

Chemioterapia locoregionale nel carcinoma mammario localmente avanzato o recidivato in pazienti pretrattate: report di tre casi clinici

Vengono descritti due casi di recidiva toracica di tumore mammario ed un caso di neoplasia localmente avanzata che sono stati trattati con chemioterapia locoregionale dopo progressione con chemioterapia sistemica. Il trattamento locoregionale è stato infuso mediante accesso percutaneo con posizionamento della punta del catetere a livello dell'arteria mammaria o della succlavia. Il catetere è stato rimosso dopo ogni ciclo. Il protocollo somministrato comprendeva: epirubicina 30 mg/m², mitomicina-C 7 mg/m² e 5-fluorouracile 1000 mg. È stato somministrato un massimo di tre cicli per lato. La tolleranza è stata buona. Tutti e tre i casi hanno risposto e due sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica radicale. La chemioterapia intra-arteriosa nel carcinoma mammario rimane una metodica di impiego inusuale nella cura della malattia a diffusione locale. Tuttavia in pazienti selezionati può rappresentare una ulteriore opzione terapeutica.

Intra-arterial chemotherapy for pretreated recurrent or locally advanced breast cancer: Report on three clinical cases.

Summary

This report concerns the use of intra-arterial chemotherapy in two cases of locally recurrent and one case of locally advanced breast cancer, all systemically pretreated. Locoregional chemotherapy was delivered via percutaneous access. The catheter tip was placed into the origin of the internal mammary artery or into the subclavian artery, and was removed after each treatment cycle. The schedule of chemotherapy was: Epirubicin 30 mg/m², Mitomycin 7 mg/m² and 5-fluorouracil 1000 mg. A maximum of three cycles bilaterally was administered and treatment was well tolerated. All three cases responded to intra-arterial chemotherapy, and two subsequently underwent complete surgical resection. Intra-arterial chemotherapy for breast cancer is an uncommon approach to the treatment of local disease. Nevertheless, in selected cases it could be a more effective therapeutic option for patients with systemic chemotherapy-resistant disease.

Milandri C, Giampalma E, Calzolari F, et al. Intra-arterial chemotherapy for pretreated recurrent or locally advanced breast cancer: Report on three clinical cases. *Trends Med* 2003; 3(4):297-301.

© 2003 Pharma Project Group srl

Carlo Milandri¹, Emanuela Giampalma², Filippo Calzolari², Laura Ridolfi¹, Alessandro Passardi¹, Secondo Folli³, Giorgio Verdecchia⁴ e Rita Golfieri²

1: Unità Operativa di Oncologia Medica; 2: Unità Operativa di Radiologia, Ospedale 'Pierantoni' - Forlì.; 3: Unità Operativa di Chirurgia Toracica; 4: Unità Operativa di Chirurgia Generale II Ospedale 'Morgagni' - Forlì

Key words:

**breast cancer
intra-arterial chemotherapy**

Ricevuto il 20-03-2003
Accettato il 13-06-2003



Carlo Milandri

Unità Operativa di Oncologia Medica
Ospedale 'Pierantoni'
via Forlanini 34, 47100 Forlì.
Tel +39-0543-731737; Fax +39-0543-731736
e-mail: segronco@ausl.fo.it

Introduzione

La resistenza alla chemioterapia è la causa principale del fallimento della terapia antitumorale. Nel carcinoma mammario localmente avanzato l'impiego della chemioterapia primaria (o neoadiuvante) sistemica ha come scopi: indurre o migliorare l'operabilità, mantenere un controllo locale e ridurre il rischio di micrometastasi¹. Essa determina nei regimi a base di antracicline delle percentuali di risposta del 80-90% con presenza di remissione completa nel 20-50% dei casi². La chemioterapia neoadiuvante viene poi completata dall'intervento chirurgico e può essere combinata con la radioterapia. Anche l'impiego della ormonoterapia primaria nelle pazienti in menopausa e con recettori positivi può risultare utile³. Una terapia sistemica adiuvante (post-chirurgica) può poi essere effettuata a completamento del

