

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi oraz przerzutowym rakiem piersi. Jedną z najbardziej obiecujących grup leków cytotoksycznych są taksany, wśród których stosowane są 2 leki: paclitaxel (Taxol) i docetaxel (Taxoter). Docetaxel w kombinacji z antracyklinami porównuje się w wielu badaniach randomizowanych II i III fazy ze standardową chemioterapią. Odsetki odpowiedzi w wyniku zastosowania chemioterapii AT wynoszą 80 proc. w porównaniu do chemioterapii standardowej wynoszącej 60 proc. W Wielkopolskim Centrum Onkologii, od sierpnia do grudnia 2002 r., zakwalifikowano do leczenia z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi 17 chorych w wieku od 36 do 62 lat, zaawansowanie kliniczne IIA–IIIA (w stopniu IIA – 2 chore, IIB – 5 chorych, IIIA – 10 chorych). W wyniku neoadjuwantowej chemioterapii wg schematu AT uzyskano odpowiedź na leczenie 72,3 proc. W przypadku 2 pacjentów uzyskano całkowitą regresję histopatologiczną w preparatach pooperacyjnych.

Tolerancja leczenia u wszystkich pacjentek była dobra – objawy uboczne występujące w małym stopniu nie powodowały opóźnień w leczeniu. Chociaż u wszystkich wystąpiła alopecia, ale zespół retencji płynów (obrzęki) stwierdzono jedynie u 2 chorych, wymioty u 7, a nudności w przypadku 8 pacjentek. Przeprowadzone badania kliniczne II i III fazy sugerują, że taksany stanowią istotne uzupełnienie dotychczasowych metod leczenia i niektóre schematy leczenia z udziałem tych leków wykazały większą skuteczność od standardowych metod.

Słowa kluczowe: miejscowo zaawansowany rak piersi, taksany.

Analiza skuteczności chemioterapii neoadjuwantowej zawierającej docetaxel w skojarzeniu z dokсорubicyną u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu

Efficiency analysis of docetaxel in combination with doxorubicin in first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer in the Wielkopolska Cancer Center

Renata Szoszkiewicz, Jerzy Załuski

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Rocznie notuje się ok. 11 tys. nowych zachorowań [1]. Zapadalność na raka piersi rośnie w wieku 35–39 lat, osiągając wartość szczytową ok. 60. roku życia. Chemioterapia u chorych na raka piersi może być zastosowana jako leczenie uzupełniające po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w leczeniu uogólnionego raka piersi i jako pierwotne leczenie przypadków miejscowo zaawansowanych przed radykalną operacją [2].

Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jest postępowaniem skojarzonym. Od lat 70. chemioterapia jest stosowana jako leczenie pierwotne. Po uzyska-

niu remisji należy przeprowadzić radykalne leczenie miejscowe [3, 4]. Z leków wprowadzonych do leczenia w ostatnim czasie na uwagę zasługują taksany (Paklitaksel-Taxol i Docetaksel-Taxoter). Taksany to stosunkowo nowa grupa leków cytostatycznych, otrzymywanych na drodze półsyntetycznej z kory i igieł cisu. Mechanizm działania taksanów polega na uszkodzeniu mikrotubul wrzeciona podziałowego komórki, co uniemożliwia mitozę i dalszą proliferację komórki [5, 6]. Obok antracyklin należą do najbardziej skutecznych leków w chemioterapii raka sutka, dając 30–60 proc. remisji w monoterapii oraz nawet do 90 proc. w przypadku chemioterapii wielolekowej. Leki te wstępnie wykazały również większą skuteczność w leczeniu neoadjuwantowym, jak-

Breast cancer belongs to the most frequent neoplasms in Poland. Chemotherapy is the treatment of choice for advanced locally breast cancer and metastatic breast cancer. The most promising new group of cytotoxic chemotherapeutic agents is taxans. Two types of taxans: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxoter) used with anthracycline-containing combinations were often compared with the standard treatment. The results of some phase II and III studies have shown high response rates (80%) when the standard chemotherapy have shown relatively lower response rates (60%). Between August and December 2002 in the Wielkopolska Cancer Center, a group of 17 female patients with advanced breast cancer were treated. The patients' age was between 36 to 62 and the stage of disease was between IIA and IIIA (IIA – 2 patients, IIB – 5, IIIA – 10). Each patient revealed complete or partial response. The overall response rate of tumor reduction by 72.3% was observed. The complete histopathological regression was recorded in the case of two patients. This therapy was well tolerated and most of the toxicities were generally rare and mild. Although alopecia was revealed by every patient, swelling was found by two persons only, vomiting by seven and nausea by eight. The treatment appeared very effective. Patients were able to undergo successfully further therapy, such as surgery. Phase II and III study proved that Taxanes as targeted therapies can play an important role in the treatment of women with advanced breast cancer.

