

Toxicita léčby docetaxelem u pacientek s karcinomem prsu

Kateřina Krošláková, Milan Kohoutek, Markéta Pospíšková

KOC, KNTB Zlín a.s.

Docetaxel je cytostatikum užívané v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní léčbě karcinomu prsu. Je podáván jako monoterapie či jako součást kombinovaných režimů. Taxany obecně spolu s antracykliny patří mezi nejefektivnější chemoterapeutika využívané v léčbě karcinomu prsu. Zařazení docetaxelu do léčebného schématu karcinomu prsu přineslo zlepšení celkového přežití a prodloužení období bez nemoci u pacientek léčených adjuvantně a větší procento léčebných odpovědí, prodloužení doby do progresu a celkového přežití při léčbě paliativní (1, 2, 3, 4, 5). Při využívání docetaxelu v léčbě je potřeba mít na paměti, že se jedná o chemoterapeutikum s nezanedbatelnými nežádoucími účinky. Cílem naší retrospektivní studie bylo vyhodnocení akutní toxicity při léčbě režimy s docetaxelem a zvážení možností léčby akutní toxicity.

Klíčová slova: docetaxel, karcinom prsu, akutní toxicita, filgrastim, pegfilgrastim.

Toxicity of docetaxel treatment in patients with breast cancer

Docetaxel is a cytostatic drug used in adjuvant, neoadjuvant as well as palliative treatment of breast cancer. It is administered as monotherapy or as part of combination regimens. Taxanes along with anthracyclines are among the most efficacious chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. Inclusion of docetaxel in the therapeutic regimen for breast cancer has resulted in improved overall survival and extended disease-free interval in patients treated with adjuvant therapy and in a greater proportion of therapeutic responses as well as extended time-to-progression and overall survival with palliative therapy (1, 2, 3, 4, 5). It must be kept in mind that, when used for treatment, docetaxel is a chemotherapeutic drug with non-negligible adverse effects. The aim of our retrospective study was to evaluate acute toxicity of therapeutic regimens with docetaxel and to consider the options for the treatment of acute toxicity.

Key words: docetaxel, breast cancer, acute toxicity, filgrastim, pegfilgrastim.

Onkologie 2014; 8(3): 136–138

Úvod

Karcinom prsu je druhé nejčastější zhoubné onemocnění u žen. Jedná se o karcinom se stále rostoucí incidencí. V roce 2010 byl diagnostikován u 6955 žen a díky mamografickému screeningu se zvyšuje podíl pacientek diagnostikovaných v prvním a druhém klinickém stadiu. I přes zvyšující se incidenci karcinomu prsu se jedná o zhoubné onemocnění s klesající mortalitou (6, 7, 8, 9). Klesající úmrtnost pacientek s karcinomem prsu lze připsat mimo časnou diagnostiku také multimodální léčbě využívané v posledních letech, která zahrnuje hormonální léčbu, chemoterapii, biologickou léčbu a radioterapii. Docetaxel se spolu s antracykliny využívá v léčbě karcinomu prsu přes 20 let. Jedná se o rostlinný alkaloid, inhibitor mikrotubulů. Jeho zařazení do léčby karcinomu prsu přineslo užitek jak pacientkám léčeným adjuvantně, tak paliativně. V adjuvantní léčbě profitují zejména pacientky s axilárním uzlinovým postižením a s negativními hormonálními receptory (1, 2, 3, 4, 5). V léčbě karcinomu prsu podáváme docetaxel v monoterapii (samostatně či v sekvenčním podání) a jako součást kombinovaných režimů s antracykliny, cyklofosfamidem, kapecitabinem či trastuzumabem. Hlavní limitací zařazení docetaxelu

do léčebného schématu je jeho akutní toxicita, ať už hematologická nebo nehematologická, což dokazují i registrační studie (1, 2, 3, 4, 5).

Cíl

Cílem naší retrospektivní analýzy bylo vyhodnocení akutní toxicity léčby docetaxelem na našem pracovišti a srovnání s očekávatelnou toxicitou dle výsledků registračních studií. Dále jsme se zaměřili na možnosti ovlivnění hematologické i nehematologické toxicity tohoto léku.

