

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

C.F. Oliveira, E.Abraül, J. Albano, N. Amaral,
H. Gervásio, J. Gordilho, C. Marques

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα του μαστού έχει πτωχή πρόγνωση και επειδή δεν υπάρχει χημειοθεραπεία που να προσφέρει ίαση συνεχίζεται η έρευνα για νέα φάρμακα, τα οποία θα είναι αποτελεσματικά; αλλά και θα έχουν χαμηλή τοξικότητα. Ετσι κατά την τελευταία 20ετία έχει σημειωθεί μικρή πρόοδος στον τομέα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του μεταστατικού αδenoκαρκινώματος του μαστού. Σποραδικά, ανακοινώνονται περιπτώσεις οριστικής ίασης, ενώ η μέση επιβίωση κυμαίνεται από 1 έως 2 έτη από την πρώτη εκδήλωση μετάστασης¹.

Στο Ινστιτούτο Καρκίνου της Coimbra από τον Ιανουάριο του 1988 έως το Δεκέμβριο του 1990 διαπιστώσαμε 61 περιπτώσεις (7%) μεταστατικού καρκίνου του μαστού (σταδίου IV) επί συνόλου 862 ασθενών με καρκίνο του μαστού που εξετάστηκαν για πρώτη φορά. Στη συνέχεια, από το 1991 έως το 1993 το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο σταδίου IV έπεσε στο 4-5%. Αντίθετα από το 1988 έως το 1990 διαπιστώσαμε σημεία διασποράς του καρκίνου σε 265 επί συνόλου 1619 ασθενών (16.4%) που είχαν αντιμετωπισθεί θεραπευτικά στο παρελθόν λόγω τοπικού-περιοχικού καρκίνου του μαστού.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΝΑ ΜΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

Σπανίως χρησιμοποιούνται μεμονωμένα φάρμακα ως θεραπεία εκλογής σε προχωρημένο καρκίνο του μαστού, επειδή η συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι σαφώς ανώτερη όσον αφορά τη συχνότητα και τη διάρκεια των υφέσεων και την επιβίωση των περιπτώσεων που ανταποκρίνονται στην αγωγή.

Θεραπεία με ένα φάρμακο μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις:

- ηλικιωμένων ασθενών (>70 ετών) που δεν ανταποκρίνονται σε ορμονοθεραπεία,
- ανεπαρκούς παρακαταθήκης μυελού των οστών,
- μελετών φάσης II με νέα φάρμακα.

Κλασσικά κυτταροτοξικά φάρμακα

Η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη, η 5-φθοριοουρακίλη, η βινκριστίνη και η μιτομυκίνη C είναι σαφώς τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη εφαρμογή στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΜΟΝΟ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ (τροποποιημένος από τον R.D. Rubens²)

| Φάρμακο | Αριθμός ασθενών | Αριθμός ασθενών με θετική ανταπόκριση | Ποσοστό ανταπόκρισης % |
|------------------|-----------------|---------------------------------------|------------------------|
| Κυκλοφωσφαμίδη | 529 | 182 | 34 |
| Μεθοτρεξάτη | 356 | 120 | 34 |
| 5-φθοριοουρακίλη | 1236 | 324 | 26 |
| Βινκριστίνη | 226 | 47 | 21 |
| Μιτομυκίνη C | 60 | 23 | 38 |

Εάν μελετήσουμε τα δεδομένα των κλασσικών και των νέων φαρμάκων που χορηγούνται ως μονοθεραπείες, θα δούμε ότι το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται από 6% έως 50% (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (τροποποιημένος από τον G. Bonadonna³).

| Μεμονωμένο φάρμακο | Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%) |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Αλκυλιωτικοί παράγοντες | 25-35 |
| Αντιμεταβολίτες | 26-34 |
| Αλκαλοειδή | 20-25 |
| Αντιβιοτικά | 35-50 |
| Νιτροξουρίες | 6-20 |

Νέα κυτταροτοξικά φάρμακα

Ανθρακυκλίνες/Μιτοξαντρόνη

Η δοξορουμπικίνη είναι από τα πλέον δραστικά φάρμακα που χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε αγωγή τα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονται γύρω στο 40%, ενώ σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε κάποια αγωγή κυμαίνονται γύρω στο 30%⁴. Όταν η δοξορουμπικίνη χορηγείται ως μονοθεραπεία, η περίοδος ανταπόκρισης είναι συνήθως βραχεία (κατά μέσο όρο 3-4 μήνες).

Για να ελαττωθεί η επίπτωση της καρδιοτοξικότητας, η δοξορουμπικίνη ως μονοθεραπεία χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση⁵.

Μετά τις πρώτες κλινικές δοκιμές της δοξορουμπικίνης, πριν από 20 χρόνια, η χορήγηση ενός αναλόγου, της επιρουμπικίνης (4'-epi-doxorubicin), σε καρκίνο του μαστού στις αρχές της δεκαετίας του 1980 έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας με παράλληλα μειωμένη τοξικότητα, του φαρμάκου.

Συμμετείχαμε σε μια από τις πρώτες δοκιμές φάσης II, που έγινε από την EORTC's Clinical Screening Cooperative Group⁶. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 11% σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με δοξορουμπικίνη, 25% σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή χωρίς δοξορουμπικίνη και 54% σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε καμιά αγωγή. Η δραστηριότητα ήταν μεγαλύτερη σε δερματικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σύγκριση με βλάβες που αφορούσαν άλλες ανατομικές περιοχές. Αναφορικά με την τοξι-

κότητα παρατηρήθηκε ότι το εύρος των ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν παρόμοιο με εκείνο της δοξορουμπικίνης, αν και ήταν λιγότερο συχνές οι περιπτώσεις τοξικότητας βαθμού 1 και 3, όπως και η γαστρεντερική τοξικότητα, η πρόκληση λευκοπενίας και η τοξικότητα στον καρδιακό μυ.

Έχουν γίνει πολλές δοκιμές φάσης II με χορήγηση επιρουμπικίνης σε διαφορετικές δόσεις και στον πίνακα 3 περιγράφονται 36 από τις 141 περιπτώσεις ασθενών (26%) που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΣΗΣ II ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΠΙΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τους M. Khayat και συν.⁷)

| Συγγραφείς | Έτος | Δόση mg/m ² | Μεσοδιά- στημα (εβδομ) | Αριθμός ασθενών | Αριθμός ανταποκρίσεων και ποσοστό (%) |
|-----------------------|------|---------------------------|------------------------------|--------------------|--|
| Ferrazi και συν. | 1982 | 75 | 3 | 14 | 5 (36) |
| Hurteloup και συν. | 1983 | 75 | 3 | 28 | 9 (32) |
| Kolaric και συν. | 1983 | 80 | 3 | 13 | 5 (38) |
| R.della Cina και συν. | 1983 | 75 | 3 | 16 | 1 (6) |
| Campana και συν. | 1984 | 75 | 3 | 25 | 4 (16) |
| Martoni και συν. | 1984 | 90 | 3 | 13 | 4 (31) |
| Taguchi και συν. | 1984 | 50-100 | 3-4 | 32 | 8 (25) |
| ΣΥΝΟΛΟ | | | | 141 | 36 (26) |

Για να μειωθεί η τοξικότητα, η επιρουμπικίνη πρέπει να χορηγείται σε χαμηλή δόση, κάθε εβδομάδα, οπότε και το ποσοστό ανταπόκρισης είναι παρόμοιο με εκείνο της συνήθους δόσης (Πίνακας 4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΧΑΜΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΕΠΙΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΩΣ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τους M. Hayat και συν.⁷).

| Συγγραφείς | Έτος | Δόση/εβδομ. mg/m ² | Αριθμός ασθενών | Αριθμός ανταποκρίσεων και ποσοστό (%) |
|------------------|------|----------------------------------|--------------------|--|
| Beretta και συν. | 1987 | 20-30 | 24 | 7 (29) |
| Tucci και συν. | 1988 | 15 | 29 | 10 (34) |
| Barni και συν. | 1989 | 25 | 39 | 15 (38) |
| Twelves και συν. | 1989 | 25 | 36 | 11 (31) |
| Jones και συν. | 1989 | 12 | 42 | 18 (43) |
| ΣΥΝΟΛΟ | | | 170 | 61 (36) |

