

# Taxaner ved metastaserende brystkræft

## En analyse af et systematisk Cochrane-review

Overlæge Dorte Lisbet Nielsen & overlæge Claus Kamby

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling

Med næsten 4.000 nye tilfælde om året er cancer mammae den hyppigste kræftsygdom hos kvinder. Patienter, der har primær brystkræft og har øget risiko for systemisk recidiv (højrisikogruppe), tilbydes rutinemæssigt adjuverende medicinsk behandling med cytostatika og/eller antihormon [1]. Selv om den adjuverende, systemiske behandling har nedsat risikoen for recidiv væsentligt, vil der hos mere end en tredjedel af alle patienter med primær brystkræft udvikles fjernrecidiv, og de vil dø af sygdommen.

Den mediane overlevelse for patienter med metastaserende brystkræft er 18-24 måneder, og femårsoverlevelsen er mindre end 5%.

Taxanerne, paclitaxel og docetaxel er blandt de mest aktive cytostatika til behandling af metastaserende brystkræft [2]. Inden for de senere år er der publiceret en række studier om værdien af taxaner ved metastaserende brystkræft. Senest er der udarbejdet et Cochrane-review over emnet [3].

### Cochrane-metaanalysen

Metaanalysen omfatter randomiserede forsøg, hvori man 1) har sammenlignet regimen A plus taxan med regimen A (f.eks. doxorubicin + docetaxel versus doxorubicin), 2) har sammenlignet regimen A plus taxan med regimen B (f.eks. doxorubicin + docetaxel versus doxorubicin + cyclofosamid) og 3) har sammenlignet taxan alene med regimen C (f.eks. docetaxel versus doxorubicin + cyclofosamid). Patienterne indgår i metaanalysen uafhængigt af, om de tidligere har fået adjuverende kemoterapi eller kemoterapi for metastaserende sygdom og uafhængigt af evt. efterfølgende cytostatisk behandling. I alle tilfælde bliver taxanet givet med tre ugers interval.

Formålet er at analysere overlevelse, tid til progression og responsrate. Endvidere analyseres toksicitet og livskvalitet i forbindelse med behandlingerne. Undersøgelserne omfatter mere end 6.300 kvinder. Der blev i alt fundet 21 undersøgelser, der opfyldte selektionskriterierne (i en undersøgelse foretages to sammenligninger, dels paclitaxel versus doxorubicin og dels paclitaxel plus doxorubicin versus doxorubicin [4]). I tre undersøgelser, hvoraf de to fortsat inkluderer patienter, er forsøgsdesignet som i 1). Det valgte taxan er i et tilfælde

docetaxel og i to paclitaxel. Ni studier er designet som 2), idet der kun i fem undersøgelser er rapporteret resultater. I fire af de fem studier er forsøgspræparatet paclitaxel. I ti studier er forsøgsdesignet som i 3); der er i seks tilfælde anvendt paclitaxel, og i fire anvendtes docetaxel.

Ved fortolkningen af metaanalysen er det vigtigt at være opmærksom på, at der kun er rapporteret resultater for overlevelse og tid til progression for 57% af patienterne. Disse data foreligger dog i ni af ti studier, hvori man sammenligner taxan givet som enkeltstof med et ikketaxanholdigt regimen.

### Resultater

#### Overlevelse

I alt findes data for overlevelse i 12 af 21 studier (2.621 dødsfald blandt 3.643 kvinder). Samlet findes der statistisk signifikant længere overlevelse ved taxanholdig kemoterapi (*hazard ratio* (HR) 0,93; 95% konfidensinterval (KI): 0,86-1,00,  $p = 0,05$ ) (Tabel 1). Begrænses analysen til patienter, der modtog førstelinjekemoterapi, er forskellen derimod ikke signifikant. Der findes ingen signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne.

Kun en undersøgelse er designet som 1) [4]. I undersøgelsen randomiseredes 454 kvinder til doxorubicin versus doxorubicin + paclitaxel. Der var ingen signifikant forskel i overlevelse. Der foreligger data fra tre af ni studier, hvor forsøgsdesignet er som i 2). Man finder heller ikke her signifikant forskel i overlevelsen.

Data for overlevelse er rapporteret for ni af ti studier, der er designet som 3): Resultatet af metaanalysen viser en potentiel fordel ved taxanholdig behandling. Udelades tre undersøgelser, hvor taxan sammenlignes med et potentielt suboptimalt regimen (mitomycin + vinblastine [5], mitomycin [6], 5-fluorouracil + vinorelbine [7]) er der dog ingen signifikant forskel.

