

Erken Evre Meme Kanserinin Adjuvan Kemoterapisinde Taksanlar

İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

ÖZET

Son iki dekada özellikle mamografi gibi tarama yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra meme kanseri insidansında bir artış gözlenirken, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında da giderek bir azalma dikkati çekmektedir. Sağkalımdaki bu artışta cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan medikal tedavilerin katkısı büyüktür. Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi ve endokrin tedaviler hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalım avantajı sağlamaktadır. Bugün için nod (+) hastalarla yüksek riskli nod (-) hastalarda adjuvan sistemik tedavi uygulaması standart bir yaklaşımdır. Sistemik tedavi kapsamında antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ise etkinliği daha da artırmak amacıyla taksanların adjuvan tedavide kullanımına ilişkin çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Değişik doz ve uygulama şekilleriyle gerçekleştirilmiş olan adjuvan taksan çalışmalarının özetlenmesi amacıyla bu derleme hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Erken evre meme kanseri, Adjuvan kemoterapi, Taksanlar

ABSTRACT

The Use of Taxanes in Adjuvant Setting for Early Stage Breast Cancer

Mortality from breast cancer has gradually declined despite a rising in incidence during the last two decades due to more widespread screening methods such as mammography. This increase in survival can be attributed in large part to the widespread use of adjuvant medical therapy after surgery. Adjuvant chemotherapy and endocrine therapy improves the disease-free survival and overall survival in patients with early stage breast cancer. Today, it is a standard clinical practice to administer adjuvant systemic therapy to patients with node-positive and high-risk, node-negative breast cancer. Anthracycline-based chemotherapy regimens are widely used as a part of systemic treatment. Recently, many trials that incorporating taxanes into the adjuvant treatment plan to increase the efficacy have been performed. This review is prepared to summarize the adjuvant trials that performed with taxanes at the different dosing and schedules.

Key Words: Early breast cancer, Adjuvant chemotherapy, Taxanes

GİRİŞ

Özellikle mamografi gibi tarama yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra meme kanseri insidansında bir artış gözlenirken, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında da giderek bir azalma dikkati çekmektedir. Sağkalımdaki bu artışta cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan medikal tedavilerin katkısı büyüktür (1). Adjuvan tedavi kararı vermede bir dizi prediktif ve prognostik faktörler yol gösterici olmaktadır. Prediktif faktörler tedaviye yanıt ile ilişkili faktörler olup en yaygın olarak kabul görmüş olanı endokrin tedaviye yanıtı belirleyen hormon reseptör durumudur. Ayrıca antrasiklinli kemoterapi rejimi seçiminde ve trastuzumab tedavisinde yol gösterici olan c-erb B2 aşırı ekspresyonu da yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedaviden bağımsız olarak hastalık relapsı hakkında fikir veren faktörler ise prognostik faktörler olup bunlar arasında nod durumu, tümör çapı, histolojik derece ve yaş en temel faktörleri oluşturmaktadır (2). Bu faktörler doğrultusunda oluşturulan risk gruplarına göre (St Gallen 2005 Konsensusu) adjuvan tedavi için değerlendirilen hastalar Düşük, Orta ve Yüksek Risk gruplarına ayrılmaktadır. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar adjuvan kemoterapi için aday hastalardır (3).

Erken evre meme kanserinin adjuvan kemoterapisinde kullanılan kemoterapi rejimleri arasında siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) rejimi modern anlamda uygulanan ilk kombinasyon rejimi olup, halen özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda kullanım alanı bulmaktadır. Sonraki yıllarda etkinliği artırmak amacıyla antrasiklinler kullanıma girmiş ve siklofosfamid/doksorubisin (AC), 5-fluorourasil /doksorubisin/siklofosfamid (FAC), 5-fluorourasil /epirubisin/siklofosfamid (FEC) ve doksorubisin/epirubisin (A/E) ----> CMF rejimleri şeklinde kullanılagelmiştir (4). Erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılan hormonoterapiler (tamoksifen ve over ablasyonu) ve kemoterapiler (CMF, FAC, FEC) ile ilgili olarak yapılan 194 randomize çalışmanın metaanalizi 15 yıllık sonuçlar olarak 2005 yılında yayınlanmıştır. Bu metaanalize göre 6 aylık antrasiklin temelli polikemoterapi (FAC veya FEC gibi) uygulaması nod durumu, östrojen reseptör (ER) durumu, tamoksifen kullanımı ve diğer tümör

