

NEOADJUVANTNÍ REŽIM S MITOXANTRONEM V LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH MITOXANTRONE IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

BUSTOVÁ I.

ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ ČESKÉ BUDĚJOVICE

Souhrn: Neoadjuvantní chemoterapie je indikována jako úvodní léčba u lokálně pokročilého karcinomu prsu. Cíle neoadjuvantní léčby jsou: 1. redukce a devitalizace primárního tumoru, 2. snížení diseminace tumorozních buněk při operaci, 3. časné zničení mikrometastáz, 4. individuální test senzitivity pro chemoterapii s možností pokračovat v léčbě u odpovídajících pacientů. Soubor zahrnuje 53 žen s lokálně pokročilým karcinomem prsu, které byly léčeny neoadjuvantním režimem – mitoxantron 12 mg/m² – 1. den, cyclofosfamid 500 mg/m² – 1. den, fluorouracil 500 mg/m² – 1. a 8. den ve 21 denních intervalech, celkem 3-4 cykly. Měření tumoru mamografií bylo užito jako hodnocení efektu chemoterapie. Kompletní odpověď (CR) byla u 2 pacientek, tj. 3,8%, parciální odpověď u 4 pacientek, tj. 7,6%. Stabilizace onemocnění u 47 pacientek, tj. 88,6%. Po neoadjuvantní chemoterapii byla radikální modifikovaná mastectomie provedena u 37 pacientek, tj. 69,8%, parciální mastectomie u 13 pacientek, tj. 24,5%, neoperovány byly 3 pacientky, tj. 5,7%. Z hematologicky nežádoucích účinků byla pozorována leukopenie, 1 pacientka G4, z nehematologických nežádoucích účinků pocit na zvracení, zvracení, zánět dutiny ústní, kardiotoxicita G1-G2 a alopecie – 1 pacientka G3. V celém souboru přežívá 5 let 58% pacientek.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, mitoxantron

Summary: Neoadjuvant chemotherapy has been used as initial treatment in locally advanced breast cancer. The aims of neoadjuvant treatment are: 1. Reduction and devitalisation of the primary tumor. 2. Decrease of intraoperative tumor cell dissemination. 3. Early eradication of micrometastases by systemic chemotherapy. 4. Individual clinical chemotherapy sensitivity testing with the possibility to continue this treatment in responding patients. 53 women with locally advanced breast cancer were treated with neoadjuvant regime: mitoxantrone 12 mg/m² – 1 day, cyclophosphamide 500 mg/m² – 1 day, fluorouracil – 500 mg/m² 1+8 day, every 21 days three or four cycles. Measurement of tumor by mammography was used to assess the effect of chemotherapy. The response to neoadjuvant chemotherapy: 2 patients with complete (CR) – 3,8%, 4 patients partial response (PR) – 7,6%, 47 patients with stable disease (SD) – 88,6%. 69,8% for those having mastectomy and 24,5% for those having breast conservation. Leukopenia was the most frequent hematological toxicity – 1 patients had G4. Nausea and vomiting, was the most frequent non-hematological toxicity. I observed mucositis, diarrhoea, cardiac toxicity G1-G2, and alopecia, 1 patients G3. The disease – free 5-year survival rate was 58% for all patients.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, mitoxantrone

Úvod

Neoadjuvantní chemoterapie se stala od prvního zařazení do klinických trialů a potvrzení správnosti postupů v klinické praxi, standardní léčebnou modalitou v léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu. Racionální podklady pro neoadjuvantní chemoterapie jsou následující: 1. redukce a devitalizace primárního tumoru, 2. snížení předoperační diseminace tumorozních buněk, 3. časné zničení mikrometastáz systémovou chemoterapií, 4. test individuální senzitivity na chemoterapii s možností pokračování léčby u odpovídajících pacientů. Optimální kombinace není zatím známa. Neoadjuvantní chemoterapie, kde v cytostatických režimech jsou použity antracykliny, je nejčastěji používanou kombinací.

Mitoxantron – podobně jako antracykliny – patří k látkám s anthrachinonovou strukturou, které byly donedávna rozvíjeny výlučně v souvislosti s barvivem. Anthrachinonové sloučeniny přírodní, včetně antracyklinů, se vyznačují přítomností hydroxylových skupin, které do nich vnášejí podle počtu a polohy barevnost od žluté do červené a hnědé. Výrazného prohloubení a zesílení odstínů se dosáhne, když na anthrachinonové jádro zavedeme aminové skupiny. V přírodě se aminoanthrachinony nevyskytují. Diaminode-

riváty s aminoskupinami v polohách 1,4 – jsou modré. Protinádorová účinnost derivátů 1,4 - diaminonantrachinonu je závislá na stavbě bočního řetězce. Kategorickou podmínkou účinnosti je sekundární aminoskupina uprostřed, tj. alespoň s jedním atomem vodíku k vytváření vodíkových vazeb při interkalaci. Tato středová aminoskupina musí být od aminoskupiny na jádře vzdálena právě o dvě skupiny methylenové. Obměny terminální vždy aktivitu různou měrou snižují – u mitoxantronu je stavba řetězce optimální (1).