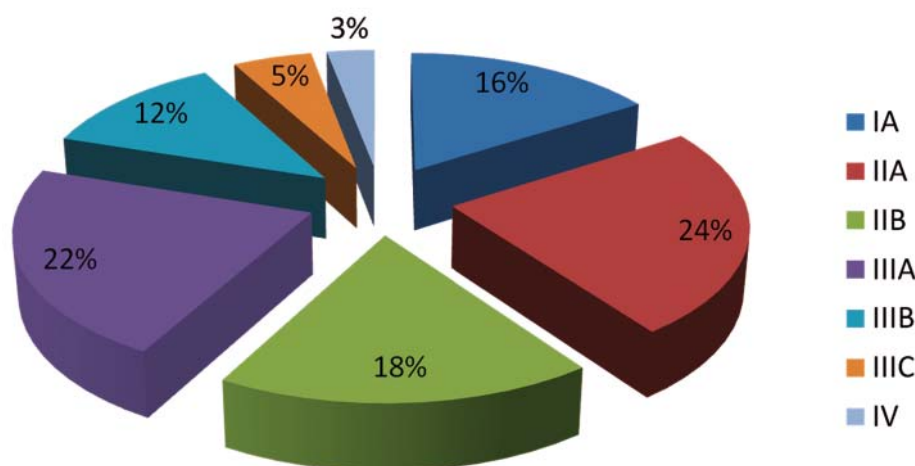
Profil

V naší studii jsme vyhodnotili data od 68 pacientek léčených na našem pracovišti docetaxelem v letech 2008 až 2012. Při hodnocení jsme rozdělili pacientky dle typu podaného režimu (monoterapie + sekvenční podání vs. kombinované režimy) a dle indikace na pacientky léčené v neoadjuvanci, adjuvanci či s paliativním cílem. V monoterapii byla podávána dávka 100 mg/m² a v kombinovaných režimech 75 mg/m² (užití režimy TAC, AT). K vyhodnocení toxicity jsme užili klasifikace CTCAE verze 4,0. Byla hodnocena dávková denzita a intenzita podané chemoterapie, hematologická a nehematologická toxicita.

Výsledky

V naší studii bylo docetaxelem léčeno 52 pacientek adjuvantně, 14 pacientek neoadjuvantně a u 2 pacientek byl podáván s paliativním cílem. Jako monoterapie, kombinace s trastuzumabem nebo sekvenčně byl docetaxel podán u 57 pacientek, kombinovaným režimem bylo léčeno 11 pacientek. V adjuvantní terapii byly léčeny převážně pacientky s axilárním postižením. 24 % pacientek bylo stadium IIA, 18 % stadium IIB, 22 % stadium IIIA, 12 % stadium IIIB a 5 % stadium IIIC. 16 % pacientek bylo léčeno pro stadium IA. Jednalo o premenopauzální pacientky s nízkou diferencovanými karcinomy s vysokým Ki 67 a tumory hormonálně rezistentními. Zbývající 3 % pacientek byly léčenypaliativně (graf 1). Celkem bylo podáno 250 sérií chemoterapie s docetaxelem.

K vyhodnocení toxicity jsme v další analýze pracovali s počtem podaných sérií. V rámci kombinovaných režimů bylo podáno celkem 55 sérií (22 % z celkově podaných sérií). V monoterapii či sekvenčním podání bylo aplikováno celkem 195 kúr (78 % z celkového počtu). Nehematologická toxicita se projevila u 59,6 % podaných sérií a hematologická u 77,2 %. Léčba musela být ukončena u deseti pacientek po první sérii, u dvou pacientek po druhé a u čtyř

Graf 1. Soubor pacientek dle léčných stadií**Tabulka 2.** Počet podaných sérií

Kombinované režimy			Monoterapie vč. sekvenčního podání		
	Počet s	%		Počet s	%
Neoadjuvance	3	5,5 %	Neoadjuvance	44	22,6 %
Adjuvance	42	76,4 %	Adjuvance	130	66,7 %
Paliace	10	18,1 %	Paliace	21	10,7 %
Celkem	55	22%	Celkem	195	87 %

po třetí sérii. Redukce dávky docetaxelu byla nutná u osmi pacientek, 25 % všech podaných cyklů chemoterapie. Medián redukce činil 80 % vypočtené dávky. Důvodem ukončení léčby či redukce dávky byla kumulace slizniční, GIT, kožní a neurologické toxicity. Jedenkrát byla léčba ukončena pro anafylaktickou reakci.

GIT toxicita se projevila u 45 % podaných sérií. Nauzea či zvracení byla pozorována u 29 % podaných sérií, (grade 3 1 %), průjem se objevil po 13 % podaných kúr (grade 3 2,4 %) a stomatitis po 26,4 % podaných kúr (grade 3 2,4 %). V našem souboru nebyla zaznamenána GIT toxicita grade 4. Neurotoxicita se vyskytla u 25,2 % z celkově podaných sérií (grade 3 0,4 %). Neurotoxicita grade 4 nebyla pozorována. Hepatotoxicita se vyskytla u 6,4 % podaných kúr (grade 3 0,4 %, grade 4 0,4 %). Kožní toxicita byla pozorována po 8,8 % (grade 3 0,5 %), otoky po 7,6 % a únava po 25,6 % z podaných kúr.

