

MILTEFOSIN: INOVACE V PALIATIVNÍ TERAPII KOŽNÍCH LÉZÍ KARCINOMU PRSU

MILTEFOSINE: AN INNOVATIVE APPROACH IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF CUTANEOUS LESIONS FROM THE BREAST CANCER

J. NĚMEC

Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn: Léčba kožních metastáz karcinomu prsu představuje specifický terapeutický problém. Miltefosin 6% roztok k topické aplikaci je efektivní a dobře tolerovaná paliativní léčba poskytující 27% léčebných odpovědí u neselektované populace předléčených nemocných, u kterých již není indikována chirurgická intervence nebo radioterapie. U pacientek s malými povrchovými kožními lézemi (do 1 cm) a karcinomatózní lymfangoitidou dosahuje až 40% odpovědí, na rozdíl od 15% odpovědí zaznamenaných u nemocných s většími lézemi. Nežádoucí účinky jsou lokální a nevedou k přerušení léčby. Plně ambulantní terapie zlepšující kvalitu života je významná také z psychologického hlediska u viditelných lézí.

Klíčová slova: karcinom prsu, kožní metastázy, miltefosin, topická terapie, paliace

Summary: Cutaneous recurrence and skin metastases from breast cancer present a particular problem when surgery, radiotherapy or systemic treatments are no more options. Visible lesions remind the patients of the disease thus having a negative impact on the patients' well being. Palliative topical treatment with miltefosine 6% solution yields a 27% response rate in a heavily pretreated non-selected patient population. The response rate was found to be higher (40%) in patients with multiple small nodular or purely superficial infiltrations than in patients with predominantly large tumorous nodules (15%). Fully out-patient based palliative treatment is well tolerated and improves patients' quality of life.

Key words: breast cancer, skin metastases, miltefosine, local treatment, palliative approach

1. Úvod

Kožní metastázy a lokální kožní rekurence karcinomu prsu představují specifický klinický problém, zejména pokud se vyskytnou v již ozářeném terénu, nejsou-li chirurgicky řešitelné nebo u nemocných již léčených neúspěšně systémovou chemoterapií či hormonoterapií. Medián doby přežití od diagnózy prvního relapsu se pohybuje od 1,2 do 2,5 roku, ale průběh nemoci může být velmi individuální, od několika měsíců po 10 a více let (5% nemocných). Asi jen polovina nemocných s lokální recidivou po konzervativní operaci může být vyléčeno radikální mastektomií (1). Bez ohledu na typ primární operace je asi v 50% lokální relaps omezen výhradně na hrudní stěnu nebo kůži, asi 30% nemocných má navíc postiženy také regionální uzliny, izolované postižení regionálních uzlin se vyskytuje v 10% (2). Kožní metastázy nebo kožní lokální relaps mohou však být provázeny také vzdálenými metastázami. Léčebný postup se liší podle absence/přítomnosti vzdálených metastáz, typu adjuvantní terapie podané v rámci primární léčby, stavu hormonálních receptorů, menstruačního statusu nemocné, celkového stavu pacientky, ev. dalších biologických faktorů.

V případě, že možnosti standardní lokální terapie (chirurgie, radioterapie) již byly vyčerpány a systémová chemoterapie nebo hormonoterapie nepřinášejí očekávaný efekt, či jsou rovněž vyčerpány, je situace obtížně řešitelná. Délka zbývajících let života může být podle údajů uvedených výše variabilní, ale je reálné očekávat horizont minimálně několika měsíců, proto i účinná paliace má značný význam.

Protože kožní morfy jsou viditelné nebo alespoň palpovatelné a jejich růst a šíření jsou snadno pozorovatelné, připomínají nemocným stále přítomnost či dokonce progresi nemoci. Navo-

zuji psychologický stres zhoršující významně kvalitu života. Lokální paliativní léčba má za těchto podmínek také polohu psychologickou.

Miltefosin pro zevní topickou aplikaci by mohl významně obohatit možnosti paliativního přístupu ke kožním lézím.

2. Složení, princip účinku, preklinické studie.

Miltefosin, genericky hexadecylfosfocholin, je cytostatikum podobné přirozeným fosfolipidům (3,4). Mechanismus cytostatického účinku není zcela objasněn, ale je známo, že miltefosin je inkorporován do buněčných membrán, kde interferuje s regulací buněčné proliferace (5). Tím se liší od ostatních alkylačních cytostatik, které obvykle zasahují na úrovni DNA. Klíč k účinku spočívá pravděpodobně v inhibici proteinkinázy C a modulaci metabolismu fosfoinositolu (6,7). Je diskutována také schopnost miltefosinu navodit diferenciaci nádorových buněk (4).

