

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 قبلاً 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 قبلاً 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 1000mg/m^2 Xeloda 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 میلوپنیا بود (۵ بیمار) که البته ضعیف تا متوسط بود.

نتیجه گیری: پاسخ درمانی در رژیم فوق بیشتر 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، تقریباً 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 احتمالاً 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 معمولاً 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: ۱۳۸۴/۲/۱۴

بهترین و موثرترین دارو که به صورت تک دارویی در این مرحله موثر بوده است، Taxotere می باشد (۳) که در مطالعات تجربی مشخص شده است که داروی فوق با آنتی متابولیت ها بخصوص Xeloda اثرات سینرژیک دارد (۳). به همین دلیل ما در این مطالعه سعی کردیم این دو دارو را به 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 انجام شد دوازده بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که واجد شرایط بودند، در مدت دوازده ماه از زمستان ۱۳۸۱ لغایت زمستان ۱۳۸۲ وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه موارد زیر بود:

- ۱- سرطان پستان متاستاتیک که حداقل یک کانون متاستاز 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 Taxotere و Xeloda
 - ۴- نارسایی کبدی (آنزیمهای کبدی بیشتر از ۵ برابر نرمال).
 - ۵- نارسایی کلیوی ($GFR < 30cc/mim$)

از تمامی بیماران در شروع مطالعه بعد از معاینه فیزیکی آزمایشات خون، بیوشیمی، تستهای کبدی، کلیوی، قند خون، گرافی قفسه سینه، سونوگرافی کبد و اسکن ایزوتوپ استخوان بعمل آمد.

در صورت نیاز، بررسیهای بیشتر مثل CT اسکن توراکس 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 هر ۳ هفته به مدت ۳ جلسه تکرار شد. عوارض دارویی هر جلسه قبل از شیمی درمانی با معاینه فیزیکی، آزمایشات خون و بیوشیمی مورد بررسی قرار گرفت و میزان پاسخ درمانی نیز بعد از ۳ جلسه با انجام معاینه فیزیکی و روشهای متناسب رادیولوژیک و رادیوایزوتوپ مورد بررسی قرار گرفت. در صورت بروز میلوپاسپریسون مغز استخوان ($PMN < 1500$ و $Plat < 9000$)

شیمی درمانی تا رسیدن به اعداد فوق به تاخیر می افتاد و در صورت تکرار میلوپاسپریسون دوز دارو به ۷۵٪ دوز اولیه کاهش داده می شد. در صورت افزایش آنزیمهای کبدی و یا آلکالین فسفاتاز بین ۵-۲ برابر نرمال، دوز دارو به ۷۵٪ دوز اولیه کاهش می یافت و در صورت افزایش بیشتر از ۵ برابر نرمال رژیم درمانی قطع می شد.

در صورت کاهش GFR بین ۵۰-۳۰ سی سی در دقیقه دوز هر دو دارو به ۷۵٪ دوز اولیه کاهش می یافت و در صورت کاهش کمتر از ۳۰ سی سی در دقیقه داروهای فوق قطع می شد. در صورت بروز عوارض غیرهماتولوژیک ناشایع (استوماتیت، اسهال، سندرم دست و پا)، اگر شدت آن درجه IV و III تقسیم بندی WHO بود، درمان قطع می شد و در صورت بروز درجه II و I دوز هر دو دارو به ۷۵٪ کاهش 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 تعداد 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 تعداد و یا اندازه کانونهای متاستاتیک.

بعد از سه دوره شیمی درمانی اطلاعات بدست آمده توسط روش آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

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

از ۱۲ بیمار مورد مطالعه، ۷ بیمار به درمان پاسخ دادند و ۵ بیمار نیز هیچ پاسخی به رژیم درمانی فوق ندادند.

میانگین ($\pm$ انحراف معیار) سن بیماران $47/8 \pm 9/4$ سال بود که در گروه با پاسخ درمانی این میانگین $46/2 \pm 9/1$ و در گروه بدون پاسخ درمانی $49/7 \pm 10/6$ 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.

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 تقریباً مشابهی بدست آمد و TTP بیماران گروه تک دارویی Taxotere تقریباً 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 دارویی افزایش نمی یابد.

در مطالعه Venturini و همکاران نشان داده شد که عوارض درجه IV در مصرف Taxotere به تنهایی 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 دارویی حاصل خواهد شد؟

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 دارویی در بهترین شرایط و موثرترین دارو (Taxotere) فقط حدود ۳۰٪ پاسخ داشته است، این در حالیکه ترکیب دو داروی Taxotere و Xeloda در مقایسه با درمان تک دارویی، 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 قبلاً آنتراسایکلین دریافت نموده بودند به دو گروه درمان تک دارویی با Taxotere و Xeloda/Taxotere تقسیم شدند. در گروه اول پاسخ درمانی ۳۰٪ 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 دارویی Taxotere ۱۱/۵ ماه و میزان پاسخ ۳۰ درصد بوده است ولی با اضافه نمودن Xeloda

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Peres-Mang G, Batista N, Constenla M, et al. Efficacy and safety profile of capecitabine 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.
- 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.
- Tonkin K, Scarfe A, Koski S, et al. Preliminary results of a phase I/II study of weekly docetaxel combined with capecitabine for patients with anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2016-22.
- 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.
- Venturini M, Del Mastro L, Durando A. TEX (Taxotere, Epirubicin and Xeloda) regimen as first line chemotherapy in advanced breast cancer: A multicenter phase II study. *Proc Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1938-43.