Key words: advanced breast cancer, taxanes.

Tab. 1. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia

Numer pacjenta	Wiek lata	Stan hormonalny m/p	Klasyfikacja wg TNM I-IV	Wielkość guza cm	Wielkość węzłów cm	Schemat leczenia TX mg	Schemat leczenia ADM mg	Liczba kursów
1	53	m	II B	7	0	120	90	4
2	36	m	IIIA	6	3	120	90	4
3	46	m	IIIA	5	0	120	90	4
4	44	m	IIIA	6	1	130	90	4
5	43	m	IIB	5	0	120	80	4
6	42	m	IIIA	8	3	120	80	4
7	38	m	IIB	3	0	140	95	4
8	54	m	IIIA	10	8	140	95	4
9	44	m	IIIA	6	2	130	90	4
10	54	p	IIA	3	0	120	95	4
11	58	p	IIB	4	2	140	95	4
12	56	p	IIB	3	0	120	80	4
13	40	m	IIIA	10	4	130	90	4
14	48	m	IIIA	3	1,5	120	80	4
15	62	p	IIA	4	0	120	80	4
16	49	m	IIIA	8	1	140	95	4
17	47	m	IIIA	5	0	120	80	4
min.	36			2,5	0	120	80	4
maks.	62			10	8	140	95	4
średnia	47,9			5,6	1,5	126,5	87,9	4,0
mediana	47			5	1	120	90	4

kolwiek prowadzone w tym kierunku badania są jeszcze w toku [6, 7]. Na uwagę zasługuje odmienny mechanizm działania taksanów i antracyklin. Taksany wiążą się z tubuliną, co daje początek tworzenia się mikrotubul, hamując ich depolimeryzację, ponadto pobudzają apoptozę, hamują angiogenezę, ruchliwość komórek i wytwarzanie metaloproteinaz, co może zwiększać ich aktywność przeciwnowotworową [8, 9]. Antracykliny hamują topoizomerazę II, czego efektem jest wzmożone uszkodzenie DNA. Ponieważ obie grupy leków należą do najbardziej aktywnych w chemioterapii raka piersi, wykazując względny brak oporności krzyżowej oraz częściowo

odmienny profil toksyczności, podjęto próby ich kojarzenia.

W badaniach II fazy, w których docetaksel podawano w pierwszej linii leczenia w połączeniu z antracyklinami, obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi (69–87 proc.) [10, 11]. Inne źródła podają zbliżone odsetki odpowiedzi – od 70 do 80 proc. [3, 4]. W badaniach randomizowanych porównywano schematy zawierające docetaksel ze standardowymi schematami zawierającymi antracykliny w pierwszorazowej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi [12]. Nabholz i wsp. porównywali schemat AT (w dawkach odpowiednio 50 mg/m² i 75 mg/m²) z AC (60 mg/m² i 600 mg/m²), we

