

Daha Önceden Antrasiklin ve Taksan Tedavisi Almış Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Gemsitabin Tedavisi

Veliddin C. SEZGİN*, Bülent KARABULUT*, Rüçhan USLU*, Ulus A. ŞANLI*, Erdem GÖKER*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Daha önceden antrasiklin ve taksan tedavisi almış metastatik meme kanserli 15 hastada gemsitabinin etkinliği ve tolerasyonu araştırılmıştır. Gemsitabin, 3 hafta haftada bir 1000 mg/m² uygulamayı takiben bir hafta dinlenme olacak şekilde 4 haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmıştır. Medyan tamamlanmış siklus sayısı 4 idi (aralık: 1-12). Yanıt oranı %7 ve medyan yanıt süresi 12 aydı. Medyan progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 5 aydı (%95 CI: 3,56-6,44). Medyan genel sağkalım (GS) süresi 20 aydı (%95 CI: 11,70-40,30). Gemsitabin, daha önceden tedavi almış metastatik meme kanserli hastalarda oldukça iyi tolere edilmişti. Gemsitabin, farklı etki mekanizması ve toksisite profili ile meme kanseri tedavisinde etkin bir ajandır. Gemsitabin'in meme kanseri tedavisinde tek ajan veya kombinasyon şeklinde kullanımı konusunda daha ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, Gemsitabin, Antrasiklin, Taksan

ABSTRACT

Gemcitabine Treatment in Patients With Anthracycline- and Taxane- Pretreated Metastatic Breast Cancer

The efficacy and tolerability of gemcitabine were studied in 15 patients with anthracycline- and taxane- pretreated metastatic breast cancer. Gemcitabine was administered as a 30-minute intravenous 1000 mg/m² infusion once a week for 3 weeks followed by a 1-week rest every 4 weeks. The mean number of completed cycles was 4 (range: 1-12). The overall response rate (ORR) was 7% with a median duration response of 12 months. Median time to progression was 5 months (%95 CI: 3,56-6,44). Median duration of survival was 20 months (%95 CI: 11,70-40,30). Gemcitabine was well tolerated in previously pretreated metastatic breast cancer. In view of its toxicity profile, and its novel mechanism of action, gemcitabine warrants further evaluation in breast cancer patients, both as a single agent and in combination treatment schedules.

Key Words: Metastatic breast cancer, Gemcitabine, Anthracycline, Taxane

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserli hastaların yarısına yakınında metastatik hastalık gelişmekte ve nüks sonrası ortalama sağkalım 18-30 ay arasında değişmektedir (1). Metastatik meme kanserinde temel tedavi seçeneklerinden birisi sistemik kemoterapidir. Günümüzde antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanlar meme kanserinin adjuvan tedavisinde ve metastatik hastalıkta yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle antrasiklin ve/veya taksan dirençli metastatik meme kanserli hastalarla daha sık olarak karşılaşmaktadır. Bu aşamada kullanılacak olan kemoterapi ajanının etkinliğinin iyi olması yanı sıra tolere edilebilir olması tercih sebebi olmaktadır.

Gemcitabin, DNA sentezini inhibe eden pirimidin nükleotid analogudur. Öncelikle pankreas kanserinin standart tedavisi olmakla birlikte bir çok solid tümöre karşı etkili olduğu gösterilmiştir (2). Meme kanseri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda elde edilen yanıt oranları; daha önceden hiç tedavi almamış 14 hastada %35, bir hat tedavi almış 26 hastada ise %19 olarak bulunmuştur (3). Metastatik meme kanseri nedeni ile tedavi almamış, ilk hat gemcitabin şemasının kullanıldığı hastalarda yapılan iki çalışmada yanıt oranları sırasıyla %18 ve %37 olarak bulunmuştur (4,5). Metastatik meme kanseri nedeni ile daha önceden tedavi almış hastalarda gemcitabin tedavisi ile %28 oranında yanıt alınırken (6), daha önceden yoğun tedavi görmüş hastalarda ise yanıt oranlarının kötü olduğu saptanmıştır (7).

