

ESTUDO ABERTO MULTICÊNTRICO COM DOCETAXEL

Tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático

ONDINA CAMPOS, ISABEL GONÇALVES, IRENE FURTADO, J. ESPÍRITO SANTO, ANA ALCAZAR,
ALBERTO PINGUINHA, ANTÓNIO FRÁGUAS, MAURÍCIO CHUMBO, M. JOÃO CUNHA,
A. GOUVEIA-OLIVEIRA

Maternidade Bissaya Barreto. Coimbra. Hospital Distrital de Setúbal. Hospital Distrital de Faro.
Hospital Distrital do Barreiro. Hospital Distrital de Vila Franca de Xira. Hospital Distrital de Santarém.
Hospital Distrital de Évora. Hospital Distrital de Cascais. Aventis Pharma, Lisboa. Datamédica, Lisboa.

RESUMO

Num estudo aberto, multicêntrico, não comparativo, foi avaliada a eficácia e segurança da monoterapia com docetaxel em 24 doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, propostas para terapêutica antineoplásica de segunda linha ou subsequente; os resultados confirmam uma resposta global próxima dos 50 %, sugestiva de vantagens relativamente aos tratamentos habituais neste grupo de doentes; a duração mediana da resposta, o tempo mediano até progressão e o tempo mediano de sobrevivência foram, respectivamente, de 309, 219 e 345 dias; a principal iatrogenia foi hematológica, manifesta sobretudo nas séries branca e vermelha.

Palavras-chave: docetaxel, carcinoma da mama, terapia antineoplásica

SUMMARY

Multicentric Open Study with Docetaxel in the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

The efficacy and safety of docetaxel were evaluated in an open, multicentric, non comparative study involving 24 patients with locally advanced or metastatic breast cancer, eligible for second line or subsequent anticancer chemotherapy; the results confirm a global response around 50%, suggesting some advantages when compared to the usual treatments in this set of patients; the median duration of response, the median time to progression and the median time of survival were respectively, 309, 219 and 345 days; the main iatrogenic event was haematological, mainly in the white and red blood cells.

Key words: docetaxel, breast cancer, antineoplastic therapy

INTRODUÇÃO

O docetaxel Taxotere[®], fármaco investigado originalmente pela Rhône-Poulenc-Rorer e pelo Centre National de Recherche Scientifique de França é um derivado semi-sintético do teixo europeu, *Taxus baccata*, com actividade antitumoral por mecanismo inovador em relação aos agentes quimioterapêuticos tradicionais. O docetaxel estimula a formação dos microtúbulos e inibe a despolarização da tubulina, bloqueando as células na fase M do ciclo celular. Após demonstração de um perfil de toxicidade aceitável em estudos animais, foi realizado um extenso programa de estudos humanos com resultados que serão em seguida sumariados.

O docetaxel administrado em perfusão tem uma farmacocinética linear, uma ampla distribuição nos tecidos (atravessa a barreira hematoplacentária, é detectável no leite materno, no entanto não passa a barreira hemoencefálica) e um perfil de eliminação em três fases, com semividas de 5 h., 38 h e 12,2 h¹. A *clearance* plasmática está sujeita a um intervalo de variação interindividual de 21%, de acordo com a idade e a superfície corporal. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada (>90 %). A principal via de eliminação do docetaxel é a metabolização hepática (através de isoenzimas do citocromo P450) seguida de excreção biliar e fecal.

Os estudos de fase I permitiram determinar a dose de 100 mg/m² em perfusão intravenosa de uma hora, repetida cada três semanas, como a administração mais elevada com manutenção de um perfil de toxicidade e tolerância aceitável. A principal reacção adversa limitante da dose foi, nestes estudos, a neutropenia (não cumulativa, em geral de curta duração e febril em apenas 8 a 13 % dos casos). A mucosite relacionou-se com o esquema de administração (perfusões frequentes ou longas, mas não limitando as doses no esquema acima mencionado). Outros acontecimentos adversos não limitantes das doses foram alopecia, retenção de líquidos reversível, anemia, reacções cutâneas, hipersensibilidade, neurotoxicidade periférica, perturbações gastrointestinais e astenia¹. Os estudos de fase II confirmaram em geral este perfil de iatrogenia, sendo no entanto mais frequentes os casos de retenção de líquidos reversível. Verificou-se também que a administração profiláctica de corticosteróides reduz a incidência e gravidade da retenção de líquidos reversível e das reacções de hipersensibilidade².