Λόγω της χαμηλής τοξικότητας στην καρδιά, η επιρουμπικίνη χορηγήθηκε σε μεγαλύτερες δόσεις, από 90 έως 120 mg/m², κάθε 3 εβδομάδες. Στον πίνακα 5 φαίνονται ορισμένες μελέτες, από τις οποίες η πρώτη είναι Αγγλο-Πορτογαλική. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 40%, αλλά οι ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν πολύ περισσότερες λόγω της τοξικότητας στο έντερο και την καρδιά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΨΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΕΠΙΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΩΣ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τους M. Khayat και συν.⁷).

| Συγγραφείς | Έτος | Δόση mg/m ² | Μεσο- διάστημα (εβδομ) | Αριθμός ασθενών | Αριθμός ανταποκρίσεων και ποσοστό (%) |
|-----------------------|------|---------------------------|------------------------------|--------------------|--|
| Carmo-Pereira και συν | 1985 | 120 | 3 | 24 | 16 (67) |
| Blackstein και συν. | 1988 | 90-165 | 3 | 65 | 15 (23) |
| Neri και συν. | 1989 | 120 | 3 | 22 | 15 (68) |
| Hickish και συν. | 1989 | 100-120 | 3 | 8 | 2 (25) |
| ΣΥΝΟΛΟ | | | | 119 | 48 (40) |

Η *ιδουρουμπικίνη* είναι ένα νέο ανάλογο της *δαουνορουμπικίνης*. Σε σειρά προκλινικών μελετών σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η *ιδουρουμπικίνη* έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης, περίπου οκτώ φορές μεγαλύτερο από εκείνο της *δαουνορουμπικίνης*, και παράλληλα μειωμένη καρδιοτοξικότητα⁸.

Από το Σεπτέμβριο του 1983 έως το Δεκέμβριο του 1985 λάβαμε μέρος σε μια μελέτη φάσης II που έγινε από την E.O.R.T.C's Clinical Screening Cooperative Group⁹. Στη μελέτη αυτή μπορούσαμε να εκτιμήσουμε 56 ασθενείς με μεταστατικούς καρκίνους του μαστού, στις οποίες χορηγήθηκε *ιδουρουμπικίνη* σε εφάπαξ δόση 45 mg/m² από το στόμα. Η ίδια δόση χορηγήθηκε εκ νέου και μετά 21 ημέρες. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 33% στις ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ήδη σε κάποια αγωγή και 17% στις ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή. Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 30 εβδομάδες. Οσον αφορά τις ανεπιθύμητες παρενέργειες, σε ποσοστό 28% των ασθενών προκλήθηκαν έμετοι, ενώ παρατηρήθηκε αλωπεκία στο 47% των περιπτώσεων. Η μυελοτοξικότητα ήταν μέτρια. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και σε καμιά ασθενή υπό θεραπεία με *ιδουρουμπικίνη* δεν χρειάστηκε να

γίνει τροποποίηση της αγωγής λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας. Αναφέρθηκε μόνο μια περίπτωση ταχυκαρδίας. Δεν διαπιστώθηκε ελάττωση των φυσιολογικών τιμών του FEV ύστερα από χορήγηση *ιδουρουμπικίνης*.

Η *μιτοξαντρόνη* (NVT) είναι μια από τις αρκετές ανθρακενεδιόνες που έχουν συντεθεί ως δυνητικά αντικαρκινικά φάρμακα. Σε μοντέλα όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η *μιτοξαντρόνη* είναι το πιο αποτελεσματικό και δυνητικά αντινεοπλασματικό φάρμακο από τη νέα αυτή κατηγορία σκευασμάτων¹⁰. Συχνά έχει συγκριθεί με την ανθρακυκλίνη δοξορουμπικίνη. Όπως η *δοξορουμπικίνη*, έτσι και η *μιτοξαντρόνη* συνδέεται με το DNA. Δεν φαίνεται όμως να είναι ένα κλασσικό εμβόλιο φάρμακο (intercalator).

Σε όλα τα μοντέλα όγκων σε πειραματόζωα που μελετήθηκαν, η κυτταροτοξική δράση της *μιτοξαντρόνης* ήταν παρόμοια ή ανώτερη από εκείνη της *δοξορουμπικίνης*. Επίσης η καρδιοτοξικότητα, όπως καθορίστηκε σε μοντέλο αρουραίου, ήταν σαφώς μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη της *δοξορουμπικίνης*¹¹.

Οι κύριοι περιορισμοί στη χορήγηση της *δοξορουμπικίνης* είναι οι ανεπιθύμητες παρενέργειες, οι οποίες συχνά είναι σοβαρές, όπως η καρδιοτοξικότητα, η αλωπεκία, οι έμετοι και η στοματίτιδα. Έτσι, η φαρμακολογική έρευνα προσανατολίζεται προς την αναγνώριση φαρμάκων με θεραπευτική αποτελεσματικότητα που να μπορεί να επικαλύπτει τη *δοξορουμπικίνη*, αλλά με χαμηλότερη τοξικότητα. Η *μιτοξαντρόνη*, ένα ανθρακινονικό φάρμακο με μοριακή δομή παρόμοια με τη μη-σακχαριτική δομή της *δοξορουμπικίνης*, φαίνεται ότι έχει τα εν λόγω χαρακτηριστικά. Σε μελέτες φάσης II έχει αποδειχθεί η σημαντική αντινεοπλασματική δράση της σε προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η δραστηριότητά της ήταν 10% σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει χημειοθεραπεία και 28% σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε αγωγή. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την αντινεοπλασματική δράση της *μιτοξαντρόνης* και της *δοξορουμπικίνης*. Οι μελέτες αυτές έδειξαν μικρότερη συχνότητα πρόκλησης ναυτίας, έμετου, αλωπεκίας και καρδιοτοξικότητας ύστερα από χορήγηση *μιτοξαντρόνης*. Η καταστολή του μυελού των οστών ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη παρενέργεια.

Ανάλογα της σισπλατίνης

Οι αρχικές μελέτες με *σισπλατίνη* (CDDP) ως μονοθεραπεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του με-

ταστατικού καρκίνου του μαστού έγιναν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Όπως συνέβη και με άλλα φάρμακα που ερευνήθηκαν σε μελέτες φάσης II, η πτωχή ανοχή των ασθενών και η ανάπτυξη ανοχής σε πολλά φάρμακα είχαν ως αποτέλεσμα χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης και στο συγκεκριμένο φάρμακο. Από την ανάλυση των μελετών αυτών προέκυψε ότι μόνον 10 από τις 113 ασθενείς (8.8%) εμφάνισαν αντικειμενική μερική ύφεση βραχείας διάρκειας¹². Η σισπλατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 60 έως 175 mg/m² και σε διάφορα δοσολογικά σχήματα. Καμιά από τις ασθενείς που έλαβαν δόση σισπλατίνης μικρότερη από 25 mg/m²/εβδομάδα δεν εμφάνισε αντικειμενική ύφεση σε σύγκριση με το ποσοστό ανταπόκρισης, που πλησίασε το 25%, μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν δόση μεγαλύτερη των 33 mg/m²/εβδομάδα¹³.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6, η συνέχιση των ερευνών έδειξε ότι η μονοθεραπεία με σισπλατίνη έχει σημαντική δραστηριότητα όταν χορηγείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Σε τρεις μελέτες φάσης II το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν περίπου 50%¹².

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Η ΠΛΑΤΙΝΗ ΩΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τον G.W. Sledge Jr¹²).

| Συγγραφείς | Έτος | Δόση mg/m ² | Μεσο-διάστημα (εβδομ.) | Αριθμός ασθενών | Αριθμός ανταποκρίσεων και ποσοστό (%) |
|------------------|------|------------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Kolaric και συν. | 1983 | 30 X4 | 3 | 35 | 19 (54) |
| Mechk και συν. | 1984 | 30 X4 | 3 | 12 | 5 (42) |
| Sledge και συν. | 1988 | 30 X4 | 3 | 19 | 9 (47) |

Αν και οι μερικές υφέσεις αποτέλεσαν κανόνα και η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 4 έως 5 μήνες μόνο, οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η σισπλατίνη είναι από τα πλέον δραστικά φάρμακα, τα οποία είναι διαθέσιμα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

Η εμφάνιση των αναλόγων της σισπλατίνης, τα οποία έχουν διαφορετικό φάσμα τοξικότητας και λιγότερη νεφρική τοξικότητα, παρέχει νέες δυνατότητες στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών.