Tabel 1. Samlet resultat af metaanalysen: taxanholdig kemoterapi versus ikketaxanholdig kemoterapi til patienter med metastaserende brystkræft.

Effekt mål	Antal patienter	Hazard ratio	95% sikkerhedsinterval	p-værdi
Overlevelse . . . . .	3.643	0,93	0,86-1,00	0,05
Tid til progression . . . . .	3.467	0,92	0,85-0,99	0,02
Responsrate . . . . .	4.072	1,34 <sup>a</sup>	1,18-1,52	<0,00001

a) Odds-ratio.

## Abstract

**Taxane containing regimens for metastatic breast cancer**

Ghersi D, Wilcken N, Simes N, Donoghue E

*This review should be cited as: Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003366. DOI: 10.1002/14651858.CD003366.pub2.*

*A substantive amendment to this systematic review was last made on 3 February 2005. Cochrane reviews are regularly checked up and updated if necessary.*

**Background**

It is generally accepted that taxanes are among the most active chemotherapy agents in the management of metastatic breast cancer.

**Objectives**

To identify and review the randomised evidence comparing taxane containing chemotherapy regimens with regimens not containing a taxane in the management of women with metastatic breast cancer.

**Search strategy**

The specialised register maintained by the Editorial Base of the Cochrane Breast Cancer Group was searched on 2nd May 2003 using the codes for "advanced breast cancer", "chemotherapy". Details of the search strategy applied by the Group to create the register, and the procedure used to code references, are described in the Group's module on the Cochrane Library.

**Selection criteria**

Randomised trials comparing taxane containing chemotherapy regimens with regimens not containing taxanes in women with metastatic breast cancer.

**Data collection and analysis**

Data were collected from published trials. Studies were assessed for eligibility and quality, and data were extracted, by two independent reviewers. Hazard ratios were derived for time-to-event outcomes where possible, and a fixed effect model was used for meta-analysis. Response rates were analysed as dichotomous variables. Toxicity and quality of life data were extracted where present.

**Main results**

Twenty one eligible trials were identified of which 12 have published time-to-event data and 16 have reported response data. The quality of randomisation was generally not described.

An estimated 2621 deaths in 3643 randomised women demonstrate a statistically significant difference in favour of taxane containing regimens with a HR for overall survival of 0.93 (95% CI=0.86-1.00, p=0.05) and no statistically significant heterogeneity. If the analysis is restricted to trials of firstline chemotherapy the HR changes to 0.92 and is no longer statistically significant (95% CI 0.84-1.02, p=0.11). There was also a significant difference in favour of taxanes in relation to time to progression (overall HR 0.92, 95% CI 0.85-0.99, p=0.02) and overall response in assessable women (overall OR 1.34, 95% CI 1.18-1.52, p<0.00001) however there was strong statistical evidence of heterogeneity (p<0.00001), probably reflecting the varying efficacy of the comparator regimens used in the trials.

**Authors' conclusions**

When all trials are considered, taxane containing regimens appear to improve overall survival, time to progression and overall response in women with metastatic breast cancer. The degree of heterogeneity encountered indicates that taxane containing regimens are more effective than some, but not all non-taxane containing regimens.

**Tid til progression**

Samlet foreligger der data fra 11 af 21 undersøgelser, der omfatter i alt 3.467 kvinder. Der findes statistisk signifikant forskel i tid til progression (HR 0,92; 95% KI 0,85-0,99; p = 0,02) til fordel for et taxanholdigt regimen (Tabel 1).

Der findes dog signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne. Begrænses analysen til udelukkende at omfatte patienter, der modtog førstelinjebehandling, er der ikke signifikant forskel.

Forsøgsdesign 1) er atter kun anvendt i et tilfælde [4]. Der er ingen signifikant forskel i tid til progression. Der foreligger

data fra tre studier, hvori man anvender forsøgsdesign 2). Der findes signifikant længere tid til progression ved brug af taxan (HR 0,81; 95% KI 0,70-0,94; p = 0,001).

Data for tid til progression er rapporteret for ni af ti studier, hvori man anvender forsøgsdesign 3). Der findes i dette tilfælde ikke signifikant forskel (HR 0,96; 95% KI 0,88-1,05; p = 0,86). Udelades undersøgelserne, hvor et taxan sammenlignes med et potentielt suboptimalt regimen, er der forsat ingen signifikant forskel.

Der er dog signifikant heterogenitet mellem disse undersøgelser.

