

Problematiche attuali nel trattamento di I linea del carcinoma della mammella metastatico: focus sul ruolo di docetaxel

Filippo Montemurro¹

Abstract

Metastatic breast cancer is a very heterogeneous disease, both from a clinical and a biological point of view. Despite being still incurable, the expanding therapeutic repertoire has determined a progressive increase in median survival.

We describe the clinical course of a 67-year-old woman with a locally advanced, hormone-receptor positive breast cancer with synchronous liver metastases. Single-agent docetaxel at the dose of 100 mg/m² for 8 cycles determined a pathological complete remission in the breast and a near complete remission of liver metastases. After more than 4 years from diagnosis, the patient is alive and without signs of tumour progression.

Based on this clinical case, we discuss management issues like the choice of the initial treatment, the use of monotherapy vs polychemotherapy, the worth of surgery of the primary tumour in patients with stage IV disease, and the issue of maintenance endocrine therapy. Furthermore, we reviewed the pivotal role of docetaxel in the management of advanced breast cancer. Whether monotherapy or polychemotherapy is felt to be an adequate choice in the clinical practice, docetaxel qualifies as one of the most active and manageable agents. Single agent activity ranging from 20–48% in terms of response rate has been reported in several clinical trials in patients treated in various clinical settings. Docetaxel-based combinations with other cytotoxic agents have become established in the first line treatment both in patients with anthracycline-resistant and anthracycline-sensitive metastatic breast cancer. Finally, docetaxel has been shown to be an optimal companion drug for biologically targeted agents like trastuzumab or bevacizumab, resulting in further treatment options.

Keywords: Metastatic breast cancer, docetaxel, polychemotherapy, monotherapy
Current problems in the first-line treatment of metastatic breast cancer: focus on the role of docetaxel
CMI 2010; 4(3): 97-107

¹ Divisione di Oncologia Medica 1, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Strada Provinciale 142, km 3,95, 10060 Candiolo

CASO CLINICO

Una donna di 67 anni si presentò alla nostra attenzione nel luglio 2004 per l'autoriscoperto di una massa al livello del quadrante supero-interno della mammella destra.

L'anamnesi familiare non evidenziò casi di tumore della mammella nei parenti di I e II grado. La paziente era in ottime condizioni generali e da circa 3 anni assumeva ACE inibitori per un'ipertensione arteriosa moderata. L'esame obiettivo rivelò la presenza di una massa di consistenza lignea al

livello del quadrante supero-interno della mammella destra, del diametro massimo di 40 mm. A livello del cavo ascellare omolaterale non furono riscontrate adenopatie

Perché descriviamo questo caso

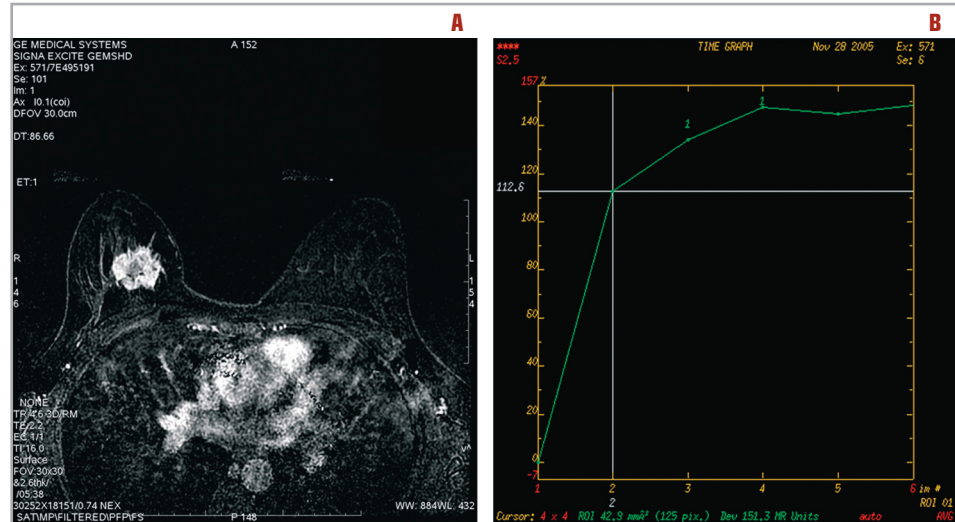
Per illustrare le possibilità terapeutiche di cura del tumore al seno metastatico, ponendo un'attenzione particolare ai vantaggi offerti dall'uso di docetaxel

Corresponding author
Filippo Montemurro
filippo.montemurro@ircc.it

Figura 1

Risonanza magnetica mammaria pre-chemioterapia

L'esame evidenzia una voluminosa impregnazione di mezzo di contrasto paramagnetico al livello del quadrante supero-interno della mammella destra (A). L'esame dinamico rivela una curva di intensità/tempo suggestiva per malignità (B)



sospette. Il resto dell'esame obiettivo non rivelò reperti anomali.

