

ANALIZA EFICACITĂȚII
ȘI TOXICITĂȚII COMBINAȚIEI
CISPLATIN+PACLITAXEL
ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR
METASTATIC, REZISTENT LA ANTRACICLINE

Ivana CLIPCA, Iurie BULAT,
IMSP Institutul Oncologic

Summary

Efficacy and toxicity of “cisplatin+paclitaxel” combined chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer resistant to anthracyclines

Breast cancer represents 1/5 of the total number of cancer illnesses in women, each year being recorded 1 million new cases and over 370000 cases of death around the world. This number shows a rapid increase in morbidity in the majority of economically developed countries, thus becoming a global problem. During 2002–2006, morbidity in breast cancer increased from 38.15 to 47.6 per 10000 cases (reported in female population) in Moldova. In 2007, 751 patients were diagnosed with breast cancer, a number which corresponds to 40.2 per 100000 cases. So, this disease has taken the IV place in the general morbidity cancer structure. Because this disease has proven to be quite heterogeneous, metastatic breast cancer includes various therapy means: chemotherapy, hormonal or biological treatment. The appreciation of the optimal treatment tactics remains a challenge and a single standard of treatment for these patients is not yet established.

The objective of this paper was to improve the results of the treatment in patients with mammary cancer resistant to anthracyclines. The efficacy of combination “cisplatin+paclitaxel” in the second line treatment of metastatic mammary cancer has been studied.

The study included 30 patients with the average age 51.0 ± 7.9 years old and with limits between 29 and 63 years old. This group of patients was given 92 cycles of treatment which included: paclitaxel – 175 mg/m² day 1 i/v infusion therapy and cisplatin – 80 mg/m² day 1 i/v infusion.

The treatment was applied every 3–4 weeks. Patients were evaluated after each chemotherapy regimen for toxicity. Efficacy was assessed after 2 chemotherapy cycles.

Cisplatin and paclitaxel scheme showed an efficacy of 46.7% and an acceptable tolerance. Progression ensued in 5.3 months.

Key words: metastatic breast cancer, resistance to anthracyclines, regimen “cisplatin+paclitaxel”, efficacy, toxicity.

Резюме

Эффективность комбинации „цисплатин+паклитаксел” в лечении метастатического рака молочной железы резистентного к антрациклинам

Рак молочной железы (РМЖ) составляет 1/5 от общего числа раковых заболеваний у женщин. Каждый год во всем мире регистрируются 1 миллион новых случаев заболевания и более чем 370.000 случаев смерти. Отмечается быстрый рост заболеваемости в наиболее развитых странах, таким образом РМЖ становится глобальной проблемой. В 2002–2006 годах в Республике Молдова заболеваемость РМЖ увеличилась от 38,15 до 47,6 на 100000 случаев (в женском населении). В 2007 году диагноз „рак молочной железы” был поставлен 751 больным, что соответствует 40,2 в 100000 случаях. Эта болезнь заняла IV место в общей структуре онкологической заболеваемости.

Поскольку эта болезнь оказалась весьма неоднородной, метастатический рак молочной железы требует различные способы лечения: химиотерапия, гормонотерапия, биологическое лечение, а выявление оптимальной тактики лечения остается проблемой и единый стандарт лечения этих больных не установлен.

Цель этого исследования – улучшение результатов лечения у пациентов с раком молочной железы устойчивым к антрациклинам. Была изучена эффективность комбинации „цисплатин+паклитаксел” во второй линии лечения метастатического рака молочной железы. В исследовании были включены 30 пациентки, средний возраст – $51,0 \pm 7,9$ лет, в пределах между 29 и 63 лет. Эти пациентки получили 92 циклов лечения: паклитаксел 175 мг/м² 1 день в/в, цисплатин 80 мг/м² 1 день в/в.

Лечение применяется каждые 3–4 недели. Эффективность оценивалась после 2-х циклов химиотерапии.

