

Fotemustyna jest nowym lekiem z grupy pochodnych nitrozomocznika, zaliczanym do cytostatyków o działaniu alkilującym. Badania przedkliniczne wykazały aktywność przeciwnowotworową leku wobec wielu linii komórek nowotworowych, takich jak białaczki (P388, L 1210), czerniak (B16), rak płuca (Lewisa, LX-16, MX-1), okrężnicy (C38, Co26) i chłoniak histiocytarny (M5076). Charakterystyczne dla wszystkich pochodnych nitrozomocznika właściwości farmakokinetyczne, przede wszystkim dobra przenikalność przez barierę krew-mózg, otwierają pole do stosowania tego cytostatyku w pierwotnych i przerzutowych guzach mózgu. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych; w których fotemustyna okazała się być najbardziej skuteczna w leczeniu glejaków oraz czerniaka skóry i gałki ocznej, zwłaszcza u pacjentów z przerzutami do oun. Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, była pierwszym ośrodkiem w Polsce, który zastosował na dużą skalę fotemustynę w leczeniu paliatywnym pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Od czerwca 2002 do końca września 2003 r. fotemustynę otrzymywało w sumie 21 pacjentów z tym rozpoznaniem, z czego 16 poddano dokładniejszej ocenie. Wśród nich było 4 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej i 12 z przerzutowym czerniakiem skóry. Połowa chorych otrzymywała fotemustynę w monoterapii, pozostali w skojarzeniu z DTIC oraz interferonem alfa. U 6 pacjentów leczenie chemiczne było skojarzone z paliatywną radioterapią ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie było generalnie dobrze tolerowane – przeważała toksyczność hematologiczna z trombocytopenią III-IV stopnia wg WHO, którą stwierdzono u 37,5 proc. pacjentów i neutropenię III-IV stopnia wg WHO u 43 proc. chorych. Poza tym obserwowano nudności i wymioty oraz przejściową elewację enzymów wątrobowych. Nie stwierdzono innych

# Fotemustyna w paliatywnej chemioterapii przerzutowego czerniaka skóry i gałki ocznej

– doświadczenia własne i wczesne wyniki leczenia

## *Fotemustine in palliative treatment of metastatic cutaneous and ocular melanoma – clinical experience and preliminary results*

Tomasz Sarosiek, Przemysław Langiewicz, Joanna Paprocka, Karol Węgorzewski, Krzysztof Leśniewski-Kmak, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie

### WPROWADZENIE

Po opublikowaniu na tegorocznym ASCO wynikach trzech dużych randomizowanych badań, które podważają sens stosowania immunochemioterapii w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry, pojawiła się konieczność dalszego szukania nowych strategii leczenia tego nowotworu [1, 2, 3]. Jedną z nich jest dalsze eksplorowanie możliwości chemioterapii, ale z wykorzystaniem nowych leków, takich jak fotemustyna.

Fotemustyna, czyli dietylo{1-[3-(2-chloroetylo)-3-nitrozoureido]etylo}fosfonian, jest pochodną nitrozomocznika. Do tej samej grupy cytostatyków o działaniu alkilującym należą: karmustyna (BCNU), lomustyna (CCNU), nimustyna, semustyna (methyl-CCNU) i streptozocyna. Główne działanie przeciwnowotworowe pochodnych nitrozomocznika polega na uwalnianiu wysoce aktywnego rodnika alkilowego, który ma zdolność przyłączania się do grup nukleofilowych (tj. posiadających ujemny ładunek elektryczny) w cząsteczkach biologicznie czynnych (kwasów nukleinowych, enzymów, białek strukturalnych i mediatorów wewnątrzkomórkowych). Oprócz typowego działania alkilującego, leki te mają również zdolność hamowania niektórych etapów syntezy kwasów nukleinowych. Dzięki temu nie stwierdza się krzyżowej oporności

z cytostatykami należącymi do innych grup leków alkilujących [4, 5].

Charakterystyczne właściwości farmakokinetyczne pochodnych nitrozomocznika to krótki czas połowicznego rozpadu i duża lipofilność, a co za tym idzie – dobre przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego [6]. Fotemustyna wyróżnia się dodatkowo dużą penetracją do komórek, w czym uczestniczą mechanizmy aktywnego transportu (reszta fosfoalaninowa leku wykazuje strukturalne podobieństwo do aminokwasu alaniny). Dzięki temu wychwyty leku np. przez neurony i komórki gleju jest wyższy niż w przypadku blisko spokrewnionej karmustyny (BCNU) [7].