In vivo v animálních modelech miltefosin neprokázal mimořádnou efektivitu proti rychle proliferujícím transplantovaným nádorovým buňkám, ale byl překvapivě účinný proti pomalu rostoucím chemicky indukovaným nádorům (4). Léková forma miltefosinu obsahuje navíc tři různé 3-alkoxypropylenové glykoly, které zlepšují penetraci účinné látky do kůže.

3. Klinické studie

První klinické studie fáze I u nemocných s karcinomem prsu probíhaly již od roku 1986 (8,9). Výsledkem byla doporučená koncentrace miltefosinu 6% v dávce 1-2 kapky na plochu 10x10 cm, první týden 1x denně, dále 2x denně.

Vyhodnocování výsledků fáze II u superficiálních kožních lézí naráží na formální a faktické potíže. WHO ve svém posledním

doporučení pro hodnocení účinků protinádorové terapie z roku 1970 zařazuje kožní léze mezi hodnotitelné, ale neměřitelné, protože nelze spolehlivě definovat jejich hloubku a změny jsou obtížně kvantifikovatelné. Proto byl ve studiích fáze II kladen zvláštní důraz na kvalitu hodnocení efektu. Metaanalýza 9 studií fáze II a 1 studie fáze I (dose-finding study) publikovaná na ASCO 1997 podává přehled o současném stavu klinického výzkumu (10). 443 nemocných z multicentrických studií tvoří základní soubor. Dokumentace 302 pacientů byla natolik kvalitní, že umožnila extramurální review efektivity i tolerance podle protokolu, 385 splňovalo podmínku „intent-to-treat“. Všechny nemocné byly před aplikací miltefosinu léčeny minimálně jedním chemoterapeutickým režimem nebo jednou řadou hormonoterapie, většina však byla předléčena více řadami chemo nebo hormonoterapie a kožní léze byly většinou refrakterní k předchozí terapii. Pruritus v místě aplikace se objevil u 31% nemocných a byl nejčastějším nežádoucím účinkem, následuje erytém (18%) a bolestivé nebo pálivé pocity (10%). Ostatní lokální nežádoucí projevy byly řídce (exfoliace kůže 9%, suchost kůže 8%, kožní ulcerace 5%, napětí kůže 4%). Systémové nežádoucí účinky nebyly zaznamenány, ale t.č. je nelze zcela spolehlivě vyloučit. 6% nemocných ukončilo aplikaci miltefosinu pro intoleranci (většina pro kožní komplikace). U 27% nemocných byla doložena objektivní odpověď (kompletní nebo parciální remise). Ve skupině nemocných s plochými lézemi (méně než 1 cm) a karcinomatозní lymfangiitidou byly však výsledky podstatně lepší (objektivní odpověď 40%). Také nemocné, které byly předléčeny pouze hormonoterapií dosáhly vyššího procenta odpovědi (opět přibližně 40%) ve srovnání s nemocnými předléčenými chemoterapií. Medián doby do progresu byl 27 týdnů.

Skupina 287 nemocných byla analyzována z hlediska prediktivních faktorů na odpověď (11). Nejsilnějším prediktivním faktorem byla velikost kožních lézí. Nemocné s lézemi pod 1 cm bez zjevné penetrace do podkožních tkání a nemocné s kožní karcinomatозní lymfagoitidou odpověděly signifikantně častěji než ostatní pacientky (39% vs. 15%, $p=0,001$). Nemocné léčené současně hormonoterapií a topicky miltefosinem odpovídaly lépe než ostatní, rozdíl však nedosáhl statistické signifikance, ale čas do progresu byl signifikantně delší než u nemocných bez konkomitanti hormonální medikace (25 vs. 13 týdnů). Předchozí chemoterapie snižovala šanci na odpověď, rozdíl však opět nedosáhl statistické významnosti, ale byla signifikantně kratší doba do progresu. Velikost lézí, inflamatorní infiltrace, konkomitanti systé-

mová chemoterapie ani předchozí hormonoterapie pravděpodobně čas do progresu neovlivňují. Nebyla prokázána žádná potenciace vedlejších nežádoucích účinků u nemocných léčených konkomitanti systémovou chemoterapií nebo hormonoterapií s topickým miltefosinem. Procento odpovědi pravděpodobně není ovlivněno předchozí radioterapií. Nejdůležitějším prediktivním faktorem léčebné odpovědi je tedy velikost (hloubka) kožní léze.

Retrospektivní hodnocení kvality života je metodologicky sporné, navíc není k dispozici adekvátní dotazník, který by mohl specificky analyzovat změny kožní infiltrace. Protože u nevyléčitelných nemocných je kvalita života základní sledovanou veličinou, byl přesto učiněn pokus o vyhodnocení. 89 ze 150 dotázaných (59%) pocítovalo zlepšení celkového komfortu, 14/150 (9%) udalo zhoršení. U všechny těchto nemocných se však jednalo také o progresi v jiných lokalizacích než kožních léčených miltefosinem. Tyto údaje jsou však velmi orientační a vyžadují metodologicky správné ověření.