Charakteristika souboru:

Od 1. I. 1991 do 31. 12. 1997 byla 53 ženám s lokálně pokročilým karcinomem prsu III. klinického stádia (do souboru nebyly zavzaty ženy s inflamatorním karcinomem prsu, jehož léčba vyžaduje speciální přístup) podána neoadjuvantní chemoterapie ve složení cyklofosfamid 500 mg/m² 1. den, mitoxantron 12 mg/m² 1. den, fluorouracil 500 mg/m² 1. a 8. den (CNF) ve 21 denním intervalu. Performans status dle Karnofského stupnice byl u žen souboru v rozmezí 90-100%. Věk pacientek se pohyboval od 33-74 let s mediánem 53,5 let. Nejpočetněji byla zastoupena věková skupina žen v rozmezí 50-59 let, tj. 32,1%

Tab. č. 1 - Rozdělení souboru dle věku

Věk	Počet	Procento
< 30	0	0
30-39	6	11,3
40-49	15	28,3
50-59	17	32,1
60-69	12	22,6
> 70	3	5,7
Celkem	53	100,0

Největší procento pacientek – 86,7% bylo klasifikována jako T3, N1, MO (tab. č. 2).

Tab. č. 2 - Rozdělení souboru dle TNM

	Počet	Procento
T2 N2 M0	1	1,9
T3 N1 M0	46	86,7
T3 N2 M0	2	3,8
T4 N1-2 M0	4	7,6

U všech pacientek byla provedena histologická verifikace k potvrzení nádorového onemocnění. U 60,4% pacientek se tumor nacházel v horním zevním kvadrantu prsu (tab. č. 3).

Tab. č. 3 - Lokalizace tumoru v jednotlivých kvadrantech prsu

Kvadrant	Počet	Procento
50.0	4	7,5
50.1	6	11,3
50.2	6	11,3
50.3	0	0
50.4	32	60,4
50.5	3	5,7
50.9	2	3,8
Celkem	53	100,0

Cíl práce:

Cílem práce bylo ověřit možnost začlenění mitoxantronu - cytostatika ze skupiny antrachinonů - do neoadjuvantního chemoterapeutického režimu, posoudit účinnost režimu a toxicitu režimu. Mitoxantron byl zařazen pro srovnatelnou účinnost s antracykliny (viz tab. č. 5) a dobrý toxický profil (nízká kardiotoxicita, příznivý stupeň alopecie, mírnou hematologickou toxicitu. (1))

Metody práce a způsob aplikace protinádorové chemoterapie

- TNM – bylo stanoveno na základě klinického – palpačního vyšetření (měření kaliperem) a mammografického vyšetření před a po podání neoadjuvantní chemoterapie. K vyloučení metastáz byl u všech pacientek proveden rtg S+P, UZ jater a scintigrafie skeletu.
- Hodnocení účinnosti neoadjuvantního režimu bylo posuzováno na základě léčebné odpovědi dle kritérií UICC. Kompletní odpověď (CR), parciální odpověď (PR), stabilizace onemocnění (SD), progresse onemocnění (PD) a patologická kompletní remise (pCR). Součtem CR a PR byla hodnocena objektivní odpověď
- Nežádoucí účinky byly hodnoceny dle WHO kritérií stupni od 0-4.

Výsledky:

Soubor zahrnoval 53 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu st. III. Celkem 77,5% pacientek dostalo 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie, 7,5% pacientek dostalo 4 cykly, 15% pacientek dostalo 2 cykly.

■ Objektivní hodnocení účinnosti neoadjuvantního režimu posuzovaného na základě mammografického nálezu v souboru před operací je následující: CR u 2 pacientek tj. 3,8%, PR u 4 pacientek, tj. 7,6%, SD byla v souboru u 47 pacientek, tj. 88,6%, PD u žádné pacientky, objektivní odpověď je 11,4%.

■ Radikální modifikovaná mastectomie byla provedena u 69,8% pacientek. Parciální operační výkon byl proveden u 24,5% pacientek. Rozbor velikosti tumoru po operaci ukazuje následující tabulka:

Tab. č. 4 - Rozbor velikosti tumoru po operaci

	Počet	Procento
P T2	28	52,9
P T1	10	19,0
P T0	3	5,7
P T3	9	16,7
Neoperováno	3	5,7

■ Patologická kompletní remise (pCR) byla zaznamenána u 3 pacientek, tj. v 5,7%. Dvě pacientky přežívají bez známk choroby, 196 měsíců, druhá 59 měsíců. Třetí pacientka umírá na generalizaci onemocnění do jater a plic za 7 měsíců od zjištění diagnózy. V prsu nebyl nádor nalezen.