W badaniach przedklinicznych przetestowano aktywność cytotoksyczną leku na wielu liniach ludzkich komórek nowotworowych. Największą skuteczność wykazywał wobec linii czerniaka skóry, pierwotnych guzów mózgu (glejaków i rdzeniaków), raka jajnika, okrężnicy i pęcherza [8, 9]. W modelach zwierzęcych lek opóźniał rozwój przerzutów trzewnych i przerzutów mózgowych (zwłaszcza w przypadku linii czerniaka) [10]. W przypadku badań klinicznych leku, najwięcej doniesień w literaturze medycznej dotyczy czerniaka i pierwotnych guzów mózgu.

*działań niepożądanych o nasileniu przekraczającym II stopień w skali WHO. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 12,5 proc. (2 pacjentów) u kolejnych 3 chorych (19 proc.) stwierdzono stabilizację choroby utrzymujące się powyżej 24 tyg. Średni czas przeżycia wynosił  $26 \pm 8$  tyg., zaś czas do progresji  $20 \pm 7$  tyg. W grupie pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OŁN) średni czas przeżycia ( $29,86 \pm 16,48$  tyg.) i czas do progresji ( $26,57 \pm 14,38$  tyg.) były dłuższe niż u pacjentów bez przerzutów mózgowych (odpowiednio  $26,98 \pm 10,7$  i  $17,37 \pm 8,46$  tyg.). Opisana różnica nie była jednak statystycznie istotna. Wstępne wyniki z naszego ośrodka, podobnie jak doniesienia z innych ośrodków europejskich wskazują, że fotemustyna jest dobrze tolerowanym lekiem, o udokumentowanej skuteczności w paliatywnej chemioterapii zaawansowanego czerniaka skóry, zwłaszcza w przypadku zajęcia OŁN.*

*Słowa kluczowe: chemioterapia, fotemustyna, czerniak skóry, czerniak gałki ocznej.*

Trwają też badania nad skutecznością fotemustyny w chemioterapii innych nowotworów – niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jajnika i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego [6, 7, 8].

## FOTEMUSTYNA W CZERNIAKU SKÓRY I GAŁKI OCZNEJ

Pierwsze doświadczenia z zastosowaniem fotemustyny w leczeniu czerniaka miały miejsce pod koniec lat 80. zeszłego wieku. W 1990 r. Jacquillat i wsp. opublikowali wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy, w którym udział brało 153 chorych z przerzutowym czerniakiem skóry i gałki ocznej [9]. Chorzy mieli liczne ogniska przerzutowe – przerzuty trzewne stwierdzono u 47,7 proc. pacjentów, zaś przerzuty mózgowie u 23,5 proc. 60 proc. chorych było już wcześniej leczonych co najmniej jednym schematem chemioterapii. W leczeniu stosowano fazę indukcyjną, składającą się z trzech podań fotemustyny w dawce  $100 \text{ mg/m}^2$  w dniu 1., 8. i 15. Następnie, po 5 tyg. od ostatniej dawki pacjenci, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź lub stabilizację otrzymywali  $100 \text{ mg/m}^2$  fotemustyny co 21 dni. Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,2 proc. (3 CR i 34 PR), przy czym w podgrupie chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni odnotowano wyższy, 31-procentowy odsetek odpowiedzi. U pacjentów z izolowanymi przerzutami mózgowymi ( $n=42$ ) odsetek odpowiedzi wyniósł 28,2 proc. (2 CR i 9 PR) [10]. Mediana czasu przeżycia wszystkich chorych wynosiła 26 tyg., jednak w grupie pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie ten czas wydłużył się do 85 tyg., a u chorych ze stabilizacją – do 42 tyg.

W maju 2002 r., na dorocznej konferencji ASCO, opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność dakarbazyny i fotemustyny w monoterapii [11]. W badaniu uczestniczyło 229 chorych, z których 112 włączono do ramienia z fotemustyną, a 117 – do ramienia z DTIC. Fotemustynę podawano wg tego samego schematu, co w pracy Jacquillat i wsp., natomiast DTIC stosowano wg standardowego schematu –  $250 \text{ mg/m}^2$  w dniach 1.–5. co 21 dni. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 15,5 proc. w ramieniu z fotemustyną i tylko 7,2 proc. u chorych otrzymujących DTIC

( $p=0,053$ ). Mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 7,4 oraz 5,8 mies. Stwierdzono też, że zastosowanie fotemustyny w istotny sposób opóźniło moment zajęcia ośrodkowego układu nerwowego – średni czas do pojawienia się przerzutów mózgowych wynosił 22,7 mies. w ramieniu z fotemustyną i 7,5 mies. w ramieniu z dakarbazyną ( $p=0,059$ ). Czas do pojawienia się przerzutów mózgowych lub progresji istniejących już zmian w mózgu można dodatkowo wydłużyć, stosując paliatywną radioterapię mózgowia [12, 13]. Nie wpływa to jednak na czas ogólnego przeżycia pacjentów.

