

Paklitaxel vs.docetaxel v terapii karcinomu prsu

MUDr. Lenka Lisnerová

Terapie:

- neoadjuvantní
- adjuvantní
- paliativní

Neoadjuvantní terapie - docetaxel

Ukazatel	NSABP B 27	Aberdeen	Gepar Trio
Počet pacientů	2411	162	2090
Větve	4xAC→operace 4xAC→4xD →operace 4xAC→operace→ 4xD	4xCVAP→ 4xCVAP → 4xD SDorPD→ 4xD	2xTAC→R4-6x TAC →NR→4x TAC →4x NX
Lepší větev	4xAC→4xD	4xCVAP→4xD	6-8x TAC
pCR	13,7% vs. 25,6%	15,4% vs.30,8% vs.1,8%	21,0%-23,5% vs. 5,3% vs.6,0% (p=0,73)
HR - DFS	0,86 (p=0,03)	3-letý DFS 77% vs.90%	-
Hr - os	NS	3-leté OS 84% VS. 97% (p=0,03)	-

Neoadjuvantní terapie - paklitaxel

ukazatel	Studie Phase III, ASCO 2002
počet pacientů	258
větve	12xPw (80)→4x FAC vs. 4xPQ 3wk (150)→4x FAC
lepší větev	12xPw→4x FAC
pCR	28,8% vs. 13,6% $p < 0,01$

Expres HR a pCR

Studie	Počet pacientů	Režim	% pacientů ER negativních	pCR (%) u ER negat. pacientů	pCR (%) u ER + pacientů	Kriterium pro pCR
Gepar Duo	913	ddAD/AC-D	26	23	6	nepřítomnost Invazivní a neinvazivní složky v prsu a ALN
Gianni et al.	1355	AP - CMF	31	42	12	nepřítomnost invazivní složky v prsu
NSABP B 27	2411	AC vs AC-D	32	17	8	- “ -
Gepar Trio	286	DAC/DAC-NX	32	37	10	nepřítomnost invazivní a neinvazivní složky v prsu

Závěr:

Neoadjuvantní terapie nezlepšuje OS ani DFS ve srovnání s terapií adjuvantní, umožňuje však provedení parciálního chirurgického výkonu u většího podílu pacientek (NSABP B18). Měřítkem efektivity neoadjuvantního režimu je četnost dosažení patologické kompletní remise (v podskupině těchto pacientek prodloužené OS).