■ Zhodnocení nežádoucích účinků neoadjuvantního režimu v souboru: Všechny pacientky souboru dostaly před podáním neoadjuvantní chemoterapie preventivně antiemetikum, z toho 36 pacientek dostalo antiemetikum ze skupiny setronů (Zofran, Kytril, Navoban).

a) hematologické nežádoucí účinky: Z hematologické toxicity se objevila v souboru: leukopenie G1 u 4 pacientek, tj. 7,5%, G2 u 13 pacientek, tj. 24,5%, G3 u 2 pacientek, tj. 3,8%, G4 u 1 pacientky, tj. 1,9%, trombopenie G1 se objevila u 1 pacientky, tj. 1,9%.

Hematologická toxicita byla pouze v jednom případě (leukopenie-G4) řešena pomocí hemopoetického růstového faktoru G-CSF – Neupogenu. V ostatních případech byla upravena bez růstových faktorů. Trombocytopenie nebyla u pacientky léčebně řešena, došlo ke spontánní úpravě.

b) nehematologické nežádoucí účinky: toxicita gastrointestinální – nausea G1 se objevila u 13 pacientek, tj. 24,5%, vomitus G2 u 3 pacientek, tj. 5,7%, diarrhoea G2 u 2 pacientek, tj. 3,8%, stomatitida G2 u 1 pacientky, tj. 1,9%. Alopecie G3 u 1 pacientky, tj. 1,9%. Kardiotoxicita se objevila u 1 pacientky: poruchy rytmu G2, tj. 1,9%, tachykardie G1 u 1 pacientky, tj. 1,9%, fibrilace síní G2 u 1 pacientky, tj. 1,9%. Kardiotoxicita byla monitorována pouze EKG záznamem. Zavedení monitorace pomocí echokardio vyšetření a sledování ejekční frakce nebylo v souboru provedeno. Ostatní toxicita nebyla v souboru pozorována. Vzhledem k tomu, že šlo o kumulativní toxicitu ze 3 podávaných cytostatik, hodnotím toxicitu režimu neoadjuvantní chemoterapie, podané v sledovaném souboru, jako velmi příznivou.

■ Soubor byl hodnocen z pohledu přežívání: 3 roky přežívá 70% pacientek, 5 let přežívá 58% pacientek.

■ Doba do první progresse: 3 roky bez progresse 63% pacientek, 5 let bez progresse 55% pacientek. Po neoadjuvantní chemoterapii a operaci pacientky pokračovaly v léčbě pro diagnostikovaný lokálně pokročilý karcinom prsu III. klinického stádia standardním postupem dle prognostických faktorů.

Na základě zhodnocení výsledků získaných v tomto souboru konstatují závěr:

- neoadjuvantní režim ve složení mitoxantron, cyklofosfamid, fluorouracil je alternativou
- pro pacientky vyšší věkové skupiny
- pro pacientky s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze
- pro pacientky vyšší věkové skupiny s komorbiditou
- pro pacientky vyšší věkové skupiny, kde je následně plánována aktinoterapie jizvy na levé straně hrudníku.

Diskuse

Neoadjuvantní chemoterapie, jako součást multidisciplinárního přístupu byla poprvé indikována v r. 1973 v milánském institutu pro nádory u žen s karcinomem prsu st. III. Tento přístup dosáhl odpovědi tumoru po několika chemoterapeutických cyklech a zlepšil jak lokoregionální kontrolu, tak prodloužil přežívání. (2). Na základě těchto prvních zkušeností začínají v roce 1980 klinické trial, nejprve s cytostatiky v monoterapiích, následovanými randomizovanými i nerandomizovanými studiemi s neoadjuvantními kombinovanými cytostatickými režimy. Klinické trial hodnotící neoadjuvantní chemoterapii začínají v r. 1980 v Paříži, v Edinburgu a Londýně. Neoadjuvantní chemoterapie byla podávána na základě zjištění aktivity u jednotlivých cytostatik. Metotrexát, fluorouracil, doxorubicin (Henderson 1987), epirubicin (Mouridsen et al. 1990), mitoxantron (Andersson a Mouridsen 1987), mitomycin (Hortobagyi 1985). Odpověď se pohybovala mezi 20-40% a trvala 3-9 měsíců při podávání jmenovaných cytostatik v monoterapii.

