پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۹، شماره ۱، صفحات ۱۹ تا ۲۱ (بهار ۸۴)

Original Article

اثر رژیم درمانی Taxotere/Xeloda در مبتلایان به سرطان پستان متاستاتیک

دکتر نعمت ا.. رستمی، دکتر فاطمه اصفهانی ×

× بخش هماتولوژی، بیمارستان آیت ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *دو داروی Taxotere و Xeloda هر کدام به تنهایی در بیماران سرطان پستان متاستاتیک داروهای موثری می باشند. در بعضی مطالعات آزمایشگاهی اثرات سینرژیک این دو دارو در سرطان پستان ثابت شده است. ما در این مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک را که قبلا هیچکدام از این دو دارو را دریافت نکرده بودند با ترکیبی از این دو دارو درمان نموده و نتایج درمانی و عوارض آن را تعیین نمودیم.*

مواد و روشها: *دوازده بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که قبلا آنتراسایکلین دریافت نموده و حداقل یک کانون متاستاز قابل اندازه گیری داشتند را با رژیم درمانی ذیل درمان نمودیم. Taxotere با دوز $75mg/m^2$ روز اول و Xeloda $1000mg/m^2$ روزی دوبار از روز اول تا چهاردهم که این رژیم با فاصله هر ۳ هفته به مدت ۳ نوبت تکرار شد و با بررسی کانونهای متاستاز ارزیابی مجدد بعمل آمد.*

یافته ها: *از دوازده بیمار مورد مطالعه در ۷ بیمار پاسخ به درمان مشاهده شد (۳ بیمار پاسخ کامل و ۴ بیمار پاسخ نسبی). شایعترین عارضه جدی مشاهده شده میلوساپرسیون بود (۵ بیمار) که البته ضعیف تا متوسط بود.*

نتیجه گیری: *پاسخ درمانی در رژیم فوق ببیشتر از مصرف هر کدام از داروها به تنهایی بوده و عوارض آن نیز کم و قابل کنترل می باشد.*

واژگان کلیدی: *سرطان پستان، Taxotere، Xeloda*

مقدمه

علیرغم درمان، تقریبا نیمی از بیماران مبتلا به سرطان پستان به مرحله متاستاتیک می رسند. در مرحله متاستاتیک بیماری اغلب بهبودی کامل امکانپذیر نمی باشد (۱) ولی به جهت کاهش علائم بیماری و احتمالا بهبود کیفیت زندگی مجبور به استفاده از درمانهای سیستمیک می باشیم. این درمانها شامل هورمون درمانی و شیمی درمانی می باشد. در مورد نحوه استفاده از ترکیبات هورمونی و داروهای شیمی درمانی در بیماران سرطان پستان متاستاتیک اختلاف نظر زیادی بین صاحب نظران وجود دارد.

ولی اغلب صاحب نظران در موارد ذیل توصیه به استفاده از داروهای شیمی درمانی می کنند (۲):

- بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که گیرنده استروژن منفی دارند.
- بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که متاستاز پیشرونده احشائی دارند.
- بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که علیرغم مصرف هورمون درمانی پیشرفت می کنند.

نکته دیگری که بین صاحب نظران مورد اختلاف است نوع و ترکیب داروهای شیمی درمانی است که متاسفانه بعلت کمی شواهد موجود توصیه های متفاوتی وجود دارد به همین دلیل معمولا در بیمارانی که در مرحله Adjuvant از آنتراسایکلینها استفاده نموده اند از ترکیبات جدیدی که در مرحله قبل استفاده نشده است، تجویز می شود.

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان آیت ا... طالقانی، بخش هماتولوژی، دکتر نعمت ا... رستمی
(**email**: NE_Rostami@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۳/۳۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۲/۱٤

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-04-25]

بهترین و موثرترین دارو کـه بـه صـورت تـک داروئـی در ایـن مرحلـه مـوثر بـوده اسـت، Taxotere مـی باشـد (۳) کـه در مطالعات تجربی مشخص شده است کـه داروی فـوق بـا آنتـی متابولیت ها بخصوص Xeloda اثرات سینرژیک دارد (۳). بـه همین دلیل ما در این مطالعه سعی کـردیم ایـن دو دارو را بـه صورت ترکیبی در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک استفاده کنیم و تاثیر و عوارض آن را مشخص نمائیم.

مواد و روشها

در این مطالعه که به روش Quasi experimental انجـام شـد دوازده بیمار مبتلا به سـرطان پسـتان متاسـتاتیک کـه واجـد شرایط بودند، در مـدت دوازده مـاه از زمسـتان ۱۳۸۱ لغایـت زمستان ۱۳۸۲ وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه موارد زیر بود:

۱- سرطان پستان متاستاتیک که حداقل یک کـانون متاسـتاز قابل اندازه گیری داشته باشند.