Çalışmamızda, metastatik meme kanseri için daha önce yoğun tedavi görmüş hastalarda gemcitabin tedavisi ile elde edilen yanıt, sağkalım ve toksisite oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Çalışmamızda Şubat 2001- Ocak 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde tedavi alan ve izlem verileri yeterli olan metastatik meme kanserli toplam 15 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan 15 hastanın özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Hastaların tümü kadını ve daha öncesinde antrasiklin ve taksan tedavisi

Tablo 1. Tüm hasta özellikleri

Hasta sayısı	15
Medyan yaş	52 (33-71)
ECOG	
0	4
1	8
2	3
Önceki kemoterapi	
Bir kür	3
İki kür	5
> 2 kür	7
Metastaz bölgesi	
Tek bölge	5
Birden fazla	10
Karaciğer	4
Önceki antiöstrojen tedavi	
Var	4
Yok	11
Önceki antrasiklin tedavisi	15
Önceki taksan tedavisi	15

uygulanmış, progresyon saptanan olgulardı. Meme kanseri tanısı biyopsi ile konmuştu. Hastaların "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) performans durumu 0-2 idi. Hastaların hepsinin takip edilebilir lezyonu vardı. Hastaların bazal olarak akciğer grafisi, batin ultrasonografisi (USG) ve/veya akciğer/batin bilgisayarlı tomografi (BT) ile sistemik taramaları yapılmıştı.

Yanıt değerlendirilmesi

Hastalar her siklus başında toksisite ve biyokimya analizleri ile değerlendirilirken haftalık hemogram takipleri yapıldı. Toksikite değerlendirmesi "The World Health Organisation" (WHO) ölçütüne göre yapıldı. Hastalar iki veya üç siklusta bir akciğer grafisi, batin USG, BT veya gerekli diğer yöntemlerle yanıt değerlendirilmesine alındı. Gözle görülebilir lezyonlar ölçüldü. Tedavi etkinliği WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Tam yanıt

radıyolojik ve klinik olarak bütün bulguların kaybolması olarak değerlendirildi. Takipte kullanılan bulgularda %50 veya daha fazla azalma olması durumunda kısmi yanıt olarak kabul edildi. Takip lezyonlarının değişmemesi veya diğer yanıt kriterlerine girmeyen değişiklikler olması durumunda ise durağan yanıt olarak değerlendirildi. Yeni lezyon çıkması veya takip lezyonlarının çapında %25 ve daha fazla artış olması da ilerleyici hastalık olarak kabul edildi.

Tedavi şeması

Gemcitabin 28 günlük siklus içinde 1., 8. ve 15. günlerde 1000 mg/m² dozunda, 250 cc %0.9 NaCl içinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulandı. Derece I ve II toksisiteelerde doz azaltımı yapılmadı. Ancak derece III ve IV toksisiteelerde önce % 25, gerek duyulduğunda daha sonra % 50' lik doz azaltımları yapıldı.

İstatistik deęerlendirme

Progresyonsuz (PS) ve genel sağkalım (GS) analizi için Kaplan Meier eğrisi ve log rank testleri kullanıldı. Analizler için SPSS 11.5 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların hepsi kadındı. Medyan yaş 52 (33-71), medyan ECOG performans durumu 1 (0-2) idi. Histopatolojik tanı, hastaların 7'sinde invaziv duktal karsinom (İDK), 4'ünde iltihabi meme kanseri, 2 hastada invaziv lobüler karsinom (İLK), 2' sinde de İDK/İLK idi. Hormon reseptörleri (östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü) hastaların 11' inde negatif, 4' ünde pozitif. Hormon reseptörü pozitif olan hastalara daha önceden anti-östrojen tedavi uygulandı. Hastaların 10'unda c-erbB-2 pozitif, 5'inde negatifti.

Hastaların 5 inde bir odak, 10'unda ise birden fazla metastatik odak vardı. Karaciğer metastazı 4 hastada, beyin metastazı da bir hastada bulunmaktaydı. Hastaların hepsine daha önceden adjuvan veya metastatik hastalık nedeniyle antrasiklin ve taksan içeren tedavi uygulandı.

Hastalara toplam 65, medyan 4 (1- 12) siklus gemcitabin uygulandı. İki hasta birinci, bir hasta da

ikinci kürden sonra klinik ve/veya radyolojik olarak progrese oldu. Gemcitabin; 3 hastaya ikinci hat, 5 hastaya üçüncü hat, 2 hastaya dördüncü hat, 2 hastaya beşinci hat, 2 hastaya altıncı hat ve bir hastaya da yedinci hat uygulandı.

Derece III-IV toksisite profili değerlendirildiğinde; bir hastada derece III nötropeni ve bir hastada da derece III anemi geliştirdi (Tablo 2). Bir hastada flebit nedeni ile tedaviye ara verildi. Üç hastada dozlar % 25 azaltıldı. Toksikite nedeni ile hiçbir hastanın tedavisi kesilmedi.