özelliklerinden bağımsız olarak meme kanserine bağlı ölüm oranında 50 yaş altı grupta yıllık %38, 50-69 yaş grubunda da yıllık %20 oranında azalma sağlamaktadır. Ayrıca antrasiklin içeren bu rejimlerin CMF rejiminden daha etkili olduğu da belirtilmiştir (mutlak fark 5. yılda %3, 10. yılda %4) (5).

Meme kanserinin sistemik tedavisinde önemli bir yere sahip olan bir diğer grup kemoterapötik ajanlar taksanlardır. Dosetaksel ve paklitaksel jenerik isimleriyle anılan taksanlar mikrotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanseri tedavisindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Metastatik meme kanseri tedavisinde ilk sıra tedavi olarak kullanıldığında %25-69 yanıt oranı sağlamakta, ayrıca antrasiklinlerle çapraz direnç gösterme oranlarının düşük olması avantajlarını oluşturmaktadır (6). Bu bulgular taksanların erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde de kullanılmasının yolunu açmış ve son yıllarda değişik doz ve uygulama şekilleriyle çok sayıda adjuvan tedavi çalışmaları yapılmıştır. Halen devam eden pek çok çalışma bulunmasına karşın, şu ana kadar yapılan çalışmaların değerlendirilmesinin adjuvan tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunacağı düşüncesiyle bu derleme hazırlanmıştır.

Adjuvan tedavide taksanlarla yapılan ilk çalışmalar bu ajanların antrasiklinli rejimlere eklenmesi ya da kombine edilmesi şeklinde yapılan Birinci Jenerasyon Çalışmalarıdır. Sonraki dönemde ise taksanların farklı doz ve uygulama şekillerinin araştırıldığı İkinci Jenerasyon Çalışmalar yapılmıştır. Taksanlarla ilgili yapılan çalışmalar bu başlıklar altında sunulacaktır.

BİRİNCİ JENERASYON ÇALIŞMALAR

Bu çalışmalarda taksanların adjuvan antrasiklinli tedaviye eklenmesinin etkileri araştırılmış ve antrasiklinlerle ardışık olarak uygulandığı Ardışık Çalışmalar ile birlikte uygulandığı Kombinasyon Çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

a. Ardışık Çalışmalar

İlk çalışma Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344 çalışması olup, 3170 nod (+) meme kanserli hasta önce üç farklı doksorubisin dozu (60, 75 veya 75 mg/m²) ve siklofosfamid (600 mg/m²)'den oluşan AC kemoterapisinden 4 kür

Tablo 1. Ardışık taksan çalışmaları

Çalışma	n	Hasta Özellikleri	Dizayn	Sonuç
CALGB 9344	3170	nod (+)	4 AC (60/75/90) 4 AC (60/75/90) --- 4P	HSK (+) GSK (+)
NSABP B-28	3060	nod (+)	4 AC 4 AC ---- 4P	HSK (+) GSK (-)
MDACC 2002	524	nod (+)	8 FAC 4P ---- 4 FAC	HSK (-) GSK NR
PACS 01	1999	nod (+)	6 FEC 100 3 FEC 100 ----- 3D	HSK (+) GSK (+)
GEICAM 9906	1249	nod (+)	6 FEC 4 FEC ---- 8 P (hf)	Nötropeni Nöropati HSK (+) GSK (-)
ECOG 1199	5000	nod (+) nod (-)	4 AC ---- 4D (21 gün) 4 AC ---- 12D (haftalık) 4 AC ---- 4P (21 gün) 4 AC ---- 12P (haftalık)	HSK (-) GSK (-)

A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofosamid, F: 5-fluorourasil, P: Paklitaksel, D: Dosetaksel.
HSK: Hastaliksız sağkalım, GSK: Genel sağkalım

almak üzere randomize edilmiştir. Daha sonra ikinci bir randomizasyon yapılarak hastalar 4 kür paklitaksel (175 mg/m²) veya izlem kollarına randomize edilmiştir. Median 69 aylık takip sonucunda hem hastaliksız sağkalım (HSK) hem de genel sağkalım (GSK) paklitaksel eklenen kolda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %70 vs %65, p: 0.0023 ve %80 vs %77, p: 0.0064). Önceden planlanmamış olan alt grup analizinde yararlılığın ER (-) ya da bilinmeyen grupta belirgin olduğu saptanmıştır (Tablo 1) (7).