۲- از آنتراسایکلینها در مراحل قبل درمان استفاده شده باشد.

۳- Performance status مساوی یا کمتر از ۲ باشد.

۴- رضایت کتبی.

معیارهای خروج از مطالعه موارد زیر بود:

۱- حاملگی

۲- شروع درمان هورمونی در سه ماهه اخیر

۳- مصرف قبلی داروهای Taxoteree و Xeloda

۴- نارسایی کبدی (آنزیمهای کبدی بیشتر از ۵ برابر نرمـال).

۵- نارسایی کلیوی (GFR< 30cc/mim)

از تمامی بیمـاران در شـروع مطالعـه بعـد از معاینـه فیزیکـی آزمایشات خون، بیوشیمی، تستهای کبدی، کلیوی، قند خون، گرافی قفسه سینه، سونوگرافی کبد و اسکن ایزوتوپ استخوان بعمل آمد.

در صورت نیاز، بررسیهای بیشتر مثـل CT اسـکن تـوراکس و شکم و مغز نیز بعمل آمد. بیماران تحت رژیم درمانی زیر قرار گرفتند: Taxotere 75mg/m^2 روز اول و Xeloda 1000mg/m^2 روزی دوبار از روز اول تا چهاردهم. رژیم فوق هـر ۳ هفتـه بـه مدت ۳ جلسه تکرار شد. عـوارض داروئـی هـر جلسـه قبـل از شیمی درمانی با معاینه فیزیکی، آزمایشات خـون و بیوشـیمی مورد بررسی قرار گرفت و میزان پاسـخ درمـانی نیـز بعـد از ۳ جلسه با انجام معاینه فیزیکی و روشهای متناسب رادیولوژیـک و رادیوایزوتـوپ مـورد بررسـی قـرار گرفـت. در صـورت بـروز میلوساپرسیون مغز استخوان (PMN<۱۵۰۰ و Plat<۹۰۰۰۰ شیمی درمانی تا رسیدن به اعداد فوق به تاخیر می افتاد و در صورت تکرار میلوساپرسیون دوز دارو به ۷۵٪ دوز اولیه کاهش داده می شد. در صورت افزایش آنزیمهای کبدی و یا آلکـالین فسفاتاز بـین ۵- ۲ برابـر نرمـال، دوز دارو بـه ۷۵٪ دوز اولیـه کاهش می یافت و در صورت افزایش بیشـتر از ۵ برابـر نرمـال رژیم درمانی قطع می شد.

در صورت کاهش GFR بین ۵۰-۳۰ سی سـی در دقیقـه دوز هر دو دارو به ۷۵٪ دوز اولیه کـاهش مـی یافـت و در صـورت کاهش کمتر از ۳۰ سی سـی در دقیقـه داروهـای فـوق قطـع مـی شـد. در صـورت بـروز عـوارض غیرهماتولوژیـک ناشـایع (استوماتیت، اسهال، سندرم دست و پا)، اگر شـدت آن درجـه IV و III تقسیم بندی WHO بود، درمان قطع می شد و در صورت بـروز درجـه II و I دوز هـر دو دارو بـه ۷۵٪ کـاهش می یافت.

پاسخ درمانی براساس معیار WHO سنجیده می شد.

پاسخ کامل: عدم وجود نشانه های بیماری در معاینه فیزیکی و روشهای رادیولوژیک و رادیوایزوتوپ.

پاسخ نسبی: کاهش در اندازه کانونهای متاستاتیک و یا تعـداد آنها، بیشتر از ۲۵٪.

عدم پاسخ و یا بیماری ثابت: تغییر کمتر از ۲۵٪ در تعداد و یا اندازه کانونهای متاستاتیک.

پیشرفت بیماری: افزایش بیشتر از ۲۶٪ در تعـداد و یـا انـدازه کانونهای متاستاتیک.

بعد از سه دوره شیمی درمانی اطلاعـات بدسـت آمـده توسـط روش آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه، اطلاعات مربوط به ۱۲ بیمار مبتلا بـه سـرطان پستان متاستاتیک که تحت درمان با رژیم درمانی فوق بودنـد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

از ۱۲ بیمار مورد مطالعه، ۷ بیمار به درمـان پاسـخ دادنـد و ۵ بیمار نیز هیچ پاسخی به رژیم درمانی فوق ندادند.

میانگین (± انحراف معیار) سن بیماران ۴۷/۸±۹/۴ سـال بـود که در گروه با پاسـخ درمـانی ایـن میـانگین ۴۶/۲±۹/۱ و در گروه بدون پاسخ درمانی ۴۹/۷±۱۰/۶ سال بود (NS).