Una mammografia confermò la presenza di un nodo unico a livello della mammella destra, del diametro massimo di 35 mm, con calcificazioni "a grano di sale" nella sua compagine. Fu anche effettuata una risonanza magnetica nucleare (RMN) con studio dinamico che mise in evidenza la presenza di un'alterazione di segnale nel contesto della ghiandola mammaria della mammella destra, in accordo con il dato clinico e mammografico (Figura 1).

L'esame microistologico su *core biopsy* della lesione mammaria confermò la diagnosi di carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato della mammella con il seguente profilo di biomarcatori: recettore estrogenico (ER) positivo nell'80% delle cellule neoplastiche, recettore per il progesterone (PgR) positivo nel 50% delle cellule neoplastiche, HER2 negativo (1+

all'HercepTest), positivo nel 20% delle cellule neoplastiche.

Prima di avviare la paziente a un trattamento neoadiuvante, si procedette a una stadiazione tramite tomografia assiale computerizzata (TAC) dell'encefalo, torace e addome e scintigrafia ossea. L'esame TAC rivelò la presenza di focalità epatiche al livello di S2, S4, S6 e S7, del diametro massimo di 2 cm, sospette per secondarietà. La scintigrafia ossea risultò negativa per interessamento scheletrico di malattia.

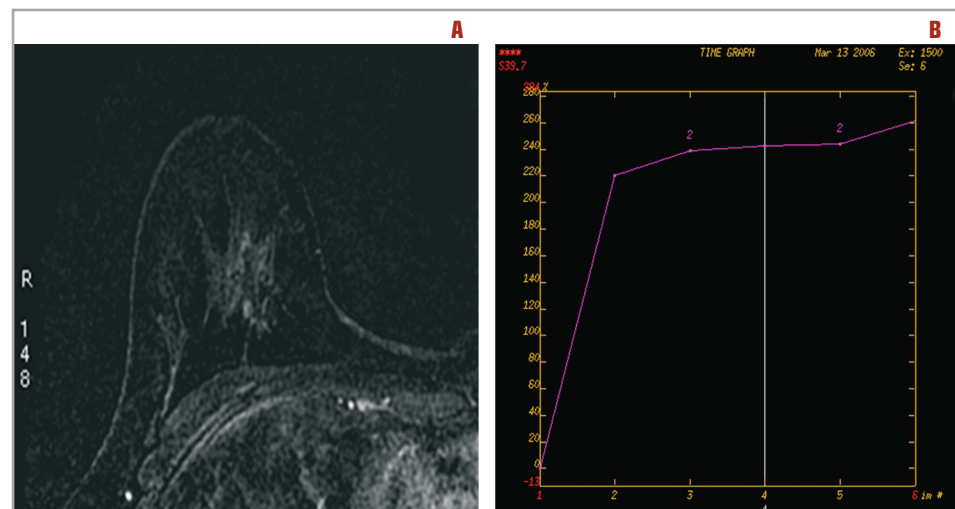
Si procedette quindi a una biopsia epatica con ago sottile al livello di una delle lesioni evidenziate alla TAC. L'esame citologico confermò la diagnosi di metastasi da carcinoma della mammella. Lo studio citologico fornì un profilo di biomarcatori simile a quello del tumore primitivo (ER 75%, PgR 45%, HER2: 1+).

Il programma terapeutico fu ridiscusso con la paziente alla luce del riscontro di

Figura 2

Risonanza magnetica mammaria dopo 8 cicli con docetaxel

L'esame evidenzia una spiccata regressione volumetrica della lesione del quadrante supero interno della mammella destra, con persistenza di areole di impregnazione (A). L'esame dinamico di queste areole rivela una curva di intensità/tempo suggestiva per malignità (B). L'esame depone per minima persistenza di malattia



metastasi epatiche. In considerazione dei dati clinici e anatomopatologici si decise di avviare una terapia ormonale di I linea con un inibitore non steroideo dell'aromatasi (letrozolo), che la paziente cominciò ad assumere nell'agosto del 2004. Dopo 3 mesi di trattamento, una TAC del torace e dell'addome mostrò una sostanziale stabilità dimensionale delle lesioni epatiche, mentre all'esame clinico il diametro massimo della lesione mammaria risultò di 45 mm. Si decise quindi di avviare una chemioterapia di I linea con docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane. Dopo 4 somministrazioni di docetaxel, complessivamente ben tollerate, fu registrata una regressione parziale della lesione mammaria, il cui diametro massimo si era ridotto a 25 mm. Anche a livello epatico fu osservata una remissione parziale di malattia con regressione di tutte le lesioni precedentemente rilevate dalla TAC e persistenza di una sola lesione metastatica. Si procedette quindi alla somministrazione di altri 4 cicli di chemioterapia. A causa di una ritenzione idrica di grado II, gli ultimi due cicli furono somministrati applicando una riduzione della dose del 25%. Dopo l'8° ciclo, all'esame obiettivo la lesione mammaria non risultò più palpabile (remissione clinica completa). L'esame RMN delle mammelle evidenziò la presenza di aree residue di *enhancement* di segnale al livello della sede della lesione nota (Figura 2).

La TAC dell'addome confermò la presenza di un'unica lesione epatica residua, di dimensioni stabili rispetto alla rilevazione precedente.