Η εμπειρία από μελέτες φάσης II που αφορούν μονοθεραπείες με καρμποπλατίνη (CBDCA) και προπλατίνη (CHIP) σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί

στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία, φαίνεται στον πίνακα 7¹³. Όπως αναμενόταν, κανένα φάρμακο δεν εμφανίζει σημαντική δραστηριότητα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε έντονη χημειοθεραπεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ II ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΠΛΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ, ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΕΙΧΑΝ ΗΔΗ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (τροποποιημένος από τον G.W. Sledge Jr¹³).

| Συγγραφείς | Έτος | Θεραπευτικό σχήμα | Ανταπόκριση και ποσοστό % |
|---------------------|------|--|---------------------------|
| Both και συν. | 1985 | CBDCA 200-300 mg/m ² κάθε 4 εβδομάδες | 0/20 |
| Hortobagyi και συν. | 1987 | CHIP 270-300 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες | 4/30 (13) |
| Casper και συν. | 1988 | CHIP 275 mg/m ² κάθε 4 εβδομάδες | 2/24 (8) |
| Meisner και συν. | 1989 | CHIP 45 mg/m ² /ημέρα X5 κάθε 4 εβδομάδες | 1/35 (3) |

Η E.O.R.T.C. Early Clinical Trials Group πραγματοποίησε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II που αφορούσε τη χορήγηση προπλατίνης και καρμποπλατίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Οι 62 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων οι 61 είχαν ήδη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες: στην ομάδα της προπλατίνης (n = 32) και στην ομάδα της καρμποπλατίνης (n = 30). Και τα δύο ανάλογα της σισπλατίνης χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως, η μεν προπλατίνη σε δόση 240 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες, η δε καρμποπλατίνη σε δόση 450 mg/m² κάθε 5 εβδομάδες. Μόνο 2 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην προπλατίνη (7%) και μια ασθενής στην καρμποπλατίνη (3%). Στα θεραπευτικά σχήματα που χορηγήθηκαν, η καρμποπλατίνη προκάλεσε μεγαλύτερη καταστολή του μυελού σε σύγκριση με την προπλατίνη¹⁴.

Βινορελμπίνη

Η βινορελμπίνη (Navelbine) είναι ένα ημισυνθετικό αλκαλοειδές της Βίνκα, το οποίο από χημικής πλευράς διαφέρει από τη βιμπλαστίνη λόγω της τροποποίησης του καθαρανιδικού ημίσεος του μορίου. Τα φαρμακοκινητικά της χαρακτηριστικά διαφέρουν επίσης από εκείνα των υπολοίπων Βίνκα αλκαλοειδών. Η πιο συνηθισμένη τοξική επίδραση είναι η πρόκληση ουδετεροπενίας, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί

νευροτοξικότητα. Η υψηλή επιλεκτική συνάφεια της Βινορελμπίνης προς τη μιτωτική τουμπουλίνη και την πρωτεΐνη που σχετίζεται με την τουμπουλίνη μπορεί να ευθύνεται για την εν λόγω τοξικότητα.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης με αντικείμενο τη χορήγηση βινορελμπίνης ως μονοθεραπείας πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του μαστού¹⁵. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 157 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία. Η βινορελμπίνη χορηγήθηκε ως εβδομαδιαία βραχεία διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση 30 mg/m² και η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την πρόοδο της νόσου. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 41% (πλήρης ανταπόκριση 7%, μερική ανταπόκριση 34%). Επίσης, σε ποσοστό 30% των ασθενών η νόσος σταθεροποιήθηκε. Η ανταπόκριση ανάλογα με το όργανο-στόχο ήταν: λεμφαδένες 67%, ήπαρ 23%, πνεύμονες 33%, δέρμα 70%, αρχικός όγκος 56% και οστά 30%. Ο μέσος χρόνος αποτυχίας της θεραπείας ήταν 6 μήνες και η μέση επιβίωση ήταν 18 μήνες. Σε ποσοστό 72% των ασθενών παρατηρήθηκε τουλάχιστον ένα επεισόδιο κοκκιοκυταροπενίας βαθμού 3 ή 4 κατά WHO (ΠΟΥ).

Συμμετείχαμε σε μια Ισπανο-Πορτογαλική μελέτη φάσης II που αφορούσε την εβδομαδιαία χορήγηση βινορελμπίνης ως χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση περιπτώσεων προχωρημένου καρκίνου του μαστού¹⁶. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 54 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία. Η βινορελμπίνη χορηγήθηκε ως εβδομαδιαία βραχεία διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση 30 mg/m² και η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι πρόοδου της νόσου ή εκδήλωσης μη αποδεκτής τοξικότητας. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 50% (πλήρης ανταπόκριση 2% και μερική ανταπόκριση 48%). Η ανταπόκριση ανάλογα με το όργανο-στόχο ήταν: λεμφαδένες 64%, ήπαρ 28%, πνεύμονες 66% και τοπική υποτροπή 60%. Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 9 μήνες, ο μέσος χρόνος αποτυχίας της θεραπείας 5 μήνες και η μέση επιβίωση ήταν 15 μήνες. Στο 71% των ασθενών παρατηρήθηκε ένα τουλάχιστον επεισόδιο κοκκιοκυτταραιμίας βαθμού 3 ή 4 κατά WHO (ΠΟΥ).

5-Φθοριοουρακίλη + Λευκοβορίνη

Η 5-Φθοριοουρακίλη (5-FU) ως μονοθεραπεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου έχει εκτιμηθεί σε περισσότερες από 1200 περιπτώσεις

ασθενών, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ποσοστό ανταπόκρισης 26%¹⁷. Σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι, όταν η 5-FU χορηγείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται από 32% έως 50%, όταν το φάρμακο χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις που κυμαίνονται από 175 έως 300 mg/m²/ημέρα¹⁸.

Η προκαταρκτική κλινική ένδειξη, ότι ο συνδυασμός της 5-φθοριοουρακίλης με τη λευκοβορίνη (LCV) μπορεί να έχει αυξημένη δραστηριότητα κατά των καρκινωμάτων του ανθρώπου, αποδείχθηκε με τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, στις οποίες φάνηκε ότι ο εν λόγω συνδυασμός αυξάνει το θεραπευτικό δείκτη της 5-FU σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου-ορθού, επομένως αποτελεί εναλλακτική λύση για τη νόσο αυτή¹⁹.

Σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού έχουν γίνει αρκετές δοκιμές φάσης II με συνδυασμένη αγωγή με 5-FU και LCV. Στις μελέτες αυτές η δόση της 5-FU ήταν σχετικά σταθερή (370 mg/m²/ημέρα) επί 5 ημέρες, ενώ η δόση της λευκοβορίνης κυμαινόταν από 200 έως 500 mg/m²/ημέρα χορηγούμενη με διάφορα δοσολογικά σχήματα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν από 17% έως 48% και φάνηκε να σχετίζονται με τις ποσότητες των φαρμάκων που είχαν λάβει οι ασθενείς σε προηγούμενες χημειοθεραπείες. Στις μελέτες αυτές, η στοματίτιδα ήταν η κύρια τοξική επίδραση που περιόριζε τη δόση, ενώ η διάρροια ήταν συνήθως ήπια έως μέτρια. Στις ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε έντονη χημειοθεραπεία, η καταστολή του μυελού ήταν η τοξική επίδραση που συνήθως περιόριζε τη δόση, ενώ ήταν ασυνήθης σε ασθενείς οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία²⁰.

Ταξόλη

Η ταξόλη είναι ένα πρωτότυπο αντινεοπλασματικό φάρμακο που ασκεί τη δράση του σε κυτταρικό επίπεδο παρεμβαλλόμενο στο σχηματισμό των μικροσωληναρίων, τα οποία σταθεροποιεί. Η ταξόλη τελικά επάγει την αναστολή του κυτταρικού κύκλου κατά την φάση G2/M της μίτωσης. Σημαντική αντινεοπλασματική δραστηριότητα παρατηρείται όχι μόνο σε ασθενείς οι οποίες δεν έχουν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, αλλά και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με όγκους ανθεκτικούς στη χορήγηση ανθρακυκλίνης.

Στο M.D. Anderson Cancer Center σε μια μελέτη φάσης II χορηγήθηκε ταξόλη σε 25 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε ένα μόνο σχήμα χημειοθεραπείας. Η αρχική δόση της ταξόλης ήταν 250 mg/m² χορηγούμενη εντός 24ώρου υπό μορφήν συνεχούς έγχυσης κάθε 21 ημέρες ή όταν η ασθενής είχε αναρρώσει από όλες τις τοξικές επιδράσεις. Στη συνέχεια οι χορηγούμενες δόσεις μειώθηκαν σε 200, 180, 160 και 130 mg/m². Οι δόσεις ελαττώνονταν σε περιπτώσεις εμφάνισης τοξικότητας 3ου βαθμού ή διαπίστωσης απόλυτου αριθμού κοκκιοκυττάρων μικρότερου των 250/mm³. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν: πλήρης 12%, μερική 44% και ελάχιστη 32%. Μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 9 μήνες. Η μέση επιβίωση ήταν 20 μήνες. Στις τοξικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνονταν η κοκκιοκυτταροπενία (σε επίπεδο χαμηλότερο των 500/mm³) σε ποσοστό 85% του συνόλου των συνεδριών, αν και σοβαρή λοίμωξη εκδηλώθηκε μόνο στο 6% των θεραπειών, οι μυαλγίες και η αθροιστική νευροπάθεια²¹.