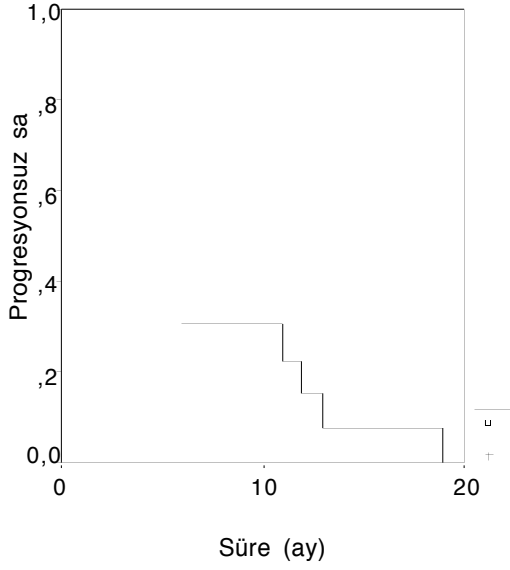
Yapılan yanıt değerlendirmesinde; bir hastada kısmi yanıt, 11 hastada durağan yanıt, 3 hastada progresyon saptandı (Tablo 3). Tam yanıt saptanmadı. Medyan yanıt süresi 12 ay bulundu. Duraęan yanıtlı 4 hastada altı aydan uzun süreli hastalık kontrolü elde edildi. Klinik yanıt (kısmi yanıt + 6 aydan uzun durağan yanıt) 5 hastada elde edildi. Hastaların medyan takip süresi 20 aydı (aralık: 4-41 ay). Medyan PS süresi 5 ay (%95 Confidence Interval 3,56-6,44) olarak hesaplandı (Şekil 1). Medyan GS süresi de 20 ay (%95 Confidence Interval 11,70-40,30) olarak hesaplandı (Şekil 2).

Tablo 2. Derece III-IV toksisite sıklığı

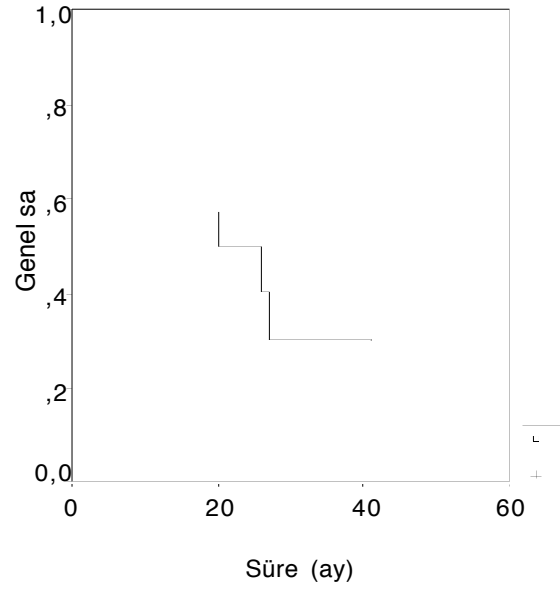
Toksosite	Hasta sayısı
Nötropeni	1
Anemi	1

Tablo 3. Yanıt oranları

	n	%
Tam yanıt	0	0
Kısmi yanıt	1	7
Stabil hastalık	11	73
Progresyon	3	20



Şekil 1. Medyan PS süresinin Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirilmesi



Şekil 2. Medyan GS süresinin Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirilmesi

TARTIŞMA

Günümüzde meme kanserinin tedavisinde antrasiklinler ve taksan grubu ilaçlar yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle antrasiklin ve taksan dirençli hastalarla da sık olarak karşılaşmaktadır ve bu hastaların tedavisinde kullanılabilecek yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır. Metastatik kanserlerde palyatif tedavinin amaçları tümör kitlesini küçültmek, yakınmaların palyasyonunu sağlamak, progresyona kadar geçen süreyi arttırmak ve genel sağkalımı da olabildiğince uzatmaktır. Bütün bu hedefler gerçekleştirilirken de tedaviye bağlı toksisitenin ve hastanın yaşam kalitesinin göz önünde bulundurulması gereklidir. Günümüzde antrasiklin ve taksan dirençli metastatik meme kanserlerinin tedavisinde kullanılacak kemoterapötik ilaçların başında kapesitabin, vinorelbin ve gemsitabin gelmektedir.

Tek ajan gemsitabin ile tedavi edilen meme kanserli hastalarda düşük toksisite ile elde edilen yanıt oranları %15-46 arasında değişmektedir (8). Daha önceden yoğun tedavi almış metastatik meme kanserli hastalarda 1200 mg/m²/gün gibi daha yüksek dozlarda iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (9). Gemsitabin, toksisitesinin düşük olması nedeni ile kombinasyon tedavilerinin uygun bir adaydır.