A maggio del 2005, completato il programma con docetaxel e visti i risultati degli esami di ristadiatione, si decise di procedere con un intervento di mastectomia semplice con ricostruzione immediata. L'esame istopatologico della mammella destra non evidenziò focolai residui di malattia (remissione completa patologica).

Da giugno 2005 la paziente avviò una terapia ormonale di mantenimento con exemestane.

Nel febbraio 2010, all'ultimo follow-up clinico-strumentale, la paziente si presentò in ottime condizioni generali e senza segni di ripresa di malattia.

DISCUSSIONE

Il caso clinico esposto illustra come, nel trattamento del carcinoma della mammella

in fase metastatica, il repertorio di scelte terapeutiche possibili sia ampio e complesso. Numerosi fattori contribuiscono a questa complessità: la presentazione clinica può essere estremamente eterogenea, con pazienti asintomatiche e poche localizzazioni di malattia fino a quadri drammatici di malattia con metastasi critiche per sede ed estensione. L'eterogeneità biologica del tumore della mammella rappresenta un ulteriore elemento di stratificazione sia prognostica sia predittiva nei confronti dell'efficacia di terapie mirate. Su questo importante substrato clinico e biologico, uno sforzo è quindi richiesto per utilizzare correttamente, o più spesso ragionevolmente, la grande quantità di armi terapeutiche disponibili. Il caso clinico descritto presenta alcuni spunti di discussione che saranno sviluppati brevemente. Alcuni di questi, più concettuali, sono:

- approccio terapeutico iniziale in paziente in stadio IV di malattia (ormonoterapia *vs* chemioterapia);
- scelta della modalità chemioterapica (poli-chemioterapia *vs* monochemioterapia);
- ruolo della chirurgia del tumore primitivo in una paziente con metastasi sincrone;
- ruolo dell'ormonoterapia di mantenimento dopo chemioterapia.

Un argomento più specifico è infine rappresentato dalla scelta di docetaxel e dai suoi possibili utilizzi in monochemioterapia e in associazione con altri agenti chemioterapici.

Approccio terapeutico iniziale in paziente in stadio IV di malattia

Il carcinoma della mammella metastatico è generalmente considerato una malattia non guaribile in quanto espressione di disseminazione sistemica e di coinvolgimento multiorgano. Gli obiettivi del trattamento sono la cura dei sintomi associati alle metastasi, la preservazione di una buona qualità di vita e il prolungamento della sopravvivenza [1]. Negli ultimi anni si è assistito a un progressivo miglioramento della sopravvivenza mediana dal momento della diagnosi di carcinoma della mammella, grazie in buona parte all'espansione dell'armamentario terapeutico [2]. Un adeguato utilizzo delle terapie oggi disponibili consente spesso una sorta di cronicizzazione della malattia. Questo si traduce in lunghe sopravvivenze con qualità di vita soddisfacente. Dopo i deludenti risultati degli studi randomizzati con chemioterapia ad

alte dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche, gli oncologi hanno imparato a non considerare più l'eradicazione della malattia metastatica l'obiettivo principale del trattamento. La terapia ormonale di I linea rappresenta, in caso di tumori potenzialmente ormonosensibili, una scelta ragionevole, nonché raccomandata da autorevoli algoritmi terapeutici [3]. Gli studi con inibitori dell'aromatasi hanno fornito rassicurazioni anche sul fatto che la terapia ormonale rappresenta un trattamento con rapporto tossicità/beneficio ottimale anche in pazienti con localizzazioni viscerali di malattia [4-6].

Monochemioterapia o chemioterapia di associazione?

Per una paziente per la quale si ritenga indicato l'avvio di una chemioterapia, un aspetto critico è rappresentato dalla scelta tra l'uso di un agente chemioterapico singolo oppure di un'associazione tra più farmaci chemioterapici. Alcuni dei vantaggi della monochemioterapia sono la possibilità di utilizzare ciascun singolo agente al dosaggio massimo e la disponibilità di più farmaci da utilizzare in sequenza alla comparsa di progressione di malattia. Quelli della polichemioterapia sono, in generale, un tasso di risposte obiettive maggiore rispetto alla monochemioterapia, e un tempo a progressione più lungo. Pochi studi di confronto tra polichemioterapia e monochemioterapia evidenziano poi un beneficio anche in termini di sopravvivenza globale a favore della polichemioterapia [7,8]. In genere, i benefici della polichemioterapia sono ottenuti a prezzo di un moderato incremento degli effetti collaterali del trattamento. In base a queste osservazioni e a una serie di altri problemi aperti sul modo corretto di

interpretare gli studi clinici (es. problematica del *cross-over* delle pazienti assegnate alla monochemioterapia), è ragionevole pensare che sia la monochemioterapia sia la polichemioterapia sono modalità terapeutiche idonee da utilizzare a seconda delle circostanze. Le circostanze sono rappresentate dal tipo di paziente (modalità di presentazione clinica, assetto biologico della neoplasia, età, comorbidità) e dalle sue aspettative e preferenze, dalla modalità di presentazione clinica e dalle caratteristiche del tumore [1].