trattamento^{4,5}. Nel caso di ripresa locale di malattia dopo l'intervento chirurgico sul tumore primitivo, un ulteriore intervento e la radioterapia sono la prima scelta. Tuttavia se queste non possono essere impiegate si ricorre a trattamenti medici sistemici (ormonali e/o chemioterapici). Generalmente l'ormonoterapia è utilizzata nelle pazienti con recettori positivi ed assenza di importante coinvolgimento viscerale². Si ricorre invece alla chemioterapia in presenza di coinvolgimento viscerale importante o, anche, in caso di un breve intervallo libero da malattia dopo l'intervento primario. I regimi più impiegati in prima linea comprendono usualmente le antracicline ed i taxani, con percentuali di risposta obiettiva in prima linea del 60-80%⁶. Sono disponibili anche altre molecole come la vinorelbina, la capecitabina ed un anticorpo monoclonale, il trastuzumab,

da impiegarsi nelle pazienti con alta espressione del recettore HER-2/neu⁷.

In questo panorama può inserirsi anche la chemioterapia intra-arteriosa nel caso in cui si sia in presenza di una malattia localizzata alla parete toracica. Il razionale di questo trattamento si basa sulla ipotesi che la somministrazione del chemioterapico nell'arteria afferente alla sede del tumore determini una più elevata esposizione delle cellule tumorali al farmaco. Pochi dati in merito sono riportati in letteratura e riguardano, generalmente, la prima linea con obiettivo neoadiuvante⁸⁻¹⁰. I casi riportati, sono stati attuati, in presenza di malattia locale, nel tentativo di superare la resistenza del tumore alla chemioterapia sistemica, aumentando l'esposizione della neoplasia al trattamento mediante la somministrazione dei farmaci per via arteriosa.

Tabella 1. Caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle pazienti studiate.

| Pazienti | A | B | C |
|--|--|--|------------------------------------|
| Caratteristiche cliniche | | | |
| Età | 56 | 55 | 52 |
| Progresso intervento sul primitivo | Quadrantectomia supero esterna sin + linfoadenectomia ascellare (5 aa prima) | Quadrantectomia dx e linfoadenectomia ascellare (16 aa prima) | No |
| Stadio | T2N0M0 | Non disponibile | T4N2M0 |
| Istotipo | Carcinoma midollare infiltrante | Carcinoma duttale infiltrante | Carcinoma indifferenziato |
| RE e RPg | Negativi | Non disponibile | Non noti |
| Indice di proliferazione | Alto | Non disponibile | Non noti |
| HER-2/neu | Negativo | Negativo | Non noti |
| Terapia adiuvante | CMF e radioterapia | CMF + adriamicina e radioterapia | - |
| Intervallo libero | 3 anni | 4 anni | - |
| Sede recidiva | Sottoclaveare sin | Mammella dx e parete toracica bilaterale | Mammella sin (T4) |
| Altre sedi concomitanti | Polmone | Linfonodi sovraclaveari dx | Linfonodi ascellari sin |
| Segni/sintomi concomitanti | Assenti | Edema braccio dx | Sanguinamento mammario |
| Terapia alla recidiva | 2 linee di chemioterapia sistemica, 1 linea ormonale; radioterapia | 3 linee di chemioterapia sistemica, 2 linee ormonali; radioterapia | 1 linea di chemioterapia sistemica |
| Risposta all'ultimo trattamento | RC polmonare; P sottoclaveare | P parete toracica | P mammaria |
| <p><i>Legenda:</i> RE: recettori per gli estrogeni; RPg: recettori per i progestinici; HER-2/neu: recettore per una proteina con attività tirosina-chinasi, appartenente alla famiglia degli 'epidermal growth factor'; CMF: ciclofosfamide, methotrexate, 5fluorouracile; RC: remissione completa; P: progressione.</p> | | | |

Materiali e metodi

Pazienti

Tre donne affette da carcinoma mammario: due con recidiva a livello della parete toracica ed una con malattia all'esordio coinvolgente tutta la mammella, con presenza di ulcerazioni ed adesione ai tessuti profondi. Tutte le pazienti avevano effettuato almeno un trattamento chemioterapico sistemico con il quale erano andate in progressione locale. Le caratteristiche della pazienti sono riportate in tabella 1.

Per la paziente A vi era stata una remissione completa di malattia a livello polmonare con un inibitore della aromatasi, ma una progressione del nodulo sottoclaveare, come se si trattasse di una sede 'santuario'.