Комбинация „цисплатин+паклитаксел” показала эффективность в 46,7% случаев и приемлемую токсичность. Период до прогрессирования составил 5,3 месяца.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, резистентность к антрациклинам, комбинация „цисплатин+паклитаксел”, эффективность, токсичность.

Introducere

Cancerul glandei mamare reprezintă 1/5 din totalul îmbolnăvirilor de cancer la femei, anual înregistrându-se în întreaga lume cca un milion de cazuri noi și peste 370.000 de cazuri de deces [6, 8]. Se atestă o creștere rapidă a morbidității în majoritatea țărilor economice dezvoltate. În țările UE riscul de apariție a cancerului mamar este de 6–10 ori mai mare decât în țările din Asia [12]. Indicii cei mai înalți ai morbidității (90–110 cazuri la 100.000 femei) se înregistrează în Canada, Franța, Israel, Elveția, Australia, țările baltice. Cea mai mică incidență a cancerului glandei mamare este în Japonia, Azerbaidjan, țările asiatice, pe continentul african, unde acest indice variază de la 4 la 14 cazuri la 100.000 populație.

În perioada 2002–2006, în Republica Moldova a crescut morbiditatea prin cancer mamar de la 38,15‰ până la 47,6‰ (raportată la populația feminină). În anul 2007 au fost diagnosticate cu cancer al glandei mamare 751 persoane, ceea ce corespunde cu 40,2‰. Astfel, această maladie a ocupat locul IV în structura generală a morbidității oncologice. Deși în ultimul timp sunt înregistrate progrese notabile în diagnosticul timpuriu al cancerului mamar (prin programe de screening) și se optimizează chimio-, hormono- și radioterapia adjuvantă, totuși circa 25–40% din pacientele cu cancer al glandei mamare tratate anterior dezvoltă metastaze la distanță, iar 5% se prezintă inițial în stadiu metastatic (în țările dezvoltate) [2, 8]. În Republica Moldova rata bolnavelor depistate deja în stadiul IV constituie 16,1% (datele secției organizator-metodice a IMSP IO pe anul 2007).

Deoarece această maladie s-a dovedit a fi destul de heterogenă, tratamentul cancerului mamar metastatic include diverse mijloace terapeutice – chimioterapia, hormonoterapia, tratamentul biologic (țintit), bisfosfonații, tratamentul de suport –, iar aprecierea tacticii optime de tratament rămâne a fi o provocare. Până în prezent nu este stabilit un standard unic de tratare a acestor pacienți.

Derivații de platină, citostatice alchilante, sunt utilizați în diverse studii clinice pentru tratamentul cancerului mamar metastatic din anii '70 ai secolului XX [4, 5]. Totuși, severitatea unor reacții adverse le-a redus tolerabilitatea, astfel beneficiul atât a monoterapiei, cât și a schemelor policitostatice a rămas neelucidat. Administrat în linia I de tratament al cancerului glandei mamare, *cisplatinul* are o rată de răspuns de 50% [10,11]. În liniile II–III de tratament *cisplatinul* și *carboplatinul* prezintă rate de răspuns de 20–30% în cancerul glandei mamare metastatic (CGMM) [9].

Începând cu anii '90 și până în prezent, taxanii (*paclitaxelul*, *docetaxelul*) sunt, cu siguranță, agenții citostatici cei mai activi în tratamentul CGMM, ceea ce a fost demonstrat prin numeroase studii clinice randomizate. Aceste remedii citostatice au fost propuse ca tratament de linia II în CGMM în 1994, iar eficacitatea taxolului în această maladie a fost descrisă încă în 1991 de F. Holmes [9, 13]. La pacientele chimionave rata de răspuns la *paclitaxel* și *docetaxel* constituie 32–62%, iar la pacientele pretratate cu antracicline – 30–50% [1]. Studiile clinice cu *cisplatin+paclitaxel* au demonstrat rezultate diferite. Câteva trialuri de fazele I și II au avut o eficiență de 40–70% [3].