Ardışık taksan çalışmalarından ikincisi The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-28 çalışmasıdır. Bu çalışmada nod (+) 3060 meme kanserli olgu 4 siklus AC (60/600 mg/m²) tek başına ya da 4 siklus AC kemoterapisini takiben 4 siklus paklitaksel (225 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir. Median 34 aylık izlem sonucunda hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım bakımından iki kol arasında fark bulunmazken, çalışmanın 65 aylık izlem sonuçlarında hastaliksız sağkalımın anlamlı düzeye ulaştığı (5-

yıllık %76 vs %72, p: 0.008), genel sağkalım farkının ise bulunmadığı (5-yıllık %85 vs %85) saptanmıştır (Tablo 1) (8).

Benzer dizayn edilen bu iki çalışma (CALGB 9344 ve NSABP B-28) arasında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. CALGB 9344 çalışmasında relaps riski yüksek (aksiller nod (+)'liği ≥ 4 olan hasta sayısı daha fazla (%54 vs %33) iken reseptör (+) tümör oranı daha düşüktür (%58 vs %66). İki çalışma arasında kemoterapi dozları bakımından da fark mevcut olup, ilk çalışmada antrasiklin dozları üç ayrı dozda kullanılmış, ikinci çalışmada ise paklitaksel dozu daha yüksek kullanılmıştır. Ayrıca ilk çalışmada tamoksifen kemoterapi sonrası ardışık olarak kullanılırken, ikinci çalışmada birlikte kullanılmıştır. Genel olarak konkomitan kullanımda etkinliğin düştüğü bilinmektedir (9). Bu iki çalışmanın en çok eleştirilen ortak özelliği ise iki kollar arasında siklus sayıları bakımından dengesizliğin oluşudur. Dolayısıyla elde edilen yararlılık paklitalselden mi geliyor yoksa kür sayısının fazlalığı mı buna neden oldu bilinmemektedir. Bunun üzerine sonraki dönemlerde siklus sayıları eşitlenerek randomize çalışmalar yapılmıştır.

Siklus sayıları eşitlenerek yapılan çalışmalardan ilki MD Anderson Cancer Center'de gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 524 nod (+) meme kanserli hasta 8 kür FAC (500/50/500 mg/m²) ya da 4 kür paklitaksel 250 mg/m²'yi takiben 4 kür FAC kemoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. Median 36 aylık takip sonucunda 4-yıllık estimated hastaliksız sağkalım oranı paklitaksel eklenen kolda daha iyi bulunmasına karşın bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%85.2 vs %81.5, p: 0.2). Bu çalışma taksan ve antrasiklin komponentlerinin sırası bakımından fikir verecek olması ve siklus sayılarının eşit olması bakımından önem taşıyan bir çalışma olmasına karşın hasta sayısının azlığı sağlıklı bir yorum yapılmasını kısıtlamaktadır (Tablo 1) (10).

Kemoterapi siklus sayılarının eşit olduğu bir diğer çalışma ise PACS 01 çalışmasıdır. Bu çalışmada 1999 nod (+) meme kanserli hasta 6 kür FEC 100 (500/100/500 mg/m²) ya da 3 kür FEC 100 kemoterapisini takiben 3 kür dosetaksel 100 mg/m² almak üzere randomize edilmiştir. Ayrıca tüm reseptör (+) hastalar kemoterapi tamamlandıktan sonra 5 yıl süreyle tamoksifen almışlardır. Median 60 aylık takip sonucunda hem hastaliksız sağkalım

hem de genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde dosetaksel eklenen kol lehine daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %78 vs %73, p: 0.014 ve %91 vs %87, p: 0.013). Ayrıca önceden planlanmış olan alt grup analizinde yararlılığın 50 yaş üzeri hasta grubunda anlamlı olduğu (HR: 0.67, p: 0.001) saptanmıştır. Yaş grubuna göre ortaya çıkan bu farklılığın çeşitli rejimlerin menapozu indükleyici etkilerindeki farklılıktan kaynaklanabileceği ya da istatistiksel güç ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (Tablo 1) (11).