Podjęmowane były również próby kojarzenia fotemustyny z innymi lekami wykazującymi aktywność w leczeniu przerzutowego czerniaka: DTIC, DTIC oraz interferonem alfa, DTIC, interferonem i cisplatyną [14, 15]. Najlepsze wyniki uzyskał Comella i wsp. (Eur J Cancer 1997) stosując schemat, w którym podawano  $100 \text{ mg/m}^2$  fotemustyny dnia 1. i  $250 \text{ mg/m}^2$  DTIC w dniach 2.–5., w odstępach 21-dniowych, oraz interferon alfa-2B w 3 iniekcjach podskórnych tygodniowo (3 mln j) [16]. W grupie 43 chorych (nieleczonych wcześniej chemioterapią) udało im się uzyskać 40 proc. odpowiedzi (4 CR i 13 PR – czas trwania odpowiedzi wynosił średnio 24 tyg.), oraz ogólny czas przeżycia na poziomie 40 tyg. Dodanie do tego schematu cisplatyny w dawce  $25 \text{ mg/m}^2$  w 3. i 4. dniu cyklu nie poprawiło ani odsetka odpowiedzi, ani nie wydłużyło czasów przeżycia chorych, zwiększało za to toksyczność leczenia [17]. Dlatego w naszej praktyce klinicznej, oprócz fotemustyny w monoterapii, postanowiliśmy wypróbować schemat trójlekowy, opracowany przez Comelle i wsp.

## DOŚWIADCZENIA WŁASNE

### Pacjenci

W okresie pomiędzy końcem maja 2002 r. a 30 września 2003 r., w Klinice Onkologii CSK MON fotemustynę otrzymało w sumie 21 pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Analizie poddano jednak tylko 16 chorych (2 chorych dopiero rozpoczęło leczenie, natomiast 3 miało tak zaawansowaną chorobę, że zgon z powodu progresji nowotworu nastąpił przed upływem 3 tyg. od rozpoczęcia chemioterapii). W ocenionej grupie było 12 pacjentów z czerniakiem skóry oraz 4 z pierwotnym czerniakiem gałki ocznej, w su-

*Fotemustine is a new nitrosourea derivative, classified among alkylating agents. Pre-clinical studies have revealed its strong antitumor activity against many malignant cell lines, such as leukemia (P388, L1210), melanoma (B16), lung cancer (Lewis, LX-16, MX-1), colon cancer (C38, Co26) and histiocytic lymphoma (M5076). Common with other nitrosourea derivatives pharmacokinetic properties of fotemustine, particularly good penetration through blood-brain barrier, open the possibility for use of this drug in treatment of primary and metastatic brain tumors. This assumption is supported with results of clinical trials, in which fotemustine was effective in the treatment of malignant gliomas, and melanomas with brain metastases. Oncological Department of Military Institute of Medicine was the first in Poland to use fotemustine to a large extent in the treatment of metastatic malignant melanoma. In the period between June 2002 and end of September 2003 a total number of 21 patients underwent treatment with fotemustine. Sixteen patients from this group were evaluated. This number included 12 patients with metastatic cutaneous melanoma and 4 with ocular melanoma. Half of the patients were treated with fotemustine alone (100 mg/m<sup>2</sup> on day 1, 8 and 15, five-week rest period, then 100 mg/m<sup>2</sup> every 21 days) and the rest received chemotherapy schedule which consisted of fotemustine 100 mg/m<sup>2</sup> on day 1, DTIC 250 mg/m<sup>2</sup> on days 2-5, and IFN-alpha-2B 3 mln u./m<sup>2</sup> in three subcutaneous injections per week. All six patients with brain metastases received whole brain irradiation prior to the beginning of chemotherapy. Both chemotherapy schedules were well tolerated, with the predominant hematological toxicity, with grade III-IV thrombocytopenia in 37.5% and grade III-IV neutropenia in 43% of patients. Non-hematological toxicity consisted of nausea, and transient elevation of blood transaminases. There were no*

mie 13 mężczyzn i 3 kobiety. Średni wiek pacjentów wynosił 51 lat (zakres od 33 do 68 lat). Wszyscy chorzy mieli potwierdzonego histologicznie czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego, większość z zajęciem kilku układów i narządów. Najczęściej stwierdzano przerzuty do płuc oraz wątroby (u 7 chorych), ośrodkowego układu nerwowego (6 pacjentów), skóry (3 chorych). Ponadto 7 osób miało zajęte regionalne węzły chłonne (w okolicy zmiany pierwotnej), często w postaci masywnych pakietów. Pojedynczą lokalizację ognisk przerzutowych stwierdzono jedynie u 3 pacjentów, 7 miało zajęte 2 narządy lub układy, u 3 stwierdzono 3, a u pozostałych 2 – 4 niezależne lokalizacje choroby.

