

© Коллектив авторов, 1993 УДК 618.19-006.6-085.2/.3 новантрон

М.Р. Личиницер, Т.А. Нахалова, Г.В. Вышинская, А.М. Гарин

Опыт применения новантрона при раке молочной железы

Отделение клинической фармакологии

Новантрон (митозантрон) является синтетическим антрацендином и представляет новый класс противоопухолевых лекарств. Новантрон блокирует нуклеиновые кислоты в опухолевых клетках не только, подобно антрациклам, за счет интеркаляции с ДНК, но и путем электростатического связывания. Этим объясняется частично отсутствие перекрестной резистентности с адриамицином, что подтверждено в экспериментах с устойчивым штаммом лейкоза Р-388. Установлены также особенности спектра противоопухолевой активности новантрона и его некоторые различия по сравнению с адриамицином (лейкоз L-1210, меланома В-16, рак толстой кишки) [26].

В экспериментах выявлен синергизм новантрона с тиофосфамидом (L-1210), 5-фторурацилом, винкристином, дакарбазином (аденокарцинома толстой кишки, молочный железы) [17, 23, 26, 27].

Меньшая токсичность новантрона была продемонстрирована при клиническом анализе его побочных эффектов. Новантрон редко по сравнению с адриамицином вызывает выпадение волос, мукозиты, тошноту и рвоту. Дополнительным преимуществом новантрона является значительно менее выраженная кардиотоксичность [6, 13, 36, 37].

В течение I фазы изучения новантрона был разработан режим однократного введения 1 раз в 3-4 нед в дозе 12-15 мг/м² у взрослых и 18-20 мг/м² у детей [41, 43]. При этом отмечена гранулоцитопения различной степени у 50-75% больных со средним временем максимального снижения 7-9 дней и восстановлением к 19-22-му дню. 5-15% больных имеют умеренную тромбоцитопению с быстрым восстановлением, совсем редко мукозит, тошноту, рвоту, выпадение волос. Разработан также режим еженедельного введения новантрона по 5-6 мг/м² в 1,8 и 15-й дни. Другие режимы применения новантрона: по 4 мг/м² в течение 3 дней и по 2,6-4 мг/м² в течение 5 дней. Характеристика побочных эффектов была сходной [18, 24, 40].

Установлена лечебная эффективность новантрона при использовании в качестве первой линии химиотерапии самостоятельно и в составе лекарственных комбинаций при раке молочной железы.

При введении новантрона (14 мг/м² каждые 3 нед) 27 больным частота полной и частичной ремиссии составила 35%, длительной стабилизации — 47% [38]. В аналогичном исследовании у 16 больных объективный эффект получен в 43% случаев [39]. 132 больных ле-

М.Р.Личинитсер, Т.А.Нахалова, Г.В.Вышинская, А.М.Гарин

Experience of Therapy with Novantrone in Breast Cancer Patients

Research Institute of Clinical Oncology

Novantrone (Mitozantrone) is a synthetic anthracenedione, it belongs to a new class of antitumor drugs. Novantrone blocks nucleic acids in tumor cells both by intercalation with DNA (like anthracyclines) and by electrostatic binding. This accounts for partial absence of cross resistance with adriamycin, which has been proved in experiments on resistant strains of leukemia P-388. The spectrum of novantrone antitumor activity is found to possess some peculiar features and distinctions as compared to adriamycin (leukemia L1210, melanoma B-16, colonic cancer [26]. Synergism of novantrone with thiophosphamide (L1210), 5-fluorouracil, vincristine, dacarbazine (colonic and breast adenocarcinomas) has been discovered in experimental systems [17, 23, 26, 27].

Novantrone is clinically proved to be less toxic. The drug causes alopecia, mucositis, nausea and vomiting less frequently than adriamycin. Another advantage of novantrone is its significantly lower cardiotoxicity [6, 13, 40, 41].

As a result of phase I clinical trial a regimen of novantrone administration has been worked out consisting of a single dose of 12—15 mg/m² in adults and 18—20 mg/m² in children at a 3—4 week interval [45, 47]. Granulocytopenia of various grades is observed in 50—70% of patients with mean nadir time of 7—9 days and recovery by day 19—22. 5—15% of patients have moderate thrombocytopenia with fast recovery and very rarely mucositis, nausea, vomiting and alopecia. There are also other regimens of novantrone administration, as follows. Novantrone at 5—6 mg/m² on days 1, 8 and 15; at 4 mg/m² for 3 consecutive days, and at 2.6—4 mg/m² for 5 days. The side effects are about the same [18, 24, 40].

The therapeutic effect of novantrone as administered alone or in drug combinations was determined in first line chemotherapy for breast cancer.

27 patients were given novantrone at 14 mg/m² at a 3-week interval. The rate of complete and partial response was 35%, long-term stabilization 47% [38]. In a similar investigation in 16 patients objective response was achieved in 43% of the cases [39]. 132 patients received novantrone at 14 mg/m², complete response was obtained in 3% and partial response in 27% of the cases [24]. 25 patients with locally advanced breast cancer were given novantrone regionally intravenously. A considerable tumor regression was observed in 50% of the patients, 90% of the tumors became operable 8 weeks later [15].