Yakın zamanda Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) tarafından gerçekleştirilen GEICAM 9906 çalışmasında 1249 nod (+) hasta 6 kür FEC (600/90/600 mg/m²) ya da 4 kür FEC kemoterapisini takiben 8 haftalık paklitaksel 100 mg/m² olmak üzere randomize edilmiştir. Birincil amacın iki uygulama arasındaki toksisite farkının değerlendirmesi olan bu çalışmada 6 kür FEC uygulanan kolda ciddi nötropeni ve febril nötropeni daha sık izlenirken, paklitaksel uygulanan kolda periferik nöropati ve asteni daha fazla saptanmıştır. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları 6 kür FEC ve 4 FEC+8 haftalık paklitaksel kolunda sırasıyla %79 vs 85 ve %92 vs 94 olarak bulunmuştur (Tablo 1) (12).

Hem taksanların birbiriyle karşılaştırılması, hem de haftalık uygulama ile 3 haftada bir uygulamanın karşılaştırılması bakımından önem taşıyan bir çalışma olan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1199 çalışmasında nod (+) ve yüksek riskli nod (-) 5000 hasta 4 kür AC kemoterapisini takiben dosetaksel ya da paklitaksel almak üzere randomize edilmiştir. Her iki koldaki hastalar dosetaksel ya da paklitakseli 4 kür (21 günde bir) ya da 12 kür (haftalık) olarak almışlardır. Sonuçta 4 kol arasında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım bakımından anlamlı bir fark bulunmamış, 21 günde bir dosetaksel uygulanan kolda febril nötropeni daha fazla izlenmiştir (Tablo 1) (13).

b. Kombinasyon Çalışmaları

Taksanların adjuvan tedavide kullanımının ikinci şekli antrasiklinlerle birlikte eşzamanlı uygulamasıdır. Tedavi süresi bakımından avantaj sağlayan bu yaklaşımda muhtemel toksisite artışı da söz konusudur. Kombinasyon çalışmalarından ilki

Tablo 2. Kombinasyon taksan çalışmaları

Çalışma	n	Hasta özellikleri	Dizayn	Sonuç
BCIRG 001	1491	nod (+)	6 FAC 6 TAC	HSK (+) GSK (+)
ECTO	1355	nod (+)	4A ---- 4 CMF 4AP ---- 4 CMF	HSK (+) GSK (-)
ECOG 2197	2592	nod (+) nod (-)	4 AC 4 AD	HSK (-) GSK (-)

A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofosfamid, F: 5-fluorourasil, M: Metotreksat, P: Paklitaksel, D: Doseetaksel. HSK: Hastaliksız sağkalım, GSK: Genel sağkalım

Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001 çalışmasıdır. Bu çalışmada 1491 nod (+) hasta primer lökoregional tedavisinin tamamlanmasının ardından 6 kür FAC (500/50/500 mg/m²) ya da 6 kür doseetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (TAC) (75/50/500 mg/m²) rejimi almak üzere randomize edilmiştir. Ellibeş aylık median takip sonucunda hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TAC lehine daha iyi saptanmıştır (sırasıyla 5-yıllık HSK %75 vs %68, p: 0.001 ve 5-yıllık GSK %87 vs %81, p: 0.008). TAC lehine avantajın hormon reseptör durumu ve HER-2 durumundan bağımsız olduğu vurgulanmıştır. Ancak lenf nodu sayısı bakımından farklılık mevcut olup, TAC lehine olan avantajın 1-3 lenf nodu (+) olan hastalarla sınırlı olduğu, 4 ve üzeri lenf nodu (+)'liği olanlarda avantajın kaybolduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu farklılığın 4 ve üzeri lenf nodu (+) olan hasta sayısının azlığından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca septik ölümler bakımından fark olmamasına karşın ciddi nötropeni oranı TAC kolunda daha yüksek bulunmuştur (%24 vs %2.5) (Tablo 2) (14).