Clinicamente, a actividade antitumoral do docetaxel foi investigada em cerca de 1500 doentes (estudos de fase II) e continua actualmente em diversos projectos de fase III. Demonstrou-se uma actividade antineoplásica

importante, sobretudo em tumores sólidos e particularmente no carcinoma da mama avançado. Nesta última patologia, a monoterapia com docetaxel possibilita uma resposta global de 42 % após resistência a antraciclina, resultado significativamente melhor do que os de esquemas convencionais, geralmente inferiores a 30%³⁻⁵. Nos casos de terapêutica de primeira linha, a monoterapia com docetaxel permite tempos médios de sobrevida de 16 meses e uma resposta global de 61 % (8 % de respostas completas), revelando-se este agente como um dos mais activos no tratamento do cancro da mama.

Os estudos comparativos de fase III detectaram que o tratamento com docetaxel de doentes com carcinoma da mama avançado, no esquema de 100 mg/m²/perfusão de uma hora, tem melhor índice terapêutico que a doxorubicina nas doses de 75 mg/m² em doentes resistentes a alquilantes, e que a associação mitomicina C + vinblastina em casos de falência das antraciclina.

O docetaxel tem mostrado actividade em outros tipos de tumores sólidos, que continua a ser investigada⁶⁻⁸.

A introdução no mercado português de docetaxel foi autorizada em Novembro de 1995, em doentes com *carcinoma da mama localmente avançado ou metastático que apresentam resistência ou doença recorrente após terapêutica citotóxica, ou em que houve recidiva durante uma terapêutica citotóxica adjuvante; a terapêutica citotóxica deverá ter incluído antraciclina.*

OBJECTIVOS DO ESTUDO

O presente estudo, realizado exclusivamente em centros portugueses no âmbito da fase II da investigação clínica de docetaxel, entre Maio de 1995 e Abril de 1996, teve como objectivos primários a avaliação local da eficácia e segurança do fármaco em quimioterapia de segunda linha (ou subsequente) em doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático. Secundariamente, procurava-se determinar a duração da resposta, o tempo até à progressão da doença e o tempo de sobrevivência.

METODOLOGIA

Seleção

O protocolo foi aprovado pelas comissões de ética dos oito centros participantes.

A população de doentes foi seleccionada com base nos seguintes critérios:

1. Critérios de inclusão - mulheres com idades superiores a 18 anos; carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, confirmado por histologia ou

citologia; tratamento anterior com pelo menos um esquema quimioterapêutico para doença localmente avançada ou metastática (intervalo superior a quatro semanas desde a última administração); lesões mensuráveis ou avaliáveis; ausência de radioterapia no único local disponível para avaliação da resposta; *performance status* $\geq 60\%$ na escala de Karnofsky ou ≤ 2 na escala da O.M.S.; funções hematológica, renal e hepática adequadas; obtenção de consentimento informado por parte dos doentes.

2. Critérios de exclusão- gravidez; idade fértil sem contracepção adequada; amamentação; doença mental; doença geral grave ou instável, ou com envolvimento cerebral ou leptomeníngeo; medicação concomitante com outro antineoplásico; administração de qualquer medicamento experimental nos 30 dias anteriores à inclusão.

TRATAMENTO

Os doentes cumprindo os critérios de selecção eram submetidos a tratamento com docetaxel (estudo aberto, não comparativo) na dose de 100 mg/m² (dose máxima de 220 mg), em perfusões intravenosas de uma hora, repetidas cada três semanas (1 ciclo). No dia anterior ao início de cada ciclo e durante os seus primeiros quatro dias eram administrados corticóides (metilprednisolona 32 mg *per os* b.i.d. ou prednisona 40 mg *per os* b.i.d.) como medicação profiláctica de rotina. Não havia restrições previstas de medicações concomitantes, à excepção de outros antineoplásicos ou outros corticóides além dos protocolados.