Metodi

La chemioterapia locoregionale è stata somministrata secondo la tecnica di Seldinger con accesso transfemorale o transbrachiale e posizionamento della punta del catetere a livello della arteria succlavia, possibilmente all'origine della arteria mammaria interna. L'obiettivo era quello di perforare la parete toracica (arteria mammaria interna e succlavia) e, talora anche la regione ascellare (arteria succlavia)⁸. Nel caso in cui fosse stata eseguita la perfusione della sola arteria succlavia era prevista l'applicazione di un manicotto a livello della radice del braccio in modo da evitare la dispersione dei farmaci.

A secondo del tipo di accesso, brachiale o femorale, sono stati utilizzati, rispettivamente, cateteri di 4 o 5 French di calibro. Il catetere è stato rimosso dopo ogni infusione.

Il protocollo terapeutico era il seguente: epirubicina 30 mg/m², mitomicina-C 7 mg/m², 5-fluorouracile 1000 mg. I farmaci sono stati diluiti in 50 cc di soluzione fisiologica ed infusi ognuno in 10 minuti. Alla fine dell'infusione si sono somministrati localmente 100 mg di idrocortisone in modo da ridurre l'irritazione della cute sovrastante

la sede trattata. Il ciclo è stato ripetuto ogni 15-21 giorni.

Prima del trattamento è stato somministrato un antiemetico HT3 antagonista. Al termine della chemioterapia si è fatta seguire una idratazione sistemica di circa 1000 cc.

Sono stati previsti un massimo di 3 cicli. In caso di malattia coinvolgente entrambi gli emitoraci si erano ipotizzati, se necessari, 3 cicli per ogni lato.

Risultati

Sono stati effettuati un totale di 12 cicli suddivisi secondo quanto riportato in riportato in tabella 2. Non vi sono state complicanze dovute all'accesso vascolare. Relativamente al trattamento sono stati riscontrati: eritema cutaneo di media intensità nell'emitorace trattato in tutti e 3 i casi già dopo il primo ciclo; neutropenia di grado WHO 1 in 1 ciclo; nausea/vomito grado WHO III in 1 ciclo; diarrea WHO grado I in 1 ciclo; alopecia non valutabile in quanto già presente di grado 4 per pregressi trattamenti.

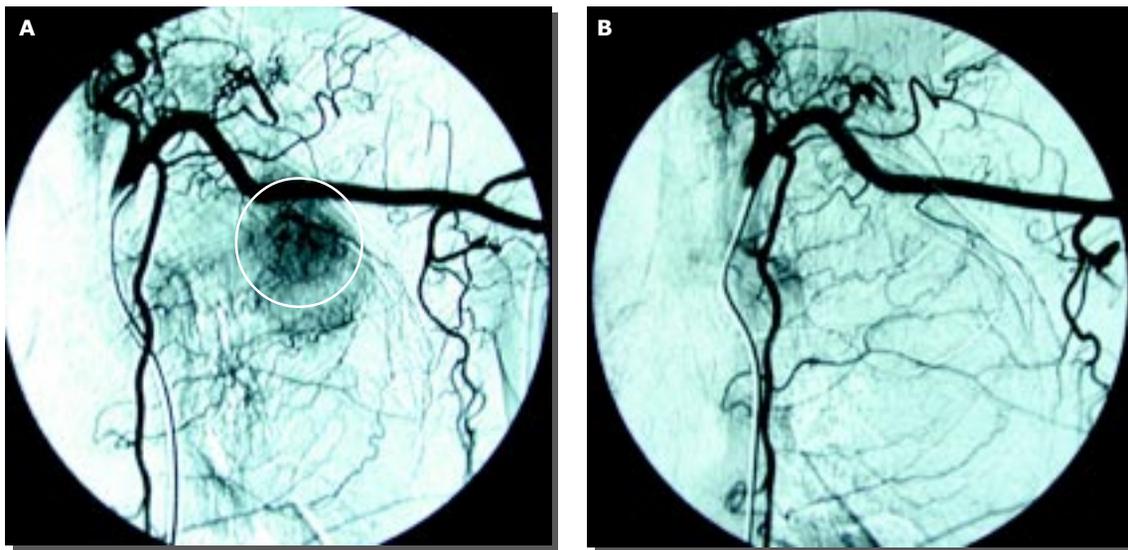
La paziente A ha presentato una remissione parziale (figure 1 e 2) ed è stata successivamente sottoposta ad intervento di asportazione del pacchetto linfonodale sottoclaveare in blocco comprensivo di tessuto muscolare infiltrato e resezione del tratto di vena succlavia infiltrata; la paziente B ha avuto una riduzione delle lesioni cutanee con scomparsa dell'edema al braccio destro e remissione parziale delle linfadenomegalie sovraclavari destre. La paziente C ha ottenuto una riduzione della massa tumorale, con miglioramento delle lesioni ulcerate (tendenti alla cicatrizzazione) e, soprattutto, con una mobilizzazione rispetto ai piani piani profondi, che ha permesso di effettuare l'intervento di mastectomia e linfodectomia ascellare.