Yeni yapılan çalışmalarda gemsitabin, etkinliğinin artırılması amacı ile herseptin (10), karboplatin (11), paklitaksel (12), dosetaksel (13) ve vinorelbin (14,15) gibi ajanlarla kombine olarak kullanılmıştır. Özellikle diğer kemoterapötik ajanlarla yapılan kombinasyon çalışmalarında yanıt oranlarında iyileşme elde edilirken toksisitenin de bir miktar arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle kombinasyon tedavilerinin kullanılmasında dikkat edilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda daha önceden yoğun kemoterapi almış hastaların tek ajan gemsitabin tedavisini oldukça iyi tolere ettiği gözlenmiştir. Tedavinin hastalar tarafından oldukça iyi tolere edildiği gözlenmesine karşın, yanıt oranları oldukça düşük olarak saptanmıştır. Bu daha önceden yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi hastaların yoğun tedavi almalarına ve dirençli meme kanserli hastalar olmasına bağlanmıştır (7). Antrasiklin veya antrasiklin içeren tedavi almış hastalarda daha yüksek dozların (28 günlük siklus içinde 1., 8. ve 15. günlerde 1200 mg/m²/gün) kullanıldığı bir çalışmada % 29 gibi iyi sayılabilecek bir yanıt elde edilmiştir (9). Uygun hastalarda gemsitabin dozunun artırılmasıyla toksisiteye dikkat edilerek düşük olan yanıt oranları artırılabilir. Beş hastada

klirik yanıt elde edilmesi bu hasta grubunda gemcitabin tedavisinin alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz medyan GS süresi 20 ay olup, daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlardan (11.5 ay) daha iyi olduğu gözlenmiştir (3). Sağkalım sonuçlarımızın literatüre göre daha iyi görünmesinin sebebinin, gemcitabin sonrası bazı hastalara kapesitabin ve herseptin gibi yeni tedavi ajanlarının uygulanması olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak daha önceden yoğun tedavi almış metastatik meme kanserli hastalarda tek ajan gemcitabin tedavisi oldukça iyi tolere edilmektedir. Standart dozlarda etkinliğinin düşük olması nedeni ile uygun olan hastalarda diğer kemoterapötik ajanlarla ve/veya c-erbB-2 pozitif olan hastalarda herseptin ile kombine kullanılması veya dozunun artırılması tedavinin başarı şansını artırabilir.

KAYNAKLAR

1. Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 26 (Suppl 12):10, 1990.
2. Kaye SB. Gemcitabine: current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol* 12:1527-1531, 1994.
3. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 13:2731-2736, 1995.
4. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33(suppl 8):S149a, 1997.
5. Possinger K, Kaufmann M, Helsing M, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine (gem). *Eur J Cancer* 31 (suppl 5):S80a, 1995.
6. Spielmann M, Kalla S, Llombart-Cussac A, et al. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer (MBC) patients previously treated with anthracycline-containing regimens. *Eur J Cancer* 33(suppl 8):S149a, 1997.
7. Possinger K. Gemcitabine in advanced breast cancer. *Anti- Cancer Drugs* 6(suppl 6):55-59, 1995.
8. Seidman AD. The evolving role of gemcitabine in the management of breast cancer. *Oncology* 60:189-198, 2001.
9. Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 60:303-307, 2001.
10. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II Study of Trastuzumab plus Gemcitabine in Chemotherapy-Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 5:142-147, 2004.
11. Nasr FL, Chahine GY, Kattan JG, et al. Gemcitabine plus Carboplatin Combination Therapy as Second-Line Treatment in Patients with Relapsed Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 5:117-122, 2004.
12. Delfino C, Caccia G, Gonzales LR, et al. Gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology* 66:18-23, 2004.
13. Pelegr A, Calvo L, Mayordomo JI, et al; Spanish Group for Breast Cancer Research (GEICAM). Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin Oncol* 31 (Suppl 5):20-24, 2004.
14. Sanal SM, Gokmen E, Karabulut B, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination in patients with metastatic breast cancer. *Breast J* 8:171-176, 2002.
15. Lobo F, Virizuela JA, Dorta FJ, et al; Spanish Group for Research in Breast Cancer. Gemcitabine/vinorelbine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 4:46-50, 2003.

Yazışma Adresi:

Dr. Veliddin Canfeza Sezgin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji B.D.

Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

35100 Bornova

İZMİR

e-mail: canfeza@med.ege.edu.tr

Tel: (0.232) 3434343-3267

Fax: (0.232) 4635219