Tab. 2. Wyniki leczenia

Numer pacj.	Wielk. guza przed	Wielk. guza po	Proc. proc.	Wielk. węzłów przed	Wielk. węzłów po	Proc. proc.	Histopatologia	Objawy uboczne				
								leukopenia	alopecia	rumień i obrzęk	wymioty	nudności
1	7	0	100	0	0		1,5	0	2	0	0	0
2	6	2	67	3	0	100	3,8	0	2	0	0	0
3	5	2	60	0	0		0,8	0	2	0	0	0
4	6	1	83	1	0	100	1,0	0	2	0	2	0
5	5	0	100	0	0		0,0	0	2	0	0	0
6	8	3	63	3	0	100	4,0	0	2	0	1	2
7	3	2	33	0	0		2,2	0	2	0	0	0
8	10	6	40	8	3	63	6,5	0	2	1	0	2
9	6	2	67	2	0	100	4,0	0	2	0	2	2
10	3	0	100	0	0		1,2	0	2	0	0	0
11	4	0	100	2	0	100	3,5	0	2	0	2	1
12	3	0	100	2	0		0,8	0	2	0	2	0
13	10	3	70	4	0	100	3,5	0	2	2	2	2
14	3	2	33	2	0	100	2,1	0	2	0	0	1
15	4	2	50	0	0		1,2	0	3	0	2	2
16	8	3	63	1	0		3,0	0	2	0	0	0
17	5	0	100	2	0		0,0	0	3	0	0	2
maks.	3	0	33,3	0	0	62,5	0,0	0	2	0	0	0
min.	10	6	100,0	8	3	100,0	6,5	0	3	2	2	2
średnia	5,6	1,6	72,3	1,8	0,2	95,3	2,3	0	2,1	0,2	0,8	0,8
mediana	5	2	66,7	2	0	100,0	2,1	0	2	0	0	0

wszystkich badaniach odsetek ten był znamienne wyższy niż w badaniu kontrolnym i wynosił ok. 80 proc. [3, 4, 7].

Celem naszej pracy jest ocena skuteczności leczenia taksanów w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi w stopniu zaawansowania IIA–IIIA.

MATERIAŁY I METODY

W Wielkopolskim Centrum Onkologii, od sierpnia do grudnia 2002 r., zakwalifikowano do leczenia z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi 17 chorych w wieku od 36 do 62 lat (średnia 47,9 – mediana 47), zaawansowanie kliniczne IIA–IIIA

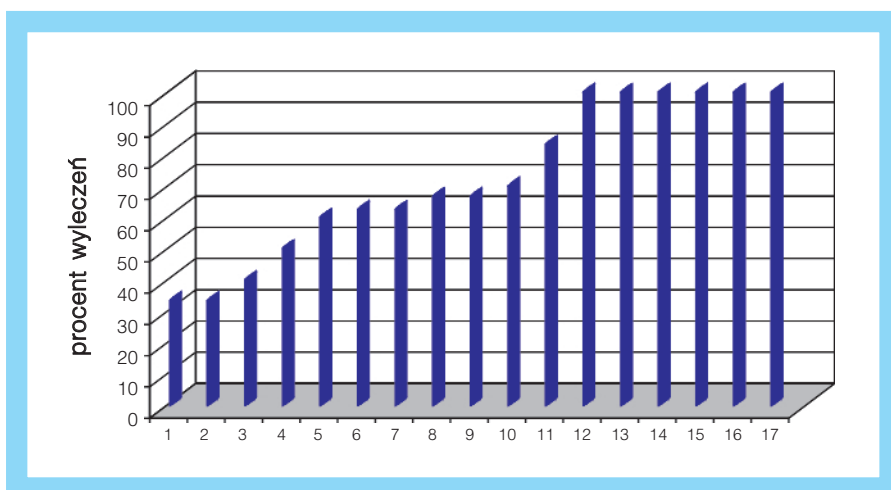
(w stopniu IIA – 2 chore, IIB – 5 chorych, IIIA – 10 chorych).

W leczeniu neoadjuwantowym zastosowano chemioterapię według

schematu: Taxoter w dawce 75 mg/m² w skojarzeniu z ADR w dawce 50 mg/m² w 1. dniu w rytmie co 21 dni. Wszystkie chore otrzymały 4 kursy

Tab. 3. Charakterystyka kliniczna chorych oraz efekty leczenia Taxoterem + ADR

	jednostka	min.	maks.	średnia	mediana
wiek	lata	36	62	47,9	47
stadium zaawansowania	skala 1–5	2	4	3,5	4
wielkość guza przed leczeniem	cm	3	10	5,6	5
wielkość guza po leczeniu	cm	0	6	1,6	2
odpowiedź na leczenie	proc.	33,3	100	72,3	66,7
odpowiedź histopatologiczna	cm	0	6,5	2,3	2,1
schemat leczenia TX	mg	120	140	126,5	120
schemat leczenia ADM	mg	80	95	87,9	90
liczba kursów		4	4	4,0	4