Scopul lucrării

Scopul acestui studiu este aprecierea eficacității și toxicității regimului citostatic *cisplatin+paclitaxel* în tratamentul de linia II al cancerului mamar metastatic pretratată cu antracicline.

Material și metode

În studiu au fost incluse 30 de paciente cu vârsta medie de 51,0±7,9 ani, cu limitele între 29 și 63 de ani. Indicele de performanță ECOG a fost 0 la 6 paciente (20%), ECOG 1 – la 17 paciente (56,7%) și ECOG 2 – în cazul a 7 persoane (23,3%). Localizarea metastazelor este reprezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Localizarea metastazelor

<i>Localizarea metastazelor</i>	<i>Numărul pacientelor (%)</i>
Oase	16 (53,3)
Avansările loco-regionale (recidive locale, metastaze intracutanate, ganglioni limfatici regionali)	13 (43,3)
Plămâni	13 (43,3)
Ficat	12 (40)
Creier	1 (3,3)

Un sediu metastatic a fost stabilit la 11 paciente (36,7% cazuri), două sedii metastatice au fost apreciate la 12 (40%) femei, iar 7 (23,3%) paciente au prezentat trei sedii metastatice. Acestui grup de bolnave li s-au administrat 92 de cicluri policitostatice, în medie fiecare a fost supusă la 3,1 cicluri (în limitele de la 1 la 7) care au inclus: *paclitaxel* 175 mg/m² 1 zi de tratament perfuzie i/v; *cisplatin* – 80 mg/m² 1 zi de tratament perfuzie i/v. Tratamentul a fost aplicat fiecare 3–4 săptămâni. Dozele și intensitatea fiecărui regim citostatic era corelat cu toxicitatea ciclului chimioterapic precedent.

Pacientele erau evaluate pentru toxicitate după fiecare regim citostatic. Eficacitatea a fost apreciată după 2 cicluri citostatice, cu excepția cazurilor de

avansare evidentă după I serie de tratament conform schemei propuse în cercetare. În caz de răspuns clinic pozitiv (regresiune completă sau parțială), ciclul se repeta. În caz de boală staționară, același regim polichimioterapic era aplicat până la avansare. În caz de avansare, pacienta era eliminată din studiu.

Rezultatele obținute

În urma aplicării acestui regim am obținut o rată de răspuns de 46,7% (în intervalul de confidență egal cu 95% alcătuiește 30,24–63,86%): regresii complete – 2 (6,7% cazuri), regresii parțiale – 12 (40%). Stabilizarea procesului a fost obținută la 8 (26,7%) paciente, deci beneficiul clinic al schemei propuse reprezintă 73,4%. Avansarea maladiei a fost constatată la 8 (26,6 %) persoane.

Regresiune completă a fost stabilită la 2 paciente cu metastaze în ficat, oase, ganglionii limfatici regionali (o bolnavă avea două sedii metastatice – sistemul osos și ganglionii limfatici, alta prezenta metastaze hepatice multiple).

Regresiune parțială a fost stabilită la 12 (40%) paciente. Dintre acestea 5 paciente aveau un sediu metastatic: metastaze hepatice – 2 persoane, metastaze osoase – 2, metastaze pulmonare – 1 pacientă; două sedii metastatice s-au determinat la 4 bolnave (afectarea metastatică a plămânilor și a sistemului osos – 1 pacientă, metastaze hepatice și osoase – 1 persoană, metastaze pulmonare și avansare locală – 2 bolnave), iar 3 sedii – la două paciente (metastaze pulmonare, hepatice și recidivă locală – 1 pacientă, afectarea metastatică a ficatului, sistemului osos și ganglionilor limfatici regionali – 1 persoană).

Caz clinic. Pacienta P., 43 de ani. Diagnosticul: cancerul glandei mamare dreapta T3N1M0 st. IIIa. Stare după tratament complex în anul 2007. Avansare în plămâni și oase.