A dosagem de docetaxel seria reduzida para 75 % da dose anterior, até uma dose mínima de 55 mg/m², ou a sua administração adiada, nos casos de toxicidade grave ou insuficiência hepática. As reduções de dose não deveriam ser revertidas após correcção dos efeitos tóxicos.

O estudo deveria ser interrompido nas seguintes circunstâncias: neutropenia de grau ≥ 2 NCI ou trombocitopenia grau ≥ 1 NCI antes de um ciclo e sem recuperação após duas semanas de atraso; reacção cutânea de grau 3 NCI sem redução para grau < 1 NCI após adiamento do ciclo de duas semanas e redução de dose para 75%; neuropatia periférica grau 3 NCI; diarreia ou náuseas/vómitos grau ≥ 3 NCI mantida após redução da dose para o mínimo planeado (55 mg/m²); bilirrubina grau 4 NCI; recorrência de reacção anafiláctica ou de hipersensibilidade grave; aminotransferases de grau ≥ 2 NCI, fosfatase alcalina grau ≥ 3 NCI, bilirrubina grau ≥ 1 NCI sem recuperação após adiamento por duas semanas; qualquer reacção adversa grau 4 NCI, com excepção de alopecia e anemia.

A duração máxima de tratamento prevista era de 6 ciclos, com 3 ciclos adicionais nos casos em que se observasse resposta.

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO

Eficácia:

- avaliação das lesões por método de imagem: *baseline*, cada 3 ciclos, no final do tratamento e trimestralmente durante o período de *follow-up* até à progressão da doença; seriam elegíveis para avaliação de eficácia as doentes que tivessem recebido no mínimo dois ciclos de tratamento (seis semanas) e com pelo menos uma avaliação do tumor, excepto se tivesse ocorrido progressão precoce da doença, circunstância em que as doentes seriam sempre consideradas avaliáveis;

- as respostas foram classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (respostas completa, parcial, sem modificação, progressão da doença), a partir de três avaliações independentes: pelos investigadores, pela análise dos dados constantes dos cadernos de registo e por um oncologista independente; as discrepâncias eram resolvidas através dos dois últimos métodos;

- estas avaliações permitiram determinar a melhor resposta desde o início do tratamento até à progressão da doença, a duração da resposta parcial, a duração da remissão completa, o tempo até à progressão e o tempo de sobrevivência.

Segurança:

- avaliações biológicas focadas nos indicadores de toxicidade hematológica (leucocitos, plaquetas, hemoglobina, neutrófilos) e bioquímica (bilirrubina, aminotransferases, fosfatase alcalina, creatinina e cálcio).

- avaliação da toxicidade de acordo com os critérios NCI para sintomatologia, hematologia e bioquímica; no caso de não existir nomenclatura aplicável, as reacções adversas eram classificadas em **ligeiras**, **moderadas** e **graves**.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As características demográficas e clínicas basais foram descritas para a globalidade da população do estudo. O critério principal de eficácia (melhor resposta global) foi descrito para a população analisável para eficácia e determinado o intervalo de confiança de 95 % a partir da função de distribuição binomial. Os critérios secundários de eficácia foram analisados pelo método de Kaplan-Meier. As reacções adversas foram descritas por doentes e por

ciclos. A análise estatística foi realizada num computador Pentium, utilizando o programa estatístico STATA 5.0 para Windows (STATA Corporation, College Station, USA, 1996).

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 24 doentes, entre Maio de 1995 e Abril de 1996. O número de doentes por centro variou entre 1 e 5. Todas as 24 doentes foram incluídas nas análises de eficácia e segurança. A amostra compreendia 23 mulheres caucasianas e uma asiática, com idades compreendidas entre os 39 e os 75 anos (média 51,8). Dez mulheres eram menstruadas, oito tiveram menopausa natural, três menopausa cirúrgica e duas menopausa pós-quimioterapia.