Αρκετές μελέτες φάσης II που αφορούν τη χορήγηση ταξόλης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε περιορισμένης έκτασης αγωγή, έδειξαν συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης από 44% έως 62%. Η αγωγή ήταν γενικά καλά ανεκτή, ενώ η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη παρενέργεια ήταν η πρόκληση εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η ενδιαμέση ανάλυση της Ευρωπαϊκής-Καναδικής Τυχαιοποιημένης Δοκιμής για Μεταστατικό Καρκίνο του Μαστού απέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ταξόλης σε πολυκεντρικές μελέτες. Από τις 234 γυναίκες που εκτιμήθηκαν όσον αφορά την ανταπόκρισή τους στην ταξόλη, ποσοστό 29% ανταποκρίθηκε σε αγωγή με δόση 175 mg/m² και 22% σε δόση 135 mg/m². Και στις δύο δοσολογίες η αγωγή ήταν καλά ανεκτή. Ακόμα και στις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε έντονη χημειοθεραπεία, η θεραπεία με ταξόλη ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική. Στο Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, η ανταπόκριση ήταν 36% για τις ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε 2 προηγούμενες αγωγές και 21% για εκείνες που είχαν υποβληθεί σε 3 ή περισσότερες θεραπείες. Η ταξόλη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg/m² σε συνδυασμό με τον παράγοντα που διεγείρει τον αποικισμό των κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Σε άλλες μελέτες επί ασθενών που είχαν υποβληθεί σε έντονη χημειοθεραπεία το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν έως και 53%²².

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα η ταξόλη, ως μονοθεραπεία, συνιστάται χορηγούμενη με έγχυση εντός 3 ωρών και σε δόση 175 mg/m².

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Τα συνηθέστερα συνδυασμένα φαρμακευτικά σχήματα που χορηγούνται σήμερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού αναφέρονται στον πίνακα 8.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

| ΣΧΗΜΑ | ΔΟΣΗ (mg/m ²) | ΟΔΟΣ | ΗΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ | ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ |
|---------------------|---------------------------|--------|------------------|---------------|
| CMF (P): | | | | |
| Κυκλοφωσφamide | 100 | P.O.* | 1 έως 14 | |
| Μεθοτρεξάτη | 40 (60) | E.Φ. | 1 και 8 | 4 εβδομάδες |
| 5-Φθοροουρακίλη | 600 (700) | E.Φ. | 1 και 8 | |
| Πρεδνιζόνη | (40) | (P.O.) | (1 έως 14) | |
| CMF 1: | | | | |
| Κυκλοφωσφamide | 600 | E.Φ. | | |
| Μεθοτρεξάτη | 40 | E.Φ. | 1 | 3 εβδομάδες |
| 5-Φθοροουρακίλη | 600 | E.Φ. | 1 | |
| CMF 1-8: | | | | |
| Κυκλοφωσφamide | 600 | E.Φ. | 1 και 8 | |
| Μεθοτρεξάτη | 40 | E.Φ. | 1 και 8 | 4 εβδομάδες |
| 5-Φθοροουρακίλη | 600 | E.Φ. | 1 και 8 | |
| CA: | | | | |
| Κυκλοφωσφamide | 200 | P.O. | 3 έως 6 | |
| Δοξορουμπικίνη | 40 | E.Φ. | 1 | 3-4 εβδομάδες |
| AC: | | | | |
| Δοξορουμπικίνη | 45 | E.Φ. | 1 | |
| Κυκλοφωσφamide | 500 | E.Φ. | 1 | 3 εβδομάδες |
| FAC: | | | | |
| 5-Φθοροουρακίλη | 500 | E.Φ. | 1 έως 8 | |
| Δοξορουμπικίνη | 50 | E.Φ. | 1 | 4 εβδομάδες |
| Κυκλοφωσφamide | 500 | E.Φ. | 1 | |
| FEC 50 (75): | | | | |
| 5-Φθοροουρακίλη | 500 | E.Φ. | 1 | |
| Επιρουμπικίνη | 50 (75) | E.Φ. | 1 | 3 εβδομάδες |
| Κυκλοφωσφamide | 500 | E.Φ. | 1 | |

* p.o. = από το στόμα (per os), E.Φ. = ενδοφλεβίως

Τα μέσα θεραπευτικά αποτελέσματα που μπορεί να αναμένονται ύστερα από επαρκή χορήγηση αποτελεσματικών φαρμακευτικών συνδυασμών σε ασθενείς που δεν είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία είναι²³:

| | |
|---|-------------|
| Ποσοστό ανταπόκρισης | 45-80 % |
| Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης | 5-25 % |
| Μέσος χρόνος αρχικής ανταπόκρισης | 4-8 εβδ. |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης | 5-13 μήνες |
| Μέση επιβίωση ασθενών που ανταποκρίνονται | 15-33 μήνες |

Κλασικά σχήματα

Οι συνηθέστεροι συνδυασμοί περιλαμβάνουν φάρμακα με τη μεγαλύτερη δραστηριότητα, όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη, η 5-φθοριοουρακίλη, η βινκριστίνη και άλλα (Πίνακας 9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ - 1977/1978

(τροποποιημένος από τον R.D. Rubens²)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΣΧΗΜΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ | |
|-----------------------|------|---|--------------------|-------------------------|----------|
| | | | | ΠΑ(%) | ΠΑ+ΜΑ(%) |
| Hansen και συν. | 1977 | CCNU 70 mg/m ² p.o., Ημ 1 Μελοφαλάνη 4mg/m ² p.o., Ημ 1-5 Πρεδνιζολόνη 40mg/m ² p.o., Ημ 1-5 Μεθοτρεξάτη 20mg/m ² p.o., Ημ 22-25 - επανάληψη ανά 6 εβδ. | 35 | 31 | 54 |
| Mascia και συν. | 1978 | 5-Φθοριοουρακίλη 500mg Ε.Φ., Ημ 1 Βινκριστίνη 1mg Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 100 mg p.o., Ημ 1-7 Μεθοτρεξάτη 25 mg Ε.Μ., Ημ 4 Πρεδνιζολόνη 40 mg p.o., Ημ 1-7 - επανάληψη ανά 8 εβδ. | 36 | 6 | 44 |
| Umsawasdi και συν. | 1978 | Κυκλοφωσφαμίδη 200 mg/m ² p.o., Ημ 1-5 Μεθοτρεξάτη 7 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1-5 Πρεδνιζολόνη 25 mg p.o., Ημ 1-5 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | 18 | - | 56 |

p.o.= Από το στόμα, Ε.Φ.= Ενδοφλεβίως, Ε.Μ.= Ενδομυϊκώς, ΠΑ= Πλήρης Ανταπόκριση, ΜΑ= Μερική Ανταπόκριση, Ημ.= Ημέρα.

Σχήματα που περιέχουν ανθρακυκλίνες / μιτοξαντρόνη

Πριν από τη χρήση της ταξόλης, η αδριαμυκίνη (δοξορουμπικίνη) ήταν ίσως η πιο αποτελεσματική μονοθεραπεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, αν και η ακριβής συμβολή στον τομέα αυτό των συνδυασμών των υπολοίπων φαρμάκων χρήζει περαιτέρω διεκρίνισης. Ίσως η αδριαμυκίνη να είναι η καλύτερη, όταν χορηγείται ως το πρώτο κυτταροτοξικό φάρμακο για να προκληθεί ύφεση της νόσου.

Επειδή η αδριαμυκίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε ασφαλή συνολική μέγιστη δόση, λόγω της καρδιοτοξικότητας που προκαλεί, όταν χορηγείται πρώτη σε ένα πρόγραμμα χημειοθεραπείας επιτρέπει μια διασταυρούμενη χορήγηση έναντι άλλων χημειοθεραπειών συντήρησης, οι οποίες μπορεί να συνεχιστούν επ'αόριστον, ενώ η χορήγηση αδριαμυκίνης δευτερογενώς δεν μπορεί να συνεχιστεί με τον τρόπο αυτό.