Diagnosticul se confirmă la 20 februarie 2007, când este efectuată rezecția sectorală cu histologie de urgență, completată cu mastectomie radicală. Histologia 10403-19/07: cancer lobular tip schir, metastaze în g/l axilari. Postoperator administrează TGT – 40 Gy la plaga postoperatorie și colectorii regionali și 4 cure de chimioterapie adjuvantă după programul CAF. În august 2007 se constată avansare în oase. Urmează 3 cure după programul CAF și TGT la focarele metastatice.

În decembrie 2007 se stabilesc metastaze pulmonare bilaterale și pleurezie metastatică până la coasta V pe stânga (figura 1). Este inclusă în studiu. A urmat 2 cure după programul „cisplatin + paclitaxel” cu regresii parțială în plămâni și stabilizare în oase (figura 2). Efectul clinic se menține timp de 7 luni fără semne de avansare.



Fig. 1. Metastaze pulmonare bilaterale, pleurezie până la coasta V pe stânga.



Fig. 2. Regresiune completă a pleureziei și regresii parțiale a metastazelor pulmonare.

Analizând întregul grup de paciente, am stabilit că timpul până la progresie constituie 5,3 luni (intervalul de la 1 la 14 luni). Mediana supraviețuirii nu a fost atinsă (figura 3).

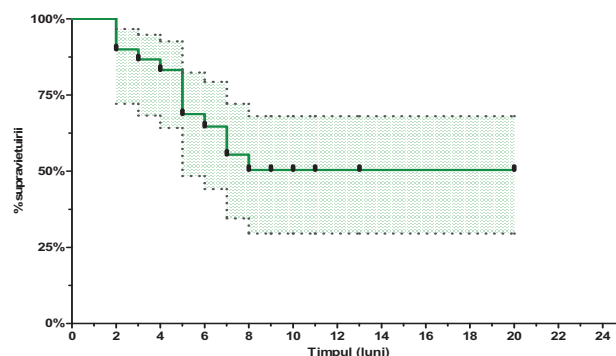


Fig. 3. Curba de supraviețuire și intervalul de credibilitate de 95% a pacientelor din grupul „cisplatin + paclitaxel”.

Eficiența schemei propuse spre evaluare *cisplatin + paclitaxel*, în funcție de localizarea metastazelor, este reprezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Eficacitatea combinației *cisplatin + paclitaxel* în funcție de localizarea metastazelor

Localizarea metastazelor	N.b.	RC (%)	RP (%)	Stabilizare	Avansare
Oase	16	1 (6,3%)	5 (31,2%)	6 (37,5%)	4 (25%)
Avansări loco-regionale (recidive locale, metastaze intracutanate și în g/l regionali)	14	1 (7,1%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)	5 (35,7%)
Plămâni	13	-	6 (46,2%)	4 (30,7%)	3 (23,1%)
Ficat	12	1 (8,3%)	4 (33,3%)	3 (25%)	4 (33,3%)
Creier	1	-	-	-	1

Regimul aplicat a fost bine tolerat, iar reacțiile adverse nu au depășit gradele I-II de severitate (tabelul 3).

Tabelul 3

Toxicitatea regimului „*cisplatin + paclitaxel*”

Toxicitate	Gradul I		Gradul II		Gradul III	Gradul IV	Total	
	n.a.	%	n.a.	%			n.a.	%
Leucopenie	8	26,7	2	6,7	-	-	10	33,3
Trombocitopenie	2	6,7	1	3,3	-	-	3	10
Anemie	1	3,3	-	-	-	-	1	3,3
Grețuri	12	40	4	13,3	-	-	16	53,3
Vomă	4	13,3	2	6,7	-	-	6	20
Neuropatie periferică	2	6,7	-	-	-	-	2	6,7

Leucopenia a fost constatată în 33,3% cazuri (la 10 pacienți), fiind de gradul I în 26,7% cazuri și de gradul II în 6,7% cazuri. Nu au fost înregistrate neutropenii febrile sau stări septice, datorate tratamentului citostatic. Trombocitopenia a fost stabilită la 3 bolnave, nedepășind gradul II, nu au fost constatate manifestări clinice ale acesteia (echimoze, peteșii etc.). Anemia de gradul I a fost înregistrată la o pacientă (3,3%), fiind remisă cu preparate de fier.