Tylko 5 chorych nie było wcześniej leczonych systemowo. Pozostali otrzymali wcześniej od 1 do 3 rzutów leczenia systemowego, w tym od 1 do 2 rzutów chemioterapii. We wcześniejszym leczeniu stosowano najczęściej immunoterapię (w tym interferon alfa u 5 chorych, autologiczną szczepionkę z komórek nowotworowych u 1 chorego), chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią (schemat CVD z interferonem i interleukiną II u 4 chorych, CDDP, DTIC oraz interferon u 1 pacjenta) lub samą chemioterapię (schemat CVD u 2 pacjentów, dakarbazyna w monoterapii u 2 chorych).

Wcześniejszą paliatywną radioterapię na ogniska przerzutowe w mózgowiu, lub na pakiety przerzutowych węzłów chłonnych otrzymywało 9 pacjentów.

W późniejszej analizie wyróżniono 3 podgrupy pacjentów: z czerniakiem gałki ocznej, oraz pacjentów z czerniakiem skóry z przerzutami mózgowymi, lub bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

### Plan leczenia

W leczeniu pacjentów zastosowano 2 schematy leczenia. Ośmiu pacjentów otrzymywało fotemustynę w monoterapii, pozostali w skojarzeniu z DTIC oraz interferonem alfa [14]. Taki podział wymusiły na nas względy ekonomiczne (w przypadku stosowania fotemustyny w monoterapii, w 1. mies. leczenia koszt leku wynosi ok. 4 800 zł, w przypadku schematu z DTIC i interferonem częstotliwość dawek fotemustyny jest mniejsza, a koszt 1 mies. terapii znacznie niższy). W związku z tym fotemustynę w monoterapii stosowano przede wszystkim u pacjentów

z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, oraz u tych, którzy otrzymywali dakarbazynę w czasie wcześniejszego leczenia. W przypadku wszystkich 6 pacjentów z potwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, rozpoczęcie chemioterapii było poprzedzone paliatywnym napromienianiem mózgowia (5 frakcji po 400 cGy, u 1 chorego zastosowano radioterapię stereotaktyczną).

### Monoterapia

Monoterapia fotemustyną składała się z dwóch faz – indukcji i leczenia podtrzymującego. W fazie indukcji pacjenci otrzymywali 100 mg fotemustyny na m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1., 8. i 15. dniu cyklu. Następnie robiono 5-tygodniową przerwę w leczeniu. W 7. tyg., po wykonaniu kontrolnych badań obrazowych, pacjenci u których nie wystąpiła w tym czasie progresja choroby, rozpoczynali leczenie podtrzymujące: 100 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni. Leczenie prowadzono aż do momentu stwierdzenia progresji, lub wystąpienia takich działań niepożądanych, które uniemożliwiałyby kontynuowanie chemioterapii.

### Leczenie skojarzone

W drugim stosowanym przez nas schemacie fotemustynę skojarzono z dakarbazyną (DTIC) oraz interferonem alfa (tabela). Był to schemat zastosowany wcześniej przez Comellę i wsp. [21]. W tym przypadku nie było fazy indukcji i leczenia podtrzymującego, a pacjenci otrzymywali chemioterapię w odstępach 21-dniowych, aż do stwierdzenia progresji, lub złej tolerancji leczenia. Pacjenci otrzymywali 100 mg/m<sup>2</sup> fotemustyny w dniu 1., a następnie DTIC w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2.-5. Jednocześnie stosowano interferon alfa w dawce 3 mln jednostek na m<sup>2</sup> w 3 iniekcjach podskórnych tygodniowo (poniedziałki, środy i piątki).

### Kryteria odpowiedzi na leczenie i oceny przeżycia

W ocenie wyników skoncentrowano się przede wszystkim na analizie tolerancji i działań niepożądanych obu schematów chemioterapii. Przeanalizowano takie parametry, jak toksyczność hematologiczna i narządowa (na podstawie wyników badań laboratoryjnych oraz objawów klinicznych), oraz nudności i wymioty w czasie podawania leku. Stopień nasilenia działań niepo-



other adverse events exceeding WHO grade II toxicity. The objective response rate was 12.5% (two patients) and another three patients had prolonged disease stabilization (over 24 weeks). The mean survival time (OS) was  $26 \pm 8$  weeks, and the mean progression-free survival (PFS) was  $20 \pm 7$  weeks. In the subgroup of patients with metastases to the brain OS ( $29.86 \pm 16.48$  w.) and PFS ( $26.57 \pm 14.38$ ) were longer than in the group with no brain metastases ( $26.98 \pm 10.7$  w. and  $17.37 \pm 8.46$  weeks, respectively). This difference was however of no statistical significance. Our preliminary experience corresponds to the published data, indicating that fotemustine is a well tolerated and active agent in chemotherapy of advanced malignant melanoma, particularly in patients with brain metastases.