Bir diğer kombinasyon çalışması European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO) çalışmasıdır. Bu çalışmada 1355 operabl meme kanserli hasta primer sistemik tedaviyi takiben cerrahi tedavi koluna ya da cerrahi tedaviyi takiben adjuvan kemoterapi koluna randomize edilmiştir. Adjuvan kemoterapi kolundaki hastalar tekrar ran-

domize edilerek 4 siklus doksorubisin (75 mg/m²) kemoterapisini takiben 4 siklus CMF ya da 4 siklus doksorubisin (75 mg/m²) + paklitaksel (200 mg/m²)'i takiben 4 siklus CMF kemoterapisi almışlardır. Median 43 aylık takip sonucunda hastaliksız sağkalım taksan eklenen kolda daha iyi bulunmasına karşın (HR: 0.65, p: 0.01) genel sağkalım farkı saptanmamıştır. Ayrıca kardiyotoksisite bakımından da anlamlı bir fark bulunmamıştır (%0.7 vs %0.4) (Tablo 2) (15).

Hem nod (+) hem de nod (-) yüksek riskli hastaların çalışmaya alındığı E2197 çalışmasında ise 2592 hasta 4 siklus doksorubisin/siklofosfamid (AC) (60/600 mg/m²) ya da 4 siklus doksorubisin/doseetaksel (AT) (60/60 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir. Median 53 aylık takip sonucunda iki kol arasında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım bakımından fark saptanmamıştır. Ancak AT kolunda daha fazla febril nötropeni (%28 vs %10) izlenmiştir (Tablo 2) (16).

Hastaların %50'sini nod (-) yüksek riskli hastaların oluşturduğu ve Saint Antonio Meme Kanseri Sempozyumu 2005'te sunulan USON 9735 çalışmasında da 1016 hasta 4 siklus doseetaksel (75 mg/m²) ve siklofosfamid (600 mg/m²) (TC) ya da doksorubisin (60 mg/m²) ve siklofosfamid (600 mg/m²) (AC) almak üzere randomize edilmiştir. Median 36 aylık takip sonucunda iki kol arasında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım bakımından

Tablo 3. Doz dens taksan çalışmaları

Çalışma	n	Hasta özellikleri	Dizayn	Sonuç
CALGB 9741	2005	nod (+)	4A --- 4C --- 4P (14 günde bir)	HSK (+)
			4A --- 4C --- 4P (21 günde bir)	GSK (+)
			4AC ----- 4P (14 günde bir)	
			4AC ----- 4P (21 günde bir)	
AGO Trial	1284	nod (+)	3EPC (14 günde bir)	HSK (+)
			4EC ----- 4P	GSK (-)

A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofosfamid, P: Paklitaksel. HSK: Hastaliksız sağkalım, GSK: Genel sağkalım

fark saptanmamıştır (17).

Birinci jenerasyon taksan çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde çalışmaların büyük çoğunluğunun nod (+) hastalarda gerçekleştirildiği, hastaliksız sağkalım avantajının ön planda olduğu, özellikle kombinasyon şeklinde uygulamaların sağkalım avantajı sağlaması bakımından etkin rejimler olduğu dikkati çekmektedir. Ancak E2197 çalışmasında sağkalım avantajı gösterilememesi ve artmış hematolojik toksisite kombinasyon uygulamalarının çekincelerini oluşturmaktadır. GEICAM 9805 çalışmasının ara analizinde TAC rejimine G-CSF eklenmesinin febril nötropeni oranını %24'lerden %3.5'lere indirdiğinin rapor edilmesi (18) hematolojik toksisite ile ilgili çekinceleri azaltmaktadır. ASCO 2006'da sunulan iki çalışma ise ardışık uygulamanın kombinasyon uygulamaya göre daha üstün olduğunu, ayrıca ideal dozun yakalanması bakımından da avantaj sağladığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalardan ilki TAXIT216 çalışması olup, nod (+) 972 hasta 4 kür Epirubisin ve bunu takiben 4 kür CMF (E ---- CMF) ya da 4 kür Epirubisin, ardından 4 kür Dosetaksel ve bunu takiben 4 kür CMF (E ---- D ---- CMF) almak üzere randomize edilmiştir. 53 aylık median takip sonucunda ardışık dosetaksel uygulanan kol lehine hastaliksız sağkalım avantajı saptanırken (5-yıllık HSK %67 vs %74), genel sağkalım farkı anlamlı bulunmamıştır (19). İkinci çalışma ise BIG-2-98 çalışması olup, bu çalışmada nod (+) hasta grubunda dosetakselin antrasiklin temelli kemoterapi