Z hematologické toxicity jsme pozorovali nejčastěji neutropenii, která se vyskytla po 74,8 % podaných kúr (grade 3 16 %, grade 4 46 %). Febrilní neutropenie byla zaznamenána po 6 kúrách (tj. 2,4 %).

Neutropenie byla řešena podáním růstových faktorů (filgrastim, pegfilgrastim). Růstové faktory byly podávány jak léčebně, tak profylakticky. Při kombinovaných režimech bylo spotřebováno celkem 30 pegfilgrastimů a 67 filgrastimů 48MU. 56 % podaných kombinovaných sérií bylo

zajištěno pegfilgrastimem profylakticky a při zbylých kúrách bylo aplikováno v průměru 2,7 filgrastimu na sérii (profylakticky i léčebně). Při monoterapeutické léčbě docetaxelem bylo aplikováno celkem 333 filgrastimů, což odpovídá 1,7 filgrastimu na kúru. U pacientek, u kterých byly profylakticky aplikovány minimálně 2 růstové faktory o síle 48MU s.c. na kúru, byl nižší výskyt slizniční toxicity.

Anémii jsme zaznamenali po 9,6 % podaných kúr (maximálně grade 2). Trombopenii jsme v našem souboru nepozorovali.

Diskuze

Dle studie BCIRG 001 srovnávající adjuvantní podání TAC vs. FAC u pacientek s karcinomem prsu s axilárním postižením byla pozorována nehematologická toxicita grade 3–4 ve skupině TAC proti 26,6 % FAC. Incidence neutropenie grade 3–4 byla 50,8 % u TAC a 39,5 % u FAC skupiny. Febrilní neutropenie se vyskytla u 9,6 % pacientek při podávání TAC a u 2,3 % pacientek s FAC. Dle studie GECAIM trial 9805, která řeší adjuvantní podávání TAC vs. FAC u pacientek bez uzlinového postižení s vysokým rizikem relapsu, pak při srovnání TAC a FAC skupiny se akutní toxicita grade 3+4 vyskytla u 28,2 % ve skupině léčených s TAC proti 17 % ve skupině léčených FAC. Ve skupině s docetaxelem bylo nutno přerušit léčbu pro závažné nežádoucí účinky ve 4,7 % proti 0,8 % ve skupině bez do-

cetaxelu. Incidence neutropenie grade 3+4 byla 65,5 % ve skupině TAC proti 49,3 % ve skupině FAC, s tím že u TAC skupiny se ve 24,7 % vyskytla febrilní neutropenie proti 2,5 % FAC. Ve studii FNCLCC PACS 01 Trial Sekvenční podání docetaxelu u pacientek s pozitivní uzlinovou metastázou byl ve skupině s docetaxelem pozorován větší výskyt febrilní neutropenie, stomatitis, edémů a nehtových potíží. Závažná toxicita se vyskytla u 13,9 % ve skupině s FEC a u 15,1 % pacientek ve skupině FEC-D. Incidence neutropenie grade 3–4 byla vyšší u skupiny s FEC (20,2 % proti 10,9 % u FEC-D) a u skupiny FEC byla i vyšší spotřeba G-CSF (27,0 % vs. 22,0 % u FEC-D). Incidence febrilní neutropenie byla vyšší u sekvenčně podávaného docetaxelu (8,4 % u FEC vs. 11,2 % u FEC-D). Cykly s FEC byly také provázeny vyšší nehematologickou toxicitou (zvracení, stomatitis). Ve studii BCIRG 005 srovnávající podávání TAC s AC-T v adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu s axilárním postižením byla neutropenie grade 3+4 v obou skupinách srovnatelná (59,8 % u TAC vs. 58,2 % u AC-T). Výskyt febrilní neutropenie byl při kombinované léčbě více než dvojnásobný (17,9 % u TAC vs. 8,5 % u AC-T). Bylo zaznamenáno 1 úmrtí na sepsi při léčbě kombinovaným režimem TAC. Nehematologická toxicita byla u sekvenčního podávání docetaxelu pozorována ve větším procentu. Neurotoxicita senzitivní byla pozorována 31,2 % u TAC vs. 45,9 % u AC-T, onycholýza ve 23,6 % u TAC vs. 46,3 % u AC-T. Myalgie byla zaznamenána u 36,6 % pacientek s TAC vs. 61,7 % pacientek při sekvenčním podávání. GIT toxicita a stomatitis byla pozorována u srovnatelného množství pacientek.