Ruolo della chirurgia del tumore primitivo

Tradizionalmente, nel carcinoma della mammella in stadio IV, la chirurgia ha sempre avuto un ruolo puramente palliativo. Il progressivo incremento della sopravvivenza mediana ottenuto con l'introduzione di nuovi farmaci efficaci sul controllo sistemico ha portato a un progressivo rilancio della metastasectomia e della chirurgia del tumore primitivo nei casi con metastasi sincrone.

Il carcinoma della mammella esordisce in stadio IV nel 4-7% dei casi [9-12]. È ragionevole aspettarsi che l'introduzione di metodiche diagnostiche più sensibili come la PET possa portare a un incremento di questa percentuale (*stage shift*). Numerosi studi retrospettivi evidenziano come la chirurgia del tumore primitivo in una paziente con metastasi sistemiche possa essere associata a un prolungamento della sopravvivenza (Tabella I) [9-13].

La metodologia di questi studi, purtroppo, non è robusta al punto da escludere il dubbio che la migliore prognosi possa non essere sicuramente attribuibile al ruolo terapeutico della chirurgia. Può darsi, infatti, che la pos-

Tabella I
Analisi retrospettiva dell'efficacia della chirurgia del tumore primitivo
HR = hazard ratio

Autore	Tipo di studio	Numero di pazienti	Percentuale di pazienti operate	HR per la sopravvivenza (chirurgia vs no chirurgia)
Khan [9]	Analisi di registro	16.024	57%	0,61 (0,58-0,65)
Rapiti [10]	Analisi di registro	300	42%	0,6 (0,3-0,7)
Babiera [14]	Database istituzionale	244	34%	0,50 (0,21-1,19)
Gnerlich [15]	Analisi di registro	9.734	47%	0,62 (0,59-0,66)
Fields [16]	Database Istituzionale	409	46%	0,63 (0,42-0,67)
Blanchard [11]	Database istituzionale	395	65%	0,7 (0,56-0,91)
Neuman [13]	Database Istituzionale	186	37%	0,71 (0,47-1,06)

Autore, anno	Linea	Dose (mg/m ²)	ORR (%)	N paz.	TTP (mesi)	OS (mesi)
Chan, 1999 [24]	I/II, non antra	100	48	161	6,5	15
Nabholtz, 1999 [21]	I/II, precedenti antra	100	30	203	4,8	11,4
Sjostrom, 1999 [22]	I/II, precedenti antra	100	42	143	6,8	10,4
Bonnerterre, 2002 [23]	I/II, precedenti antra	100	43	86	7	16
O'Shaughnessy, 2002 [7]	I-III, precedenti antra	100	30	256	4,2	11,5
Jones, 2005 [25]	I/II, precedenti antra	100	32	225	5,7	15,4
Harvey, 2006 [26]	I/II	100	36	188	4,6	14,7
		75	23	188	3,5	10,1
		60	22	151	3,4	11,3
Sparano, 2009 [27]	I/II, sensibili antra	75	26	373	7	20,6
Marty, 2005 [28]	I, HER2-positive	100	31	94	6,1	22,7
Miles, 2008 [29]	I, HER2-negative	100	44	241	8,1	31,9

sibilità stessa di procedere alla chirurgia del tumore primitivo sia un marcatore surrogato di altri indicatori di buona prognosi come, ad esempio, la buona risposta ai trattamenti medici con conseguente controllo della malattia sistemica. Nonostante queste limitazioni, è ragionevole proporre a una paziente con malattia in stadio IV l'asportazione del tumore primitivo in virtù di questo teorico beneficio prognostico, considerando anche le eventuali ricadute psicologiche positive sulla paziente.

Ruolo dell'ormonoterapia di mantenimento dopo chemioterapia

La prassi di aggiungere un farmaco ormonale dopo una regressione o stabilizzazione di malattia indotta con un trattamento chemioterapico è diffusa tra gli oncologi.

Non esistono, di fatto, studi prospettici che ne valutino l'efficacia nei confronti, ad esempio, dell'avvio di una terapia ormonale quando il tumore mostra segni di ripresa. Uno studio prospettico suggerì che, in pazienti con tumori ormono-positivi, l'associazione di chemioterapia ed endocrinoterapia prolungasse il *time to treatment failure* rispetto alla sola chemioterapia [17].

In aggiunta, pochi studi retrospettivi evidenziarono un migliore outcome clinico in pazienti a cui, alla fine del trattamento chemioterapico veniva aggiunta una terapia ormonale di mantenimento [18,19].

Nonostante queste limitazioni, aggiungere un farmaco ormonale di mantenimento in una paziente in risposta o stabilizzazione di malattia rappresenta una scelta idonea, considerando che la chemioterapia nella malattia metastatica non ha, nella maggioranza dei casi, un'efficacia eradicante.

Scelta di docetaxel nel trattamento di I linea del carcinoma della mammella in stadio IV

Nel caso clinico descritto, nel momento in cui è stata presa la decisione di avviare un trattamento chemioterapico, la scelta è ricaduta su docetaxel. In accordo con i dati della letteratura medica, docetaxel è, tra quelli disponibili per uso clinico, uno dei farmaci chemioterapici con l'attività antitumorale più elevata.