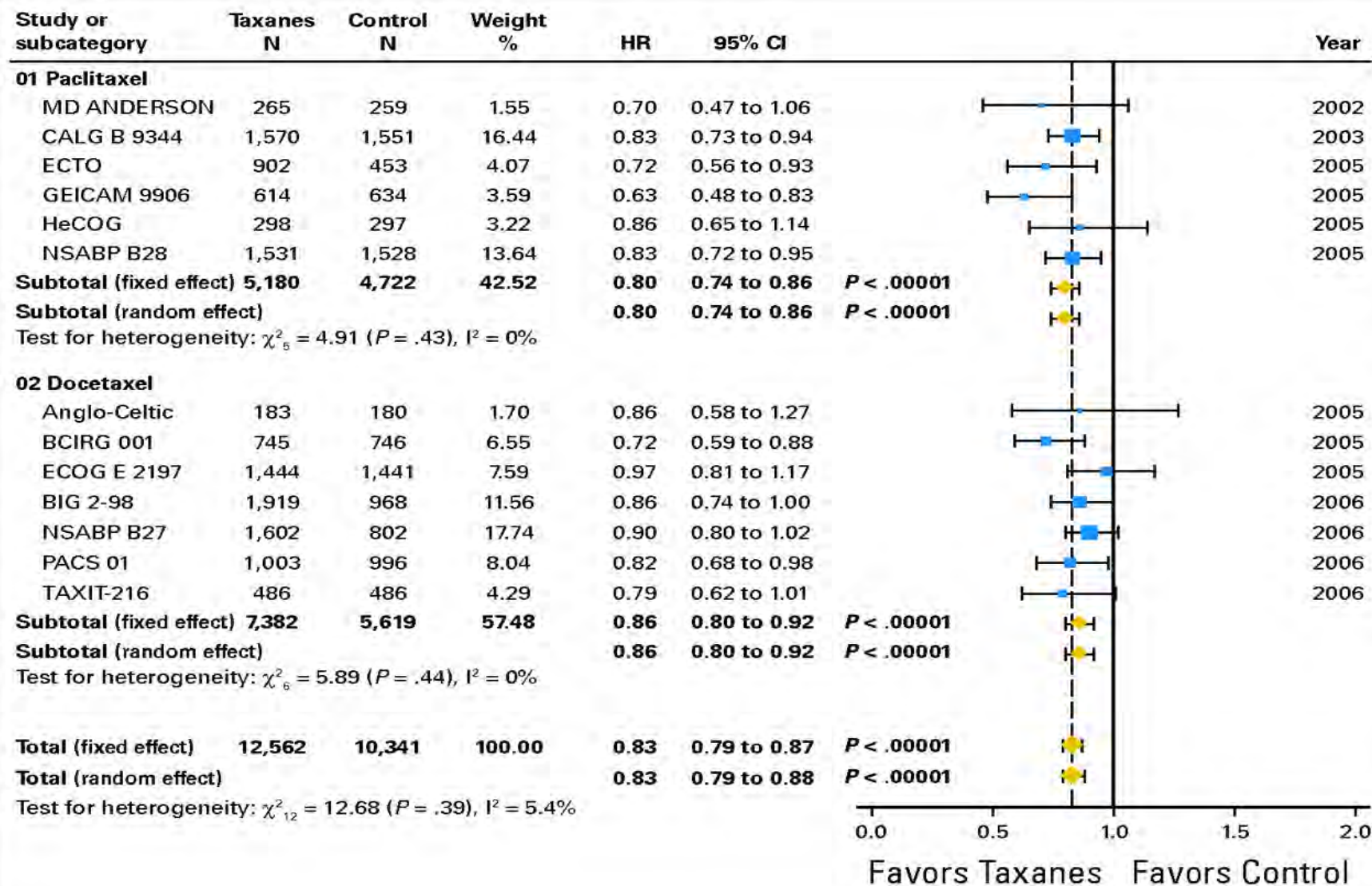
Adjuvantní terapie - docetaxel

ukazatel	BCIRG 001	ECOG E2197	BIG 02-98	NSABP B27	PACS 01
počet pacientů	1491	2952	2887	2411	1999
větev	6x TAC vs. 6x FAC	4xAT vs. 4x AC	4xA (75)→3x CMF 4xAC→3x CMF 3xA(75)→3xD(100)→3 x CMF 4xAD→3x CMF	4xAC→operace vs.4xAC→4xD →operace vs 4xAC→operace →4xD	6x FEC vs. 3xFEC (100) →3xD
lepší větev	6x TAC	-	3x A→3x D→3x CMF	4xAC→4xD	3x FEC (100) →3x D
5-leté DFS	75% vs.68% p= 0,001	5-leté DFS 87% vs.87%	73% vs.72% vs. 78% vs. 74%	67,7% vs 71,1% vs 70%	73,2% vs.78,4% p= 0,012
5-leté OS	87% vs. 81% p = 0,008	HR – OS 1,09(0,84- 1,43) p = 0,48	nesignif. rozdíl	nesignif. rozdíl lok. rekurence 8,3% vs 4,2% vs 5,5%	86,7%vs.90,7 % p = 0,017
toxická	FN 24,7%vs.2,5 %	FN 19%(AT)vs.6 % (AC)	FN 8%(A→D→CMF) 12% (AD→CMF)		