Τα συνηθέστερα συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα με την προσθήκη δοξορουμπικίνης, τα οποία χορηγούνται σήμερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, αναφέρονται στον πίνακα 10.

Το 1981 δημοσιεύσαμε τα αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης II που αφορούσε τη χορήγηση σχήματος από 4 φάρμακα (AVCF) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού: αδριαμυκίνη 45 mg/m² Ε.Φ. την 1η ημέρα, βινκριστίνη 1 mg/m² Ε.Φ. τη 2η ημέρα, κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m² Ε.Φ. τις ημέρες 3 έως 6 και φθοριοουρακίλη 400 mg/m² τις ημέρες 3 έως 6²⁴. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 ασθενείς και εκτιμήθηκαν τελικά 27. Μόνο 2 ασθενείς είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, 8 ασθενείς είχαν περισσότερες από δύο εστίες μεταστάσεων και 50% εξ αυτών εμφάνιζαν μεταστάσεις στους πνεύμονες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30%, ενώ για τις πνευμονικές μεταστάσεις το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 77%. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε ανταπόκριση σε περιπτώσεις μεταστάσεων στο ήπαρ και/ή στα οστά.

Η χορήγηση ενός αναλόγου της δοξορουμπικίνης, της 4-επί-δοξορουμπικίνης (επιρουμπικίνη), στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού βελτίωσε τα αποτελέσματα και μείωσε την τοξικότητα.

Η Γαλλική Ομάδα για τη Μελέτη της Επιρουμπικίνης πραγματοποίησε και δημοσίευσε τα αποτελέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΜΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΔΟΞΟΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ - 1977/1978 (τροποποιημένος από τον R.D. Rubens²)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΣΧΗΜΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ | |
|---------------------|------|--|-----------------|----------------------|----------|
| | | | | ΠΑ(%) | ΠΑ+ΜΑ(%) |
| Caudry και συν. | 1978 | Αδριαμυκίνη 30 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 200 mg/m ² p.o., Ημ 3-6 - επανάλληψη ανά 3 εβδο. | 31 | 13 | 39 |
| Collis και συν. | 1978 | Αδριαμυκίνη 40 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 200 mg/m ² p.o., Ημ 3-6 5-Φθοριοουρακίλη 700 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 22 Μεθοτρεξάτη 60 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 22 Πρεδνιζολόνη 40 mg p.o., Ημ 22-36 - επανάλληψη ανά 6 εβδο. | 22 | — | 32 |
| Marsilio και συν. | 1977 | Αδριαμυκίνη 40 mg/m ² Ε.Φ. Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 100 mg/m ² p.o., Ημ 1-5 5-Φθοριοουρακίλη 500 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 8 Βινκριστίνη 2 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάλληψη ανά 3-4 εβδο. | 20 | 20 | 60 |
| Presant και συν. | 1977 | BCNU 100 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 400 mg/m ² Ημ 1 Αδριαμυκίνη 40 mg/m ² ύστερα από 18-24 ώρες - επανάλληψη ανά 4 εβδο. | 32 | 3 | 44 |
| Waterfield και συν. | 1978 | Αδριαμυκίνη 60 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Αδριαμυκίνη 45 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 22 CCNU 100 mg/m ² p.o., Ημ 1 - επανάλληψη ανά 6 εβδομάδες | 30 | 10 | 40 |
| Chauvergne και συν. | 1978 | Αδριαμυκίνη 50 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Βινκριστίνη 1 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 2 Μεθοτρεξάτη 6 mg/m ² Υ.Δ., Ημ 3-5 - επανάλληψη ανά 3 εβδομάδες | 209 | 5 | 43 |

p.o. = Από το στόμα, Ε.Φ. = Ενδοφλεβίως, Υ.Δ. = Υποδορίως, ΠΑ = Πλήρης Ανταπόκριση, ΜΑ = Μερική Ανταπόκριση, Ημ = Ημέρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΔΟΞΟΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ - 1977/1978 (τροποποιημένος από τον R.D. Rubens²)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΣΧΗΜΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ | |
|---------------------|------|--|-----------------|----------------------|----------|
| | | | | ΠΑ(%) | ΠΑ+ΜΑ(%) |
| Bull και συν. | 1978 | C 100 mg/m ² p.o. Η1-14 F 600 mg/m ² Ε.Φ. Η1-8 M 40 mg/m ² Ε.Φ. Η1-8 - επανάλληψη ανά 4 εβδο. "σε σύγκριση με:" C 100 mg/m ² p.o. Η1-14 F 500 mg/m ² Ε.Φ. Η1-8 A 30 mg/m ² Ε.Φ. Η1-8 - επανάλληψη ανά 4 εβδο. | 40 | 75 | 62 |
| Smalley και συν. | 1977 | C 400 mg/m ² Ε.Φ. Η1 M 30 mg/m ² Ε.Φ. Η1 & 8 F 400 mg/m ² Ε.Φ. Η1 & 8 V 1 mg Ε.Φ. Η1 & 8 P 20 mg p.o. Η1-7 - επανάλληψη ανά 4 εβδο. "σε σύγκριση με:" C 500 mg/m ² Ε.Φ. Η1 A 50 mg/m ² Ε.Φ. Η1 F 500 mg/m ² Ε.Φ. Η1 - επανάλληψη ανά 3 εβδο. | 54 | 6 | 37 |
| Chauvergne και συν. | 1978 | V 0.6 mg/m ² Η1 & 2 C 300 mg/m ² Ε.Μ. Η3-6 F 500 mg/m ² Ε.Φ. Η3-6 - επανάλληψη ανά 31 ημέρες "σε σύγκριση με:" A 50 mg/m ² Ε.Φ. Η1 V 1 mg/m ² Ε.Φ. Η1 M 6 mg/m ² Υ.Δ. Η3-5 - επανάλληψη ανά 20 ημέρες | 31 | 0 | 3 |
| | | | 30 | 0 | 30 |

p.o. = Από το στόμα, Ε.Φ. = Ενδοφλεβίως, Υ.Δ. = Υποδορίως, ΠΑ = Πλήρης Ανταπόκριση, ΜΑ = Μερική Ανταπόκριση, Η = Ημέρα.

σματα μιας κλινικής δοκιμής²⁵ που σχεδιάστηκε για να συγκριθούν δύο ομάδες ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία που συμπεριελάμβανε και ανθρακινίλες. Με τυχαία κατανομή των ασθενών ελέγχθηκε το σχήμα FEC: EPI 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m² και 500 mg/m² φθοριοουρακίλη κάθε 3 εβδομάδες σε σύγκριση με το σχήμα FAC: αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη και φθοριοουρακίλη.

Τα αποτελέσματα είχαν ως εξής: στην ομάδα FEC (όπου εκτιμήθηκαν 117 ασθενείς) ποσοστό 50.4% επέδειξε μερική ή πλήρη ανταπόκριση σε σύγκριση με την ομάδα FAC (όπου εκτιμήθηκαν 113 ασθενείς) στην οποία το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 52%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, τη μεταστατική εστία, τη διάρκεια της ανταπόκρισης και την επιβίωση. Επί 120 ασθενών της ομάδας FAC διαπιστώθηκαν 3 περιπτώσεις καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στην ομάδα FEC δεν πιστοποιήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια. Το σχήμα FEC προκάλεσε λιγότερες περιπτώσεις ουδεροπενίας, ναυτίας, εμέτων και πλήρους αλωπεκίας.

Η δοκιμή του Italian Cooperative Group²⁶ συνέκρινε το ίδιο θεραπευτικό πρωτόκολλο: 222 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα FEC και 221 στην ομάδα FAC. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 53.6% και 56.5% αντίστοιχα. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ η μέση επιβίωση ήταν παρόμοια. Στην ομάδα FEC παρατηρήθηκαν λιγότερες περιπτώσεις αιματολογικής και καρδιακής τοξικότητας, ναυτίας και έμετου σε σύγκριση με την ομάδα FAC.