Takřka všechny nemocné byly schopny po krátké instruktáži aplikovat miltefosin samostatně doma.

Podobné závěry byly publikovány na ESMO 1998 (12), avšak pouze jako předběžné výsledky na omezeném počtu nemocných.

O zkušenostech Edinburg Breast Unit referoval R.C.F. Leonard v září 1998 na 1st European Breast Cancer Conference (13): 12 z 22 silně předléčených nemocných dosáhlo parciální remise, minor response nebo stabilizace byla zaznamenána u dalších 6 nemocných, progresu u 4 nemocných. Z důvodu toxicity byla léčba ukončena pouze u jedné pacientky. Všechny nemocné bey potíží zvládly samostatnou aplikaci léku.

4. Závěr

Miltefosin 6% soluce pro topickou aplikaci je efektivní a dobře snášený přípravek pro paliativní terapii kožních metastáz nebo kožních projevů lokálního relapsu karcinomu prsu tam, kde není indikována chirurgická intervence nebo radioterapie, včetně nemocných již léčených chemoterapií. Obohacuje lokální paliativní přístupy.

a) Je účinný i v ozářeném terénu.

b) Nejvyšší procento léčebných odpovědí je u nemocných s lézemi do 1 cm a lymphangoitis carcinomatosa (40%).

c) Je možná konkomitanti systémová chemoterapie nebo hormonoterapie.

d) Jedná se o plně ambulantní léčbu.

Literatura:

- Recht A., Eberlein T. J., Sadowsky N. L. (1991): Local recurrence following breast conservation. In: Breast diseases. Harris J. R., Kellman S., Henderson J. C., Kinne D. W. (Eds.). 2nd Edition. J.B. Lippincot Verlag.
- Recht A., Hayes D. F. (1991): Local recurrence following mastectomy. In: Breast Diseases. Harris J. R., Kellman S., Henderson J. C., Kinne D. W. (Eds.). 2nd Edition. J. B. Lippincot Verlag.
- Hilgard P., Stekar J., Voegeli R., Engel J., Schumacher W., Eibl H., Unger C., Berger M. R.: Characterisation of the antitumor activity of hexadecylphosphocholine. Eur. J. Cancer 1988; 24:1457-1461.
- Hilgard P., Stekar J., Voegeli R., Harleman J. H.: Experimental therapeutic studies with miltefosine in rats and mice. In: Eibl H. J., Unger P. (eds.): Alkylphosphocholines: New drugs in Cancer Therapy. Prog. Exp. Tumor Res. Basel, Karger, 1992, pp.116-130.
- Fleer E. A. M., Berkovic D., Kim D., Ries U.: Cellular uptake and metabolic fate of hexadecylphosphocholine. In: Eibl H. J., Hilgard P., Unger C. (eds.): Alkylphosphocholines: New Drugs in Cancer Therapy. Prog. Exp. Tumor Res. Basel, Karger, 1992, pp.33-46.
- Uberall F., Oberhuber H., Maly K., Zaknun J., Demuth L., Grunicke H.H.: Hexadecylphosphocholine inhibits inositol phosphate formation and Protein Kinase C activity. Cancer Res. 1991; 51:807-812.
- Geilen D.G., Weider T., Haase R., Reuter W.: Hexadecylphosphocholine, a new inhibitor of the SDP-Choline pathway. Abstr. Internat. Symposium and NATO Workshop Phospholipids and Signal Transmission. Wiesbaden 1991: P 75.
- Unger C., Eibl H. J., Nagel G. A.: First clinical trials with alkylphosphocholines. 1st International Symposium on Ether Lipids in Oncology, Gottingen 1986. Abstract p.43.
- Unger C., Eibl H. J., Breiser A., von Heyden H. W., Engel J., Hilgard P.: Hexadecylphosphocholine in the topical treatment of skin metastases. A phase I trial. Onkologie 1988; 11:295-296.
- David M., Sinderman H., Junge K., Peukert M.: Topical treatment of skin metastases with 6% miltefosine solution in patients with breast cancer. A meta-analysis of 443 patients.
- Sinderman H., Junge K., Burk K.: Miltefosine solution: Prognostic factors for the outcome of topical treatment of skin metastatic breast cancer. Onkologie 1994;17:21-26.
- Czap E., Koliren L., Jovtis S., Mickiewicz G., Temperley G.: Phase II study of 6% miltefosine solution as local treatment in cutaneous metastatic breast cancer patients. Preliminary results. Annals of Oncology, Suppl.4, 1998;9: p 31, abstract No.146.
- Leonard R. C. F.: Clinical experience of miltefosine 6% topical solution in breast cancer. 1st European Breast Cancer Conference, Florence, Italy. Satellite symposium: New options for palliative treatment of breast cancer, Abstract book p.13.