Docetaxel in monochemioterapia

I primi studi randomizzati valutarono l'efficacia di docetaxel come singolo agente sia nei confronti di doxorubicina [20], sia, in pazienti pretrattate con antracicline e in linee di chemioterapia successive alla prima, nei confronti di combinazioni chemioterapiche come mitomicina C e vinblastina [21], metotrexate e 5-fluorouracile [22], vinorelbina e 5-fluorouracile [23]. In alcuni di questi studi, docetaxel risultò associato a un miglioramento significativo del tasso di risposte tumorali [21,22,24], del tempo a progressione [21,22] e della sopravvivenza globale [21], rispetto ai trattamenti di confronto. Docetaxel alla dose di 100 mg/m² ogni 3 settimane è stato anche confrontato con l'altro taxano, paclitaxel, alla dose di 175 mg/m² ogni 3 settimane in donne con malattia resistente alle antracicline. Da questo confronto è emerso un trend verso l'incremento del tasso di risposte (32% *vs* 25%), e un vantaggio significativo in termini di tempo mediano a progressione (5,7 *vs* 3,6 mesi, *p* = 0,0001) e della sopravvivenza mediana (15,7 *vs* 12,7 mesi, *p* = 0,03).

La Tabella II riassume i dati di attività clinica di docetaxel come singolo agente, con

Tabella II

Attività antitumorale di docetaxel come singolo farmaco nel carcinoma metastatico della mammella (bracci di monochemioterapia in studi clinici randomizzati)

La denominazione "sensibili antra" indica pazienti che hanno ricevuto antracicline come parte del trattamento neoadiuvante o adiuvante per un tumore operabile e che sono ricadute dopo almeno 12 mesi da completamento

Antra = antracicline;
ORR = risposta globale (remissione completa + remissione parziale);
OS = sopravvivenza mediana;
TTP = tempo mediano a progressione o sopravvivenza libera da progressione mediana

Autore, anno	Linea	Schema (pazienti)	Comparatore (pazienti)	ORR (%)	TTP (mesi)	OS (mesi)
Nabholtz, 2003 [30]	I, no antra	AT (214)	AC (215)	59 (+12)*	9,3 (+1,35)*	22,5
Bontenbal, 2005 [31]	I, sensibili antra	AT (109)	FAC (107)	59 (+15)*	8 (+1,4)*	22,6 (+4,2)*
Bonnerterre, 2004 [32]	I, sensibili antra	ET (70)	FEC (72)	59 (+27)	8,6	34 (+6)
O'Shaughnessy, 2002 [7]	I-III, prec antra	CT (255)	T (256)	42 (+12)*	6 (+1,9)*	14,5 (+3)*
Sparano, 2009 [27]	I, prec antra	T-PLD (378)	T (373)	35 (+9)*	9,8 (+2,8)*	20,6
Chan, 2009 [20]	I/II, prec antra	GT (153)	-	32	8	19,3
		CT (152)	-	32	8	21,4
Mavroudis, 2010 [33]	I, sensibili antra	ET (136)	-	51	10,6	37,6
		CT (136)	-	53	11	35,7

Tabella III

Attività antitumorale di docetaxel in schemi di polichemioterapia (studi randomizzati)

Nelle colonne ORR, TPP e OS i numeri tra parentesi indicano il guadagno assoluto per ciascun *clinical outcome* rispetto al braccio di confronto; l'asterisco indica una differenza statisticamente significativa. La denominazione "sensibili antra" indica pazienti che hanno ricevuto antracicline come parte del trattamento neoadiuvante o adiuvante per un tumore operabile e che sono ricadute dopo almeno 12 mesi da completamento

AC = adriamicina 60 mg/m², ciclofosfamide 600 mg/m²; antra = antracicline; AT = adriamicina 50 mg/m², docetaxel 75 mg/m²; CT = capecitabina 1.250 mg/m² 2 volte al giorno per 14 giorni, docetaxel 75 mg/m²; ET = epirubicina 75 mg/m², docetaxel 75 mg/m²; FAC = 5-fluorouracile 500 mg/m², adriamicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²; FEC = 5-fluorouracile 500 mg/m², epirubicina 75 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²; GT = gemcitabina 1.000 mg/m² giorni 1, 8 ogni 21, docetaxel 75 mg/m²; ORR = risposta globale (remissione completa + remissione parziale); OS = sopravvivenza mediana; T = docetaxel 100 o 75 mg/m²; T-PLD = docetaxel 60 mg/m², doxorubicina liposomiale pegilata 30 mg/m²; TTP = tempo mediano a progressione o sopravvivenza libera da progressione mediana

l'inclusione di studi clinici più recenti rispetto a quelli che sono stati già descritti.