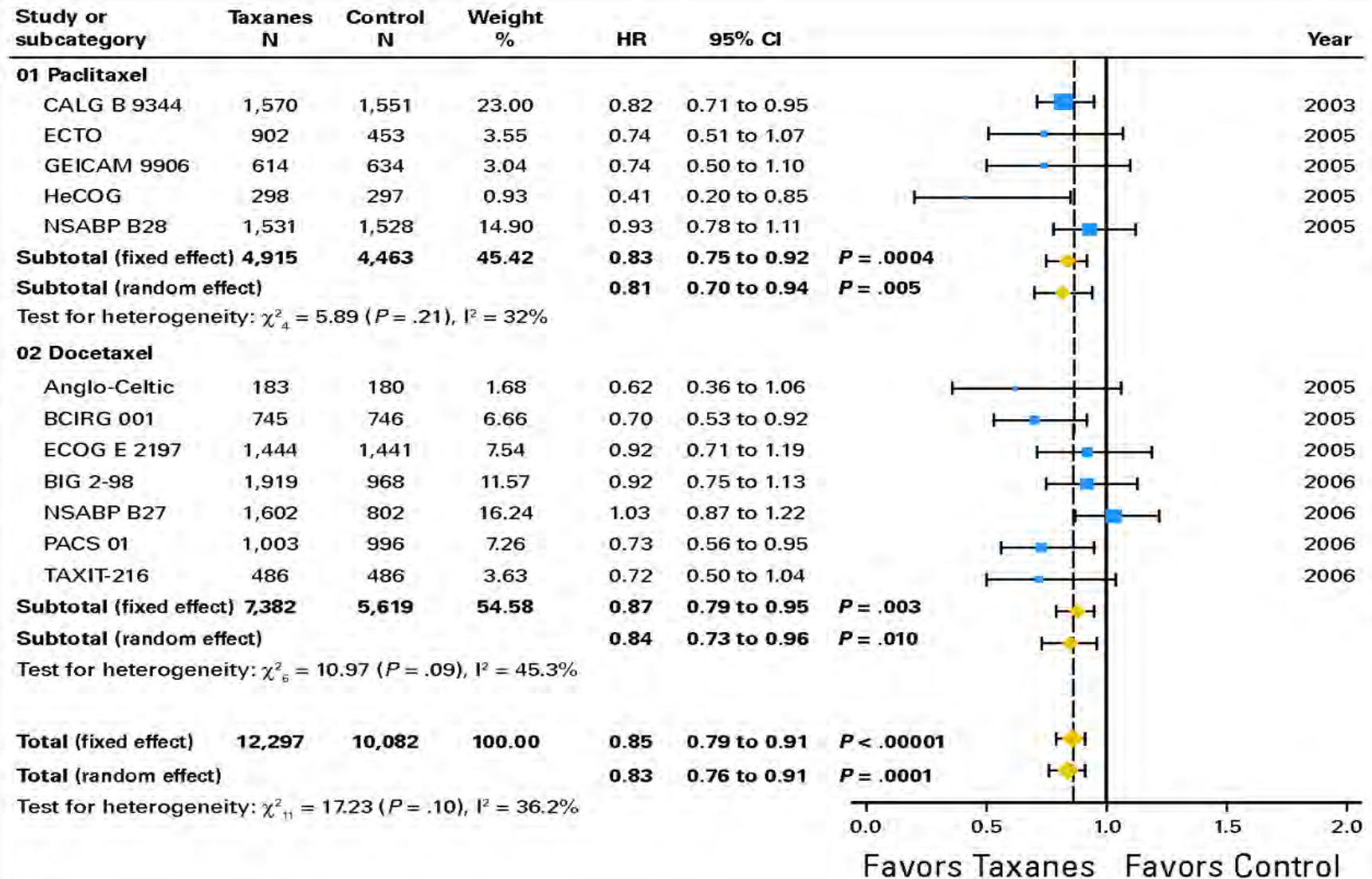
Adjuvantní terapie - paklitaxel

ukazatel	NSABP-B28	CALGB 9344	ECTO	HeCOG 10/97	Geicam 9906
počet pacientů	3060	3121	1355	604	1246
větve	4xAC vs 4xAC→4xP(225)	4xAC vs. 4xAC→4xP(175)	4xA(75)→4xCMF vs 4xAT→4xCMF	3xE(110)3xP(250) →3CMF vs. 4xE→4x CMF	FEC vs. FEC→ Pw
lepší větev	4xAC→4x p	4xAC→4xp	4xAT→4xCMF	3xE→3xP→ 3xCMF	FEC vs. FEC→ Pw
5-leté DFS	72% vs. 76% p=0,006	65% vs. 70% p=0,008	FFp 0,66 p=0,012	70% vs. 68% p= 0,55	72,1%vs78,5 % p=0,006
5-leté OS	85% vs. 85% p= 0,46	77% vs. 80% p=		84% vs. 81% p= 0,38	HR-OS 0,78 p= 0,110
toxická	neurotoxická gr.3 22% FN 3% TEN 1% pro AC- P	Pozn.bez doxorubicin- dosedefektu (60-75- 90) HR 0,72 u ER- a PR		AIM O FN 15 pacientů	