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

**Respons**

Responstraten, defineret som antallet af patienter med komplet eller partielt respons, blev rapporteret i 15 studier (4.072 patienter), idet definitionen af respons varierede mellem undersøgelserne. Der findes en signifikant højere responsrate ved anvendelse af taxan (odds-ratio (OR) 1,34; 95% KI 1,18-1,52;  $p < 0,00001$ ) (Tabel 1). Begrænses analysen til alene at omfatte de 2.787 patienter, der modtog førstelinjebehandling, er forskellen fortsat signifikant (OR 1,28; 95% KI 1,10-1,50;  $p = 0,002$ ). Der findes dog i begge tilfælde signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne.

Forsøgsdesign 1) er atter anvendt i et tilfælde [4]. Mens der foreligger data fra fem studier, hvori man har anvendt design 2). Der er i begge tilfælde en signifikant forskel i responsrate til fordel for taxan (OR 1,61; 95% KI 1,11-2,32;  $p = 0,01$  og OR 1,70; 95% KI 1,39-2,08;  $p < 0,0001$ ).

Data er rapporteret for ti af ti studier, hvori man har anvendt design 3). Der er ikke signifikant forskel i responsrate (OR 1,08; 95% KI 0,91-1,28;  $p = 0,38$ ), idet der findes signifikant heterogenitet mellem undersøgelserne. Begrænses analysen til at omfatte patienter, der modtog førstelinjebehandling, findes der signifikant højere responsrate blandt patienter, der modtog et ikketaxanholdigt regimen (OR 0,74; 95% KI 0,57-0,96;  $p = 0,02$ ).

**Toksicitet og livskvalitet**

Studierne viser højere frekvens af leukopeni, neurotoksicitet og hårtab samt mindre grad af kvalme og opkastning hos patienter, der modtog taxan, end hos patienter, der modtog ikketaxanholdige regimer. Der blev i alt rapporteret om 24 behandlingsrelaterede dødsfald ved taxanholdig og 30 ved ikketaxanholdig kemoterapi. Der findes ingen signifikant forskel i livskvalitet.

**Undergruppeanalyser**

Der foreligger data fra tre undersøgelser, hvori man sammenligner monoterapi taxan versus monoterapi anthracyclin (1.100 patienter). Der findes ingen forskel hverken i overlevelse eller tid til progression.

I seks undersøgelser sammenlignes taxan alene med et ikkeanthracyclinholdigt regimen. Der foreligger data fra samtlige undersøgelser, og de viser ikke signifikant forskel i overlevelse, men signifikant længere tid til progression blandt patienter, der modtager taxan (HR 0,85; 95% KI 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ).

Der foretages endvidere undergruppeanalyser vedrørende typen af taxan. Data foreligger fra syv undersøgelser (2.038 kvinder), hvori man sammenligner regimener, som indeholder paclitaxel, med ikketaxanholdig kemoterapi. Analysen viser ingen signifikant forskel i overlevelse (HR 0,97; 95% KI 0,87-1,07;  $p = 0,54$ ). I fem undersøgelser (1.605 kvinder) sammenligner man regimener, der indeholder docetaxel med ikketaxanholdig kemoterapi.

**Tabel 2.** Randomiseret undersøgelse af docetaxel og paclitaxel som monoterapi efter anthracyclinbaseret kemoterapi til patienter med metastatisk brystkræft [9].

Effekt mål	Docetaxel	Paclitaxel	p-værdi
Overlevelse, måneder . . . . .	15,4	12,7	0,03
Responsrate, % . . . . .	37	26	0,02
Tid til progression, måneder . . . . .	5,7	3,6	<0,0001

Undersøgelsernes resultater viste en signifikant øget overlevelse ved brug af docetaxel (HR 0,88; 95% KI 0,78-0,98;  $p = 0,02$ ). Der er i begge tilfælde betydelig heterogenitet mellem undersøgelserne.

**Diskussion**

Nærværende metaanalyse er relativ immatur, idet der kun foreligger overlevedesdata for 12 af 20 undersøgelser. Trods dette finder forfatterne det evident, at taxanholdige regimener giver øget overlevelse. Det kan dog ikke udelukkes, at resultatet kan være behæftet med publikationsbias (herunder især tendensen til at rapportere positive resultater tidligt), ligesom der kan være undersøgelser, som ikke er rapporteret eller ikke er fundet ved søgningen. Dette kan betyde, at effekten af taxaner overvurderes.

Ved fortolkning af resultaterne er heterogenitet mellem undersøgelserne et betydeligt problem. Dette kan skyldes, at der i flere studier er anvendt suboptimale regimener. Udelades disse, forsvinder den statistiske forskel. Dette betyder, at taxanholdige regimener må anses for at være mere effektive end nogle, men ikke alle ikketaxanholdige regimener.