Η εισαγωγή της μιτοξαντρονής στη θεραπεία του μεταστατικού ή του υποτροπιάζοντος καρκίνου του μαστού έδειξε, σε αρκετές μελέτες φάσης II, ποσοστό ανταπόκρισης της τάξης του 20%-30% σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Πέραν τούτου, η θεραπεία με μιτοξαντρονή σε σύγκριση με την αδριαμυκίνη ήταν λιγότερο τοξική, ιδίως όσον αφορά τη ναυτία και τον έμετο, την αλωπεκία και την καρδιακή τοξικότητα. Πρόσθετα δεδομένα παρόμοιας και πλήρους διασταυρούμενης αντίστασης στην αδριαμυκίνη προέρχονται από μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, στην οποία συγκρίθηκε η μιτοξαντρονή με την αδριαμυκίνη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ελαφρά χημειοθεραπεία²⁷. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης ή στη διάρκειά της. Μετά την αποτυχία ανταπόκρισης στο αρχικό φάρμακο, χορηγήθηκε η εναλλακτική αγωγή. Η δευτερογενής ανταπόκριση παρατηρήθηκε με ίση συχνότητα στις δύο ομάδες.

Για τους λόγους αυτούς, σε ορισμένες μελέτες έγινε προσπάθεια να αντικατασταθεί η αδριαμυκίνη από τη μιτοξαντρονή στα συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Στον πίνακα 12 φαίνονται τα αποτε-

λέσματα της συνδυασμένης χημειοθεραπείας με μιτοξαντρονή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ II ΜΕ ΜΙΤΟΞΑΝΤΡΟΝΗ (θεραπεία πρώτης γραμμής)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΣΧΗΜΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ | |
|-------------------------------------|--|-----------------|----------------------|----------|
| | | | ΠΑ(%) | ΠΑ+ΜΑ(%) |
| Bezwoza W.R. και συν. ²⁸ | Μιτοξαντρονή 12 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | 31 | 13 | 65 |
| Holmes F.A. και συν. ²⁹ | Μιτοξαντρονή 10 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 5-Φθοροουρακίλη 1000 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | 52 | 8 | 69 |
| Martoni A και συν. ³⁰ | Μιτοξαντρονή 10 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 5-Φθοροουρακίλη 500 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 3-4 εβδ. | 25 | 0 | 36 |

Ε.Φ.= Ενδοφλεβίως, ΠΑ= Πλήρης Ανταπόκριση, ΜΑ = Μερική Ανταπόκριση, Ημ= Ημέρα.

Το Portuguese Breast Cancer Cooperative Group πραγματοποίησε δύο μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η πρώτη εξ αυτών είναι μια μελέτη φάσης II στην οποία χορηγήθηκε συνδυασμός μιτοξαντρονής και κυκλοφωσφαμίδης ως θεραπείας πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού³¹. Στη δοκιμή αυτή σε 49 ασθενείς χορηγήθηκαν 10 mg/m² μιτοξαντρονής ενδοφλεβίως και 600 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως την 1η ημέρα. Οι θεραπείες επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες. Εκτιμήθηκαν 44 ασθενείς στις οποίες το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 64%, ενώ πιστοποιήθηκαν 5 πλήρεις ανταποκρίσεις και 23 μερικές. Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 9 μήνες. Όσον αφορά την τοξικότητα (3ου βαθμού) καταγράφηκαν τα ακόλουθα ποσοστά: ναυτία-έμετοι 5%, αλωπεκία 2%, καρδιακή τοξικότητα 2% και αιματολογική τοξικότητα 30%.

Η δεύτερη Πορτογαλική Δοκιμή αφορά μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II στην οποία έγινε σύγκριση του σχήματος FEC με ένα νέο σχήμα που περιείχε και μιτοξαντρον (nivantrone)(FNM) σε ασθενείς με προχωρημένο και/ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χημειοθεραπεία. Το θεραπευτικό πρόγραμμα στην ομάδα FEC ήταν: φθοριουρακίλη 750 mg/m² (μέγιστη δόση 1200 mg/m²) ΕΦ την 1η ημέρα, επιρουμπικίνη 50mg/m² ΕΦ την 1η ημέρα και κυκλοφωραμίδη 600mg/m² ΕΦ την 1η ημέρα. Το σχήμα επαναλαμβάνετο κάθε 3 εβδομάδες. Το FNM σχήμα περιελάμβανε φθοριουρακίλη 750 mg/m² (μέγιστη δόση 1200mg/m²) ΕΦ την 1η ημέρα nivantrone (μιτοξαντρον) 10 mg/m² ΕΦ την 1η ημέρα και μεθοτρεξάτη 35 mg/m² ΕΦ την 1η ημέρα, ενώ η επαναχορήγηση γινόταν κάθε 3 εβδομάδες. Το Δεκέμβριο του 1991 εκτιμήθηκαν 87 ασθενείς, 43 από την ομάδα FNM και 44 από την ομάδα FEC. Σύμφωνα με τα δεδομένα που αναγράφονται στον πίνακα 13, τα συνδυασμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα FNM και FEC φάνηκαν να είναι αποτελεσματικά και καλά ανεκτά ως θεραπείες πρώτης γραμμής του προχωρημένου και/ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης και την τοξικότητα. Παρά ταύτα το σχήμα FNM προκάλεσε λιγότερες περιπτώσεις αλωπεκίας σε σύγκριση με το σχήμα FEC.

Από τη Μονάδα Μαστού του Νοσοκομείου Royal Marsden δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα ενός νέου σχήματος MMM (μιτομυκίνη/μιτοξαντρον/μεθοτρεξάτη) και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένων δοκιμών με εκείνα των σχημάτων CMF και VAC. Τα συμπεράσματα των εν λόγω μελετών φαίνονται στους πίνακες 14 και 15³³.

Στη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε το σχήμα MMM με το CMF τα ποσοστά ανταπόκρισης, η διάρκεια της ανταπόκρισης, ο χρόνος για την πρόοδο της νόσου και η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια. Στις ασθενείς της ομάδας CMF παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα (50%) διάρροιας (όλων των βαθμών) σε σύγκριση με τις ασθενείς της ομάδας MMM (21%). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές όσον αφορά την τοξικότητα.

Κατά τη σύγκριση των σχημάτων MMM και VAC δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης, τη μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ή την επιβίωση. Η συχνότητα της νευροπάθειας, της αλωπεκίας, της ναυ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 13

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΙ/Η ΤΟΥ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ FNM ΚΑΙ FEC. ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ II.

| | FNM | FEC |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| Πλήρης ανταπόκριση | 8/43 (18.6%) | 7/44 (15.9%) |
| Μερική ανταπόκριση | 14/43 (32.6%) | 14/44 (31.8%) |
| Ποσοστό ανταπόκρισης | 22/43 (51.2%) | 21/44 (47.7%) |
| Διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) | 14.4 | 13.3 |
| Τοξικότητα (2ου & 3ου βαθμού): | | |
| Αλωπεκία | 3/43 (7.0%) | 12/44 (27.3%) |
| Ναυτία/έμετοι | 12/43 (27.9%) | 14/44 (31.8%) |
| Αιματολογική | 13/43 (30.2%) | 15/44 (34.1%) |
| Καρδιακή | 1/43 (2.3%) | 1/44 (2.3%) |

ΠΙΝΑΚΑΣ 14

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΤΟ ΝΕΟ ΣΧΗΜΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ MMM. ΜΕΛΕΤΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ROYAL MARSDEN: MMM ΕΝΑΝΤΙ CMF

| | MMM | CMF |
|--|---------|---|
| Μιτομυκίνη 8 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 6 εβδ. | | Κυκλοφωραμίδη 100 mg p.o., Ημ 1-14 Μεθοτρεξάτη 35 mg/m ² |
| Μιτοξαντρον 8 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 | | Ε.Φ., Ημ 1 & 8 Φθοριουρακίλη 1 g |
| Μεθοτρεξάτη 35 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | | Ε.Φ., Ημ 1 & 8 - επανάληψη ανά 4 εβδ. |
| Αριθμός ασθενών | 55 | 57 |
| Πλήρης ανταπόκριση | 4% | 4% |
| Ποσοστό ανταπόκρισης | 51% | 60% |
| Διάρκεια ανταπόκρισης | 7 μήνες | 7 μήνες |
| Τοξικότητα (3ου & 4ου βαθμού): | | |
| Αλωπεκία | 12% | 11% |
| Ναυτία/έμετοι | 19% | 10% |
| Βλεννογονιτίδα | 3% | 11% |
| Διάρροια | 3% | 11% |
| Λίθραγος | — | 3% |
| Λοίμωξη | 5% | 5% |
| Λευκοπενία | 43% | 35% |
| Θρομβοκυτταροπενία | 24% | 15% |

τίας και των εμέτων ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ασθενείς της ομάδας VAC, ενώ η αιματολογική τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα MMM.