Metaanalýza DFS



Metaanalýza OS



Závěr :

Ve všech studiích adjuvantní léčby bylo zaznamenáno méně relapsů i úmrtí na nádor prsu u pacientek s postižením axilárních uzlin léčených taxany. Zdá se, že účinnější a méně toxické je sekvenční podání taxanů a antracyklinů. Řada dosud publikovaných studií prokázala, že adjuvantní chemoterapie je u nemocných s ER-pozitivním onemocněním méně účinná než u nemocných s ER-negativním onemocněním.

Paliativní terapie – docetaxel vs. antracykliny

Studie	TAX 306	CCC Netherlands	French trial
Počet pacientů	429	216	142
Větve	AT (50+75)vs. AC(60+600) á 3týdny (8cyklů)	AT (50+75)vs.FAC (500+50+500) á 3týdny (6 cyklů)	ET (75+75)vs.FEC (500+75+500) á 3týdny (8cyklů)
ORR	59% vs.47% p=0,009	58% vs.37% p= 0,003	63,1% vs.34,3%
TTP	37,3 vs. 31,9 týdnů p=0,014	8,0 vs. 6,6 měs. p=0,004	7,8 vs.5,9 měs.
OS	srovnatelné v obou větvích	22,6 vs.16,2 měs. p=0,019	34 vs. 28 měs.
toxická	FN 33% vs.10% p<0,001 kardiální AE 3%vs.4%	FN 33% vs.9% p<0,001 kardiální AE 3% vs.6%	FN 18,6% (ET)

Paliativní terapie – paklitaxel vs.antracykliny

Studie	UKCCCR AB01	EORTC 10961	CCEI Paclitaxel BCSG
Počet pacientů	705	275	267
Větve	EP (75+200)vs. EC (75+600) á 3týdny (max. 6 cyklů)	AT (60+175)vs. AC (60+600) max.6 cyklů	AT (50+220) vs. FAC (500+50+500) á 3týdny (8cyklů)
ORR	65% vs. 55% p=0,015	58% vs.54% NS	68% vs. 55% p=0,032
TTP	PFS 7,0 vs.7,1 měs. p=0,41	PFS 6 měs. v obou větvích	8,3 vs.6,2 měs. p=0,034
OS	13 vs.14 měs. p=0,8	20,6 vs. 20,5 měs.	23,3 vs. 18,3 měs. p=0,013
toxická	Neurotoxická gr. 3/4 5% vs.1% p=0,0001	FN 32% vs. 9%	Neutropenie gr. 3/4 89% vs.65% p<0,001 FN 8% vs. 5% p=0,33

Paliativní terapie – taxany vs.antracykliny (single agent)

studie	ECOG E1193 (paklitaxel)	EORTC 10923 (paklitaxel)	TAX 303 (docetaxel)
Počet pacientů	739	331	326
Větve	A(60) vs.P(175)vs. AP(50+150)+G-CSF	P (200) vs.A(75) á 3týdny	D(100) vs.A(75) á 3týdny (max.7cyklů)
ORR	36% vs.34% vs.47% P=0,006 pro P vs.AP ostatní nesignifikantní	25% vs.41% p=0,003	47,8% vs.33,3% P=0,008
TTP	TTF6,0vs.6,3vs.8,2měs P=0,002 pro A vs.AP ostatní nesignifikantní	PFS 3,9 vs.7,5 měs. p<0,001	26 vs.21 týdnů NS
OS	18,9 vs.22,2vs.22,0měs NS	15,6 vs. 18,3 měs. P=0,38	15 vs. 14 měs. NS
toxická	Leukopenie 49,6% vs. 59,9%vs. 54,9% Kardiální AE 8,7% vs. 3,7% vs. 8,6%	FN 7% vs.20% p<0,001 Neurotoxická 9%vs.0%	FN 5,7% vs.12,3% tox. úmrtí 1,2% vs. 3%