**Key words:** chemotherapy, fotemustine, cutaneous melanoma, ocular melanoma.

**Tab. Schemat skojarzony: fotemustyna + DTIC + INF-alfa (Camella i wsp.)**

Lek	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	Dzień 5.
Fotemustyna	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.				
DTIC		250 mg/m <sup>2</sup> i.v.	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.
IFN-alfa	3 mln j. s.c./m <sup>2</sup> w każdy poniedziałek, środę i piątek				

żądanych był oceniany zgodnie z zaleceniami WHO.

Ze względu na małą liczebność i niejednorodność przeanalizowanej grupy pacjentów, analizę odpowiedzi i czasów przeżycia potraktowano jako drugorzędny cel tej pracy. Odpowiedzi na leczenie oceniano również na podstawie kryteriów WHO (klasyczne definicje CR, PR, SD i PD), wprowadzając dodatkowy parametr, pod postacią stabilizacji choroby utrzymującej się powyżej 24 tyg. ( $SD_{24}$ ). Czas wolny od progresji (*progression free survival* – PFS) zdefiniowany był dla każdego chorego jako czas od podania pierwszej dawki fotemustyny, do momentu stwierdzenia progresji klinicznej lub w badaniach obrazowych, albo – w przypadku pacjentów, u których nie doszło do progresji – jako czas do ostatniej oceny pod kątem progresji. Czas przeżycia (*overall survival* – OS) liczony był od momentu podania pierwszej dawki fotemustyny do zgonu, lub ostatniej potwierdzonej obserwacji (u pacjentów, którzy zmarli poza Kliniką). Analizowane parametry scharakteryzowane zostały przy użyciu mediany, oraz średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego, przy przedziale ufności 95 proc. ( $CI_{95\% \text{ proc.}}$ , wartość współczynnika alfa 0,05).

## WYNIKI

### Toksyczność leczenia i tolerancja

Pacjenci otrzymali od 2 do 12 kursów chemioterapii (średnio 5), średnia dawka fotemustyny na 1 kurs wynosiła 99 mg/m<sup>2</sup>, natomiast średnia sumaryczna dawka u jednego pacjenta wyniosła 495 mg/m<sup>2</sup>. Leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane, poza supresją szpiku kostnego nie zaobserwowano żadnych poważniejszych działań niepożądanych. Nie stwierdzono też żadnych zgonów związanych z leczeniem.

### Toksyczność hematologiczna

U 9 chorych stwierdzono toksyczność hematologiczną w III lub IV stopniu nasilenia wg WHO. Przeważa-

ła neutropenia – spadki poziomu granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $0,5 \times 10^6/\text{mm}^3$  stwierdzono u 7 pacjentów, jednak we wszystkich przypadkach neutropenia na tym poziomie utrzymywała się przez okres krótszy od 7 dni i szybko ustępowała po podaniu G-CSF. Pacjenci ci wymagali jednakże stosowania G-CSF również w trakcie dalszego leczenia. U jednego chorego stwierdzono epizod gorączki neutropenicznej.

Trombocytopenię w III i IV stopniu nasilenia wg WHO (spadek poziomu płytek krwi poniżej 50 tys.) stwierdzono u 6 chorych (w tym trombocytopenię IV stopnia u 3 pacjentów). Ponadto u dalszych 4 chorych stwierdzono małopłytkowość w I lub II stopniu nasilenia. Żaden z pacjentów nie miał bezwzględnych wskazań do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych, nie wykonywano więc tego typu transfuzji.

Niedokrwistość w trakcie leczenia rozwinęła się u 9 chorych, przy czym w 8 przypadkach była to umiarkowana niedokrwistość w I lub II stopniu wg WHO. Tylko 1 pacjent wymagał przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

U 4 chorych toksyczność hematologiczna stała się przyczyną opóźnienia kolejnego kursu leczenia lub redukcji dawek fotemustyny. Najczęściej obserwowano u nich przewlekającą się małopłytkowość o niewielkim stopniu nasilenia (I–II stopień wg WHO). U 3 pacjentów trzeba było z tego powodu zakończyć leczenie – stało się to odpowiednio po 5. (u 2 chorych) i 6. (u 1) podaniu fotemustyny.

Oddzielnie oceniono toksyczność hematologiczną w grupie pacjentów, którzy otrzymywali fotemustynę w monoterapii oraz u tych, którzy otrzymywali schemat z DTIC i interferonem. W przypadku monoterapii toksyczność hematologiczna w IV stopniu wg WHO wystąpiła u połowy chorych (4/8), przy czym największe natężenie objawów obserwowano zazwyczaj po fazie indukcji (3 dawki fotemustyny w dniu 1.,

8. i 15.) z nadirem w 5.–6. tyg. leczenia. U 4 chorych stwierdzono wówczas neutropenię IV stopnia wg WHO, u 3 – małopłytkowość III–IV stopnia. Czas utrzymywania się tych objawów nie przekraczał jednak z reguły 7 dni, stwierdzono też tylko jedno poważniejsze powikłanie w postaci gorączki neutropenicznej. O ile pacjenci ci otrzymywali drugą fazę chemioterapii (leczenie podtrzymujące), była ona znacznie lepiej tolerowana. Tylko u 1 pacjenta z tej grupy trzeba było przerwać leczenie z powodu złej tolerancji.