Πρόσφατα μια ερευνητική ομάδα από την Ισπανία παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 15
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΤΟ ΝΕΟ
ΣΧΗΜΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ MMM. ΜΕΛΕΤΗ ΝΟΣΟ-
ΚΟΜΕΙΟΥ ROYAL MARSDEN: MMM ENANTI VAC

| | MMM | VAC |
|--------------------------------|--|--|
| | Μιτομυκίνη 7 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 6 εβδ. | Βινκριστίνη 14 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Ανθρακινίνη 30 mg/m ² Ημ 1 |
| | Μιτοξαντρονίδη 7 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 | Κυκλοφωσφαμίδη 400 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 |
| | Μεθοτρεξάτη 35 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | - επανάληψη ανά 3 εβδ. |
| Αριθμός ασθενών | 96 | 93 |
| Πλήρης ανταπόκριση | 6% | 6% |
| Ποσοστό ανταπόκρισης | 53% | 49% |
| Διάρκεια ανταπόκρισης | 10 μήνες | 11 μήνες |
| Τοξικότητα (3ου & 4ου βαθμού): | | |
| Αλωπεκία | 2% | 28% |
| Ναυτία/έμετοι | 11% | 17% |
| Βλεννογονιτίδα | 1% | 1% |
| Νευροπάθεια | — | 4% |
| Λευκοπενία | 14% | 4% |
| Θρομβοκυταροπενία | 7% | — |

νης μελέτης στην οποία συγκρίθηκαν τα σχήματα FEC (φθοριοουρακίλη 500 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1η και 8η, επιρουμπικίνη 30 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1η και 8η και κυκλοφωσφαμίδη 100 mg/m² από το στόμα τις ημέρες 1η έως 14η) και FNC (φθοριοουρακίλη 500 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1η και 8η, μιτοξαντρονίδη 6 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1η και 8η και κυκλοφωσφαμίδη 100 mg/m² από το στόμα τις ημέρες 1η έως 14η) χορηγούμενα ανά 4 εβδομάδες³⁴. Η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 61.6% στο σχήμα FEC και 44.4% στο σχήμα FNC (p=0.04). Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 450 ημέρες για την ομάδα FEC και 350 ημέρες για την ομάδα FNC (p=0.02). Ο μέσος χρόνος προσόδου της νόσου ήταν 357 ημέρες στην ομάδα FEC και 29 ημέρες στην ομάδα FNC (p=0.0004). Η συνολική επιβίωση έτεινε να είναι καλύτερη με το σχήμα FEC. Στο σχήμα FNC παρατηρήθηκε περισσότερη αιματολογική τοξικότητα σε σύγκριση με το FEC αλλά το τελευταίο προκάλεσε περισσότερες περιπτώσεις αλωπεκίας: 93% έναντι 70%.

Σχήματα που περιέχουν πλατίνη και ανάλογα πλατίνης

Πέραν της χρήσης της ως μονοθεραπείας η σισπλατίνη εκτιμήθηκε και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Σε μελέτες φάσης II με συνδυασμούς σισπλατίνης + ετοποσίδης και σισπλατίνης + 5-φθοριοουρακίλης, σε ασθενείς οι οποίες είχαν ήδη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, φάνηκε μια μέτρια δραστηριότητα με ποσοστά ανταπόκρισης κυμαινόμενα από 20% έως 30%¹³. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται και με άλλους συνδυασμούς φαρμάκων σε ασθενείς οι οποίες εμφανίζουν αντοχή στα αρχικά θεραπευτικά σχήματα χημειοθεραπείας.

Εχουν γίνει αρκετές μελέτες προκειμένου να εκτιμηθούν οι συνδυασμοί με βάση τη σισπλατίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής (πίνακας 16).

Κατά τα τελευταία χρόνια έγιναν αρκετές μελέτες φάσης III στις οποίες το σχήμα με βάση τη σισπλατίνη συγκρίθηκε με ένα πλέον τυποποιημένο σχήμα. Στον πίνακα 17 φαίνονται ορισμένες από τις εν λόγω μελέτες, σύμφωνα με τα δεδομένα που ανασκόπησε ο G.W. Sledge Jr¹³. Σε μερικές απ'αυτές φαίνεται να πλεονεκτούν τα σχήματα με βάση τη σισπλατίνη σε σύγκριση με τα κλασσικά σχήματα όσον αφορά τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης, αλλά σε καμιά δεν διαπιστώθηκε υπεροχή ως προς τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα αναφορικά με τη σχέση της δόσης της καρμποπλατίνης ή της έντασης της δόσης και της ανταπόκρισης των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Εάν υποθεθεί ότι όντως υπάρχει μια τέτοια σχέση σε περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου του μαστού, ίσως καταστεί αναγκαίο να υπερκερασθεί ή να παρακαμφθεί η μυελοτοξικότητα που περιορίζει τη δόση της καρμποπλατίνης προκειμένου να επιτευχθούν ποσοστά ανταπόκρισης παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται όταν η σισπλατίνη χορηγείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Σχήματα με ταξόλη

Ο Holmes ανακοίνωσε πρόσφατα³⁵ τα δεδομένα 3 μελετών φάσης I που βρίσκονται υπό εξέλιξη στις Ηνωμένες Πολιτείες και στις οποίες χορηγείται ταξόλη σε συνδυασμό με αδριαμυκίνη σε ασθενείς που δεν

ΠΙΝΑΚΑΣ 16

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τον G.W. Sledge¹³)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΣΧΗΜΑ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (%) |
|-----------------------------------|------|---|-----------------------------|
| Cocconi και συν. | 1988 | Σισπλατίνη 100 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Ετοποσίδη 100 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1-3 - επανάληψη ανά 3 εβδ. | 63 |
| Kolaric και συν. | 1989 | Σισπλατίνη 30 mg/m ² 67 Ε.Φ., Ημ 1,3,5 Δοξορουμπικίνη 40 mg/m ² Ε.Φ., Ημ 1 Κυκλοφωσφαμίδη 200 mg/m ² Ημ 1,3,5 - επανάληψη ανά 4 εβδ. | 67 |
| Fernandez- Hidalgo και συν. | 1989 | Σισπλατίνη 15 mg/m ² /ημέρα σε συνεχή έγχυση X 5 5-Fu 1000 mg/m ² /ημέρα σε συνεχή έγχυση X 5 | 61 |

είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Στο M.D. Anderson Cancer Center διάφορες αυξημένες δόσεις ταξόλης σε συνδυασμό με σταθερή δόση αδριαμικίνης προκάλεσαν μια πλήρη ύφεση και 7 μερικές σε σύνολο 10 ασθενών. Οι τοξικές επιδράσεις που περιόριζαν τη δόση αφορούσαν την πρόκληση στοματίτιδας και πυρετού με ουδετεροπενία. Η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) της ταξόλης ήταν 125 mg/m² και της αδριαμικίνης 48 mg/m². Διερευνήθηκε επίσης και η ανάστροφη χορήγηση (πρώτα αδριαμικίνη και εν συνεχεία ταξόλη) προκειμένου να εκτιμηθεί η τοξικότητα που εξαρτάται από το σχήμα. Η ΜΑΔ της εν λόγω αναστροφής ήταν 60 mg/m² για την αδριαμικίνη και 150 mg/m² για την ταξόλη. Η τοξικότητα που περιόριζε τη δόση αφορούσε την πρόκληση πυρετού με ουδετεροπενία. Σε μια μελέτη του NCI χορηγήθηκαν τα φάρμακα ταξόλη και αδριαμικίνη εντός 72 ωρών και οι δόσεις κάθε φαρμάκου αυξήθηκαν με αποτέλεσμα να καταγραφούν δύο διαφορετικές ΜΑΔ: ταξόλη /αδριαμικίνη 160/75 και 180/60 mg/m². Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις ήταν: 6% πλήρης ανταπόκριση και

ΠΙΝΑΚΑΣ 17

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΟΥ ΣΥΓΚΡΙΝΟΥΝ ΤΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΠΛΑΤΙΝΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΛΑΣΣΙΚΟΥΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (τροποποιημένος από τον G.W. Sledge¹³)

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΣΧΗΜΑΤΑ | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (%) | ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ |
|------------------|------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| Creagan και συν. | 1984 | CFPr CAP | 46 49 | ΜΣ |
| Kolaric και συν. | 1984 | CMFVPrI CAP | 42 75 | ΜΣ |
| Cocconi και συν. | 1988 | CMF PE | 48 63 | ΜΣ |
| Kolaric και συν. | 1989 | FAC CAP | 41 67 | ΜΣ |

C=κυκλοφωσφαμίδη, F=5-FU, Pr=πρεδνιζόνη, A=αδριαμικίνη, P=σιςπλατίνη, V=βινκριστίνη, PrI=πρεδνιζολόνη, M=μεθοτρεξάτη, E=ετοποσίδη, ΜΣ=μη σημαντική διαφορά.