Paliativní terapie – taxany

Studie	CALGB 9840	Studie Phase II, Belgium	Studie Phase III, S.E.Jones et all.
Počet pacientů	735	83	449
Větve	P (175) á 3tý.vs. P(80) weekly	D (100) á 3tý. vs D (40) weekly	P(175) vs. D(100) á 3týdny
ORR	29% vs.42% P=0,0004	33% vs.34%	25% vs.32% P=0,10
TTP	5 vs.9 měs. p<0,0001	5,3 vs.5,7 měs.	3,6 vs. 5,7 měs. p<0,0001
OS	12 vs.24 měs. p=0,0092		12,7 vs.15,4 měs. P=0,03
toxická	neurotoxická gr.3 12% vs.24% p=0,0003	neurotoxická 17% vs.2% FN 20% vs. 5%	neurotoxická gr.3/4 2% pro obě větve FN 1,8% vs. 14,9%

Paliativní terapie – taxany v kombinaci

Studie	Zielinski Ch., Studie Phase III (paklitaxel)	Albain K.S. Studie Phase III (paklitaxel)
Počet pacientů	259	529
Větve	GET (1000+90+175) vs. FEC (500+90+500) á 3týdny (8cyklů)	GT (1250+175) vs. T (175) á 3týdny
ORR	62,3% vs. 51,2% p= 0,093	-
TTP	9,1 vs. 9 měs. p=0,557	-
OS	29,5 vs. 24,9 měs.	18,5 vs 15,8 měs. (OS-HR 0,775)
TOX	neutropenie gr. 3/4 93% vs. 84% p=0,001 FN 12,3% vs. 2,7% p=0,003	AE 6,7% vs. 5,0%

Závěr :

U metastatického karcinomu prsu taxany nezlepšují přežití ve srovnání s antracykliny ať již použité samostatně nebo v kombinaci.

V kombinaci s antracykliny mírně zlepšují RR a PFS.

V 2. linii paliativní chemoterapie lze taxany užít i v kombinaci s jinými cytostatiky.

Účinnost – docetaxel vs. paklitaxel v paliativní terapii

Režim	Docetaxel	Paklitaxel	Odpověď
T weekly	36%	42% p=0,0004	RR
T 3-weekly	32% p=0,10	29% p=0,0004	
AT 3-weekly	58% p=0,003	68% p=0,032	
T weekly	7 měs.	9 měs. p<0,0001	TTP
T 3-weekly	5,7 měs p<0,0001	5 měs. p<0,0001	
AT 3-weekly	8,0 měs. p=0,004	8,3 měs. p=0,034	
T weekly	13 měs.	24 měs. p=0,0092	mOS
T 3-weekly	15,4 měs. p=0,03	12 měs. p=0,0092	
AT 3-weekly	22,6 měs. p=0,019	23,3 měs. p=0,013	

Toxicita – docetaxel vs. paklitaxel v paliativní terapii

Režim	Docetaxel	Paklitaxel	Toxicita
T weekly	2%	9% p=0,017	Neutropenie gr. 3/4
T 3-weekly	93,3%	54,5% p=0,017	
AT 3-weekly	89%	89% p<0,001	
T weekly	2,5%	3%	Febrilní neutropenie
T 3-weekly	14,9% p <0,001	4% p <0,001	
AT 3-weekly	33% p <0,001	8% p=0,339	
T weekly	2%	24% / 9% p=0,0046	Neurotoxická sensorická/ motorická gr. 3/4
T 3-weekly	7,2% / 5% p=0,08	4,1% / 2,3% p=0,001	
AT 3-weekly	2% / 5%	12% p <0,001	
T weekly	2	2	Toxické úmrtí
T 3-weekly	4	0	
AT 3-weekly	2	2	



Děkuji za pozornost.