V naší retrospektivní analýze jsme zaznamenali nižší výskyt akutní toxicity než v citovaných studiích. Srovnáme-li kombinované režimy a monoterapeutické podávání, pak u kombinovaných režimů byla nauzea či zvracení pouze grade 1, a to po 34,5 % podaných kúr, průměr po 5,5 % a stomatitis po 14,5 %. Toxicita grade 3+4 se nevyskytla. Při podávání docetaxelu v monoterapii se nauzea či zvracení vyskytlo po 27,2 % podaných sérií, průměr po 17 % a stomatitis po 31,3 % podaných sérií. Slizniční toxicita byla u 10 % kombinovaných režimů (grade 3 + 4 se nevyskytl). Neutropenie se u kombinovaných režimů projevila po 43,6 % podaných sériích (grade 4 27,2 %, grade 3 7,3 %). Febrilní neutropenie při podávání kombinovaných režimů zaznamenána nebyla. Při užití docetaxelu v monoterapii a nebo sekvenčním režimu byla neutropenie 82,6 % podaných sérií (grade 4 49,7 %, grade 3 19,5 %). Febrilní neutropenie byla při tomto typu podávání zaznamenána po 3,1 % cyklů.

Při srovnání s registračními studiemi byl pozorován stejný poměr nehematologických akutních toxicit. Při sekvenčním či monoterapeutickém podávání byl větší výskyt toxicity než v kombinovaných režimech, ale celkově v našem souboru byla nehematologická toxicita pozorována v menším procentu. Vyšší výskyt slizniční toxicity u monoterapeutického podání docetaxelu si vysvětlujeme vyšší dávkou na jednotlivou aplikaci/vyšší dávkovou intenzitou. Hematologickou toxicitu jsme pozorovali v nižším procentu než v registračních studiích, ale na rozdíl od nich jsme zaznamenali nižší toxicitu kombinovaných režimů. V této skupině se febrilní neutropenie nevyskytla vůbec. Tento rozdíl je pravděpodobně dán skutečností, že dle našeho protokolu je podáván preventivně GSF u kombinovaného režimu již po prvním cyklu. U pacientek s profylaktickým podáním GSF jsme zaznamenali navíc nižší výskyt slizniční toxicity. Nižší výskyt GIT toxicity u kombinovaných režimů si vysvětlujeme standardním použitím silnější antiemetické léčby v premedikaci před aplikací chemoterapie.

Závěr

Docetaxel prokázal jednoznačný benefit v léčbě karcinomu prsu (1, 2, 3, 4, 5). Užití tohoto cytostatika je provázáno akutní toxicitou, která může významně zhoršit kvalitu života pacientky. Tato toxicita je částečně řešitelná profylaktickým podáním růstových faktorů. Z naší analýzy vyplývá, že pro udržení denzity a intenzity léčby docetaxelem je při podání v kombinovaném režimu vhodné aplikovat minimálně 3x48MU filgrastimu na kúru a při monoterapii 2x48MU filgrastimu na kúru profylakticky.

Literatura

1. Eiermann W, et al. BCIRG 005 Study Phase III Trial comparing TAC with AC-T in the Adjuvant Treatment of Node Positive Breast Cancer Patients Iterim Analysis. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10; 29: 3877–3884.
2. Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of Taxanes as Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer. *American Cancer Society* published online April 28, 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
3. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant Docetaxel plus Doxorubicin and Cyclophosphamide for Node-Positive Breast Cancer. *The New N Engl J Med* 2005; 352: 2302–2313.
4. Martin M, Seguí MA, Antón A, et al. Adjuvant Docetaxel for High-risk Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 2200–2210.
5. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node – Positive Breast Cancer Patients, The FNCLCC PACS Trial. *JCO* December 20, 2006 vol. 24 no. 36: 5664–5671.
6. Novotný J, Vítek P, a kol. *Onkologie v klinické praxi – standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*, kapitola 2.15 Karcinom prsu (C50), 257–294.
7. Klener P, et al. *Klinická onkologie*, kapitola 11.6.3 Alterace mikrotubulárního proteinu – docetaxel, str. 183.
8. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. *Obecná onkologie*; kapitola 10.6.4 Taxany
9. www.svod.cz.
10. en.wikipedia.org/wiki/Docetaxel.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2014

MUDr. Markéta Pospíšková

KOC KNTB a. s. Zlín

Havlíčkovo Nábřeží 600, 760 01 Zlín

pospiskova@bnzlin.cz