Ryc. 1. Procent odpowiedzi na leczenie Taxoterem + ADR

Tab. 4. Skutki uboczne leczenia cytostatykami: Taxoter + ADR

Skutki uboczne leczenia cytostatykami: Taxoter + ADR	
leukopenia	0
alopecia	17
rumień, obrzęk	2
wymioty	7
nudności	8

leczenia. Po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej oceniano wielkość guza pierwotnego przed i po leczeniu oraz wielkość węzłów chłonnych pachy przed i po leczeniu. Po 4 kursach chemioterapii wszystkie pacjentki zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Po zabiegu operacyjnym wszystkie chore otrzymały

4 kursy uzupełniającej chemioterapii wg schematu CMF oraz uzupełniającej radioterapii. Po zakończeniu leczenia chore poddane są dalszej obserwacji klinicznej w celu oceny wyników odległych.

Zebrany materiał został wpisany do komputerowej bazy danych, a następnie poddany analizie statystycznej przy wykorzystaniu pakietu STATISTICA. Pierwszym krokiem była analiza rozkładu liczbowego danych, który przeprowadzono z zastosowaniem testu W Shapiro-Wilka [12]. Następnie, aby zbadać związek MTR ze składem chemicznym wody wykonano analizę korelacji z wykorzystaniem współczynnika korelacji r Pearsona. Korelacje pomiędzy analizowanymi zmiennymi przedstawiono zbiorczo w ta-

li, a wybrane z nich przedstawiono na 3 wykresach.

WYNIKI

W wyniku zastosowanego leczenia u 6 pacjentek uzyskano całkowitą odpowiedź w postaci regresji guza, a u 10 z nich uzyskano całkowitą regresję w węzłach chłonnych. Średnia odpowiedź na leczenie chemioterapią wg schematu AT w postaci regresji wielkości guza i wielkości węzłów chłonnych wyniosła 72,3 proc. – mediana 66,7 proc. W przypadku 2 pacjentów uzyskano całkowitą regresję histopatologiczną w preparatach pooperacyjnych.

Przeprowadzone leczenie było dobrze tolerowane w przypadku wszystkich chorych. Co prawda u wszystkich wystąpiła *alopecia*, ale zespół retencji płynów (obrzęki) stwierdzono jedynie u 2 chorych, wymioty u 7, a nudności w przypadku 8 pacjentek.

DYSKUSJA

Wyniki leczenia neoadjuwantowego, zawierającego docetaxel w skojarzeniu z doksorubicyną, u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, należy uznać za dobre. U większości pacjentek uzyskano znaczny stopień regresji guza, wielkości węzłów chłonnych oraz regresję hi-

Tab. 5. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami populacji pacjentów (dla macierzy N=17). Oznaczone kolorem czerwonym współczynniki korelacji istotne z $p < 0,05$

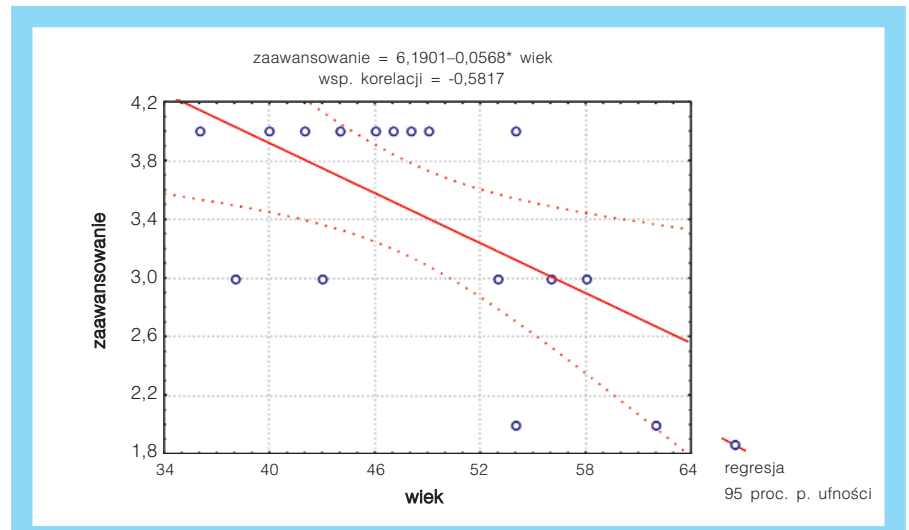
	Wiek	Zaawansowanie	Guzy przed leczeniem	Guzy po leczeniu	Procent odpowiedzi	Węzły przed leczeniem	Wymioty	Nudności	Histopatologia
wiek	1,00	-0,58	-0,24	-0,17	0,23	-0,05	0,24	0,12	-0,11
zaawansowanie	-0,58	1,00	0,56	0,48	-0,29	0,51	-0,10	0,22	0,39
guzy przed leczeniem	-0,24	0,56	1,00	0,66	-0,15	0,64	0,02	0,40	0,62
guzy po leczeniu	-0,17	0,48	0,66	1,00	-0,78	0,71	-0,10	0,44	0,78
proc. odpowiedzi	0,23	-0,29	-0,15	-0,78	1,00	-0,29	0,17	-0,27	-0,48
węzły przed leczeniem	-0,05	0,51	0,64	0,71	-0,29	1,00	0,06	0,56	0,79
wymioty	0,24	-0,10	0,02	-0,10	0,17	0,06	1,00	0,36	0,08
nudności	0,12	0,22	0,40	0,44	-0,27	0,56	0,36	1,00	0,44
histopatologia	-0,11	0,39	0,62	0,78	-0,48	0,79	0,08	0,44	1,00