Dalla Tabella II emergono due aspetti che hanno importanti implicazioni cliniche:

- il tasso di risposta a docetaxel come singolo agente non è mai inferiore al 30%, a prescindere dal sottogruppo biologico preso in considerazione (es. tumori HER2 positivi o negativi). Il tasso di risposta tende a variare di poco in relazione alla linea di trattamento per la malattia metastatica;
- docetaxel ha un'attività antitumorale che sembra essere dose-dipendente, ma già alla dose di 60 mg/m² il tasso di risposte è paragonabile a quello di altri agenti comunemente utilizzati nel trattamento del carcinoma della mammella, a parità di linea terapeutica [26].

Questa consistenza dell'attività antitumorale nei vari studi e la possibilità di usufruire di un *range* di dosaggi terapeutici senza modificare lo schema di somministrazione fanno di docetaxel un farmaco estremamente flessibile e adattabile alle esigenze della singola paziente. La somministrazione di docetaxel al dosaggio di 100 mg/m² è la più efficace, ma anche quella caratterizzata da maggiori tossicità. Nel già citato studio di Harvey [26], condotto in pazienti alla II linea chemioterapica, dosaggi minori di docetaxel (75 mg/m² e 60 mg/m²) furono associati a significative riduzioni delle tossicità principali. Per quanto riguarda la tossicità ematologica, ad esempio, l'incidenza di neutropenia febbrile fu del 14,1, del 7,4 e del 4,7% e quella di anemia di grado 3 e 4 fu del 13,5, dell'8,9 e del 6% per dosaggi di 100, 75 e 60 mg/m², rispettivamente. Anche tossicità non ematologiche tipiche di docetaxel, come l'astenia, la ritenzione idrica e la mucosite, risultarono attenuate per dosaggi inferiori a 100 mg/m².

Docetaxel in schemi di polichemioterapia

Lelevata attività clinica di docetaxel e la possibilità di utilizzare dosaggi inferiori rispetto ai 100 mg/m² ogni 3 settimane hanno fatto sì che questo farmaco diventasse il componente base di associazioni polichemioterapiche che oggi costituiscono standard di riferimento nel trattamento del carcinoma mammario metastatico. La Tabella III mostra alcuni esempi di queste associazioni, con i relativi risultati di attività clinica.

Dato il crescente numero di pazienti precedentemente esposti a trattamenti adiuvanti contenenti antracicline, l'interesse negli ultimi anni si è concentrato su combinazioni di docetaxel e farmaci della classe degli antimetaboliti come capecitabina e gemcitabina. In particolare, lo studio di Joyce O'Shaughnessy ha valutato un'associazione di docetaxel alla dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane in associazione a capecitabina alla dose di 1.250 mg/m² 2 volte al giorno per 14 giorni ogni 21 (CT) [7]. Quest'associazione ha un razionale preclinico basato sul riscontro che il trattamento con docetaxel è in grado di indurre un'*upregulation* della timidina fosforilasi nelle cellule tumorali [34]. Come si può notare dalla Tabella III, il trattamento combinato comportò un incremento del tasso di risposte obiettive, del tempo mediano a progressione e della sopravvivenza globale, rispetto al solo docetaxel alla dose di 100 mg/m². Il miglioramento dell'attività antitumorale è stato però associato a un significativo incremento degli effetti collaterali di grado 3 e 4, soprattutto per quanto riguarda la stomatite (17,4% *vs* 5%), la diarrea (14,4% *vs* 5,4%) e la sindrome mano-piede (24% *vs* 1%). Queste tossicità hanno comportato la necessità di ridurre i dosaggi dei farmaci in 163 delle 251 pazienti arruolate nel braccio di combinazione, cifra poco meno che doppia rispetto a quanto

Autore, anno	Schema	Dose di docetaxel (mg/m ²)	N. paz	ORR (%)	TTP (mesi)	OS (mesi)
Marty, 2005 [28]	TH	100	92	61 (+30)*	11,7 (+5,6)*	31,2 (+8,5)*
Montemurro, 2004 [38]	TH	75	42	67	9	-
Wardley, 2010 [39]	TH	75	110	72,7	12,8	NR
	CTH	75	112	70,5	17,9*	
Miles, 2008 [29]	TB _{7,5 mg/kg}	100	248	55 (+11)*	-	30,8
	TB _{15 mg/kg}		247	63 (+19)*	10,1 (2)*	30,2

riscontrato nel braccio di monoterapia. Alcuni studi retrospettivi hanno suggerito che dosaggi minori di docetaxel e capecitabina sono associati a migliore tollerabilità e ad attività clinica comparabile ai dosaggi pieni [35]. Una delle obiezioni principali al dato di aumentata sopravvivenza con il regime CT è rappresentato dal basso tasso di *crossover* delle pazienti nel braccio di monochemioterapia a ricevere, al momento della progressione, un trattamento con capecitabina. In uno studio retrospettivo della casistica arruolata nello studio di O'Shaughnessy, il *crossover* a capecitabina dopo progressione durante docetaxel di I linea è risultato associato a una migliore sopravvivenza rispetto ad altre terapie di salvataggio [36]. Questi dati suggeriscono la validità clinica di una strategia di monoterapia con docetaxel, seguito, al momento della progressione di malattia, da capecitabina.