A duração mediana da doença desde a data do diagnóstico histológico era de 24 meses (limites: cinco meses a dez anos), sendo o tumor primitivo localizado à esquerda em 13 casos. A confirmação diagnóstica foi feita por histologia em 18 doentes e por citologia em seis. A maioria dos tumores era do tipo ductal infiltrativo, 23 doentes apresentavam doença metastática e um doença localmente avançada. Onze doentes estavam no grau 0 de *status-performance* da O.M.S., nove no grau 1 e quatro no grau 2.

O intervalo de tempo mediano entre o fim da última quimioterapia e a inclusão foi de 10,5 semanas (limites: 4 a 165 semanas). Dezanove doentes tinham feito quimioterapia prévia para doença avançada, 12 quimioterapia adjuvante e sete neoadjuvante. Num caso não foi registada a intenção da quimioterapia. Treze doentes tinham feito uma linha de quimioterapia prévia, sete tinham feito 2, 3 submeteram-se a 3 e uma das doentes tinha feito 4 linhas. Os esquemas prévios mais frequentes foram o CMF e o FEC. Vinte e duas doentes tinham sido submetidas a cirurgia: mastectomia radical modificada (13 doentes), mastectomia radical (8), castração cirúrgica (4) e tumorectomia (1). A radioterapia local foi feita em oito casos e a das metástases em quatro.

As lesões (avaliadas por radiografia do tórax, TAC, cintigrafia óssea, radiografia do esqueleto, ecografia, mamografia, RMN e exame objectivo no caso de lesões cutâneas) tinham localização pleuro-pulmonar (10 lesões), óssea (10), abdominal (5), linfática (2), mamária (2) e cutânea (2). Quinze doentes tinham lesões bidimensionais, uma doente tinha lesão unidimensional e em oito as lesões não eram mensuráveis.

As administrações do docetaxel foram feitas de acordo com o protocolo, sendo que em duas doentes foi necessário reduzir a dose para 75 mg/m², devido a neutropenia num

dos casos e por motivo desconhecido no outro. Em três doentes ocorreu adiamento de ciclos, três vezes por leucopenia, uma por infecção e outra por causa não documentada.

Foram administrados em média sete ciclos de quimioterapia por doente (limites: 2 a 9). Onze doentes cumpriram os seis ciclos previstos no protocolo. Cinco doentes interromperam prematuramente o estudo (dois por morte, um por reacção adversa grave, dois por retirada do consentimento informado). Sete doentes fizeram mais ciclos que os previstos, ou por terem doença estável no sexto ciclo ou por terem progressão da doença e terem continuado em quimioterapia até perfazerem nove ciclos (uso compassivo não protocolado, visto que o alargamento aos nove ciclos só estava contemplado nos casos de resposta terapêutica). Uma doente fez menos que seis ciclos, por evidência não documentada de progressão da doença após o quarto ciclo.

O quadro I mostra os resultados de eficácia respeitantes à resposta global, ou seja, a melhor resposta documentada desde o início do tratamento até à progressão da doença.

Quadro I - Melhor resposta global

Tipo de resposta	Nº de doentes	%	I.C	95%
resposta completa	2	8,3	1,0	27,0
resposta parcial	10	41,7	22,1	63,4
doença estável*	10	41,7	22,1	63,4
progressão da doença	2	8,3	1,0	27,0
total respondedores (parciais + completos)	12	50,0	29,1	70,9

IC- intervalo de confiança

* uma doente teve resposta parcial não confirmada

Uma das doentes manteve a resposta completa (desde a data da documentação da resposta completa até à progressão) durante 206 dias. A outra paciente com resposta completa descontinuou o seguimento 13 dias depois dessa constatação.

A duração mediana da resposta, no grupo com respostas completas ou parciais, foi de 309 dias (duração mínima de 63 dias e máxima de 335), medida desde o início do tratamento até à progressão. A aplicação do método de Kaplan-Meier aos dados de duração das respostas (parciais e completas) permite obter uma estimativa da probabilidade cumulativa de evolução sem progressão da doença, ao longo do tempo, nos doentes respondedores (Figura 1).