rejimine ardışık ve eşzamanlı eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta taksan içeren ve içermeyen rejimler arasında sınırda bir fark olduğu saptanırken, taksanların ardışık uygulamasının eşzamanlı uygulamaya göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (20).

Taksanların birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışma sayısı az olmasına karşın ECOG 1199 çalışması nod (+) ve yüksek riskli nod (-) hastalarda adjuvan tedaviye eklenen taksanlar arasında etkinlik bakımından anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur.

İKİNCİ JENERASYON ÇALIŞMALAR

Birinci jenerasyon çalışmalarda erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde taksanların etkinliği gösterildikten sonra optimal taksan doz ve şeklinin belirlenmesine yönelik olarak ikinci jenerasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan ilki CALGB 9741 çalışmasıdır. Gompertzian modeline göre tümör volümü arttıkça doubling time uzamakta, dolayısıyla hücre bölünme hızı yavaşlamaktadır. Bu temel prensip doğrultusunda kemoterapi siklus aralarındaki süreler azaltılarak doz dens uygulamalar yapılmıştır. Bu anlamda doz dens uygulamanın etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan biri CALGB 9741 çalışması olup, bu çalışmada 2005 nod (+) meme kanserli hasta doksorubisin (60 mg/m²), siklofosfamid (600 mg/m²) ve paklitaksel (175 mg/m²)'den oluşan kemoterapi rejimini ardışık

Tablo 4. Tamamlanmış ya da devam eden taksan çalışmaları

Çalışma	n	Hasta özellikleri	Dizayn
NCIC-C- CTG /MA.21	1500	nod (+) nod (-)	6 FEC 4AC ---- 4P 6EC ---- 4P
			EC 2 hf'da bir
UK-TACT	4020	nod (+) nod (-)	8 FEC 4FEC ---- 4D 4E ----- 4CMF
US Oncology 01062	1810	nod (+) nod (-)	4AC ---- 4D 4AC ---- 4D/Kapesitabin
SWOG S0221	4500	nod (+) nod (-)	6AC (2hf)----- 6P (2hf) 6AC (2hf)----- 12P (hf) 15 AC (hf/po)---- 6P (2hf) 15AC (hf/po)-----12P (hf)
NSABP B-38	4800	nod (+) nod (-)	6AC + D 4AC (2hf) ---- 4P (2hf) 4AC (2hf) ---- 4PG (2hf)
GEICAM 9805	1100	nod (-)	6 FAC 6 AC + D
CALGB 40101	4600	nod (-)	4AC 6AC 12P (hf) 18P (hf) 6D/Platin ---- Herseptin
NSABP B-30	5350	nod (+)	4AC ----- 4D 4AD 4AC + D
BCIRG 005	3301	nod (+) HER-2 (-)	6 TAC 4 AC ---- 4D