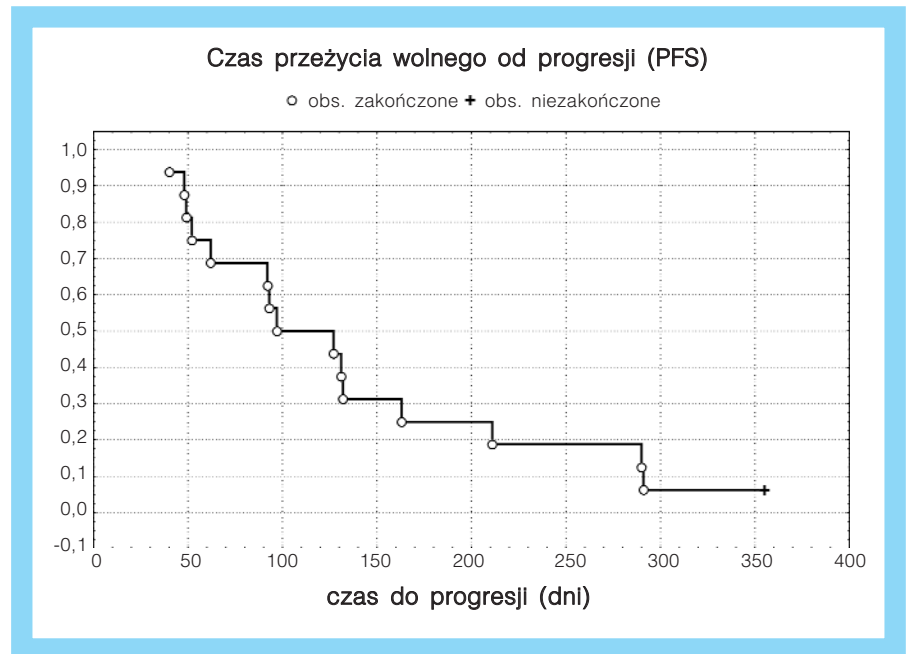
W grupie pacjentów, którzy otrzymywali schemat z dakarbazyną i interferonem stwierdzono tylko 1 epizod neutropenii w IV stopniu wg WHO, 3 dalszych miało objawy toksyczności hematologicznej w III stopniu. W przebiegu tego leczenia objawy uszkodzenia układu krwiotwórczego ujawniały się późno – z reguły po 5–6 kursach chemioterapii, przy czym głównym objawem była przewlekająca małopłytkowość w I–II stopniu nasilenia. Stała się ona powodem zakończenia leczenia u 2 pacjentów z tej grupy.

### Toksyczność niehematologiczna

Głównym działaniem niepożądanym były nudności o niewielkim stopniu nasilenia w czasie wlewu z fotemustyną. Tylko u jednego pacjenta osiągnęły one III stopień nasilenia wg WHO. Trzeba jednak dodać, że przed każdym podaniem fotemustyny wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację w postaci 8 mg ondansetronu podawanego dożylnie. Z innych działań niepożądanych odnotowano jedynie przejściowy wzrost poziomu aminotransferaz u 3 chorych, przy czym tylko u 1 ich poziom 5-krotnie przekroczył normę laboratoryjną (toksyczność w III stopniu nasilenia).

### Analiza odpowiedzi na leczenie

W całej grupie 16 pacjentów uzyskano tylko 2 obiektywne odpowiedzi – jedną częściową i jedną całkowitą remisję. Całkowitą remisję zaobserwowano u chorego z pojedynczym przerzutem do oun, który przed rozpoczęciem chemioterapii poddany był radioterapii stereotaktycznej (radiochirurgii). Dodatkowo u 3 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby utrzymującą się powyżej 24 tyg. Średni czas przeżycia chorych wynosił 26 tyg. ( $CI_{95\text{ proc.}} = \pm 8,18$  tyg.,  $SD = 16,69$ , mediana = 28,43 tyg.). Najdłuższy okres obserwacji wyniósł 13 mies. (55,3



Ryc. Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)

tyg.), w przypadku 4 pacjentów obserwacja nie jest jeszcze zakończona. Średni czas do progresji choroby (PFS) wyniósł 20 tyg. ( $CI_{95\text{ proc.}} = \pm 7,11$  tyg.,  $SD = 14,5$ , mediana = 13,86 tyg.). Najdłuższy czas trwania odpowiedzi wynosił 51 tyg., obserwacja pod kątem progresji nie jest jeszcze zakończona u 1 pacjenta.