Таблица 1 / Table 1

Противоопухолевый эффект новантрона в комбинации с другими препаратами у больных, прежде не получавших химиотерапию
Antitumor effect of novantrone in combination with other drugs in patients with previous chemotherapy

Комбинация лекарств	Разовая доза, мг/м ²	День лечения	Число больных	Частота частичной и полной ремиссии, %	Источник литературы
H/N	12	1-й	75	81(23)	[7]
ЦФ / CP	600	1-й			
ВК / VC	1,4	1-й			
H/N	8	1-й	32	65(22)	[12]
ЛВ / LV	400	1-й и 8-й			
ФУ / FU	500	1-й и 8-й			
H/N	12	1-й	180	60(22)	[11, 20, 32]
ЦФ / CP	500	1-й и 8-й	96	40	
ФУ / FU	500	1-й и 8-й	22	59	
H / N	6	1-й	18	47	[34]
MT / MT	10	1-й			
H / N	12	1-й	40	45	[1, 31]
ЦФ / CP	600	1-й			
ЛВ / LV	200	1-5-й			
ФУ / FU	370	1-5-й			
H / N	8	1-й	36	63(12)	[3]
M / M	25	1-й			
ВК / VC	1	1-й			
КБ / CB	200	2-й			
H / N	12	1-й	42	53	[19]
ВД / VD	2	1-й			
ФУ / FU	600	1-й и 8-й			
H / N	10	1-й	20	65(5)	[34]
ЛВ / LV	200	1-й и 8-й			
ФУ / FU	375	1-й и 8-й			
H / N	13	1-й	70	36	[30]
ЦФ / CP	600	1-й			
ФУ / FU	750	1-й			
H / N	8	1-й	106	53	[22]
MT / MT	8	1-й			
M / M	35	1-й			
Drug combination	Single dose, mg/m ²	Day of administration	No of cases	Partial and complete response, %	Reference no

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Н — новантрон, ЦФ — циклофосфан, ЛВ — лейковорин, МТ — метотрексат, ВК — винкристин, ФУ — фторурацил, М — митомицин, КБ — карбоплатин, ВД — виндезин, ЭП — этопозид, ЦП — цисплатин, ТФ — тиофосфамид, ВБ — винбластин, ИФ — ифосфамид.

В скобках — частота полной ремиссии.

Note. Here and in tables 2, 3: N, novantrone; CP, cyclophosphane; LV, leukovorin; MT, methotrexate; VC, vincristine; FU, fluorouracil; M, mitomycin; CB, carboplatin; VD, vindesine; EP, etoposide; CP, cisplatin; TP, thiphosphamide; VB, vinblastine; IF, ifosfamide.

Numbers in parentheses represent complete response.

чились новантроном по 14 мг/м^2 , полная ремиссия достигнута в 3% случаев, частичная ремиссия — в 27% [24]. 25 больных с местнораспространенным раком молочной железы получили новантрон регионарно внутриартериально. Значительная регрессия опухоли отмечена у 50% больных, через 8 нед 90% опухолей стали операбельными [15].

Проведено несколько рандомизированных исследований по сравнению новантрона и адриамицина. При введении новантрона по 14 мг/м^2 (120 больных) или адриамицина по 60 мг/м^2 (117 больных) частота полной ремиссии в обеих группах составила 1%, частичной ремиссии — 13 и 27% соответственно [27]. При равнотоксичном по частоте лейкопении ($< 2000/\text{мм}^3$) режиме (81 и 76%) отмечены сходные показатели тромбоцитопении ($< 50\,000/\text{мм}^3$) — 16 и 14%, значительно реже при введении новантрона выявлен стоматит — 5 и 23%, выпадение волос — 15 и 74%. В другом исследовании у 90 больных, получивших новантрон по 12 мг/м^2 или адриамицин по 60 мг/м^2 , эффективность составила 14 и 28% [33], при лечении 44 больных (новантрон по 14 мг/м^2 или адриамицин по 75 мг/м^2) — 21 и 30% соответственно.

Противоопухолевая активность новантрона и адриамицина по результатам большинства исследований существенно не различается. Новантрон имеет преимущества перед адриамицином, даже в высоких дозах редко вызывая выпадение волос, стоматит и повреждение функции миокарда.

Данные о противоопухолевом эффекте новантрона в комбинации с другими препаратами у прежде не леченных больных, получавших адъювантную химиотерапию 5-фторурацил + метотрексат + циклофосфан или химиотерапию с включением адриамицина, представлены в табл. 1-3.

Как видно из табл. 1-3, новантрон оказался эффективным в комбинации с различными препаратами не только у больных, прежде не леченных, но и при устойчивости к адриамицину.

В нескольких исследованиях специальное внимание уделено рандомизированному сравнению новантрона и адриамицина в лекарственных комбинациях (1-я линия).

У 108 больных применяли новантрон (10 мг/м^2) или адриамицин (50 мг/м^2) в комбинации с циклофосфаном (500 мг/м^2) и винкристином (1 мг/м^2). Частота полной и частичной ремиссии не различалась в обеих группах (56 и 45%), так же как длительность ремиссии (9 мес) [35].