A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofosamid, F: 5-fluorourasil, M: Metotreksat, P: Paklitaksel, D: Dosetaksel, G: Gemcitabin. HSK: Hastaliksız sağkalım, GSK: Genel sağkalım

ya da eş zamanlı almak üzere randomize edilmiştir. Ayrıca her iki kolda kemoterapötik ajanlar 14 günde bir (doz dens kol) ya da 21 günde bir (standard kol) uygulanmıştır. Tüm ilaçlar 4 siklus halinde ve aynı dozlarda uygulanmış, dolayısıyla tümü aynı kümülatif dozda tedavi almışlardır. Doz dens kolda

yer alan hastalar aynı zamanda büyüme faktörü de almışlardır. Sonuçta ardışık uygulama ile eş zamanlı uygulama arasında bir saptanmazken, doz dens uygulanan kolda standard kola oranla hem hastaliksız sağkalım (HR: 0.74, p: 0.01) hem de genel sağkalım (HR: 0.69, p: 0.013) daha iyi bulun-

muştur. Ayrıca grade 4 nötropeni de doz dens kolda daha az izlenmiştir (%6 vs 533, $p < 0.0001$) (Tablo 3) (21).

İkinci jenerasyon çalışmalardan ikincisi bir Alman çalışması (AGO-Trial) olup, hem doz dens hem de doz intens uygulamanın yapıldığı bir çalışmadır. Bu çalışmada nod (+) ≥ 4 olan 1284 meme kanserli hasta 3 kür epirubisin (150 mg/m²), paklitaksel (225 mg/m²) ve siklofosfamid (2500 mg/m²)'den oluşan ve büyüme faktörü desteğinde 14 günde bir uygulanan deneysel kola ya da 4 kür konvansiyonel dozda epirubisin/siklofosfamid (90/600 mg/m²) ve bunu takiben 4 kür paklitaksel (175 mg/m²) 21 günde bir uygulanan standard kola randomize edilmiştir. Median 28 aylık takip sonucunda 3-yıllık relapsız sağkalım (%80 vs %70, $p: 0.0009$) ve 3-yıllık genel sağkalım (%90 vs %87, $p: 0.030$) deneysel kol lehine daha iyi bulunmuştur. Toksikite değerlendirmesinde de kardiyotoksikite bakımından iki kol arasında fark saptanmazken, hematolojik toksisitenin deneysel kolda daha fazla izlendiği, febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatış oranının deneysel kolda daha yüksek olduğu (%7 vs %2), ancak genel olarak tedavinin iyi tolere edildiği rapor edilmiştir (Tablo 3) (22).

Cancer and Leukemia Group B 9741 ve AGO çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde nod (+) hastalarda doz dens uygulamanın hem yüksek etkinlikleriyle hem de tolerabl toksisite profilleriyle adjuvan tedavide standard olarak yerini alacak gibi görünmektedir. Ancak tedavi maliyetindeki artış ve uzun dönem toksisitelere ilişkin yeterli veri olmaması yine de temkinli yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Östrojen reseptör durumunun hormonoterapi için bir prediktif faktör olmasının yanı sıra adjuvan kemoterapiden yarar görecektir hasta grubunun belirlenmesi bakımından da yol gösterici olduğu belirtilmektedir. Bununla ilgili olarak Berry DA ve ark. (23) tarafından 6644 nod (+) hastada gerçekleştirilen çalışmada adjuvan kemoterapi olarak uygulanan üç farklı rejimin ER (+) ve ER (-) tümörlerdeki etkinliği araştırılmıştır: (1. kol) 3 siklus CAF rejimi, (2. kol) 3 siklus AC takiben (\pm Paklitaksel) ve (3. kol) ardışık doksorubisin, siklofosfamid ve paklitaksel ile eş zamanlı doksorubisin ve siklofosfamid ve bunu takiben paklitaksel (3 hf. vs 2 hf. sikluslar). Sonuçta adjuvan kemoterapiden ER (-) tümörlerin ER (+) olanlara göre daha fazla yarar

gördüğü (5-yıllık hastalısız sağkalımda mutlak kazanç %22.8 vs %7.0 ve toplam mortalitede azalma %55 vs %23), ayrıca iki haftada bir uygulanan doksorubisin, siklofosfamid ve paklitaksel rejiminin düşük doz CAF (1. kol) rejimine göre rekürrens ve ölüm oranlarında %50 daha fazla azalma sağladığı bildirilmiştir.