Stwierdzono niewielką przewagę monoterapii nad schematem skojarzonym pod względem ogólnych czasów przeżycia ( $29 \pm 15$  vs  $22,55 \pm 8$  tyg.), oraz czasów do progresji ( $24 \pm 13$  vs  $17 \pm 6$  tyg.), jednak nie były to różnice statystycznie. Nie było natomiast żadnych istotnych różnic zakresie odpowiedzi – w grupie z monoterapią uzyskano 1 obiektywną odpowiedź i 2 stabilizacje choroby (dłuższe niż 24 tyg.), w grupie leczonej schematem skojarzonym – 1 odpowiedź i 1 stabilizację.

Jeśli podzielić chorych w zależności od rozpoznania, to najłabsze wyniki uzyskano w grupie 4 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej – u żadnego z nich nie stwierdzono obiektywnej odpowiedzi ani stabilizacji utrzymującej się powyżej 24 tyg. Średni czas do progresji wynosił w tej grupie 11,5 tyg., zaś średni czas przeżycia – 15,3 tyg.

Chorzy z czerniakiem skóry żyli średnio 30 tyg. ( $CI_{95\text{ proc.}} = \pm 9,3$  tyg.,  $SD = 16,5$ , mediana = 29 tyg.), zaś średni czas do progresji wyniósł 22,75 tyg. ( $CI_{95\text{ proc.}} = \pm 8,5$  tyg.,  $SD = 15$ , mediana = 18,4 tyg.). Gdy

wśród pacjentów z czerniakiem skóry wyróżniono jeszcze podgrupy chorych z przerzutami do oun na początku leczenia (6 p.), oraz bez zajęcia oun (6 p.), to zarysowała się interesująca tendencja: w pierwszej grupie średni czas do progresji był dłuższy niż u chorych bez pierwotnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego – odpowiednio  $26,6 \pm 14,4$  tyg. u chorych z przerzutami mózgowymi oraz  $18,8 \pm 8,75$  tyg. w grupie bez przerzutów. Średnie przeżycia były podobne –  $30 \pm 10$  tyg. w grupie pacjentów bez przerzutów mózgowych i  $29,9 \pm 16,6$  tyg. w grupie chorych z zajęciem oun. Niestety, ze względu na niewielką liczbę chorych w obu grupach, różnice te nie były statystycznie, a przedziały ufności dla współczynnika alfa = 0,05 dość szerokie.

### DYSKUSJA

Jak wynika z naszych doświadczeń, fotemustyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Leczenie może być w całości przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych w ośrodku chemioterapii dziennej. Działania niepożądane dotyczyły przede wszystkim układu krwiotwórczego, jednak nie stanowiły większego zagrożenia dla chorych, o ile mieli oni zapewnieni fachową opiekę i leczenie podtrzymujące. W większości przypadków chorzy nie wymagali do-

datkowych hospitalizacji z powodu działań niepożądanych.

Ponieważ grupa naszych pacjentów była dość niejednorodna, wielu miało bardzo zaawansowaną chorobę, a większość otrzymywała fotemustynę jako drugi lub trzeci rzut chemioterapii – nie oczekiwano powtórzenia wyników z cytowanych powyżej prac. Jednak średni czas przeżycia 26 tyg. oraz 20 tyg. średniego czasu do progresji choroby, to wyniki nie gorsze niż w wielu opublikowanych pracach dotyczących czerniaka.

Nieco dłuższe czasy do progresji chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z pacjentami bez przerzutów mózgowych, można wytłumaczyć tym, że chorzy ci byli mniej intensywnie przeleczeni (tylko 3/7 otrzymywało wcześniej chemioterapię, natomiast w grupie bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego wszyscy byli po 1–2 rzutach chemioterapii).

Jak wynika z cytowanych powyżej prac, fotemustyna ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry, przy czym jej profil toksykologiczny jest korzystniejszy niż w przypadku schematów wielolekowych, o podobnej skuteczności klinicznej. Szczególnie dobrze udokumentowano skuteczność leku u chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego – zwłaszcza, jeżeli leczenie chemiczne skojarzone jest z radioterapią. W porównaniu z monoterapią dakarbazyną, zastosowanie fotemustyny pozwala osiągnąć korzyść terapeutyczną w postaci dłuższego czasu przeżycia i czasu do progresji choroby. Głównym działaniem niepożądanym jest uszkodzenie układu krwiotwórczego, przy czym skutki tej toksyczności są przemijające i łatwe do opanowania w warunkach kliniki, jak też poradni przyklinicznej. Zastosowanie fotemustyny w monoterapii wiąże się z nieco wyższym ryzykiem wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego po pierwszej fazie leczenia (indukcja – 100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8. i 15.). Chemioterapia skojarzona (fotemustyna, DTIC i interferon) daje nieco mniej działań niepożądanych, jest jednocześnie łatwiejsza do wdrożenia ze względu na znacznie mniejszy koszt pierwszego miesiąca leczenia (brak fazy indukcyjnej). Jednak w świetle ostatnich doniesień z ASCO [1, 2, 3], należałoby się zastanowić nad sensem dalsze-

go stosowania interferonu alfa w tym schemacie (tabela).