У 142 больных сравнили действие новантрона (13 мг/м^2) или адриамицина (45 мг/м^2) в комбинации с циклофосфаном (600 мг/м^2) и 5-фторурацилом (750 мг/м^2). Объективный эффект не различался (36%) [33]. У 224 больных применили новантрон (12 мг/м^2), эпирубицин (40 мг/м^2) или адриамицин (40 мг/м^2) в сочетании с циклофосфаном (600 мг/м^2). Частота полной ремис-

There was a number of randomized comparative studies of novantrone versus adriamycin. In an investigation with novantrone at 14 мг/м^2 (120 patients) and adriamycin at 60 мг/м^2 (117 patients) the rate of complete response in both arms was 1%, partial response was achieved in 13 and 27% of the cases, respectively [27]. Leukopenia ($< 2000/\text{мм}^3$) was about equally frequent (81 and 76%), as well as thrombocytopenia ($< 50000/\text{мм}^3$) — 16 and 14%, while other toxicities were observed much rarer in the novantrone arm, i.e. stomatitis in 5 and 23%, alopecia in 15 and 74% of the cases. In another investigation 90 patients received novantrone at 12 мг/м^2 or adriamycin at 60 мг/м^2 , objective response was 14 and 28% [33]. Of 44 patients receiving novantrone at 14 мг/м^2 or adriamycin at 75 мг/м^2 response was achieved in 21 and 30%, respectively.

Most of the investigations have shown novantrone and adriamycin to be about equal in antitumor activity. Novantrone has the advantage of lower incidence of toxicities, such as alopecia, stomatitis and myocardial dysfunction even at high doses.

The data about antitumor effect of novantrone in combination with other drugs in previously untreated patients receiving adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil + methotrexate + cyclophosphane or chemotherapy with adriamycin are summarized in tables 1-3.

As is seen novantrone in combination with various drugs was effective both in untreated patients and in adriamycin-resistant cases.

In several studies the interest was focussed on randomized comparison of novantrone and adriamycin in drug combinations (first line).

108 patients received novantrone (10 мг/м^2) or adriamycin (50 мг/м^2) on combination with cyclophosphane (500 мг/м^2) and vincristine (1 мг/м^2). The rates of complete and partial response were about equal in both arms (56 and 45%), as well as remission duration (9 months) [35].

In another study 142 patients were given novantrone (13 мг/м^2) or adriamycin (45 мг/м^2) in combination with cyclophosphane (600 мг/м^2) and 5-fluorouracil (750 мг/м^2). Objective response was the same (36%) [33].

224 patients received novantrone (12 мг/м^2), epirubicin (40 мг/м^2) or adriamycin (40 мг/м^2) in combination with cyclophosphane (600 мг/м^2). Complete response was achieved in 12% and partial response in 31%. The three groups exhibited no difference in the results. Alopecia incidence was much lower in the novantrone + cyclophosphane group [26].

Due to the clinical characteristics of novantrone toxicity (limiting toxicity — granulocytopenia, rare throm-

Таблица 2 / Table 2

Противоопухолевый эффект новантрона в комбинации с другими препаратами
у больных, прежде получавших адъювантную химиотерапию фторурацил + метотрексат + циклофосфан
Antitumor effect of novantrone in combination with other drugs in patients previously receiving adjuvant chemotherapy with fluorouracil + methotrexate + cyclophosphane

Комбинация лекарств	Разовая доза, мг/м ²	День лечения	Число больных	Частота частичной и полной ремиссии, %	Источник литературы
Н / N	10	1-й	10	60(20)	[28]
ЦП / СР	30	1,2-й			
ЭП / ЕР	75	1-3-й			
Н / N	5	1-й	8	50	[4]
ФУ / FU	300	1-5-й			
ЛВ / LV	200	1-5-й			
Н / N	12	1-й	24	58(4)	[2]
ФУ / FU	350	1-3-й			
ЛВ / LV	300	1-3-й			
Н / N	9	1-й	21	35	[46]
ВБ / VB	4,5	1-й			
ТФ / TP	12	1-й			
Н / N	10	1-й	14	78	[1]
ЛВ / LV	100	1-3-й			
ФУ / FU	1 г/м ² (2-часовая инфузия) / 1 г/м ² (2-h Infusion)				
Drug combination	Single dose, mg/m ²	Day of administration	No of cases	Partial and complete response, %	Reference no

Таблица 3 / Table 3

Противоопухолевый эффект новантрона в комбинации с другими препаратами
у больных, прежде получавших химиотерапию с включением адриамицина
Antitumor effect of novantrone in combination with other drugs in patients previously receiving adriamycin-containing chemotherapy

Комбинация лекарств	Разовая доза, мг/м ²	День лечения	Число больных	Частота частичной и полной ремиссии, %	Источник литературы
Н / N	10	1-й	29	41(10)	[9]
МТ / MT	10	1-й			
Н / N	10	1-й	9	44	[8]
М / M	30	1-й			
ТФ / TP	15	1-й			
Н / N	10	1-й	13	50(17)	[25]
М / M	40	1-й			
ТФ / TP	10	1-й			
Н / N	10	1	12	32(8)	[14]
ВБ / VB	1,7 (4-часовая инфузия) / 1.7 (4-h Infusion)	3-5-й			
Н / N	10	1-й	16	50(16)	[16]
ЛВ / LV	200	1-5-й			
ФУ / FU	400 (2-часовая инфузия)/400 (2h Infusion)	1-5-й			
Н / N	12	1	19	40	[5]
ИФ / IF	2 г/м ² / 2 g/m ²	1-3-й			
Drug combination	Single dose, mg/m ²	Day of administration	No of cases	Partial and complete response, %	Reference no

сии — 12%, частичной — 31%. Различий в трех группах нет. Частота алопеции была значительно ниже при введении комбинации новантрон + циклофосфан [26].

В связи с выявленными клиническими характеристиками побочных эффектов новантрона (лимитирующая токсичность — гранулоцитопения, редкое развитие тромбоцитопении, мукозитов, кардиотоксичности) появилась возможность для его включения в режимы высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией костного мозга (АКМ) и введением колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ). Чаще такое лечение применялось при прогрессировании болезни после многократных курсов химиотерапии, включавших адриамицин.