از ۷ بیماری که به درمان فوق پاسخ دادند، پاسخ در ۴ بیمار به صورت نسبی و در ۳ بیمار بصورت کامل بود.

از ۷ بیماری که به درمان فوق پاسخ نشان دادند در ۶ بیمار از آخرین شیمی درمانی آنها بیشتر از یکسال می گذشت.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-04-25]

از ۷ بیماری که در آنها پاسخ درمانی مشاهده شد، ۵ بیمار فقط در یک ارگان متاستاز داشتند و فقط در دو بیمار در چند کانون متاستاز وجود داشت.

عوارض درمان ترکیبی فوق از نظر شدت ضعیف یا متوسط بوده و شایعترین عارضه مشاهده شده میلوساپرسیون بود.

بحث

درمان تک داروئی در بهترین شرایط و موثرترین دارو (Taxotere) فقط حدود ۳۰٪ پاسخ داشته است، این در حالیست که ترکیب دو داروی Xeloda و Taxotere در مقایسه با درمان تک داروئی، پاسخ درمانی بهتری را در بر داشته است. این یافته ها مطابق با تنها مطالعه فاز III توسط O'Shaughnessy می باشد (۴). در مطالعه O'Shaughnessy و همکاران در سال ۲۰۰۲، بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که قبلا آنتراسایکلین دریافت نموده بودند به دو گروه درمان تک داروئی با Taxotere و Xeloda/Taxotere تقسیم شدند. در گروه اول پاسخ درمانی۳۰٪ و در گروه دوم ۴۲٪ بدست آمد (۴). در این مطالعه مانند بررسی حاضر عوارض ترکیب فوق خیلی شدید نبوده و قابل کنترل بوده است (۴).

در مطالعه Tonkin و همکاران نیز که در سال ۲۰۰۱ انجام شد میانگین بقاء گروه تک داروئی Taxotere ۱۱/۵ ماه و میزان پاسخ ۳۰ درصد بوده است ولی با اضافه نمودن Xeloda به ترکیب فوق بقاء بیماران به ۱۴/۵ ماه افزایش یافته و مرگ و میر ۲۳٪ کاهش یافته است (۵).

در مطالعه Twelves و همکاران که نیز نتایج تقریبا مشابهی بدست آمد و TTP بیماران گروه تک داروئی Taxotere تقریبا ۳ ماه کمتر از گروه درمان ترکیبی Taxotere/Xeloda بوده است (۶).

عوارض درمان ترکیبی Taxotere/Xeloda نیز قابل کنترل و ضعیف بوده است و این نکته در اغلب مطالعات انجام شده مشابه نیز به دست آمده است. غیر از میلوساپرسیون که عارضه شایع و مهم داروی Taxotere می باشد عارضه مهم دیگری در مطالعه ما مشاهده نگردید و سندرم دست و پا نیز با شدت ضعیف تا متوسط عارضه مصرف Xeloda بوده که شیوع آن در مصرف ترکیبی نسبت به حالت تک داروئی افزایش نمی یابد.

در مطالعه Venturini و همکاران نشان داده شد که عوارض درجه IV در مصرف Taxotere به تنهائی بیشتر از رژیم ترکیبی فوق بوده است (۷).

در پایان باید خاطر نشان ساخت صرف پاسخ درمانی بیشتر دلیل بر سودمندی رژیم ترکیبی Taxotere/Xeloda در افزایش بقاء بیماران نمی باشد و انجام مطالعات بیشتر لازم است تا به این سوال اساسی پاسخ دهد که بقاء بیشتر، هزینه کمتر و در نهایت کیفیت بهتر زندگی در بیماران سرطان پستان متاستاتیک در شیمی درمانی ترکیبی یا رژیمهای تک داروئی حاصل خواهد شد؟

REFERENCES

1. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001; 92: 1759–68.
2. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 2886–94.
3. Peres–Mang G, Batista N, Constenla M, et al. Efficacy and safety profile of capacitabine in combination with paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: preliminary results of phase II study. Breast Cancer Res Treat 2000; 64: 535-40.
4. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002; 20: 2812–23.
5. Tonkin K, Scarfe A, Koski S, et al. Preliminary results of a phase I/II study of weekly docetaxel combined with capacitabine for patients with anthracyclin pretreated metastatic breast cancer. Pron Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 2016-22.
6. Twelves C, Fumoleau P, Jones SE, et al. Adding Xeloda to Taxotere significantly improves survival without compromising quality of life in patients with metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Conference; 2001; San Antonio, USA.
7. Venturini M, Del Mastro L, Durando A. TEX (Taxotere, Epirabicin and Xelida) regimen as first line chemotherapy in advanced breast cancer: A multicenter phase II study. Proc Soc Clin Oncol 2001; 20: 1938-43.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-04-25]