## PIŚMIENNICTWO

- Atkins MB, et al. *A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2B versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated intergroup trial.* ASCO 2003; Abstract 2847.
- Del Vecchio M, Bajetta E, et al. *Multicenter phase III randomized trial of cisplatin, vindesine, and dacarbazine (CVD) versus CVD plus subcutaneous (sc) interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha-2B (IFN) in metastatic melanoma patients.* ASCO 2003; Abstract 2849.
- Keiholz U, Punt CJ, Gore M, et al. *Dacarbazine, cisplatin and IFN-A2B with or without IL-2 in advanced melanoma. Final analysis of eortc randomized phase III trial 18951.* ASCO 2003; Abstract 2848.
- Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna leków przeciwnowotworowych. Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych.* Volumed 2000; 13-73.
- Tapiero H, Yin MB, Catalin J, et al. *Cytotoxicity and DNA damaging effects of a new nitrosourea, fotemustine, diethyl I-1-(3-[2-chloroethyl]-3-nitrosoureido) ethylphosphonate-S10036.* Anticancer Res 1989; 9: 1617.
- Meulemans A, Giroux B, Hannoun P, et al. *Permeability of two nitrosoureas, carmustine and fotemustine in rat cortex.* Chemotherapy 1989; 35: 313-9.
- Meulemans A, Giroux B, Hannoun P, et al. *Comparative diffusion study of two nitrosoureas: carmustine and fotemustine in normal rat brain, human and rat brain biopsies.* Chemotherapy 1991; 37: 86-92.
- Filippeschi S, Colombo T, Bassani D, et al. *Antitumor activity of the novel nitrosourea S10036 in rodent tumors.* Anticancer Res 1988 Nov-Dec; 8 (6): 1351-4.
- Fischel JL, Formento P, Etienne MC, et al. *In vitro chemosensitivity testing of fotemustine (S 10036), a new antitumor nitrosourea.* Cancer Chemother Pharmacol 1990; 25: 337-41.
- Deloffre P, Paraire M, Bizzari JP. *Mustaphoran (fotemustine), une nouvelle nitrosouree: etudes precliniques.* Cancer Comm 1990; 4: 7-16.
- Cotto C, Berille J, Souquet PJ, et al. *A phase II trial of fotemustine and cisplatin in central nervous system metastases from non-small cell lung cancer.* Eur J Cancer 1996 Jan; 32A (1): 69-71.
- Aapro MS, van Wijk FH, van der Burg ME, et al. *Phase II study of fotemustine in patients with advanced ovarian carcinoma. A trial of the EORTC Gynecological Cancer Group.* Eur J Cancer 2003 May; 39 (8): 1141-3.
- Dumontet C, Jaubert J, Sebban C, et al. *Clinical and pharmacokinetic phase II study of fotemustine in refractory and relapsing multiple myeloma patients.* Ann Oncol 2003 Apr; 14 (4): 615-22.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. *Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases.* Cancer 1990 Nov 1; 66 (9): 1873-8.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. *Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma.* Cancer Chemother Pharmacol 1990; 25 (4): 263-6.
- A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases.* Aamdal S, et al. ASCO 2002; Abstract 1361.
- Mornex F, et al. *Brain metastases of melanoma: fotemustine compared to its own combination with whole brain radiation.* Eur J Cancer 1999; 35 (supl. 4), abstract 1505.
- Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. *A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma.* Melanoma Res 2003 Feb; 13 (1): 97-103.
- Avril MF, Bonnetterre J, Cupissol D, et al. *Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma.* Eur J Cancer 1992; 28A (11): 1807-11.
- Khayat D, Avril MF, Gerard B, et al. *Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma.* Melanoma Res 1992 Sep; 2 (3): 147-51.
- Comella P, Daponte A, Casaretti R, et al. *Fotemustine and dacarbazine plus recombinant interferon alpha 2a in the treatment of advanced melanoma.* Eur J Cancer 1997 Jul; 33 (8): 1326-9.
- Daponte A, Ascierto PA, Gravina A, et al. *Cisplatin, dacarbazine, and fotemustine plus interferon alpha in patients with advanced malignant melanoma. A multicenter phase II study of the Italian Cooperative Oncology Group.* Cancer 2000 Dec 15; 89 (12): 2630-6.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Tomasz Sarosiek**  
 Klinika Onkologii CSK WIM  
 ul. Szaserów 128  
 00-909 Warszawa  
 e-mail: tom\_sar@poczta.onet.pl