9 больных получили циклофосфан по $1,5 \text{ г/м}^2$ в дни 1-4 до АКМ (день 0), новантрон по 10 мг/м^2 в дни 1-3. Достигнуто 2 полные и 3 частичные ремиссии. 2 больных умерли от осложнений [29].

32 больных лечены новантроном (30 мг/м^2), этопозидом (200 мг/м^2 каждые 12 ч, 6 доз) и тиофосфамидом (250 мг/м^2 за 3 дня) с АКМ. Получено 11 полных и 10 частичных ремиссий [44].

12 больных лечились высокой однократной дозой новантрона (28 мг/м^2) с последующим введением ГМ-КСФ (20 мкг/кг , 2-12-й день). Объективный эффект получен у 40% больных (1 полная и 4 частичные ремиссии) [10].

Важно еще раз отметить, что эти высокие результаты были получены при четко зарегистрированной резистентности к антрациклинам и другим препаратам.

Эти данные позволили изучить возможности интенсивных режимов на более ранних этапах лечения.

19 больных с недостаточным эффектом после 6-8 курсов химиотерапии 1-й линии получили интенсивное лечение теми же препаратами. Оно включало введение до АКМ (день 0) новантрона по 12 мг/м^2 (3-4-й день), циклофосфана по 60 мг/м^2 (7-6-й день), алкерана по 140 мг/м^2 (2-й день). Получено 11 полных и 5 частичных ремиссий. 3 больных умерли от побочных токсических эффектов [21].

Несомненно, что высокодозные режимы с новантроном оказались эффективными в самых трудных случаях, однако риск такого лечения является значительным.

В отделении клинической фармакологии РОНЦ 31 больной с распространенным раком молочной железы проведена I-II фаза клинического изучения комбинации новантрона и тиофосфамида. При разработке режима такого лечения была поставлена задача максимального увеличения дозы новантрона при фиксированной дозе тиофосфамида до уровня, позволяющего проводить повторные курсы с интервалами 4 нед без коррекции доз. Решение этой задачи было частью ис-

bocytopenia, mucositis and cardiotoxicity) the drug can be used in high-dose chemotherapy regimens with autologous bone marrow transplantation (ABMT) and administration of colony-stimulating factors (G-CSF, GM-CSF). This modality was mainly used in progressive disease after many cycles of chemotherapy with adriamycin.

9 patients were given cyclophosphane at 1.5 г/м^2 on days 1-4 before ABMT (day 0), novantrone at 10 мг/м^2 on days 1-3. There were 2 complete and 3 partial responses. 2 patients died due to complications [29].

32 patients received novantrone (30 мг/м^2), etoposide (200 мг/м^2) in 6 doses at a 12-hour interval and thiophosphamide (250 мг/м^2 for 3 days), and underwent ABMT. The result was 11 complete and 10 partial responses [44].

12 patients were given a single high dose (28 мг/м^2) of novantrone to be followed by GM-CSF (20 мкг/кг , days 2-12). Objective response was achieved in 40% of the patients (1 complete and 4 partial responses) [10].

It is important that these encouraging results were obtained in cases of unambiguously detected resistance to anthracyclines and other drugs.

These data allowed study of intensive dose regimens at early stages of treatment.

19 patients with insufficient response to 6-8 cycles of first line chemotherapy received intensive dose treatment with the same drugs. It consisted of novantrone 12 мг/м^2 (days 3-4), cyclophosphane 60 мг/м^2 (days 7-6), alkeran 140 мг/м^2 (day 2) before ABMT (day 0). There were 11 complete and 5 partial responses. 3 patients died due to toxicity [21].

The high-dose regimens with novantrone are undoubtedly efficient in the most severe cases, but the risk of the treatment is rather high.

At the Clinical Pharmacology Department of the CRC phase I-II clinical trial of novantrone plus thiophosphamide combination was performed in 31 patients with advanced breast cancer. The regimen was designed to reach the maximum novantrone dose permitting the chemotherapy cycles to be repeated at 4-week intervals without dose modification at a fixed dose of thiophosphamide. This was a part of a larger problem, i.e. comparison of adriamycin and novantrone in combination with thiophosphamide at a fixed dose in equitoxic (by granulocytopenia) regimens. The curative effect of novantrone with thiophosphamide was also estimated in cycles 1-3 of first line chemotherapy for breast cancer. After the treatment by this protocol the patients received radiotherapy, novantrone or adriamycin with cyclophosphane, endocrine therapy, or continued to receive the therapy with novantrone and thiophosphamide in a less intensive regimen.

Таблица 4 / Table 4

Характеристика больных раком молочной железы до начала лечения новантроном и тиофосфамидом
 Characteristics of breast cancer patients before treatment with novantrone and thiophosphamide

Показатели	Число больных
Возраст, годы : / Age	
до 50 / 50 years	22
50 и старше / 50 years	9
Менструальный цикл: / Menstrual cycle:	
сохранен / regular	22
отсутствует / menopause	9
Рецепторы эстрогенов в опухоли: / Tumor estrogen receptor status:	
положительные / positive	11
отрицательные / negative	18
неизвестны / unknown	2
Проявления болезни: / Disease extent:	
местнораспространенный рак (Т 3-4 N 1-3) / locally advanced cancer (T 3-4 N1-3)	16
метастазы в надключичные лимфоузлы ± / supraclavicular lymph node metastases ±	
первичная опухоль / primary tumor	10
метастазы в легкие, печень, кости ± / lung, liver, bone metastases ±	
первичная опухоль / primary tumor	5
Предшествующее лечение: previous treatment:	
операция / surgery	2
лучевая терапия / radiotherapy	2
торемифен / toremifen	1
химиотерапия / chemotherapy	0
Characteristic	No of cases