Allo scopo di mettere a punto uno schema con docetaxel e antimetaboliti alternativo al CT, Chan e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato in 305 pazienti con carcinoma metastatico della mammella precedentemente esposte ad antracicline [20]. Lo schema di confronto consisteva in docetaxel alla dose di 75 mg/m² (giorno 1 ogni 3 settimane) e gemcitabina 1.000 mg/m² (GT) (giorni 1 e 8 ogni 3 settimane). Le dosi di CT erano quelle dello studio di O'Shaughnessy [7]. Nel complesso, l'efficacia dei due regimi è stata sovrapponibile (vedi Tabella III). Il regime GT ha comportato una maggiore incidenza di leucopenia di grado 3 e 4 e un maggiore ricorso a emotrasfusioni, mentre il CT è risultato associato a una maggiore incidenza di diarrea, mucosite e sindrome mano-piede di grado 3 e 4. A parte le differenze nel profilo di effetti collaterali, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento con GT a causa di tossicità è risultata pari alla metà di quelle che hanno dovuto interrompere il trattamento con CT (13 vs 27%, p = 0,002). In base a questi risultati, si può affermare

che i due regimi costituiscono due standard di riferimento in pazienti pretrattate con antracicline. La scelta tra i due regimi può essere effettuata sulla base del profilo delle tossicità attese.

Le combinazioni di docetaxel con antimetaboliti sono state sviluppate per l'esigenza di mettere a punto regimi attivi in pazienti precedentemente esposte ad antracicline e hanno arruolato pazienti pretrattate per la malattia metastatica. Un recente studio del gruppo ellenico di ricerca oncologica ha confrontato, in prima linea di trattamento, uno schema CT con una dose di capecitabina ridotta (950 mg/m²/die per 14 giorni ogni 21) con uno schema con docetaxel ed epirubicina (entrambi i farmaci alla dose di 75 mg/m² ogni 21 giorni) [33]. I risultati depongono per una sostanziale equivalenza fra i due regimi, stabilendo così il ruolo della combinazione CT come alternativa a regimi basati sulle antracicline nel trattamento di I linea del carcinoma metastatico della mammella. Da questo confronto emerge anche un migliore profilo di tollerabilità del CT, con minore incidenza di neutropenia di grado 3-4 e di astenia. La riduzione della dose di capecitabina ha comportato anche la riduzione dell'incidenza di sindrome mano-piede di grado 3 e 4, che si è presentata nel 4% delle pazienti.

Docetaxel in associazione ad agenti biologici

L'elevata attività antitumorale di docetaxel nel carcinoma della mammella e il prevedibile profilo di effetti collaterali, modulabile con opportune variazioni della dose, ha fatto sì che questo farmaco diventasse la base di associazioni con farmaci a bersaglio molecolare (Tabella IV) [37].

In pazienti con malattia HER-positiva, il sinergismo di azione tra docetaxel e trastuzumab, osservato in modelli preclinici [40], ha trovato conferma clinica. In uno studio randomizzato di fase II, l'aggiunta di trastu-

Tabella IV

Attività antitumorale di combinazioni di docetaxel e agenti biologici

Nelle colonne ORR, TPP e OS i numeri tra parentesi indicano il guadagno assoluto per ciascun clinical outcome rispetto al braccio di confronto; l'asterisco indica una differenza statisticamente significativa

CTH = capecitabina 950 mg/m² 2 volte al giorno per 14 giorni ogni 21, docetaxel 75 mg/m², trastuzumab; ORR = risposta globale (remissione completa + remissione parziale); OS = sopravvivenza mediana; TB = docetaxel 100 mg/m², bevacizumab; TH = docetaxel 100 o 75 mg/m², trastuzumab; TTP = tempo mediano a progressione o sopravvivenza libera da progressione mediana

zumab (dose di carico di 4 mg/kg e successive dosi settimanali di 2 mg/kg) a docetaxel (alla dose di 100 mg/m²) ha determinato un tasso di risposte obiettive del 61%, un tempo a progressione mediano di quasi un anno e una sopravvivenza globale di oltre 30 mesi, con un miglioramento significativo rispetto a docetaxel in monoterapia (Tabelle II e III) [28]. Un elemento significativo dal punto di vista clinico è che la tossicità della combinazione di docetaxel e trastuzumab è sostanzialmente la stessa di docetaxel da solo. Il profilo di effetti collaterali, nella nostra esperienza, è ancora più favorevole con una dose di docetaxel di 75 mg/m² senza apparente riduzione di efficacia [38]. Nel tentativo di potenziare ulteriormente questa associazione, Wardley e collaboratori hanno paragonato uno schema con docetaxel e trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg e successive dosi di 6 mg/kg ogni 3 settimane) allo stesso schema con l'aggiunta di capecitabina alla dose di 950 mg/m² al giorno per 14 giorni ogni 21 (CTH) [39]. A prezzo di un moderato incremento dell'incidenza di sindrome mano-piede di grado 3 (17% *vs* 1%) e di diarrea di grado 3 e 4 (11% *vs* 4%), lo schema CTH è risultato associato a un significativo incremento del tempo a progressione mediano.