Toxicitatea non-hematologică a fost reprezentată de grețuri, vomă și neuropatie periferică. Grețurile au fost cea mai frecventă reacție adversă, fiind raportată în 53,3% cazuri, totuși în 40% cazuri era de grad I și doar în 13,3% cazuri – de gradul II. Vomă a fost atestată la 20% din pacienți și doar în 6,7% cazuri era de gradul II. A fost înlăturată ușor prin administrarea antiemeticelelor din grupul antagoniștilor dopaminergici. Au fost semnalate 2 (6,7 %) cazuri de neuropatie periferică, ambele de gradul I, reprezentate de parestezii la nivelul membrilor inferioare, dar fără impotență funcțională. Toxicitate de gradele III-IV nu a fost înregistrată, n-au existat spitalizări datorate toxicității post-chimioterapice. Toate reacțiile adverse au fost atenuate sub tratament uzual.

Concluzii

Eficacitatea regimului *cisplatin + paclitaxel* este reprezentată de o rată de răspuns de 46,7% cu un beneficiu clinic de 73,4%. Timpul până la progresie constituie 5,3 luni. Toxicitatea schemei propuse este acceptabilă, toate reacțiile adverse nedepășind gradul II.

Bibliografie

- Abrams J.S., Vena D.A., Bultz J. et al., *Paclitaxel activity in heavily pretreated breast cancer: a National Cancer Institute Treatment Referral Center trial*, în *J. Clin. Oncol.*, august 1995, vol. 13, p. 2056-2065.

- Barlow W.E., White E., Ballard-Barbash R. et al., *Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography*, în *Journal of the National Cancer Institute*, September 2006, vol. 98, no. 17, p. 1204-1214.
- Bernard A., Antoine E.C. et al., *Docetaxel and cisplatin in anthracycline-pretreated advanced breast cancer: results of a phase II pilot study*, în *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1998, vol. 17, p. 128a, abstr. 491.
- Carrick S., Gherzi D., *Platinum containing regimens for metastatic breast cancer*, în *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*, 2008, no. 2, p. 48.
- Crown J.P., *The platinum agents: a role in breast cancer treatment*, în *Semin. Oncol.*, February 2001, vol. 28, no. 1, Suppl. 3, p. 28-37.
- De Lago L., Demonty G., Cardoso F., Piccard M., *Treatment of advanced breast cancer: New standards of care in 2004*. Proceeding book, 15-th International Congress on Anticancer treatment, 9-12 Feb. 2004, Paris, p. 91-94.
- Fountzilas G., Athanassiadis A., Kalogera-Fountzila A. et al., *Paclitaxel by 3-h infusion and carboplatin in anthracycline resistant advanced breast cancer. A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group*, în *Eur. J. Cancer*, 1997, vol. 33, p. 1893-1895.
- Guarneri V., Pier Franco Conte, *The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease*, în *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, June 2004, vol. 31, supplement 1.
- Miller K.D., Sledge G.W., *Taxanes in the treatment of breast cancer. A prodigy comes of age*, în *Cancer Invest.*, 1999, vol. 17, p. 121-36.
- Sledge G., Loehrer P., *Cisplatin as First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer*, în *Clin. Oncol.*, 1988, vol. 6, p. 1811-1814.
- Sledge G.W. Jr., *Cisplatin and platinum analogues in breast cancer*, în *Semin. Oncol.*, 1992, vol. 19, suppl. 2, p. 78-82.
- Wang M., Fang Z.Y., *Clinical characteristics of bilateral primary breast cancer: a report of 100 cases*, în *Ai Zheng*, Sept. 2005, vol. 24, no. 9, p. 1115-1117.
- Корман Д.Б., *Основы противоопухолевой химиотерапии*, Москва, 2006, 503 с.

Prezentat la 20.09.2009