Таблица 5 / Table 5

Влияние комбинации новантрон + тиофосфамид на гранулоцитопоз (средние показатели)
 Effect of combination novantrone + thiophosphamide on granulocytopoiesis (mean values)

Режим ле- чения	Общее чис- ло больных	Номер кур- са	Число боль- ных, завер- шивших ле- чение	Время по- явления гра- нулоцитопе- нии, день	Длитель- ность грану- лоцитопе- нии, дни	Максималь- ное сниже- ние, 10^8	Время мак- симального снижения, день	Длитель- ность мак- симального снижения, дни	День вос- становления
I	4	1	4	12-й	21	0,6	20-й	6	34-й
		2	2	8-й	38	0,3	12-й	4	46-й
		3	0	-	-	-	-	-	-
II	8	1	8	12-й	16	1,0	19-й	4	28-й
		2	7	13-й	25	1,2	18-й	6	43-й
		3	1	5-й	65	1,0	28-й	33	70-й
III	6	1	6	11-й	14	1,1	14-й	3	24-й
		2	6	15-й	16	0,8	16-й	4	29-й
		3	4	10-й	19	1,0	16-й	6	28-й
IV	5	1	5	12-й	11	0,9	14-й	4	23-й
		2	5	11-й	12	0,9	15-й	4	23-й
		3	5	10-й	12	0,9	14-й	5	28-й
V	8	1	8	10-й	16	0,5	14-й	4	26-й
		2	6	9-й	17	0,5	14-й	5	30-й
		3	5	8-й	19	0,5	12-й	4	32-й
Treatment regimen	Total no of cases	Cycle no	No of patients completing treatment	Day of granulocyto penia incidence	Granulocyto penia duration, days	Nadir (10^8)	Day of nadir incidence	Nadir duration, days	Recovery day

следования более общей проблемы — сравнения эффекта адриамицина и новантрона в комбинации с фиксированной дозой тиофосфамида в равнотоксичных (по степени гранулоцитопении) режимах. Одновременно дана оценка лечебной активности новантрона с тиофосфамидом в период 1–3 курсов при 1-й линии химиотерапии рака молочной железы. После завершения лечения по данному протоколу (не более трех курсов) больные получали другое лечение — лучевую терапию, новантрон или адриамицин с циклофосфаном, эндокринотерапию или им продолжили терапию новантроном и тиофосфамидом в менее интенсивном режиме.

Сведения о больных, получавших новантрон и тиофосфамид, представлены в табл. 4.

Новантрон и тиофосфамид вводили внутривенно ежедневно в течение 3 дней. Повторные курсы планировались на 29-й день при числе гранулоцитов $\geq 2000/\text{мм}^3$, тромбоцитов $>100\,000/\text{мм}^3$. В первых двух группах были использованы ежедневные дозы новантрона и тиофосфамида по 2–3 и 20 $\text{мг}/\text{м}^2$ или 2 и 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ соответственно (режим I–II). Однако длительность периода гранулоцитопении оказалась значительной, что препятствовало проведению планируемых трех курсов и тем более увеличению дозы новантрона. Поэтому в дальнейшем в режимах III–V фиксированно использовали более низкую разовую дозу тиофосфамида — 10 $\text{мг}/\text{м}^2$, а дозу новантрона повышали — 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ (режим III), 3 $\text{мг}/\text{м}^2$ (режим IV), 4 $\text{мг}/\text{м}^2$ (режим V).

Средние показатели, характеризующие гранулоцитопению в период трех курсов лечения в режимах I–V, представлены в табл. 5.

Анализ полученных результатов показывает, что три курса лечения с интервалами 28 дней удалось провести во всех случаях при 3-дневном введении новантрона по 3 $\text{мг}/\text{м}^2$ и тиофосфамида по 10 $\text{мг}/\text{м}^2$ (режим IV). Возможно также использование дозы новантрона 4 $\text{мг}/\text{м}^2$, однако три курса получили 5 из 8 больных (режим V). При использовании этих режимов лечения достигается 3–4-я степень максимальной гранулоцитопении, которая оказалась короткой (в среднем 4–5 дней независимо от курса). Общая длительность периода гранулоцитопении ($<2000/\text{мм}^3$) при режиме IV–11–12 дней, V–16–19 дней. Число гранулоцитов при проведении трех курсов лечения восстановилось ($\geq 2000/\text{мм}^3$) прежде 29-го дня (в среднем к 23, 23, 28-му дню) во всех случаях при режиме IV и в большинстве случаев при режиме V (в среднем к 26, 30, 32-му дню).

Инфекционные осложнения в период гранулоцитопении возникли при режимах I–II — 20 и 38% всех курсов, при режиме III — 0, IV — 8%, V — 11%. Тромбоцитопения развилась у 1 из 4 больных при режиме I и у 3 из 6 при режиме II. При режимах III–IV наблюдали три случая тромбоцитопении. Она появи-

The data on the patients receiving novantrone and thiophosphamide are presented in table 4.

