,79–0,88,  $P=0,0001$ ) jasno su u korist protokola koje sadržavaju taksane. Ako se adjuvantno primijene taksani prema posljednjoj metaanalizi, doći će do smanjenja rizika od smrti za 15% odnosno rizika od povrata bolesti za 17% (apsolutno petogodišnje smanjenje rizika od povrata bolesti za 5% odnosno rizika od smrti 3%). Smanjenje rizika od povrata bolesti i smrti neovisno je o vrsti taksana koji se primijeni te načina primjene (sekvencijski ili kombinirano). Dosada je bilo dvojbeno u kojoj mjeri estrogenski receptorski status mijenja efikasnost primjene taksana u adjuvantnoj primjeni, pa je i u Republici Hrvatskoj obavezna prisutnost negativnih hormonskih receptora kao kriterij adjuvantne primjene taksana. Iz ove je metaanalize proizašao posebno zanimljiv rezultat: estrogenski receptorski status ne mijenja rizik od povrata bolesti kod adjuvantne primjene taksana, što je u skladu s dosadašnjim preporukama panela stručnjaka.<sup>46</sup> Dosad nije bilo jasno pokazano da bi bolesnice s četiri ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova imale korist od adjuvantne primjene taksana, što se u ovoj analizi<sup>45</sup> pokazuje, odnosno broj limfnih čvorova ne

mijenja rizik od povrata bolesti. Isto tako dob i menopausalni status na sličan način ne mijenjaju efikasnost taksana.

Četvrtina bolesnica s novootkrivenim karcinomom dojke ima pozitivan epidermalni faktor rasta HER2, što je povezano s većim rizikom od relapsa i smrti od metastatske bolesti. U adjuvantnom liječenju objavljene su četiri velike studije, s više od 13 000 ispitanica koje su bile HER2-pozitivne, te dvije manje studije. U prvoj HERA-i<sup>47</sup> bolesnici su bili randomizirani da dobivaju trastuzumab nakon standardne kemoterapije ili u kontrolnoj skupini ne dobivaju trastuzumab. U studijama NSABP B-31 i NCCTG N9831 bolesnici bi dobivali nakon 4 ciklusa standardnih AC-a paklitaksel trodnevno (NSABP-31) ili tjedno (NCCTG N9831) te su randomizirani s trastuzumabom ili bez njega godinu dana.<sup>48</sup> Multicentrična studija BCIRG 006<sup>49</sup> bila je dizajnirana na sljedeći način: nakon standardne kemoterapije po shemi AC, slijedila je terapija trodnevnom docetakselom ili u drugoj grani docetakselom i trastuzumabom, treća je grana bila neantraciklinska: bolesnice su dobivale kombinaciju docetaksela-karboplatine-trastuzumaba. U sve četiri studije je nakon dvije odnosno tri godine praćenja konzistentna redukcija smrtnosti za trećinu. Rezultati ne ovise o statusu limfnih čvorova, niti o dobi. Pojavnost teške kardijalne insuficijencije je ovisno o studiji između 0,4 do 3,8%. U maloj Finskoj studiji (Fin-Her)<sup>50</sup> u osnovi se ispitivao dodatak vinorelbina docetakselu, no važniji su rezultati dobiveni u HER2-podgrupi, koja je uz kemoterapiju dobivala još i trastuzumab. U toj grupi na maloj skupini bolesnika dobilo se signifikantno poboljšanje preživljenja bez bolesti (RFS). U studiji PACS-04<sup>51</sup> bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima dobivale bi u jednoj grani kemoterapiju po shemi FEC ili epirubicin/docetaksel u drugoj grani. U sekundarnoj randomizaciji (528 bolesnica) HER-pozitivne bi dobivale trastuzumab ili u kontrolnoj skupini ne bi dobivale terapiju. Nakon 48 mjeseci praćenja dobio se samo blaži trend poboljšanja DFS-a, za OS nema statistički značajne razlike, što otkadače od rezultata drugih studija. Objašnjenje takvih rezultata je vjerojatno u tome da se radi o maloj grupi bolesnica.

### Komentar adjuvantnih studija

Tri su velike ključne studije (CALGB 9344, PACS 01, BCIRG 001) koje postavljaju taksane u temelje adjuvantne kemoterapije karcinoma dojke.

U posljednje vrijeme objavljene su dvije velike studije s respektabilnim brojem bolesnika, koje donekle relativiziraju ulogu taksana u adjuvantnom liječenju ranog karcinoma dojke. Prva je studija Nacionalnog instituta Kanade NCIC MA.21, gdje je randomizirano 2014 bolesnica. Kako je vidljivo iz prethodnog poglavlja i tablice 2. ispitivani protokol, koji je sadržavao taksan AC→T bio je slabiji od standardnog antraciklinskog protokola za DFS (nakon 30 mjeseci praćenja bilo je prerano za konačni zaključak o OS-u). U drugoj studiji TACT (4162 bolesnice) nije bilo razlike između taksanskih i netaksanskih za DFS i OS. I ova je studija neuobičajena dizajna, kao i prethodna Kanadska studija.

Na ovome mjestu treba se prisjetiti metaanalize de Laurentisa i sur.<sup>45</sup> koja je uključila u analizu 22903 bolesnice i uspoređivala je taksansko-antraciklinske protokole s antraciklinskim. Rezultati OS-a i DFS-a su jasno u prilog taksanu.