Le caratteristiche anatomo-patologiche delle due pazienti operate sono risultate: A: istotipo: carcinoma scarsamente differenziato; C: istotipo carcinoma duttale infiltrante, 2 linfonodi ascellari

Tabella 2. Ripartizione dei cicli per paziente e tipo di accesso vascolare.

| Paziente | A | B | C |
|---------------------|---------------------|--|--------------------------------------|
| Dati | | | |
| Accesso arterioso | Femorale dx | Femorale dx e brachiale sin | Femorale dx |
| Sede punta catetere | Mammaria interna dx | Mammaria interna dx e mammaria interna sin | Mammaria interna (arterie muscolari) |
| N° cicli | 3 | 3 dx e 3 sin | 3 |

Figura 1. Angiografia pre (1a) e post (1b) chemioterapia locoregionale: nodulo metastatico sottoclaveare sinistro, si nota la riduzione della neovascolarizzazione dopo il trattamento (paziente A).



positivi; RE e RPg positivi, HER-2/neu negativo, indice di proliferazione elevato. Attualmente le pazienti A e C stanno rispettivamente effettuando terapia con un inibitore dell'aromatasi e CMF (ciclofosfamide, methotrexate e 5fluorouracile) adiuvante più radioterapia e sono libere da recidiva a 15 e 4 mesi dall'intervento.

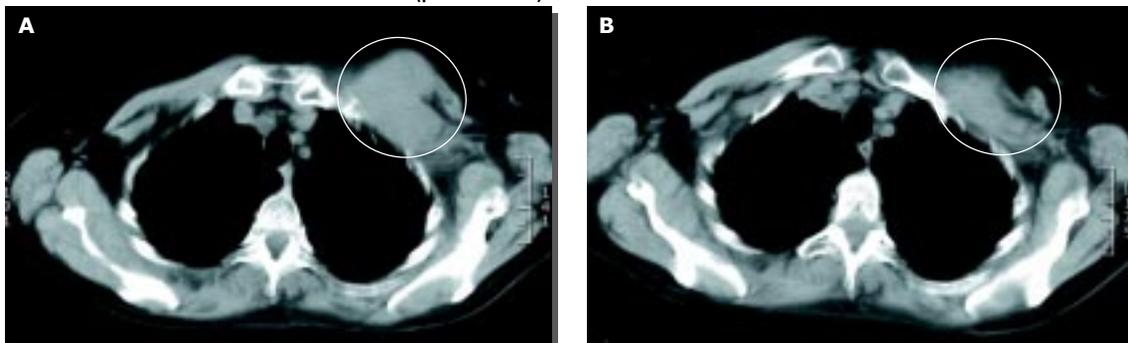
La paziente B ha appena terminato il trattamento locoregionale ed è previsto un consolidamento con terapia medica sistemica.

Discussione

La chemioterapia locoregionale può rappresentare un'alternativa terapeutica alla somministrazione sistemica dei farmaci antitumorali nel caso di malattia localizzata a livello della parete toracica. L'ipotesi dell'impiego degli antitumorali per via

intra-arteriosa si basa sulla possibilità che essa aumenti l'esposizione al farmaco delle cellule tumorali quando questo viene infuso attraverso l'arteria che afferisce direttamente alla sede in cui è localizzato il tumore¹¹. In effetti la chemioterapia intra-arteriosa ha un impatto significativo nel determinare un 'downstaging' nel cancro mammario localmente avanzato¹². Dati sull'efficacia delle antracicline somministrate localmente riportano evidenza di una risposta istologica nel 57% dei casi¹³. Tassi di risposta superiori e migliore tolleranza sono segnalati nel caso di impiego della chemioterapia intra-arteriosa rispetto alla sistemica, quando somministrate alle stesse dosi¹². In letteratura piccoli studi di fase II con polichemioterapia locoregionale⁸⁻¹⁴ hanno riportato tassi di risposta oggettiva variabili dal 60% fino a quasi il 100% in pazienti non pretrattate con malattia lo-

Figura 2. TC pre (2a) e post (2b) chemioterapia locoregionale: si nota la riduzione delle dimensioni della metastasi sottoclaveare sinistra (paziente A).



calmente avanzata o recidivata. In genere gli stadi IIIB rispondevano meglio rispetto alle recidive.