Novantrone and thiophosphamide were administered intravenously daily for 3 days. Repeated cycles were planned on day 29 at granulocyte count not less than $2000/\text{mm}^3$, platelet count more than $100\,000/\text{mm}^3$. In the first two groups novantrone and thiophosphamide were given at 2–3 mg/m^2 and 20 mg/m^2 or at 2 mg/m^2 and 15 mg/m^2 , respectively (regimens I–II). However, granulocytopenia appeared unexpectedly long-lasting which prevented administration of the three cycles designed, let alone escalation of the novantrone dose. Therefore, in groups III–IV the fixed single dose of thiophosphamide was reduced to 10 mg/m^2 , while the novantrone dose was increased: 2 mg/m^2 (regimen III), 3 mg/m^2 (regimen IV), 4 mg/m^2 (regimen V).

The mean parameters of granulocytopenia during 3 cycles of chemotherapy in groups I–V are presented in table 5.

3 cycles of chemotherapy with novantrone at 3 mg/m^2 and thiophosphamide for 3 days at 28-day intervals (regimen IV) were given in all the cases. Novantrone can also be used at 4 mg/m^2 , though 5 of 8 patients only managed to receive 3 cycles (regimen V).

Grade 3–4 maximum granulocytopenia that did not last long (mean duration 4–5 days irrespective of the cycle) was observed in these regimens. The total duration of granulocytopenia ($<2000/\text{mm}^3$) was 11–12 days in regimen IV and 16–19 days in regimen V. During the 3 cycle chemotherapy granulocytes recovered ($<2000/\text{mm}^3$) within 29 days (by day 23, 23, 28, on the average) in all the cases of regimen IV and in most of the cases in regimen V (by day 26, 30, 32, on the average).

The incidence of infections during granulocytopenia was 20 and 38% in regimens I–II in all cycles, 0% in regimen III, 8% in regimen IV and 11% in regimen V. Thrombocytopenia was observed in 1 of 4 patients in regimen I and in 3 of 6 patients in regimen II. There were three thrombocytopenia cases in regimens III–IV. The complication occurred on day 16–18 and lasted for 5–6 days, nadir not less than $80\,000/\text{mm}^3$, recovery by day 22–23. There was just 1 case of stomatitis and 2 cases of alopecia in all the patient groups.

Curative effect of chemotherapy with the combinations including novantrone and thiophosphamide was analyzed. Complete response was achieved in 2 (7%) patients and partial response in 13 (42%) patients to give the total considerable objective response of 49%. Besides, tumor regression of less than 50% was observed in 5% of the patients. Let us consider two cases of complete breast cancer regression as a result of therapy with novantrone and thiophosphamide.

Таблица 6 / Table 6

Влияние комбинации адриамицин + тиофосфамид на гранулоцитопоз
Effect of combination adriamycin + thiophosphamide on granulocytopoiesis

Режим лечения	Номер курса	Число больных, завершивших лечение	Время появления гранулоцитопении, день	Длительность гранулоцитопении, дни	Максимальное снижение, $\cdot 10^8$	Время максимального снижения, день	Длительность максимального снижения, дни	День восстановления
Адриамицин 25 мг/м ² / Adriamycin 25 mg/m ²	1	17	12-й	11	0,6	15-й	4	23-й
Тиофосфамид 10 мг/м ² /Thiophosphamide 10 mg/m ²	2	16	11-й	15	0,4	14-й	5	25-й
1-3-й день/days 1-3	3	14	10-й	23	0,4	16-й	5	31-й
Treatment regimen	Cycle no	No of patients completing treatment	Day of granulocytopenia incidence	Granulocytopenia duration, days	Nadir ($\times 10^8$)	Day of nadir incidence	Nadir duration, days	Recovery day

Таблица 7 / Table 7

Побочные эффекты при применении комбинации новантрон + тиофосфамид (3-4 и 10 мг/м², 3 дня)
и адриамицин + тиофосфамид (25 и 10 мг/м², 3 дня)
Side effects of chemotherapy with combinations novantrone+thiophosphamide (3-4 and 10 mg/m², 3 days)
and adriamycin+thiophosphamide (25 and 10 mg/m², 3 days)

Побочные эффекты	Новантрон + тиофосфамид (19 больных)		Адриамицин + тиофосфамид (17 больных)	
	число больных	%	число больных	%
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	5	26	7	41
Стоматит/Stomatitis	-	-	5	29
Диарея/Diarrhea	-	-	3	18
Алоpecia/Alopecia	2	10	17	100
Инфекционные осложнения при гранулоцитопении/Infections with granulocytopenia	3	16	8	47
Side effects	no of patients	%	no of patients	%
	Novantrone+thiophosphamide (19 patients)		Adriamycin+thiophosphamide (17 patients)	

лась на 16-18-й день, длилась 5-6 дней, максимальное снижение — не ниже 80 000/мм³, восстановление наблюдали к 22-23-му дню. Во всех группах больных наблюдали только 1 случай стоматита и 2 случая частичного выпадения волос.

Проведен анализ лечебных результатов при использовании комбинации новантрона и тиофосфамида.

Полная ремиссия получена у 2 (7%) больных, частичная ремиссия — у 13 (42%) больных. Общая частота значительного объективного эффекта 49%. Кроме того, у 5% больных отмечена регрессия опухоли < 50%. Приводим описание двух случаев полной регрессии рака молочной железы в результате лечения новантроном и тиофосфамидом.