Z pohledu cíle práce jsou důležité následující trial s mitoxantronem: 3 randomizované trial, podávající CAF x CNF

Tab. č. 5 - Srovnávací studie mitoxantron versus doxorubicin v monoterapii - % odpovědi

Autor	Mitoxantron	Doxorubicin
De Jager 1982	20	27
Neidhard 1986	27	40
Henderson 1989	25	35

(Bennett et al. 1988, Buyukunal et al. 1987, Grohn 1988) (cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil x cyklofosfamid, mitoxantron, fluorouracil). Odpověď u 231 pacientů byla 37% : 27%, (CAFxCNF), doba do progresu 147:125 dnů a doba trvání odpovědi 254:171 dnů, přežívání 385:375 dnů. Rozdíly výsledků mezi oběma režimy nejsou statisticky signifikantní. Další 2 randomizované trial, srovnávající účinnost CEF x CNF (cyklofosfamid, epirubicin, fluorouracil x cyklofosfamid, mitoxantron, fluorouracil) zahrnovaly 56 pacientek v trialu Perti et al. 1989 a 117 pacientů v trialu Robustelli Della Cuna et al. 1990. Data potvrzovala stejnou odpověď pro oba režimy 48%:41% ve studii z roku 1989 a lepší odpověď ve studii z roku 1990 (42% : 26%) pro režim CEF. Poslední 2 trial, Jodrell et al. 1991 (MMM x CMF) (mitomycin, metotrexát, mitoxantron x cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil) a trial Powles et al. 1991 (MMM : CMF : VAC) (mitomycin, metotrexát, mitoxantron : cyklofosfamid metotrexát, fluorouracil : vincristin, doxorubicin, cyklofosfamid). Závěr byl, že všechny 3 režimy jsou účinné a dobře tolerovány. Podání neoadjuvantní chemoterapie je standardním krokem v léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu. Léčebná strategie směřuje k prodloužení intervalu bez nemoci a k prodloužení přežívání. Jeden z možných předpokladů, jak se k tomuto cíli přiblížit, je navození pCR. A to nejenom u pokročilých stádií, ale i v časných stádiích karcinomu prsu. (3) K zabezpečení tohoto cíle jsou sestavovány nové kombinace cytostatik v nových sekvencích podávání. Jedny z posledních studií se zabývají zařazením taxanů do neoadjuvantních režimů(4). V novějších trialech není již opomenuta otázka hormonálního stavu pacientů, objevuje se neoadjuvantní podání antiestrogenů i inhibitorů aromatáz buď samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií (5). I když 3 až 4 cykly neoadjuvantní chemoterapie jsou podávány standardně, objevil se názor, že pokud nedojde k dostatečné odpovědi, měla by neoadjuvantní chemoterapie pokračovat cytostatiky s jiným mechanismem účinku (6). Celá problematika kolem neoadjuvantní léčby karcinomu prsu má řadu otázek, jejichž odpovědi lze formulovat až na základě budoucích poznatků v oblasti výzkumu a schopnosti jejich přenesení do klinické praxe.

Literatura

- 1) Havlíčková L., Koloničný A. – Československý Mitoxantron, Výzkumný Ústav organických syntéz Pardubice ; Antracykliny, Sborník přednášek, str. 162-163, Brno, 28. ledna 1998.
2. Bonadonna G. – Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer; Cancer Res. 52: 2127-2137, 1992.
3. Kuerer H.M. et al. – Clinical course of breast cancer patients complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy – Clin. Oncol. 1999, Feb; 17(2):441-4
4. Gianni L. et al. – Putting taxanes to work in operable breast cancer: a search for selective indications from empirical studies – Recent Results in Cancer Research; 152: 314-22, 1998.
5. Dixon J.M. et al. – The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer; a randomized, double-blind, single-center study – Clinica Cancer Research 6 (6): 2229-35, 2000.
6. Khayat D. et al. – Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Simple Prognostic, or Useful Predictive Factor? - ASCO, San Francisco, 2001, str. 510-515.
- 7- Bartelink H. et al. – Hormonal Therapy Prolongs Survival in Irradiated Locally Advanced Breast Cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial – Journal of Clinical Oncology, Vol. 15, No 1 (January), 1997: pp 207-215.
8. Powles T.J. et al. – Randomized Trial of Chemoendocrine Therapy Started Before or After Surgery for Treatment of Primary Breast Cancer – Journal of Clinical Oncology, Vol. 13, No 3 (March), 1995: pp 547-552.
9. Bonadonna G. et al. – Primary Chemotherapy in Operable Breast Cancer – Seminars in Oncology, Vol 23, No 4 (August), 1996: pp 464-474.
10. Bonadonna G. et al. – Primary Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Eight -Year Experience at the Milan Cancer Institute – Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 1 (January), 1998: pp 93-100.
11. Fisher B. et al. – Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18 – Journal of Clinical Oncology, Vol 15, No 7 (July), 1997: pp 2483-2493.
12. Fisher B. et al. – Effect of Preoperative Chemotherapy on the Outcome of Women With Operable Breast Cancer – Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 8 (August), 1998: pp 2672-2685.