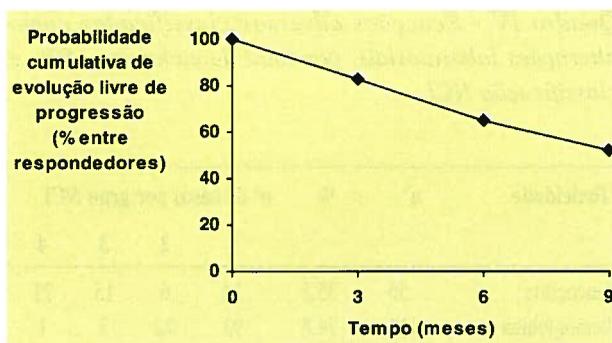


Fig.1 - Duração da resposta. Estimativas de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa livre de progressão nas doentes com resposta à terapêutica (parcial + completa).

O tempo até à progressão da doença (medido desde o início do tratamento), calculado independentemente do tipo de melhor resposta alcançado foi, em média, de 219 dias (mínimo de 63 dias, máximo superior a 360 dias); a proporção correspondente de pacientes livres de progressão de doença, estimada pelo método de Kaplan-Meier, apresenta-se na figura 2.

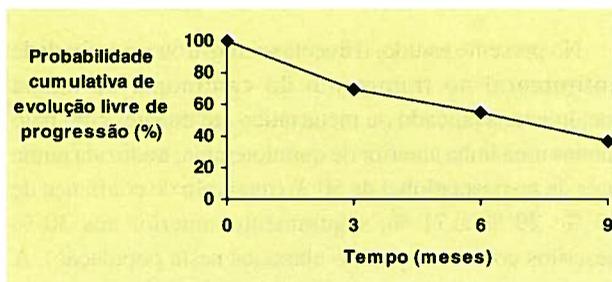


Fig.2 - Tempo até à progressão. Estimativas de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de livre de progressão.

A mediana do tempo de sobrevivência, medida desde o início do tratamento até à morte, foi de 345 dias (mínimo 22, máximo 459). O mesmo método de Kaplan-Meier permite estimar a probabilidade de sobrevivência (figura 3).

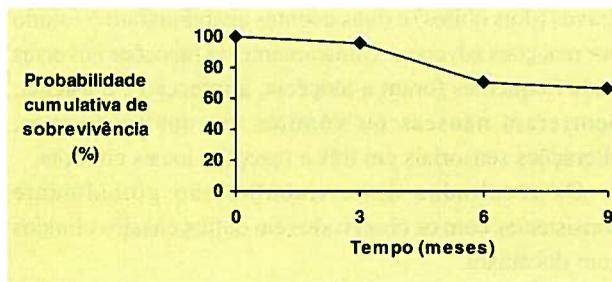


Fig.3 - Tempo de sobrevivência. estimativas de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de sobrevivência.

Os resultados dos parâmetros de segurança revelaram uma ou mais reacções adversas em 22 das 24 doentes incluídas no estudo. Em muitos casos foi possível classificar estas reacções adversas como doenças intercorrentes (Quadro II), agravamentos de condições pré-existentes (Quadro III) ou alterações laboratoriais (Quadros IV e V). Apresentam-se as outras reacções adversas, sem discriminação adicional, no Quadro II.

Seis doentes (25 %) sofreram reacções adversas graves: duas infecções respiratórias (com recuperação), um caso de convulsões (recuperado), uma infecção respiratória com derrame pleural (sem informação, interrompeu o seguimento), uma insuficiência renal (óbito) e uma insuficiência respiratória (ARDS; óbito).

Quadro II - Reacções adversas (com e sem classificação NCI) durante o tratamento, por doentes (n=24).