Б о л ь н а я Р., 47 лет. Рак молочной железы (T4N1M0). При биопсии обнаружен скirrрозный рак, рецепторы эстрогенов отрицательные. До лечения определялись опухоль в молочной железе 7x8 см и значительная диффузная инфильтрация. В подмышечной области — конгломерат опухолевых лимфоузлов 5x6 см. Проведено три курса лечения новантроном по 4 мг/м² и тиофосфамидом по 10 мг/м² ежедневно в течение трех дней с интервалами 28 дней. В результате лечения достигнута полная клиническая регрессия опухоли. Произведена радикальная мастэктомия, при этом среди некроза и фиброза были обнаружены раковые клетки.

Б о л ь н а я А., 49 лет. Метастазы рака молочной железы в надключичные, подмышечные и средостенные лимфоузлы. 5 лет назад произведена радикальная мастэктомия (T2N1M0). До лечения в надключичной области обнаружен лимфоузел 2 см, в подмышечной области 2,5 см, при рентгенографии легких установлено увеличение лимфоузлов средостения (срединная тень от верхушки до III ребра расширена до 8,5 см за счет опухоли, расположенной паратрахеально). Диагноз подтвержден при цитологическом исследовании.

После двух курсов химиотерапии (новантрон по 2 мг/м² и тиофосфамид по 10 мг/м² ежедневно, три дня с интервалом 28 дней) отмечена частичная регрессия опухоли. Восстановление от гранулоцитопении наступило к 49-му дню. Лечение было продолжено вне протокола в 2-дневном режиме с интервалами 28 дней (4 курса). Зарегистрирована полная ремиссия, которая сохраняется 8 мес.

Одновременно с этим исследованием проведена оценка побочных эффектов и лечебной активности комбинации адриамицин по 25 мг/м² и тиофосфамид по 10 мг/м² ежедневно в течение 3 дней с интервалами 28 дней (17 больных). Критерии включения в исследование и лечебная тактика были сходными. Три курса лечения в планируемом режиме удалось провести у 16 (94%) больных. Средние показатели, характеризующие гранулоцитопоз в период трех курсов лечения адриамицином и тиофосфамидом, представлены в табл. 6.

Сопоставление данных табл. 5 и 6 показывает, что комбинации адриамицин 25 мг/м² + тиофосфамид 10 мг/м² (3 дня) и новантрон 3-4 мг/м² и тиофосфамид 10 мг/м² (3 дня) имеют сходные характеристики влияния на гранулоцитопоз. Вместе с тем по другим показателям выявлены существенные преимущества комбинации новантрон + тиофосфамид (табл. 7).

Patient R., a 47-year old female, had breast cancer (T4N1M0). Biopsy found scirrrous cancer, negative estrogen receptor status. Prior to treatment the patient had a tumor 7x8 cm in size in a breast with considerable diffuse infiltration. A conglomeration of tumorous lymph nodes 5x6 cm was found in the axillary region. The patients received 3 cycles of the chemotherapy with novantrone at 4 mg/m² and thiophosphamide at 10 mg/m² daily for 3 days at a 28-day interval. The treatment resulted in complete clinical regression of the tumor. The patient underwent radical mastectomy, cancer cells were found in the necrotic and fibrotic tissues.

Patient A., a 49-year old female, presented supraclavicular, axillary and mediastinal lymph node metastases of breast cancer. She had a history of radical mastectomy (T2N1M0) 5 years before. Prior to treatment the patient had a 2 cm lymph node in the supraclavicular region and a 2.5 cm axillary lymph node. X-ray of the lungs discovered enlarged mediastinal lymph nodes (the median shadow from the top to the 3rd rib was enlarged to 8.5 cm due to a paratracheal tumor). The diagnosis was confirmed by cytology.

Partial tumor response was observed after two cycles of chemotherapy (novantrone 2 mg/m² daily for two days at a 28-day interval). Granulocyte recovery was detected by day 49. The chemotherapy was continued off the protocol in a 2-day regimen at a 28-day interval (4 cycles). Complete regression was achieved that has been lasting for 8 months.

In this investigation side effects and therapeutic activity of a combination of adriamycin 25 mg/m² and thiophosphamide 10 mg/m² was assessed in daily administration for 3 days at a 28-day interval (17 patients). The inclusion criteria and the treatment tactics were the same. 3 cycles of the designed chemotherapy were given to 16 (94%) patients. The mean characteristics of granulocytopoiesis during the 3-cycle therapy with adriamycin and thiophosphamide are presented in table 6.

Comparison of the results presented in tables 5 and 6 shows that the schedules of adriamycin 25 mg/m² + thiophosphamide 10 mg/m² (3 days) and novantrone 3—4 mg/m² + thiophosphamide 10 mg/m² (3 days) exert about the same effect on granulocytopoiesis. However, the combination of novantrone + thiophosphamide is advantageous in other respects (table 7).

The combination of adriamycin + thiophosphamide resulted in 3 (18%) complete and 7 (41%) partial responses. The total objective response was therefore 59%.

There was no considerable difference in the treatment results between the two drug combinations.

So, the 3-day regimen of treatment with novantrone at 3—4 mg/m² and thiophosphamide at 10 mg/m² was proved efficient in first line chemotherapy for advanced breast cancer. Objective response was achieved in 49% of patients. Limiting toxicity was granulocytopenia. Thrombocytopenia, stomatitis, alopecia were rare. We further plan to escalate the dose of novantrone at a fixed thiophosphamide dose and to add GM-CSF.

Комбинация адриамицин + тиофосфамид вызвала полную ремиссию у 3 (18%) больных, частичную — у 7 (41%). Общая частота значительного лечебного эффекта 59%.

Сопоставление результатов лечения показывает отсутствие значительных различий при использовании двух комбинаций лекарств.