I samtlige studier, der indgår i analysen, bliver taxanet givet med tre ugers interval. Flere fase 2-studier har vist lovende resultater ved ugentlig administration af stofferne, idet der synes at være lavere toksicitet, uden at effekten nedsættes [2]. Randomiserede undersøgelser afventes dog stadig. Yderligere viser en ny undersøgelse, at man ved ugentlig paclitaxel kan opnå responsrater på 24,1% hos patienter, der tidligere har modtaget docetaxel, såfremt patienterne ikke primært er resistente over for taxaner [8].

**Faktaboks**

En randomiseret undersøgelse viser, at behandling med docetaxel sammenlignet med behandling med paclitaxel hos kvinder, der tidligere har modtaget anthracyclin og har metastatisk brystkræft, giver:

- Signifikant bedre responsrate
- Øget tid til progression
- Forlænget overlevelse
- Flere bivirkninger

## Faktaboks

Metaanalysen viste, at anvendelse af taxanholdige regimener sammenlignet med mange (men ikke alle) ikketaxanholdige regimener ved metastatisk brystkræft giver:

Signifikant bedre responsrate  
Øget tid til progression  
Forlænget overlevelse

I nærværende metaanalyse skelnes der kun i en subgruppeanalyse mellem, hvilket taxan, der anvendes. Analysen viser ingen signifikant forskel i overlevelse, når paclitaxelholdige regimener sammenlignes med ikketaxanholdige regimener, mens der findes signifikant længere overlevelse, når regimenerne indeholder docetaxel. På grund af heterogenitet er resultaterne svære at tolke. Paclitaxel og docetaxel har samme cellulære angrebepunkt, idet begge stoffer bindes til og stabiliserer de mikrotubuli, der dannes i forbindelse med celledeling. Prækliniske data tyder dog på, at de to taxaner har forskellig effekt, idet docetaxel synes at være mest effektivt. I et netop publiceret studie sammenlignes de to taxaner [9]. I alt 449 patienter, der tidligere havde modtaget anthracyclinbaseret kemoterapi, blev randomiseret til docetaxel eller paclitaxel hver tredje uge. Patienter, der modtog docetaxel, havde en signifikant bedre responsrate (37% versus 26%;  $p = 0,02$ ), signifikant længere tid til progression (5,7 måneder versus 3,6 måneder;  $p < 0,0001$ ) og signifikant forlænget overlevelse (15,4 måneder versus 12,7 måneder; HR 1,41; 95% KI 1,15-1,73;  $p = 0,03$ ) (Tabel 2) end patienter, der modtog paclitaxel. Såvel hæmatologiske som ikkehæmatologiske bivirkninger var hyppigere blandt patienter, der modtog docetaxel end hos patienter, der modtog paclitaxel, mens der ikke fandtes signifikant forskel i livskvaliteten. Der er i dette studie anvendt docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>. Nyligt publicerede data, der sammenligner forskellige doser af docetaxel, viser, at man ved brug af 75 mg/m<sup>2</sup> opnår samme overlevelse og tid til progression som ved 100 mg/m<sup>2</sup>, men lavere responsrate blandt *intention to treat*-populationen [10].

## Konklusion

Sammenlignet med ikketaxanholdig kemoterapi giver regimener, der indeholder taxan, forbedret overlevelse, øget tid til progression og højere responsrate ved behandling af metastatisk brystkræft. Taxanholdige regimener er mere effektive end mange, men ikke alle ikketaxanholdige regimener. Docetaxel synes at være mere effektivt end paclitaxel.

Korrespondance: Dorte Lisbet Nielsen, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: dornie01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 19. december 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Blichert-Toft M, Ejlersten B, Mouridsen H et al. Mammacancer. Ugeskr Læger 2002;164:3023-6.
2. Crown J, O'Leary M, Ooi W-S. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. The Oncologist 2004;9 (suppl 2):24-32.
3. Ghersi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003366.pub2. DOI: 10.1002/14651856.CD003366.pub2.
4. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup Trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-92.
5. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-24.
6. Dieras V, Marty M, Tubiana N et al. Phase II randomised study of paclitaxel versus mitomycin in advanced breast cancer. Semin Oncol 1995;22:33-9.
7. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A et al. Docetaxel vs. 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. Br J Cancer 2002;87:1210-5.
8. Yonemori K, Katsumata N, Ono H, et al. Efficacy of weekly paclitaxel in patients with docetaxel-resistant metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005;89:237-41.
9. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.
10. Mouridsen H, Harvey V, Semiglazov V et al. Phase III study of docetaxel 100 vs 75 vs 60 mg/m<sup>2</sup> as second-line chemotherapy in advanced breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2002: abstract 327.