Un altro agente biologico che è stato combinato con successo con docetaxel è bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-*vascular endothelial growth factor*. Attualmente bevacizumab è registrato in associazione con paclitaxel in donne con carcinoma della mammella HER2-negativo alla prima ricaduta metastatica. Uno studio di fase III ha confermato la superiore efficacia di questa combinazione rispetto a paclitaxel da solo, con un raddoppio del tempo a progressione mediano da 5,9 mesi a 11,8 mesi [41]. La combinazione con bevacizumab è risultata associata a comparsa di ipertensione (14,8% *vs* 0,0%), proteinuria (3,6% *vs* 0,0%), cefalea (2,2% *vs* 0,0%) di grado 3 e 4 e di ischemia cerebrovascolare (1,9% *vs* 0,0%). Questi effetti collaterali, che sono stati causa frequente di interruzione del trattamento, possono essere in parte spiegati da un possibile effetto antiangiogenetico additivo di paclitaxel somministrato in modalità settimanale [42]. La combinazione di docetaxel alla dose di 100

mg/m² ogni 3 settimane con bevacizumab (7,5 mg/kg e 15 mg/kg ogni 3 settimane) è stata recentemente confrontata con docetaxel in associazione a placebo in donne con carcinoma mammario HER2-negativo alla prima ricaduta metastatica [29]. In questo studio, l'aggiunta di bevacizumab ha determinato un significativo incremento delle risposte obiettive e del tempo mediano a progressione, con un vantaggio di mesi per la dose di 15 mg/kg. È interessante notare come in questo studio l'incidenza di ipertensione e proteinuria di grado superiore a 2 sia stata molto bassa (3,2% e 0,4% rispettivamente, con la dose più alta di bevacizumab). Attualmente questo regime non è ancora registrato per l'uso clinico in Italia, ma sarà presto disponibile, rappresentando, visti i risultati di attività, un'importante opzione terapeutica di prima linea per donne con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo.

CONCLUSIONI

È stato presentato il caso clinico di una donna di 67 anni con carcinoma della mammella in stadio IV d'esordio per localizzazioni secondarie epatiche. Dopo un tentativo con ormonoterapia, è stata somministrata una monochemioterapia con docetaxel alla dose di 100 mg/m² ogni 3 settimane per 8 cicli, che ha determinato una remissione completa patologica del tumore primitivo e una durevole remissione di malattia al livello epatico. Il caso clinico ha presentato numerosi spunti di discussione che evidenziano quanto il trattamento del carcinoma mammario metastatico necessiti di scelte mirate sulle caratteristiche della paziente, della modalità di presentazione di malattia e della biologia tumorale. Docetaxel si conferma, dopo anni dalla sua introduzione nella cura del carcinoma della mammella, un farmaco di punta sia in monoterapia, sia in schemi di associazione con altri chemioterapici o agenti biologici.

DISCLOSURE

Il presente articolo è stato supportato da Sanofi-Aventis.

BIBLIOGRAFIA

1. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174-81
2. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100: 44-52
3. NCCN guidelines V 1.2010. Disponibile online su: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
4. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-9
5. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67
6. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-90
7. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23
8. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950-7
9. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-6
10. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-9
11. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-8
12. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3384-95
13. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer* 2010; 116: 1226-33
14. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-82
15. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-94
16. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-51
17. Sledge GW Jr, Hu P, Falkson G, Tormey D, Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 262-6
18. Montemurro F, Rondon G, Ueno NT, Munsell M, Gajewski JL, Champlin RE. Factors affecting progression-free survival in hormone-dependent metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation: role of maintenance endocrine therapy. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 861-6
19. Berruti A, Zola P, Buniva T, Baù MG, Farris A, Sarobba MG et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer patients obtaining objective response or disease stabilization after first-line chemotherapy with epirubicin. Evidence for a positive effect of maintenance hormonal therapy on overall survival. *Anticancer Res* 1997; 17: 2763-8

20. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1753-60
21. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24
22. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lönn S, Bengtsson NO et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194-201
23. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002; 87: 1210-5
24. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pintér T, Van Belle S, Vorobiof D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54
25. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-51
26. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4963-70
27. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4522-9
28. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74
29. Miles D, Chan A, Romieu G, Diéras V, Glaspy J, Smith I et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: abstr LBA1011
30. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-75
31. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a dutch community setting trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7081-8
32. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1466-71
33. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, Syrigos K, Kakolyris S, Ziras N et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 48-54
34. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishitsuka H et al. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1013-9
35. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro CA, Maraninchi D et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 2006; 17: 1379-85
36. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 273-8

37. Chiuri VE, Silvestris N, Lorusso V, Tinelli A. Efficacy and safety of the combination of docetaxel (Taxotere) with targeted therapies in the treatment of solid malignancies. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 982-1000
38. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004; 66: 38-45
39. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fátima Dias Gauí M, Reyes DO et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 976-83
40. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, Beryt M, Pietras R, Slamon DJ. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 739-49
41. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76
42. Jiang H, Tao W, Zhang M, Pan S, Kanwar JR, Sun X. Low-dose metronomic paclitaxel chemotherapy suppresses breast tumors and metastases in mice. *Cancer Invest* 2010; 28: 74-84