In particolare, il protocollo qui utilizzato per questi 3 casi era già stato inizialmente presentato da Cantore e coll. nel 1993¹¹ e successivamente aggiornato nel 1997⁸, ma non veniva fatta menzione, nei casi trattati di una eventuale prima linea di chemioterapia sistemica. Il fatto che vi sia stata una risposta in pazienti pretrattate, anche con antracicline, pare un'ulteriore conferma del fatto che la chemioterapia locoregionale possa determinare un'aumento della esposizione al farmaco e quindi superare, almeno in parte, le resistenze cellulari. Infine, la possibilità di disporre di protocollo di terapia che non implichi una infusione protratta di farmaco rende non necessario l'impianto di un port-a-cath. Questo, vista la semplicità della manovra di posizionamento (e rimozione) del catetere arterioso dopo ogni ciclo di terapia e la buona tolleranza alla procedura, fa sì

che tale metodica possa essere effettuata presso qualunque struttura dotata di un servizio di radiologia interventistica. Inoltre, quando si effettua l'accesso brachiale è possibile trattare la paziente in regime di Day-Hospital, aumentando ulteriormente la 'compliance' al trattamento.

Conclusione

La presente segnalazione pone l'attenzione sulla possibilità di trattare i tumori mammari localmente avanzati o recidivati, non rispondenti alla terapia sistemica, con la chemioterapia intra-arteriosa. Tuttavia quale possa essere il reale impatto della chemioterapia locoregionale sulla prognosi delle pazienti affette da cancro mammario dovrà essere adeguatamente indagato in studi di fase III. Al momento la chemioterapia sistemica è da ritenersi di prima scelta, non solo per il controllo locale della malattia, ma anche per quello delle micro-metastasi a distanza. **TM**

Bibliografia

1. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative Therapy in Breast Cancer: Lessons from the Treatment of Locally Advanced Disease. *The Oncologist* 2002; 7:239-245.
2. Jardines L, Haffty BG, Doroshow JH, et al. Stages III and IV breast cancer. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ and Wagman LD (eds), *Cancer Management: a multidisciplinary approach*, 2001.
3. Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart-Cussac A, et al. A randomized double-blind multicenter study of preoperative tamoxifen versus Femara (letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast-conserving surgery. Correlation of clinical response with tumor expression and proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64:29a.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-942.
6. Amadori D, Frassinetti GL, Zoli W, et al. Doxorubicin and paclitaxel (sequential combination) in the treatment of advanced breast cancer. *Oncology* 1997; 11 (Suppl 3):30-33.
7. Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? *Oncology* 2002; 63 (Suppl 1):39-46.
8. Morandi C, Colopi S, Cantore M, et al. La chemioterapia intraarteriosa nella neoplasia mammaria localmente avanzata o recidiva. *Radiol Med* 1996; 92:101-104.
9. Koyama H, Nishizawa Y, Wada T, et al. Intra-arterial chemotherapy as induction therapy in multidisciplinary treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1985; 56:725-729.
10. Stephens FO. Intra-arterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. *Cancer* 1990; 66:645-650.
11. Cantore M, Firentini G, Aitini E, et al. Primary intra-arterial chemotherapy for locally advanced and recurrent breast cancer. A phase II study. *Regg Cancer Treat* 1993; 2:106-109.
12. Tokura H, Ikeda T, Kitajima M. Intra-arterial infusion chemotherapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29:176-181.
13. Yayoi E, Furukawa J, Takatsuka Y, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer-doxorubicin versus epirubicin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19 (Suppl 10):1621-1624.
14. Gorich J, Tomczak R, Gabelmann A, et al. Intra-arterial chemotherapy in cases of breast cancer. *Radio-logie* 1999; 39:790-794.