Toxicidade	nº	%	nº de casos por grau NCI			
			1	2	3	4
alopécia	20	83.3	2	18		
infecção	8	33.3	1	6	1	
neuro-motora	7	29.2	3	1	3	
estomatite	5	20.8	5			
náuseas / vômitos	4	16.7	1	3		
pulmonar	4	16.7		2		2
pele	4	16.7	3	1		
neuro-sensorial	3	12.5	2	1		
hipotensão	2	8.3	1	1		
cefaleias	2	8.3	1		1	
febre sem infecção	2	8.3	1	1		
local	2	8.3		2		
peso	2	8.3		2		
hemorragia	1	4.2	1			
diarreia	1	4.2				
função cardíaca	1	4.2	1			
neuro-cortical	1	4.2		1		
humor	1	4.2			1	
obstipação	1	4.2	1			

	nº	%	nº de casos por gravidade (não NCI)		
			ligeiro	moderado	severo
edema	13	54.2	6	6	1
dor	6	25.0	2	3	1
dispepsia	5	20.8	2	2	1
onicólise	5	20.8	2	2	1
tosse	3	12.5	2	1	
anorexia	2	8.3	1	1	
derrame pleural	1	4.2		1	

Quadro III - Reações adversas consideradas doenças intercorrentes.

nº de casos	descrição
1	infecção
1	síndrome gripal
1	amigdalite
1	infecção urinária
1	infecção respiratória e hipotensão
1	infecção respiratória e derrame pleural
1	insuficiência renal e estase gástrica
1	dor abdominal
1	epistaxis
1	alterações do comportamento

Quadro IV - Reações adversas consideradas agravamentos de condições pré-existentes, por doentes (n=24).

Condição	nº de doentes	%
dor óssea	4	16.7
astenia	3	12.5
epigastralgias	2	8.3
aumento de peso	1	4.2
dispneia	1	4.2
edema	1	4.2
alopécia	1	4.2
cefaleias	1	4.2
convulsões	1	4.2
insónia	1	4.2
tosse	1	4.2

Quadro V - Reações adversas classificadas como alterações laboratoriais, por doentes (n=24) e classificação NCI.

Toxicidade	nº	%	nº de casos por grau NCI			
			1	2	3	4
leucocitos	23	95.8	4	3	5	11
hemoglobina	23	95.8	11	10	1	1
neutrófilos	18	78.3			6	12
plaquetas	5	30.8	3		2	
aminotransferases	17	70.8	15	2		
hipercalcémia	17	70.8	10	7		
fosfatase alcalina	14	58.3	9	4	1	
hipocalcémia	4	16.7	2	1		1
bilirrubina	2	8.3		2		
creatinina	1	4.2		2		

Quadro IV - Reações adversas classificadas como alterações laboratoriais, por total de ciclos (n=159) e classificação NCI.

Toxicidade	nº	%	nº de casos por grau NCI			
			1	2	3	4
leucocitos	56	35.2	14	6	15	21
hemoglobina	119	74.8	93	22	3	1
neutrófilos	42	26.4	2	4	11	19
plaquetas	8	5.0	5		3	
aminotransferases	41	27.7	39	41		
hipercalcémia	70	49.3	52	18		
fosfatase alcalina	66	46.2	58	8	1	
hipocalcémia	8	5.6	5	2		1
bilirrubina	2	1.4		2		
creatinina	1	0.7		1		

CONCLUSÃO

No presente estudo, o docetaxel mostrou ter actividade antitumoral no tratamento do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático em doentes com pelo menos uma linha anterior de quimioterapia, traduzida numa taxa de resposta global de 50 % (intervalo de confiança de 95 %: 29 % a 71 %, seguramente superior aos 30 % descritos com os esquemas clássicos nesta população). A duração mediana da resposta foi de 309 dias, o tempo mediano até à progressão foi de 219 dias, o tempo mediano de sobrevivência foi de 345 dias.

A toxicidade revelada foi sobretudo hematológica, atingindo todas as linhagens celulares (com possível excepção da trombocítica). Em particular, a toxicidade granulocitária foi marcada, atingindo o grau 4 NCI em 12 doentes (50 %) e registando-se toxicidade de grau 3 ou 4 em 20 % dos ciclos. A toxicidade bioquímica foi negligenciável. Seis doentes exibiram reacções adversas graves (dois óbitos) e duas doentes abandonaram o estudo por reacções adversas. Clinicamente, as reacções adversas mais frequentes foram a alopecia, a infecção e a astenia; ocorreram náuseas ou vômitos em quatro doentes, alterações sensoriais em três e reacções locais em dois.

Os resultados deste trabalho são globalmente consistentes com os observados em outros ensaios clínicos com docetaxel.