Таким образом, 3-дневный режим лечения новантроном в дозе 3-4 мг/м² и тиофосфамидом 10 мг/м² является эффективным при 1-й линии химиотерапии запущенного рака молочной железы. Лечебный эффект получен у 49% больных. Лимитирующая токсичность — гранулоцитопения. Тромбоцитопения, стоматит, алопеция наблюдаются крайне редко. В дальнейшем предполагается повышение дозы новантрона при сохранении фиксированной дозы тиофосфамида за счет применения ГМ-КСФ.

Литература / References

1. Aitini E., Cavazzini G., Cantore M. et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 62.
2. Andrews M. et al. // *Proc. ASCO.* — 1990. — P. 35.
3. Bafaloukos D., Klinaki A., Daliani D. et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 60.
4. Belanger J. et al. // *Proc. ASCO.* — 1990. — P. 31.
5. Bellmunt J., Morales S., Navarro M. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 26, Suppl. — P. 584.
6. Benjamin R., Chawla S., Ewer M. et al. // *Invest. New Drugs.* — 1985. — Vol. 3. — P. 117.
7. Bezvoda W. // *Onkology.* — 1989. Vol. 46. — P. 208-211.
8. Bhardwaj S., Holland J. // *Ann. Oncol.* — 1990. — N°1. — P. 443.
9. Bishop J. et al. // *Cancer Treat. Rep.* — 1987. — Vol. 71. — P. 191.
10. Bokkell H. et al. // *Proc. ASCO.* — 1990. — P. 40.
11. Botto H. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 64.
12. Carro-Pereira J., Costa F. // *Proc. ASCO.* — 1991. — Vol. 10. — P. 50.
13. Coleman R., Maisey M., Knight R. et al. // *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1984. — Vol. 20. — P. 771-776.
14. Criciani G., Tienghi A., Fiorentini G. et al. // *Tumori.* — 1990. — Vol. 76, N°2. — P. 196-198.
15. De Dycker R., Timmermann J., Schindles A. // *J. Chemother. infect. Dis. Malignancies.* — 1989. — Suppl. 1. — P. 387.
16. Despax R., Gratet A. // *Proc. ASCO.* — 1991. — Vol. 10. — P. 63.
17. Durr F. // *Semin. Oncol.* — 1984. — Vol. 11. — P. 3-10.
18. Ecstein E., Messet J., Marino J. et al. // *Proc. ASCO.* — 1991. — Vol. 10. — P. 51.
19. Feremans W., Malarne M., Kains J. et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 61.
20. Garza J., Erazo A., Galmarini F. et al. // *Proc. ASCO.* — 1991. — Vol. 10. — P. 51.
21. Gisselbrecht C. et al. // *Ibid.* — 1990. — Vol. 9. — P. 47.
22. Graiff C., Amichetti M. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 64.
23. Hagenberg L., Loynds P., Nagel G. // *Oncologie.* — 1980. — Vol. 6. — P. 311-324.
24. Harris A., Cantwell B., Carmichael J. et al. // *Lancet.* — 1990. —

- Vol. 335, N° 8683. — P. 186-190.
25. Harvey W. et al. // *Proc. ASCO.* — 1990. — Vol. 9. — P. 51.
26. Heidemann E., Steinke B., Hartlapp J. et al. // *Oncologie.* — 1990. — Vol. 13, N° 1. — P. 24-27.
27. Henderson J., Allegra J., Woodcock T. et al. // *L. clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 560-571.
28. Le Marbre P. et al. // *Proc. ASCO.* — 1990. — Vol. 9. — P. 32.
29. Lewkow L. et al. // *Ibid.* — P. 38.
30. Morgenfield E., Rivaroba E., Negro A. et al. // *Proc. ASCO.* — 1991. — Vol. 10. P. 52.
31. Neidhart J., Gochnock D., Roach R. et al. // *L. clin. Oncol.* — 1986. — Vol. 4. — P. 672-677.
32. Panasci L., Shenouda B., Begin L. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 26, N° 6. — P. 457-460.
33. Pouillart P., Follezou J., Palangie T. et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 59.
34. Schwab Z., Siegenthaler P. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 63.
35. Slater A., Green J., Kelley V. // *Joint NCI-IST Symposium of Breast Cancer.* — Genoa, 1989. — A85.
36. Sparano B., Gordon G., Hall C. et al. // *Cancer Treat. Rep.* — 1982. — Vol. 66. — P. 1145-1158.
37. Stuart-Harris R., Pearson N., Smith I. et al. // *Lancet.* — 1984. — Vol. 2. — P. 219-220.
38. Tepmongkol P., Suphaphongs N., Thansakul A. et al. // *J. med. Ass. Thai.* — 1989. — Vol. 72, N° 2. — P. 82-89.
39. Thomssen C., Schaudig K., Diergarten K. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 67.
40. Valdivieso M., Bedikian A., Burgess M. et al. // *Cancer Treat. Rep.* — 1981. — Vol. 65. — P. 841-844.
41. Van Echo D., Whitacre M., Aisner J. et al. // *Ibid.* — P. 831-834.
42. Vassilomanolakis M., Tsoussis S., Hajichristou E. et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 62.
43. Von Hoff D., Pollard E., Kuhn J. et al. // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40. — P. 1516-1518.
44. Wallerstein R., Spitzer G., Dunphy F. et al. // *J. clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8, N° 11. — P. 1782-8.

Поступила 05.03.92. / Submitted 05.03.92