stopatologiczną, co pozwoliło na przeprowadzenie u wszystkich pacjentek operacji, zwiększając ich szansę na przeżycie. Uzyskany odsetek regresji wielkości guza (66,7 proc.) jest wartością zbliżoną do podawanej w literaturze 70–80 proc. [3, 4, 13]. Istotnym aspektem leczenia okazała się dobra tolerancja leczenia, co jest także podkreślane w innych rezultatach badań nad chemioterapią AT [9, 11, 13].

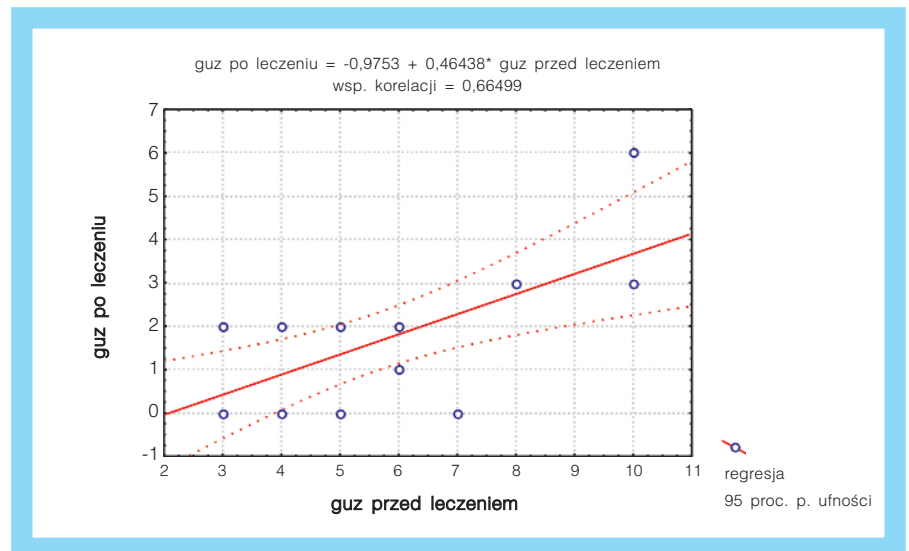
Analiza przeprowadzona w Wielkopolskim Centrum Onkologii, jak i badania kliniczne II i III fazy [4, 11, 13] sugerują, że taksany mogą stanowić istotne uzupełnienie dotychczasowych metod leczenia i niektóre schematy terapii z udziałem tych leków wykazały większą skuteczność od standardowych metod. Niestety, wysoki koszt taksanów nie pozwala na szerokie ich stosowanie w pierwszorazowym leczeniu, aczkolwiek cały czas trwają poszukiwania nad określeniem kategorii chorych, u których zastosowanie taksanów byłoby szczególnie korzystne [9].