56% μερική, ενώ οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν περιοριστικές για τη δόση των φαρμάκων. Η εξάρτηση από το σχήμα μελετήθηκε και σε μια μελέτη του Πανεπιστημίου της Indiana, στην οποία η σειρά των φαρμάκων άλλαξε για να γίνει σύγκριση μεταξύ τους και έναντι των ασθενών. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν αύξηση των περιπτώσεων βλεννογονίτιδας στις περιπτώσεις που η ταξόλη χορηγήθηκε πριν από την αδριαμικίνη. Προέκυψε το συμπέρασμα ότι πρόκειται για ενεργό συνδυασμό και ότι η βλεννογονίτιδα που προκαλείται από το σχήμα θεραπείας μπορεί να αποφευχθεί όταν η αδριαμικίνη χορηγείται πρώτη. Η καταστολή του μυελού περιορίζει τη δόση ακόμη και με τον παράγοντα που διεγείρει τον αποκισμό των κοκκιοκυττάρων, ενώ μετά από αρκετές θεραπείες εκδηλώνεται θρομβοκυτταροπενία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Brincker H:** Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol*, 27 : 729-732, 1988.
2. **Rubens R D:** Breast cancer. In : *Cancer Chemotherapy*. Editor : H M Pinedo, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, pp. 376-411, 1979.
3. **Bonadonna G:** Cancer of the breast. In *Handbook of Medical Oncology*. Editor: G. Bonadonna and G. Robustelli Della Cuna, Masson, Milano-Parigi-Barcellona-Mexico, pp. 421-432, 1988.
4. **Jones S E:** Breast cancer. In: *Current concepts in the use of doxorubicin chemotherapy*. Editor S E Jones, Farmitalia Carlo Erba, Milano, pp. 23-35, 1982.
5. **Chlebowski R T, Paroly W S, Pugh R P et al:** Adriamycin given as a weekly schedule without a loading course: Clinically effective with reduced incidence of cardiotoxicity, *Cancer Treat Rep*, 64 : 47-51, 1980.
6. **Hurteloup P, Cappellaire P, Armand J P et al:** Phase II Clinical evaluation of 4-Epi-doxorubicin. *Cancer Treat Rep*, 67 : 337-341, 1983.
7. **Hayat M, Ostronoff M and Ibrahim A:** Epirubicin in breast cancer. In: *Advances in Clinical Oncology, Update on Epirubicin*. Editor G. Robustelli della Cuna and G. Bonadonna. Edimes, Pavia, pp. 49-63, 1989.
8. **Arcamone F, Bernardi L, Giardini P et al:** Synthesis and antitumor activity of 4-demethoxydaunorubicin, 4-demethoxy-7-9-diepidaunorubicin and their anomers. *Cancer Treat Rep*, 60:829-834, 1976.
9. **Hurteloup P, Armand J P, Schneider M et al.:** Phase II trial of idarubicin (4-Demethoxydaunorubicin) in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25:423-428, 1989.
10. **Murdock K C, Child R G, Fabio P F et al.:** Antitumor agents: I. 1,4-bis [(amino-alkyl)amino]-9, 10-anthracenediones. *J Med Chem*, 22:1024-1030, 1979.
11. **Dalton W S and Alberts D S. :** Pharmacokinetics of Mitoxantrone. In: *The role of mitoxantrone in malignant diseases*. Editor H.T. Mouridsen and Z.A. Arlin, PharmaLibri, Chicago, Morristown, Tokyo, Zurich, Copenhagen, Goteborg, Sydney, pp. 5-18, 1987.
12. **Sledge G W Jr and Roth B. :** Cisplatin in the management of breast cancer. *Semin Oncology*, 16:110-115, 1989.
13. **Sledge G W. Jr :** Cisplatin and platin analogues in breast cancer. *Semin Oncology*, 19:78-82, 1992.
14. **Vermorken J B, Gundersen S. Clavel M et al. :** Randomized phase II trial of iproplatin and carboplatin in advanced breast cancer. *Ann Oncology*, 4:303-306, 1993.
15. **Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T et al.:** Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy, *J Clin Oncol*, 11:1245-1252, 1993.
16. **Garcia-Conde J, Lluch A, Martin M et al.:** Phase II trial of weekly vinorelbine in first-line advanced breast cancer. *Ann Oncology*, 5:854-857, 1994.
17. **Carter S K. :** Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. VI. Adenocarcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev*, 3:141-171, 1976.
18. **Hansen R, Quebbeman E, Beatty P et al. :** Continuous 5-fluorouracil infusion in refractory carcinoma of the breast, *Breast Cancer Res Treat*, 10:145-149, 1987.
19. **Machover D, Schwarzenberg L and Goldschmidt E.:** Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-FU combined with high-dose folinic acid: a pilot study, *Cancer Treat Report*, 66:1803-1807, 1982.

20. **Zola P, Bergamino T, Katsaros D, et al.** : Phase II Trial with 5-Fluorouracil and high-dose folinic acid, using new sequential dosing schedule, in pretreated advanced breast cancer patients, *Eur J Gynaec Oncol*, 13: 527-532, 1992.
21. **Holmes F A, Valero V, Walters R S et al.** : The M.D. Anderson Cancer Center experience with Taxol in metastatic breast cancer. *Monogr Natl Cancer. Inst*, 15:161-169, 1993.
22. **Seidman A D.**: Single-agent use Taxol (Paclitaxel) in breast cancer. *Ann Oncology*, 5 (Suppl 6): 517-522, 1994.
23. **Harris J R, Morrow M and Bonadona G.** : Cancer of the breast. In: *Cancer-Principles & Practice of Oncology*, Editor V.T. De Vita, S. Hellman and S.A. Rosenberg, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 1264-1332, 1993.
24. **De Oliveira C F, Rosa F and Gervasio H.**: Ensaio terapêutico com citostaticos no cancro disseminado da mama. *O Médico*, 98:288-295, 1981.
25. **French Epirubicin Study Group** : A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, Fluorouracil and either Doxorubicin or Epirubicin, *J Clin Oncol*, 6:679-683, 1988.
26. **Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin** : Phase III randomized study of Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide vs Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in advanced breast cancer: An Italian Multicentre Trial, *J Clin Oncol*, 6 : 976-980, 1988.
27. **Neidhart J A and Roach R W.** : A randomized study of mitoxantrone and adriamycin in breast cancer patients failing primary therapy. *Proc Am Soc.Clin Oncol*, 1:86, 1982.
28. **Bezwoda W R and Hesdorffer C.** : The Use of mitoxantrone plus cyclophosphamide as first-line treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*, 58: 1621-1624, 1986.
29. **Holmes F A, Hwee-Yong Y, Esparza L et al.** : Mitoxantrone, Cyclophosphamide and Fluorouracil in metastatic breast cancer unresponsive to hormonal therapy. *Cancer*, 59: 1992-1999, 1987.
30. **Martoni A, Rani P, Canova N et al.**: Combination chemotherapy with mitoxantrone, Fluorouracil and Cyclophosphamide in advanced breast cancer. *New Trends Ther Leuk Lymph*, 3: 65-72, 1988.
31. **Gervasio H, Guimaraes dos Santos J, Abraül E, et al.** : Ensaio clinico fase II com Mitoxantrone e Ciclofosfamida no carcinoma avancado da mama, *O Médico*, 177:402-405, 1987.
32. **De Oliveira C F, Brandao T, Gervacio H, et al.**: Treatment of advanced and/or recurrent breast cancer with 5-Fluorouracil (F) + Novantrone (N) + Methotrexate (M), (FNM), "versus" 5-Fluorouracil (F) + 4- Epirubicin (E) + Cyclophosphamide (C), (FEC), A randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 11:72,-1992.
33. **Smith I E and Powles T J.** : MMM (Mitomycin/ Mitoxantrone/Methotrexate) : An effective new regimen in the treatment of metastatic breast cancer, *Oncology*, 50 (Suppl 1):9-15, 1993.
34. **Esteban E, Lacave A-J, Fernandez J M et al.** : Phase III trial of Cyclophosphamide + Epirubicin + Fluorouracil (CEF) "versus" Cyclophosphamide + Mitoxantrone + Fluorouracil (CNF) in women with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 5 (suppl. 8): 26, 1994.
35. **Holmes F A.**: Combination chemotherapy with Taxol (paclitaxel) in metastatic breast cancer, *Annals of Oncology*, 5 (suppl 6):523-527, 1994.