Nod (-) Hastalarda Durum

Şu ana kadar özetlenen çalışmaların büyük çoğunluğu nod (+) hastaları kapsarken, az bir kısmında nod (-) yüksek riskli hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Dolayısıyla nod (-) yüksek riskli hastaların adjuvan tedavisinde taksanların rolü henüz aydınlatılmış değildir. Tamamlanmış ya da halen devam eden çok sayıda randomize çalışmada taksanların farklı doz ve şekilleri araştırılmaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmı (NCIC-C-CTG/MA-21, UK-TACT, US Oncology 01062, SWOG S0221, NSABP B38) hem nod (+) hem de nod (-) hastalarda gerçekleştirilirken, bir kısmı ise yalnız nod (-) yüksek riskli hastalarda yapılmaktadır (GEICAM 9805, CALGB 40101) (Tablo 4). Bu çalışmaların sonuçları nod (-) yüksek riskli hastaların adjuvan tedavisinde taksanların yerinin daha iyi ortaya konmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, şu ana kadar sunulmuş olan randomize çalışma sonuçlarına göre nod (+) erken evre meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde antrasiklinlere taksanların eklenmesinin yararı aşıkardır. Ardışık uygulamalar daha olumlu toksisite profiliyle, kombinasyon uygulamaları ise daha yüksek etkinlik avantajıyla birlikte artmış hematolojik toksisite özellikleriyle dikkati çekmektedir. Her ne kadar uzun dönem toksisitelere ilişkin yeterli veri olmamasına karşın doz dens uygulamalar hem yüksek etkinlik hem de düşük toksisite profilleriyle cazip bir yaklaşım olarak görünmektedir. Şu ana kadarki verilere göre taksanlar arasında etkinlik bakımından belirgin bir fark görünmemektedir. Nod (-) yüksek riskli hastalardaki yeri henüz yeterince aydınlatılmış değildir. Ayrıca devam eden çok sayıda çalışmanın sonuçlarının hangi taksan, hangi doz ve uygulama şekli, toksisite, maliyet ve yaşam kalitesine ilişkin sorulara açıklık getirmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peto R, Boreham J, Clarke M, et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 355: 1822, 2000.
2. Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 16 (Suppl 2): 82-87, 2005.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Panel Members. Meeting Highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 16: 1569-1583, 2005.
4. Hudis C. The best use of adjuvant chemotherapy: New drugs and new use of old drugs. *The Breast* 14: 570-575, 2005.
5. Early Breast Cancer Trials Group (EBCTG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005.
6. Ring AE, Ellis A. Taxanes in the treatment of early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 31: 618-627, 2005.
7. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. 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* 21:976–983, 2003.
8. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23: 3686-3696, 2005.
9. Albain KS, Green S, Ravdin PM et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 143.
10. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 8: 1073-1079, 2002.
11. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles FEC100 followed by cycles of docetaxel for adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (Suppl 19) (Abstract 27).
12. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC versus 4 cycles of FEC followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim analysis of GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94 (suppl 1):S20. Abstract 39.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive of high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(suppl 1). Abstract 48.
14. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302–2313, 2005.
15. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; Abstract 513.
16. Goldstein L, O'Neill A, Sparano E, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. In: *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2005, Abstract 512.
17. Jones SE et al. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer. Presentation. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2005;Abstract 40.
18. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Prophylactic growth factor support with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide for node-negative breast cancer: an interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. In: *Proceedings of the American Society of Oncology* 2004, Abstract 620.
19. Bianco AR, De Matteis A, Manzione L, et al. Sequential epirubicin-docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: Abstract 520.
20. Crown JP, Francis P, Di Leo A, et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIF-2-98 Trial at 5-years median follow-up (MFU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: Abstract 519.

21. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431–1439, 2003.
22. Mobus VJ, Untch M, Du Bois A, et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) is superior to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (≥ 4 + LN). First results of an AGO-Trial. Proceedings of the American Society of Oncology 2004, Abstract 513.
23. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 296:1658-1667, 2006

Yazışma Adresi

Doç. Dr. İlhan ÖZTOP
Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü
35340 İnciraltı
İZMİR

Tel: (0.232) 412 48 02

Faks: (0.232) 278 94 95

E-mail: ilhan.oztop@deu.edu.tr