Paclitaxel nella terapia adiuvante del cancro al seno

Data 24 dicembre 2008
Categoria oncologia

Esiste un significativo aumento del periodo libero da malattia dopo trattamento con paclitaxel somministrato 1 volta alla settimana o docetaxel ogni 3 settimane, mentre si ha un aumento della sopravvivenza in chi ha assunto paclitaxel 1 volta alla settimana.

La chemioterapia adiuvante riduce il rischio di ricaduta e la mortalità nelle donne con neoplasia maligna della mammella operabile.
In questo studio sono stati confrontati due differenti taxani, docetaxel e paclitaxel, somministrati ciascuno settimanalmente oppure ogni tre settimane.
Il protocollo è stato stilato dal Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); hanno inoltre partecipato altri gruppi di lavoro tra cui il Southwest Oncology Group (SWOG), il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ed il North Central Cancer Treatment Group (NCCTG).
Criteri di inclusione erano la presenza, confermata all'esame istologico, di adenocarcinoma operabile della mammella con linfonodi positivi (T1, T2 o T3 e N1 o N2) oppure con linfonodi ascellari negativi anche se ad alto rischio (T2 o T3, N0) ma senza metastasi a distanza.
Tutte le pazienti sono state sottoposte a terapia standard con doxorubicina (60 mg/m2 somministrata lentamente e.v. in 5-15 minuti) e ciclofosfamide (600 mg/m2 somministrata e.v. in 30-60 minuti) ogni tre settimane per quattro cicli.
Questa terapia è stata seguita dai taxani. Le donne sono state assegnate ad uno dei seguenti quattro gruppi di trattamento:
- Paclitaxel 175 mg/m2 e.v. in 3 ore ogni 3 settimane per 4 dosi;
- Paclitaxel 80 mg/m2 e.v. 1 ora ogni settimana per 12 dosi;
- Docetaxel 100 mg/m2 e.v. 1 ora ogni 3 settimane per 4 dosi;
- Docetaxel 35 mg/m2 e.v. 1 ora ogni settimana per 12 dosi.

Le pazienti, dopo quadrantectomia o mastectomia radicale, sono state sottoposte, se necessario, a cicli di radioterapia. Le pazienti con positività per i recettori degli estrogeni, del progesterone o di entrambi hanno ricevuto 20 mg/die di tamoxifene per 5 anni. Nel giugno 2005 il protocollo è stato modificato per permettere alle donne in post-menopausa di poter assumere un inibitore delle aromatasi.

Tra Ottobre 1999 e Gennaio 2002 sono state arruolate 5052 pazienti, di cui 4950 (98%) eleggibili per lo studio. L'età media era di 51 anni. Circa il 12% non aveva linfonodi positivi, il 56% ne aveva da 1 a 3 ed il 32% ne aveva 4 o più. La neoplasia era positiva per i recettori degli estrogeni, del progesterone o di entrambi nel 70% dei casi e positiva per HER2 nel 19% dei casi. Il 60% delle pazienti è stata sottoposta a mastectomia, il 40% a quadrantectomia.

Questo trial è stato disegnato per confrontare l'efficacia di paclitaxel rispetto a docetaxel e per confrontare la cinetica standard di somministrazione dei taxani ogni 3 settimane con una modalità settimanale. End point primario era valutare la sopravvivenza libera da malattia, intesa come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla ricaduta della malattia, la morte senza recidiva di malattia o la comparsa di neoplasia alla mammella controlaterale.

Dopo un follow-up medio di 63.8 mesi, 1048 pazienti hanno avuto una recidiva o la comparsa di una neoplasia all'altra mammella e 686 sono decedute. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia tra i gruppi trattati con paclitaxel e docetaxel (CI 0.91-1.17; p=0.61) o tra i gruppi che hanno ricevuto il trattamento ogni 1 o ogni 3 settimane (odds ratio, 1.06; 95% CI 0.94-1.20; p=0.33).
Il periodo libero da malattia è stato più lungo per le pazienti che hanno ricevuto paclitaxel 1 volta alla settimana (odds ratio, 1.27; p=0.006) o docetaxel ogni 3 settimane (odds ratio, 1.23; p=0.02) rispetto alle pazienti trattate con docetaxel una volta alla settimana (odds ratio, 1.09;p=0.29).
La sopravvivenza totale è risultata notevolmente migliore nel gruppo con paclitaxel 1 volta alla settimana rispetto al gruppo trattato ogni 3 settimane (odds ratio, 1.32; p=0.001), ma non nel gruppo con docetaxel 1 volta alla settimana (odds ratio, 1.02; p=0.80) o ogni 3 settimane (odds ratio, 1.13; p=0.25). Le pazienti con neoplasia HER2 negativa, trattate con somministrazione settimanale di paclitaxel, hanno avuto un prolungamento del periodo libero da malattia indipendentemente dalla presenza o meno di recettori ormonali; effetti simili non sono stati osservati nel gruppo trattato condocetaxel.

Il 28% delle pazienti che ha ricevuto la monosomministrazione settimanale di paclitaxel ha avuto effetti tossici di grado 3 e 4, rispetto al 30% delle trattate con paclitaxel ogni 3 settimane (p=0.32), il 71 % di quelle trattate con docetaxel ogni 3 settimane (p<0.001) ed il 45% di quelle trattate con docetaxel 1 volta alla settimana (p<0.001). La più elevata percentuale di effetti avversi di grado 3 e 4 comparsi con la terapia con docetaxel era rappresentata da neutropenia (46%) che risultava in una più frequente comparsa di neutropenia febbrile (16%) ed infezioni (13% vs 1-4% degli altri gruppi).
L'incidenza di neuropatia di grado 3 e 4 nei 4 gruppi andava dal 4% all'8% con un'incidenza maggiore nel gruppo trattato con paclitaxel 1 volta alla settimana (27%).

Alla luce dell’analisi statistica dei dati raccolti gli autori hanno concluso che esiste un significativo aumento del periodo libero da malattia dopo trattamento con paclitaxel somministrato 1 volta alla settimana o docetaxel ogni 3 settimane, mentre si ha un aumento della sopravvivenza in chi ha assunto paclitaxel 1 volta alla settimana.
Rispetto al gruppo trattato con terapia standard, in quello che ha assunto paclitaxel 1 volta alla settimana, si ha una maggiore insorgenza di neuropatia moderata-severa, mentre il gruppo trattato con docetaxel ogni 3 settimane presenta un maggior rischio di insorgenza di neutropenia e delle complicanze ad essa correlate.

DottoressaDanielaCarli

Riferimentobibliografico

Joseph A. Sparano. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008; 358: 1663-71.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]