Kako bi se taksani trebali aplicirati i koji od njih? Najviše o tome naučili smo iz studije E1199.<sup>40</sup> Opet se i ovdje u adjuvantnoj primjeni ne dokazuju razlike između paklitak-

sela i docetaksela. Nakon 64-mjesečnog praćenja paklitaxel u tjednoj primjeni pokazuje bolji DFS i OS. Za docetaxel preostaje trodnevna primjena. Rezultati su slični za primjenu u metastatskoj bolesti.<sup>13</sup>

Sljedeće je pitanje bismo li mogli izbjeći antraciklin kod bolesnica starijih bolesnica ili s kardijalnim rizikom? Odgovor je potvrđan. Potvrđen je nedavno novijim rezultatima studije US Oncology 9735.<sup>37</sup> Kombinacija docetaksela s ciklofosfamidom postigla je u usporedbi sa standardnim AC-om (kombinacija adriamicina i ciklofosfamida) statistički značajno poboljšanje za OS.

#### LITERATURA

1. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687–717.
2. *Jones D, Gherzi D, Wilcken N.* Addition of drugs to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(39):CD003368.
3. *Riou JF, Naudin A, Lavelle F.* Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:164–70.
4. *Riou JF, Combeau C.* Cellular uptake and efflux of docetaxel (Taxotere) and paclitaxel (Taxol) in P388 cell line. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994;35:2292.
5. *Lavell F, Bissery MC, Combeau C, Riou JF, Vrigand P, Andre S.* Pre-clinical evaluation of docetaxel (Taxotere). *Sem Oncol* 1995;22:3–16.
6. *Fujimoto-Ouchi K, Tanaka Y, Toinga T.* Schedule dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine/5'-deoxy-5-fluorouridine and docetaxel in breast cancer models. *Clin Cancer Res* 2001;7:1079–86.
7. *Holmes FA, Wolters RS, Theriault RL i sur.* Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1797–805.
8. *Ravdin PM, Burris 3rd HA, Cook G i sur.* Phase II trial of docetaxel in advanced antracycline-resistant or antineoplastic-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2879–85.
9. *Nabholz JM, Thuerliman B, Bezwoda WT i sur.* Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in antracycline-resistant metastatic breast cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(Suppl 8):25–30.
10. *Chan S, Friedrichs K, Noel D i sur.* Prospective randomised trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;35:1431–9.
11. *Sledge GW, Neuberg D, Bernardo i sur.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel, as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588–92.
12. *Jones SE, Erban J, Overmoyer B.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542–51.
13. *Seidman AD, Berry D, Cirincione C i sur.* CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S):512.
14. *Mouridsen H, Harvey H, Semiglazov V i sur.* Phase III study of docetaxel 100 versus 75 versus 60 mg/m<sup>2</sup> as second line chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;78:S88.
15. *Nabholz JM, Gelmon K, Bontebal M.* Multicentric, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1858–67.
16. *Winer EP, Berry DA, Woolf S i sur.* Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004;22:2061–8.
17. *Nabholz JM, Pienkowski T, Pluzanska A i sur.* 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;21:968–75.
18. *Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A i sur.* 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 multicentric trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707–15.
19. *Biganzoli L, Cufer T, Bruning P i sur.* Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3114–21.
20. *Luck H, Thomssen C, Untch M i sur.* Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/Paclitaxel (ET) vs Epirubicin/Cyclophosphamide (EC). A study of the Ago Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:280.
21. *Carmichel J.* UKCCCR Trial of Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) Vs. Epirubicin and Taxol® (ET) in the First Line Treatment of Women with Metastatic Breast Cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstr 84.
22. *Piccart-Gebhardt MJ, Burzykowski T, Buyse M i sur.* Taxanes alone or in combination with antracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;20:1980–6.
23. *O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S i sur.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in antracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2000;20:812–2823.
24. *Melemed AS, O'Shaughnessy J, Nag S i sur.* Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally recurrent, or metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007:Abstr150.
25. *Chan S, Romieu G, Huober J i sur.* Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for antracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:581.
26. *Marty M, Cognetti F, Maraninchi D.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
27. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
28. *Miller K, Wang M, Gralow J.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J M* 2007;357:2666–76.
29. *Miles D, Chan G, Romieu G i sur.* 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* 2008; 20Supp: AbstrLBA1011.
30. *Henderson IC, Berry DA, Demetri GD i sur.* 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;21:976–83.
31. *Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B i sur.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;25: 3686–96.
32. *Roché H, Fumoleau P, Spielmann i sur.* Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by the 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *SABCS 2004;Abstr. 27.*
33. *Martin M, M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A i sur.* Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC90C versus 4 cycles of FEC 90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl):Abstr39.
34. *Buzdar AU, Singletary SE, Valero V i sur.* Evaluation of docetaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073–79.
35. *Martin M, Pienkowski T, Mackey J i sur.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–13.
36. *Goldstein L, O'Neill A, Sparano J i sur.* E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:512.
37. *Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy J i sur.* Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in woman 65 or older. *SABCS 2007; Abstr 12.*
38. *Martin M, Iluch A, Segui M i sur.* Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 2008;26 Supp, Abstr 542.
39. *Hudis C, Citron M, Berry DC i sur.* Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *SABCS 2005; 2005: Abstr. 41.*
40. *Sparano JA, Wang M, Martino S i sur.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–71.
41. *Burnell M, Levine M, Chapman JA i sur.* A randomized trial of CEF versus dose-dense EC followed versus AC followed by paclitaxel in woman with node positive or high risk node negative breast cancer,