WNIOSKI

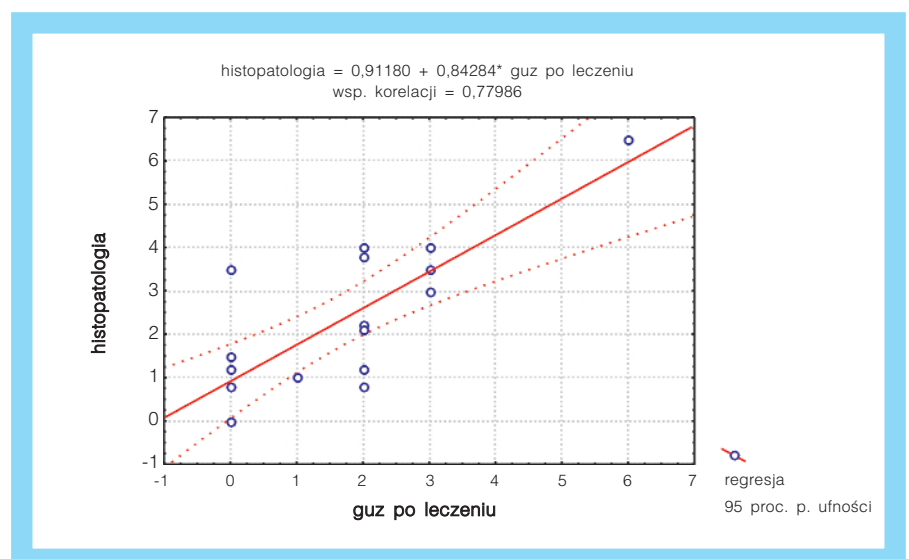
- ▶ Indukcyjna chemioterapia w oparciu o docetaxel i antracykliny w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym raku piersi stanowi skuteczną metodę redukcji masy guza i pozwala w znacznym odsetku przypadków przeprowadzić skuteczne leczenie operacyjne, przy niewielkiej w pełni akceptowalnej toksyczności.
- ▶ W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności leczenia 17 chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem piersi, w wyniku neoadjuwantowej chemioterapii według schematu AT, uzyskano odsetek regresji wielkości guza (66,7 proc.)
- ▶ Przeprowadzone analizy, jak i badania kliniczne II i III fazy sugerują, że taksany stanowią istotne uzupełnienie dotychczasowych metod leczenia.
- ▶ Wszystkie chore po zakończeniu leczenia poddane są dalszej ob-



Ryc. 2. Wykres korelacji pomiędzy wiekiem pacjentki (wiek) a stopniem zaawansowania klinicznego (zaawansowanie)



Ryc. 3. Wykres korelacji pomiędzy wielkością guza przed leczeniem (guz przed leczeniem) a wielkością guza po leczeniu (guz po leczeniu)



Ryc. 4. Wykres korelacji pomiędzy wielkością guza po leczeniu (guz po leczeniu) a potwierdzeniem zmian w badaniu histopatologicznym (histopatologia)

serwacji klinicznej w celu oceny wyników odległych.

PIŚMIENNICTWO

1. Pieńkowski T. *Rak piersi*. W: *Onkologia kliniczna*. M. Krzakowski (red). Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; 87-140.
2. Płuźańska A, Potemski P. *Chemioterapia nowotworów narządowych*. W: *Onkologia kliniczna*. K. Orzechowska-Juzewenko (red.). Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; 201-98.
3. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Tom II Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; 125-31.
4. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, et al. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Lancet* 1998; 352 (9132): 930-42.
5. Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. *Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the taxanes*. *Eur J Cancer* 1997; 33, 13: 2183-93.
6. Cortes JE, Pazdur R. *Docetaxel*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2643-55.
7. Jardines L, Haffy BG, Doroshow JH. *Stages III and IV breast cancer*. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red.). PRR, Melville 2002; 195-218.
8. *Taxanes: a review of the mechanism and toxicity of yew (Taxus spp.) alkaloids*. *Toxicol* 2001; 39: 175-85.
9. Krasieńska L, Jassem J. *Rola taksanów w leczeniu zaawansowanego raka piersi*. *Nowotwory*. *Journal of Oncology* 2003; 2: 176-84.
10. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L. *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: 328-35.
11. Muthalib A, Dawis I, Prayogo N. *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.
12. Shapiro SS, Wilk MB, Chen HJ. *A comparative study of various tests of normality*. *Journal of the American Statistical Association* 1968; 63: 1343-72.
13. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, et al. *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial*. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (6): 968-75.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek med. **Renata Szoszkiewicz**
Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań