

Associação de gencitabina e cisplatina no resgate de pacientes com câncer de mama metastático após uso de antracíclico

Geraldo Silva Queiroz
Ruffo de Freitas Júnior
Luiz Fernando Jubé Ribeiro
Marco Aurélio Costa-Silva

Association of gemcitabine and cisplatin for metastatic breast cancer after use of anthracyclines

Resumo

Objetivo: Avaliar a resposta, o tempo para progressão da doença e a toxicidade da associação de gencitabina e cisplatina em pacientes com câncer de mama metastático previamente tratadas com antracíclicos. **Material e métodos:** Foram incluídas 25 pacientes com idade média de 48 anos, apresentando metástases clínica e/ou radiologicamente mensuráveis. A quimioterapia incluiu gencitabina 750mg/m² e cisplatina 30mg/m², no primeiro e oitavo dias, a cada 21 dias. **Resultados:** Foram realizados 5,2 ciclos em média. Houve resposta completa em quatro casos (16%), parcial em nove (36%), estável em quatro (16%) e progressão em oito pacientes (32%). O tempo para progressão de doença foi, em média, de 32 semanas (variando de 12 a 96), com mediana de 24 semanas. Houve leucopenia de grau I em 40% das pacientes e de grau II em 20%. A toxicidade gastrointestinal de grau I ocorreu em 48% dos casos; a de grau II, em 4%; e as de graus III e IV, em 12%. **Conclusão:** A associação de gencitabina e cisplatina propiciou uma boa taxa de resposta, associada à baixa toxicidade. Assim, o esquema apresentado passa a ser uma boa opção no resgate da paciente com câncer de mama metastático.

Unitermos

Câncer de mama
Quimioterapia
Gencitabina
Resposta
Toxicidade

Abstract

Aim: To evaluate the response rate, time to progression and toxicity of the association of gemcitabine and cisplatin for metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines. **Patients and methods:** Twenty-five patients were included presenting metastases clinically and/or radiologically measurable. The chemotherapy regimen included gemcitabine 750mg/m² and cisplatin 30mg/m², D1 and D8, every 21 days. **Results:** A mean of 5.2 cycles was performed. There was complete response in four cases (16%), partial in nine (36%), stable in four (16%) and progression in eight (32%). The mean and the median time to progression were 32 and 24 weeks, respectively. There was 60% of GI/II hematological toxicity. Grade I gastrointestinal toxicity occurred in 48% of the cases, grade II in 4% and grades III/IV in 12%. **Conclusion:** The association between gemcitabine and cisplatin showed a good response rate and was well tolerated. Therefore, this regimen should be considered as a good option for the patients with metastatic breast cancer who failed to anthracyclines.

Key words

Breast cancer
Chemotherapy
Gemcitabine
Response
Toxicity

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge, da Associação de Combate ao Câncer de Goiás.
Trabalho apresentado no 3º Fórum Nacional de Pesquisa em Mastologia, no Rio de Janeiro.

Introdução

A gencitabina é um nucleosídeo pirimidínico, antimetabólico, que tem sido estudado em vários tipos de tumores sólidos, e seu uso no câncer de mama, tanto como agente único quanto em combinações com outros agentes quimioterápicos, tem sido documentado em estudos de fases I, II e III. Com base nestes estudos que avaliaram informações de segurança e eficácia, a gencitabina passou a fazer parte do arsenal terapêutico no câncer de mama metastático⁽²⁾.

As metástases do câncer de mama têm uma alta taxa de resposta aos quimioterápicos, o que leva a um aumento tanto da sobrevida quanto da qualidade de vida das pacientes, com isso estimulando o seu tratamento⁽⁴⁾. Os agentes mais eficazes como agentes únicos são o docetaxel, a doxorubicina, a epirubicina, o paclitaxel e o vinorelbine. Estes agentes podem apresentar, isoladamente, taxas de resposta acima de 50%⁽⁴⁾.

Já a associação de drogas pode levar a taxas de respostas (completa e parcial) entre 50% e 80%⁽⁵⁾. Porém a sobrevida, em média, aumenta de 15 a 33 meses e a meta principal no tratamento é o controle de sintomas paliativamente⁽⁴⁾. Novos agentes com atividade para câncer de mama têm sido testados com intenção de aumentar não só a resposta mas também a sobrevida⁽⁶⁾. Dentro destes agentes, a gencitabina, como agente único, mostrou atividade em diversos tumores sólidos com toxicidade moderada, não apresentando acúmulo de toxicidade com uso de outros agentes quimioterápicos. Devido a estas características, a gencitabina tem sido usada como agente único ou combinado^(1, 3, 6-8).

No Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da ACCG, após a tentativa de outros esquemas de resgate no câncer de mama metastático, que apresentavam considerável morbidade e conseqüente redução da qualidade de vida, passamos a utilizar a associação da gencitabina com a cisplatina desde 2001.

Assim, a proposição deste trabalho foi mostrar os resultados iniciais obtidos com a utilização da associação de gencitabina com a cisplatina no resgate do câncer de mama metastático resistente aos antracíclicos.

Material e métodos

Foram incluídas nesse estudo 25 pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de mama metastático que já haviam usado quimioterapia previamente, incluindo antracíclico, quer na adjuvância, quer como primeira linha de resgate. As lesões deveriam ser clínica ou radiologicamente demonstráveis e, se possível, mensuráveis. A paciente deveria apresentar um *performance status* até 3 (Zubrod), com adequada função renal e hepática, além

da taxa de neutrófilos superior a 1.000, plaquetas acima de 100 mil e hematócrito e/ou hemoglobina dentro do limite da normalidade. As pacientes poderiam ter realizado radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia até duas semanas antes do início do tratamento.

O esquema utilizado foi a associação de gencitabina 750mg/m² e cisplatina 30mg/m², ambos administrados no primeiro e oitavo dias. Os ciclos foram realizados a cada 21 dias até a regressão total das lesões ou progressão da doença. Após a resistência ao regime em questão, as pacientes passaram a receber outros esquemas terapêuticos de acordo com a orientação do serviço.

Foram analisados os seguintes dados: idade da paciente, sítio(s) de metástase, anemia, neutropenia, plaquetopenia, náuseas e vômitos, taxa de resposta e intervalo para progressão da doença.

Resultados

A média de idade das 25 pacientes incluídas foi de 48 anos (DP $\pm$ 10,3), sendo que todas já haviam sido tratadas previamente com esquemas baseados em antracíclicos (doxorubicina). Os demais tratamentos são mostrados na **Tabela 1**.

Em relação à doença em atividade por ocasião da entrada no estudo, 18 pacientes (72%) apresentavam doença em apenas um sítio; seis pacientes, em dois sítios (24%) e uma paciente apresentava três sítios de metástases. Os locais de metástases encontrados foram ossos em nove casos (36%), pulmão em oito casos (32%), linfonodos em cinco casos (20%), fígado em quatro casos (16%) e outros sítios em três casos (12%).

O esquema estudado foi bem tolerado, não havendo casos de toxicidade hematológica GIII e IV, e em apenas três casos (12%) houve náuseas e vômitos GIII/IV, conforme mostrado na **Tabela 2**. Em nenhuma das pacientes ocorreu alopecia acentuada ou outros efeitos adversos.

O número de ciclos de quimioterapia a que as pacientes foram submetidas variou de dois a seis, com média de 5,2 ciclos, e o tempo médio para progressão foi de 32 semanas, variando entre 12 e 96 semanas, com mediana de 24 semanas. Houve uma boa taxa de resposta com o esquema utilizado, apresentando resposta objetiva em 52% (13) dos casos, conforme demonstrado na **Tabela 3**.

Discussão

Dois pontos devem ser ressaltados no presente estudo. O primeiro é a taxa de resposta objetiva observada de 52%, sendo que, desta, 16% foram de respostas completas. Considerando que todas as pacientes já haviam recebido quimioterapia prévia com esquemas baseados em antracíclicos, a resposta objetiva foi bastante efetiva. Esses resultados estão concordantes com outros estudos

Tabela 1 – Tratamentos realizados pelas pacientes antes da entrada no estudo*

Tipo de tratamento		<i>n</i>	%
Cirurgia prévia:	mastectomia	18	72
	quadrantectomia	4	16
	sem cirurgia	3	12
Radioterapia prévia		21	84
Hormonoterapia prévia		5	20

*Todas as pacientes haviam usado quimioterapia com antracíclicos previamente.

Tabela 2 – Efeitos colaterais observados nas pacientes

Evento	Grau	<i>n</i>	%
Leucopenia	I	10	40
	II	5	20
Plaquetas	I	6	24
	II	1	4
Hemoglobina	I	10	40
	II	2	8
Náuseas e vômitos	I	12	48
	II	1	14
	III	1	4
	IV	2	8

Tabela 3 – Taxa de resposta da neoplasia em relação à quimioterapia

Resposta	<i>n</i>	%
Completa	4	16*
Parcial	9	36*
Estável	4	16
Progressão	8	32

*Resposta objetiva (completa + parcial) = 52%.

previamente publicados, que mostram taxas de resposta objetiva variando de 39% a 50%^(3, 6, 8, 9).

O segundo aspecto que deve ser considerado foi a baixa toxicidade causada com o regime apresentado. Deve ser observado que a mielossupressão foi bastante discreta, não havendo efeitos graus III e IV. Isso permitiu que

todas as pacientes pudessem seguir com o esquema proposto, sem a necessidade de interrupção ou de postergação da quimioterapia. Apesar de termos observado náuseas e vômitos graus III ou IV em 12% dos casos, esse efeito adverso pode ser bem controlado com antieméticos, também sem a necessidade de interrupção da terapia.

Em estudo pioneiro, utilizando baixa dosagem de gencitabina, Nagourney *et al.* conduziram um trabalho observando o sinergismo da combinação de gencitabina e cisplatina *in vitro* no câncer de mama, usando doses de gencitabina entre 600mg/m² e 750mg/m² e cisplatina 30mg/m² nos dias 1 e 8, a cada 21 dias. Eles obtiveram uma taxa de resposta objetiva em 50% das pacientes e as demais permaneceram com doença estável. Nesse estudo, os graus de toxicidade III e IV, incluindo leucopenia, foram de 13%; neutropenia, de 10%; trombocitopenia, de 31%; e anemia, de 4%⁽⁶⁾.

Em outro estudo com essa mesma combinação, Chaudhry *et al.* obtiveram uma taxa de resposta de 39% e toxicidade grau IV de neutropenia de 9%. Eles reportaram trombocitopenia em 11,8% das pacientes e náuseas e vômitos em 4,5%⁽³⁾. Já Burch *et al.* encontraram 29% de resposta, com neutropenia grau III em 38%

dos casos e grau IV em 43% das pacientes, além de trombocitopenia graus III e IV de 24% e 38%, respectivamente⁽¹⁾.

Os resultados avaliados pelo Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da ACCG, com o esquema de gencitabina e cisplatina no câncer de mama metastático após uso de antracíclicos, permitiu-nos observar que a associação utilizada apresenta baixa taxa de efeitos adversos, não havendo necessidade de interrupção ou postergação de quimioterapia. A taxa de resposta foi satisfatória e comparável a outros esquemas terapêuticos utilizados para doença metastática.

Assim, concluímos que a associação de gencitabina e cisplatina apresenta boa segurança e eficácia no tratamento de resgate do câncer de mama metastático, sendo uma ótima opção terapêutica sempre que houver falha em relação aos antracíclicos.

Referências bibliográficas

1. BURCH PA, MAILLIARD JA, HILLMAN DW *et al.* Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic breast cancer (MBC) and failure on prior chemotherapy: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2000, 64: 81.
2. CARMICHAEL J, POSSINGER K, PHILLIP P *et al.* Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995, 13: 2731-6.
3. CHAUDHRY S, ABDEL-RAHMAN H, PATIL R *et al.* Prospective phase II study of weekly cisplatin-gemcitabine in refractory metastatic breast cancer (RM-BC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: A430.
4. ELLIS MJ, HAYES DF, LIPPMAN ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*, 2. ed. Philadelphia: Lippincott. 2000: 749-97.
5. LOESCH D, ROBERT N, ASMAR L *et al.* Phase II multicenter trial of a week paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20: 3857-64.
6. NAGOURNEY RA, LINK JS, BLITZER J *et al.* Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2245-9.
7. NAGOURNEY RA. Gemcitabine plus cisplatin in breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (suppl): 28-33.
8. SANAL SM, GOKMEN E, KARABULUT B, SEZGIN C. Gemcitabine and vinorelbine combination in patients with metastatic breast cancer. *Breast J* 2002; 8: 171-6.
9. STEMLER J, BISCHOFF J, UNTCH M *et al.* Gemcitabine and cisplatin in heavily pretreated metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2000; 23 (suppl 7): 60.

Endereço para correspondência

Geraldo Silva Queiroz
Rua 239 181 – Setor Universitário
Goiânia-GO
Tel.: (62) 243-7244